

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'2002

2
1753077



2002 № 2

* ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и Всемирной Организации Здравоохранения.



Б — без — Н

 $6X_{20}$ 

Boehringer
Ingelheim

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'2002

Научно-практический журнал

Выходит 5 раз в год

Основан в 1990 году

Бронхиальная астма

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,

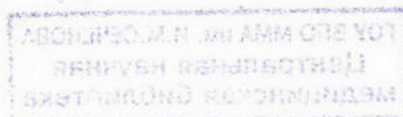
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин,

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

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

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

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



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

"BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH" (Австрия)

"AVENTIS PHARMA" (Франция, Германия, США)

"NOVARTIS PHARMA" (Швейцария)

"GLAXOSMITHKLINE" (Великобритания)

Адрес редакции:

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

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"

телефон/факс 465-48-77

E-mail: pulmo@dol.ru

<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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

Компьютерная верстка В.И.Рохлин
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 08.07.2002. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 17
Усл. кр.-отт. 19.04. Тираж 2000 (1 завод - 1-1300). Заказ 301.

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

34
С-24

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

1753077

© Пульмонология, 2002

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия и классификация бронхиолитов 6

Международные согласительные документы

- Диагностика и лечение астмы (краткое резюме) 12

Оригинальные исследования

- Кириллов М.М., Присяжнюк И.В., Шاپовалова Т.Г., Казбан О.Г., Ямчук Ю.И. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз 17
- Медведев А.В., Шмелев Е.И. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом 22
- Лещенко И.В., Лившиц А.А. Критерии отмены длительного приема системных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой 28
- Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А., Рябова О.А., Макарова С.И., Гуткина Н.И., Часовникова О.Б., Суслякова О.В., Лиханов А.В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей 31
- Ребров А.П., Кароли Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных бронхиальной астмой 38
- Овчаренко С.И., Дробизhev М.Ю., Ищенко Э.Н., Вишневская О.В., Батулин К.А., Токарева Н.А. Бронхиальная астма с явлениями гипервентиляции 44
- Смоленов И.В., Огородова Л.М., Стаханова С.А., Петровская Ю.А., Иванова Н.А., Машукова Н.Т., Липина В.Р., Смирнов Н.А., Зима Ю.Ю. Сравнительная эффективность различных режимов медикаментозной профилактики постнагрузочного бронхоспазма у детей: результаты многоцентрового рандомизированного исследования 50

Обзоры

- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии 57
- Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Прогностические исследования при бронхиальной астме 66
- Романова Л.К. Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов 2-го типа 73
- Авдеев С.Н., Черняк А.В., Айсанов З.Р. Новый метод определения ограничения воздушного потока 80
- Князевская Н.П. Место форадила (формотерола фумарата) в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких 88
- Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Латексная аллергия 93
- Распопина Н.А., Шугинин И.О., Витушко С.А., Бирюкова Н.В., Ефанов А.А. Бенакорт в лечении бронхиальной астмы у беременных 100

Лекции

- Ноников В.Е., Макарова О.В., Бурова А.А., Машков В.Е. Респираторные фторхинолоны при лечении внебольничных пневмоний 103
- Марченков Я.В. Методологические подходы к диагностике хронического кашля 107

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Chernyaev A.L., Chuchalin A.G. Pathology features and classification of bronchiolitis 6

International consensual documents on management

- Diagnosis and management of asthma (brief summary) 12

Original studies

- Kirillov M.M., Prisyazhniuk I.V., Shapovalova T.G., Kazban O.G., Yamchuk Yu.I. An impact of various medications of bronchial asthma to microcirculation and haemostasis 17
- Medvedev A.V., Shmelev E.I. Clinical features and therapy of bronchial asthma associated with gastroesophageal reflux 22
- Leshchenko I.V., Livshits A.A. Abolishment of long-term taken systemic corticosteroids in bronchial asthma patients 28
- Lyakhovich V.V., Gavalov S.M., Vavilin V.A., Ryabova O.A., Makarova S.I., Gutkina N.I., Chasovnikova O.B., Suslyakova O.V., Likhonov A.V. Gene polymorphism of xenobiotics transformation enzymes and childhood bronchial asthma peculiarities 31
- Rebrov A.P., Karoli N.A., Meshkovskaya O.V. Non-invasive investigation of peripheral vessels' function in bronchial asthma patients 38
- Ovcharenko S.I., Drobizhev M.Yu., Ishchenko E.N., Vishnevskaya O.V., Baturin K.A., Tokareva N.A. Bronchial asthma and hyperventilation 44
- Smolenov I.V., Ogorodova L.M., Stakhanova S.A., Petrovskaya Yu.A., Ivanova N.A., Mashukova N.T., Lipina V.R., Sminov N.A., Zima Yu.Yu. Comparative efficacy of different preventing medication modes in post-exercise bronchoconstriction in children: multi-center randomized study results 50

Reviews

- Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Examination of expired air condensate in pulmonology 57
- Geltser B.I., Kukol L.V. Prognosing studies in bronchial asthma 66
- Romanova L.K. Biology of alveolocytes type II isolated from the lungs and cultures *in vitro* 73
- Avdeev S.N., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. New method for detection of airflow limitation 80
- Knyazhetskaya N.P. A role of Foradil (formoterol fumarate) in therapy of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease 88
- Vasilieva O.S., Kazakova G.A., Batyn S.Z. Allergy to latex 93
- Raspopina N.A., Shuginin I.O., Vitushko S.A., Biryukova N.B., Efanov A.A. Benacort in the therapy of bronchial asthma 100

Lectures

- Nonikov V.E., Makarova O.V., Burova A.A., Mashkov V.E. Respiratory quinolones in treatment of community-acquired pneumonia 103
- Marchenkov Ya.V. Methodologic approaches to diagnostics of chronic cough 107

<i>Верткин А.Л., Намазова Л.С., Элькис И.С., Вилковийский Ф.А., Бараташвили В.Л., Верткин М.А., Кривцова Е.В., Ваганова Н.В., Устинова С.В., Мкртычян А.В., Торшхоева Т.Т. Эффективность и безопасность небулайзерной терапии у больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе</i>	<i>110</i>	<i>Vertkin A.L., Namazova L.S., Elkis I.S., Vilkovyysky F.A., Baratashvili V.L., Vertkin M.A., Krivtsova E.V., Vaganova N.V., Ustinova S.V., Mkrtychyan A.V., Torshkhoeva T.T. Efficacy and safety of outpatient nebulized therapy in elderly and senile bronchial asthma patients</i>
<i>Синопальников А.И. Левофлоксацин в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у взрослых</i>	<i>116</i>	<i>Sinopalnikov A.I. Levofloxacin in a gradual therapy of community-acquired pneumonia in adults</i>
Заметки из практики		Practical notes
<i>Письменный А.К., Федорин И.М., Мурышкин Е.В. Пневмоторакс при иглорефлексотерапии бронхиальной астмы</i>	<i>120</i>	<i>Pismenny A.K., Fedorin I.M., Muryshkin E.V. Pneumothorax after acupuncture therapy of bronchial asthma</i>
Юбилейные даты		Anniversaries
<i>"Золотой Гиппократ" — российскому ученому</i>	<i>121</i>	<i>The "Golden Hippocrate" award is given to a Russian scientist</i>
<i>Айвар Карлович Стрелис (к 60-летию со дня рождения)</i>	<i>122</i>	<i>A.K.Strelis (to the 60th anniversary)</i>
Хроника. Информация		Current events. Information
Некролог		Obituary
<i>Памяти профессора Ивана Павловича Замотаева</i>	<i>127</i>	<i>By the memory of professor I.P.Zamotaev</i>

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 Мать 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

Второй номер журнала "Пульмонология" посвящен преимущественно бронхиальной астме. В последнее время накоплен большой экспериментальный и клинический материал, что привело к необходимости пересмотреть некоторые подходы и международные рекомендации, связанные с лечением больных бронхиальной астмой. Поэтому одна из центральных работ, представленных в этом номере, посвящена диагностике и лечению астмы в свете последних международных рекомендаций. При бронхиальной астме возникают серьезнейшие проблемы, связанные с существенными морфологическими изменениями, определяемыми как ремоделирование различных тканей. Процесс ремоделирования требует пересмотра тактики ведения таких больных, однако до настоящего времени эта область остается малоизученной. Все больше внимания уделяется генетическим факторам и генетической предрасположенности к развитию тяжелой астмы. Приятно отметить, что эти работы все шире и с большей эффективностью стали проводиться в России. Необходимо принимать во внимание, что формирование заболевания может быть обусловлено такими синдромами, как гипервентиляционный синдром и гастроэзофагальный рефлюкс. Впервые в данном выпуске журнала представлены статьи, посвященные исследованию гастроэзофагального рефлюкса и гипервентиляционного синдрома.

Хотел бы привлечь внимание к проблеме, связанной с развитием новых методов диагностики. В одном из представленных обзоров освещены оригинальные методики исследования конденсата выдыхаемого воздуха. Получены интересные результаты определения pH выдыхаемого воздуха, который меняется при различных легочных заболеваниях. Сообщается о диагностической значимости содержания нитритов и нитратов, оксида азота, монооксида углерода и целого ряда других молекул, измеряемого в конденсате выдыхаемого воздуха. Малоизученная проблема — латексная аллергия. В этом номере группа авторов представила исследования, посвященные изучению распространенности латексной аллергии как среди медицинских работников, так и среди промышленных рабочих.

Важной проблемой современной медицины остается правильное ведение беременности у пациенток, страдающих аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой, поэтому приветствуются исследования, посвященные применению ингаляционных кортикостероидов у беременных.

Впервые в отечественной литературе делается попытка анализа состояния проблемы бронхиолита. В последующем эта тема будет дополняться, в связи с многообразием форм бронхиолитов будут приводиться отдельные клинические примеры.

Итак, данный выпуск журнала посвящен такой актуальной проблеме, как бронхиальная астма, современным аспектам ее диагностики, лечения и определения прогноза.

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

© ЧЕРНЯЕВ А.Л., ЧУЧАЛИН А.Г., 2002

УДК 616.235-002-91

А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИОЛИТОВ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

В последние годы в научных и клинических исследованиях большое внимание уделяется обструктивным заболеваниям легких. Среди всех видов обструктивной патологии особый интерес представляют поражения мышечных бронхов, получивших название бронхиолитов. Гистологически описаны несколько форм бронхиолитов, такие как облитерирующий бронхиолит, бронхиолит при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких и некоторые другие новые формы [11,13]. В связи с внедрением в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и новых функциональных методов исследования произошли изменения в классификации бронхиолитов [8,15,25,32]. Тем не менее, несмотря на разнообразие гистологических форм, в большинстве публикаций встречаются описания лишь двух вариантов бронхиолита — облитерирующий бронхиолит и облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией [1,6,8,14]. Однако в XXI веке следует говорить о более широком понятии бронхиолитов, так как стало ясно, что они не ограничиваются лишь этими двумя формами [25]. С другой стороны, в клинической пульмонологии описанные процессы объединяются под одним понятием "бронхиолит", т.е. болезнь мелких бронхов. При этом остается нерешенным вопрос, является ли бронхиолит самостоятельной нозологической формой или это синдромное понятие.

Настоящая публикация представляет собой обзор современных данных о классификации и патологической анатомии бронхиолитов.

Клинические проявления бронхиолитов

Диагноз базируется на анамнезе, клинической картине, функции внешнего дыхания, анализе газового состава артериальной крови, также анализируется цитограмма БАС для исключения другой патологии, а наиболее надежным методом диагностики является гистологическое исследование ткани легких (предпочтительно проводить открытую биопсию легкого) [1,18].

В клинике бронхиолита преобладает прогрессирующая одышка. Сначала одышка развивается только при физической нагрузке, а в последующем она быстро прогрессирует. Второй основной симптом при этой патологии — продуктивный кашель. На ранних этапах болезни могут также отмечаться сухие свистящие хрипы в нижних отделах, затем появляется "писк" на вдохе. Клиническая картина часто носит "застывший" характер. Иногда болезнь развивается как бы скачкообразно — периоды ухудшения состояния чередуются со стабилизацией симптомов. На поздних стадиях заболевания больные превращаются в "синих пыхтельщиков" [10].

Рентгенологически легкие могут выглядеть неизменными, иногда видна гипервоздушность, может встречаться слабовыраженная очагово-сетчатая диссеминация. Изменения при рентгенологическом исследовании обнаруживаются в легких в 50% наблюдений [35].

КТВР позволяет выявить изменения в легких в 90% наблюдений. При развитии перибронхиального воспаления и склероза, эндобронхиального разрастания грануляционной ткани стенки бронхиол утолщаются и могут быть видны при КТВР-исследовании. К прямым признакам бронхиолита относят или мелкие разветвленные затемнения, или центролобулярные узелки. Однако такие признаки можно обнаружить лишь в 10–20% наблюдений [22]. Наиболее часто встречаются не прямые признаки — наличие бронхоэктазов и мозаичное снижение прозрачности на выдохе (Stern, 1995), при этом неизменные регионы более плотные, а пораженные участки более прозрачные. Иногда есть признаки "псевдоматового стекла", отсутствует уменьшение легочных объемов во время выдоха. При бронхиолитах отсутствуют признаки дезорганизации и деструкции ткани легких, буллезная эмфизема, при пробах с бронходилататорами "воздушная ловушка" не исчезает.

При исследовании функции внешнего дыхания обнаруживают обструктивный тип нарушений: уплощение кривой поток–объем, снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных

объемов. Обструкция носит необратимый характер. При посттрансплантационном бронхиолите иногда имеют место умеренные признаки рестрикции, связанные с послеоперационными изменениями грудной клетки. При анализе газового состава крови выявляют гипоксемию и гипокапнию.

В литературе приводят противоречивые данные о содержании оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Так, *S.Lok и соавт.* [19] не обнаружили изменений в концентрации NO при бронхиолите, тогда как *G.M.Verleden и соавт.* [30] отмечали увеличение концентрации NO почти в 2,5 раза.

При лечении бронхиолита используют системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, цитостатики, ингаляционный циклоsporин, колхицин, проводят кислородотерапию; при инфекционных осложнениях применяют также антибиотики, противогрибковые препараты, иногда — ингаляционные симпатомиметики [1].

Анатомия бронхиол

Ветви бронхиального дерева, входящие в состав функциональной единицы легкого — дольки, носят название бронхиол и соответствуют бронхам 16-й и последующих генераций. Бронхиолы имеют диаметр менее 1 мм, они отличаются по строению от бронхов тем, что в их стенке отсутствуют хрящевые пластинки. Бронхиолы лежат внутри долек, лишены адвентиции, со всех сторон прикреплены к эластической ткани, что обеспечивает их растяжение по всей окружности и предотвращает спадение на вдохе. На одну дольку приходится от 3 до 7 терминальных бронхиол, общее их число в легком человека достигает около 30 000. В стенках терминальных бронхиол отсутствуют железы. Эпителиальная выстилка имеет меньшую толщину, чем в хрящевых бронхах, состоит из цилиндрических реснитчатых клеток и секреторных клеток, носящих название клеток Клара и характеризующихся высокой метаболической активностью. Под эпителием лежит тонкий слой собственной пластинки слизистой оболочки, располагающиеся под ней мышечная и соединительнотканная оболочки выполняют опорную функцию. В стенках бронхиол имеется большое число тонкостенных сосудов, образующих на уровне респираторных бронхиол капиллярную сеть с тонкими сплетениями [5,23].

Терминальные бронхиолы делятся асимметрично. Поэтому в местах деления бронхиол повышается турбулентность воздушного потока, что способствует оседанию в этих зонах инородных частиц [25]. В стенках бронхиол описано наличие фиброцитов, миоцитов, эндотелиальных клеток, перицитов, свободно лежащих макрофагов, антителопредставляющих дендритических клеток и клеток Лангерганса. Как правило, в бронхиолах в норме не обнаруживают скопления лимфоидных клеток или лимфоидных фолликулов в отличие от бронхиол млекопитающих. Нижележащие бронхиолы называются респираторными бронхиолами,

имеют единичные эпителиальные клетки, стенка их представлена лейомиоцитами и фибробластами. Респираторные бронхиолы трех порядков переходят в альвеолярные ходы, которые заканчиваются альвеолярными мешочками, куда открываются полости альвеол.

Этиология и патогенез

Известно, что респираторные вирусы, бактерии, неорганические и токсические вещества имеют тропность к реснитчатым клеткам и клеткам Клара [20,21,26]. Считают, что в этиологии бронхиолитов основная роль принадлежит вирусной инфекции. Вирусы, повреждая клетки эпителия в поздней фазе воспаления, вызывают клеточную пролиферацию и лимфоидную инфильтрацию. Для бактериальной инфекции характерно развитие экссудативного воспаления с преобладанием нейтрофилов. Высокие концентрации кислотных газов вызывают гибель (некроз) эпителиальных и спазм мышечных клеток [26]. Эндогенные токсические вещества вначале повреждают эндотелиальные клетки, вызывая интерстициальный отек за счет увеличения проницаемости сосудов стенки бронхиол, а в последующем за счет гипоксии происходит повреждение эпителия и возникает интерстициальная пневмония и бронхиолит [25].

В развитии бронхиолита большая роль принадлежит курению, особенно у молодых лиц [24]. Имеются сообщения о том, что в развитии некоторых видов бронхиолита играют роль аллергены, грибковая инфекция, туберкулез, аутоиммунные реакции (при трансплантации легких), профессиональные факторы. Более подробно этиология и отдельные варианты бронхиолитов приведены в таблице.

Классификация бронхиолитов

Среди бронхиолитов выделяют: 1) острый бронхиолит; 2) хронический бронхиолит; 3) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в сочетании с бронхиолитом; 4) другие формы бронхиолита.

В каждом из этих вариантов бронхиолита существует своя морфологическая классификация, на которой следует также остановиться более подробно.

Острый клеточный бронхиолит

Для этого типа бронхиолита характерна нейтрофильная и/или лимфоидная инфильтрация в эпителии и стенке бронхиолы, обозначаемая как пан- и мезобронхит [3,4]. В просветах бронхиол обнаруживают лейкоциты и клеточный детрит. Внутри этой группы бронхиолитов выделяют: 1) эозинофильный или астматический бронхиолит (ЭБ); 2) псевдомембранозный или некротический бронхиолит (ПМБ/НБ); 3) гранулематозный бронхиолит (ГБ).

Эозинофильный бронхиолит характеризуется наличием в просвете эозинофилов, секрета, десква-

Таблица

Этиология и гистологические формы бронхиолитов

Этиология	Гистологические формы	
	острые	хронические
Респираторные вирусы (респираторно-синтициальный, парагрипп, герпес)	ПМБ/НБ	ОБОП
Бактерии: микобактерии, лепра, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bordetella pertussis</i>	ГБ ПМБ/НБ	ОБОП ХБл-ХОБЛ
Микозы	ГБ	ОБОП
Паразитарные инфекции	—	ОБОП
Воздействие внешней среды — SO ₂ , NO ₂ , O ₃ , кислоты (в том числе кислая среда желудка)	ПМБ/НБ	ХБл-ОБОП
Лекарственные препараты: золотосодержащие другие	— —	КБ-ОБОП ОБОП
Аллергены (БА)	ОЕБ	
Коллагеновые болезни	—	ОБ-ФБ-КБ-ОБОП
Синдром Картагенера	—	ХБл ФК
Генные нарушения (Азия)	—	ДПБ
Курение	—	ХБл-ХБ+ХОБЛ-РБ- РБ-ДПЗЛ
СПИД	—	ФБ
Гемофагоцитирующий синдром	—	ОБОП

мированного эпителия, имеет место оголение базальной мембраны с инфильтрацией стенки бронхиол эозинофилами, тучными и плазматическими клетками, лимфоцитами (рис.а). Иммуногистохимически обнаруживают адгезивные молекулы VLA-4, ICAM-3 на лимфоцитах и эозинофилах [26]. В мышечной оболочке наблюдается гиперплазия или атрофия лейомиоцитов. Слизивание эпителия связывают с действием внутриклеточных адгезивных молекул VLA-1, 2, 3, 5, 6 и ICAM-1, имеющих контакт с базальными клетками [27].

Псевдомембранозный и острый некротический бронхиолит. В основе этого вида бронхиолита лежит некроз эпителия с поражением и без поражения базальной мембраны. В клеточном инфильтрате преобладают лейкоциты или лимфоциты или же их смесь (рис.б). Лимфоциты, как правило, преобладают при вирусной инфекции.

При гриппе, парагриппе, при действии вируса герпеса возникает истинный псевдомембранозный фибрин, который в сочетании с детритом покрывает по-

верхность бронхиол. Кроме того, фибрин скапливается под базальной мембраной вокруг капилляров.

ПМБ в последующем трансформируется в хронический облитерирующий бронхиолит с закрытием просветов бронхиол. Кроме того, ПМБ развивается при высоких аэрозольных концентрациях SO₂, NO₂, O₃ [9,31]. Такой же тип бронхиолита возникает при синдроме Мендельсона. При повреждении базальной мембраны бронхиол возможно развитие облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией.

Гранулематозный бронхит-бронхиолит. ГБ — развитие туберкулезных и сакроидных гранул в стенке бронхиол с захватом эпителия и формированием просвета на разных уровнях (рис.в).

Хронический бронхиолит

При хроническом бронхиолите (ХБл) преобладает лимфоплазмноклеточная инфильтрация, гиперплазия бокаловидных клеток и лейомиоцитов стенки [29]. При варианте концентрического ХБл происходит замещение лейомиоцитов фиброзной тканью, утолщение нервных стволов, фиброз (гиалиноз) базальной мембраны. При сочетании с бронхиолактазами могут появляться эозинофилы, однако нет специфической окраски на VLA-4 и ICAM-3.

Этиология та же, что и при всех видах острого бронхиолита, большое значение при ХБл также придается курению [7]. Иногда этиологию такого бронхиолита установить не представляется возможным, и он носит название криптогенного. Развитие ХБл происходит при синдроме Картагенера.

Хронический бронхиолит в сочетании с ХОБЛ

Понятие ХБл с ХОБЛ определяет процесс, который в клинической практике принято называть "болезнь мелких бронхов", при которой имеет место прогрессирующая обструкция на уровне мышечных бронхов [2]. По нашему мнению, бронхиолит является основой ХОБЛ, поэтому не следует говорить о сочетании хронического бронхиолита и ХОБЛ. Морфологические при ХОБЛ, помимо бронхиолита, часто выявляют бронхиолоэктазы и центролобулярную эмфизему.

Специфические бронхиолиты

В этиологии таких бронхиолитов играют роль инфекционные и неинфекционные факторы.

Выделяют: 1) облитерирующий бронхиолит (ОБ); 2) облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП); 3) констриктивный бронхиолит (КБ); 4) рестриктивный бронхиолит (РБ); 5) РБ в сочетании с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких (РБ-ДПЗЛ); 6) фолликулярный бронхиолит (ФБ); 7) диффузный панбронхиолит (ДПБ).

Некоторые авторы включают в эту классификацию и гистиоцитоз Х. Однако общеизвестно, что при гистиоцитозе Х происходит повреждение преимущественно

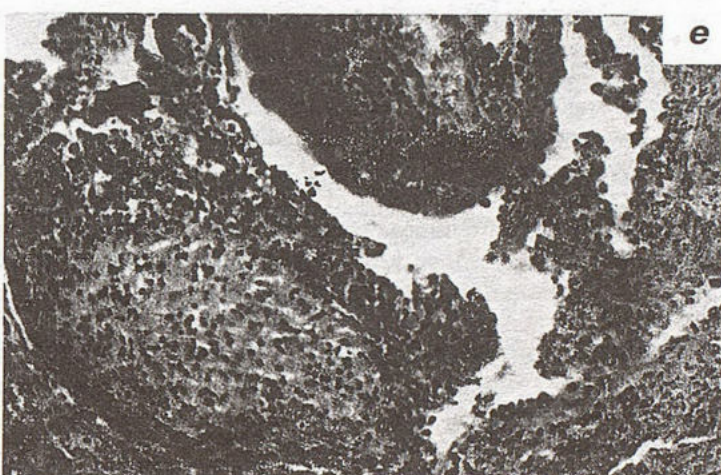
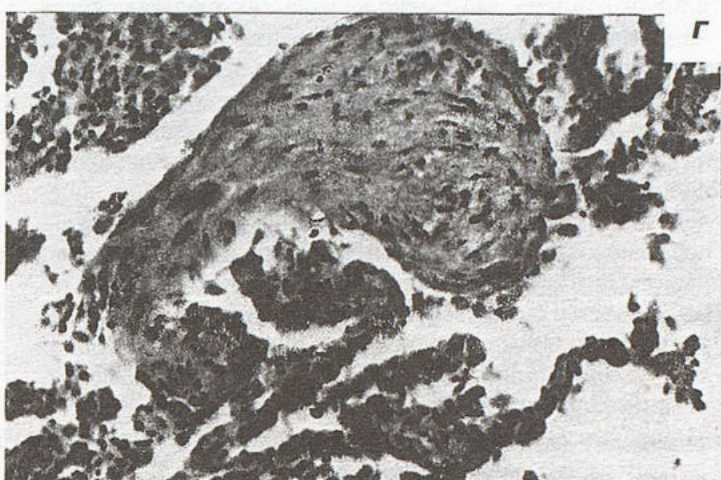
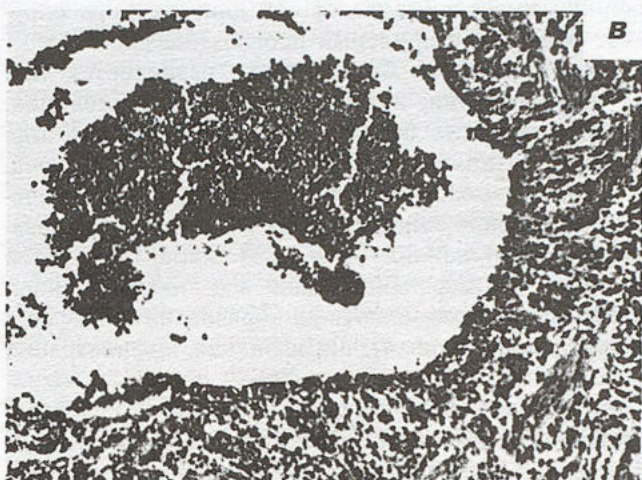
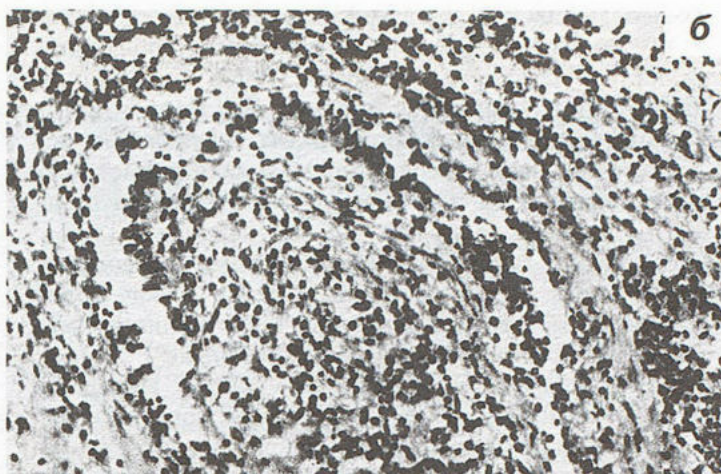
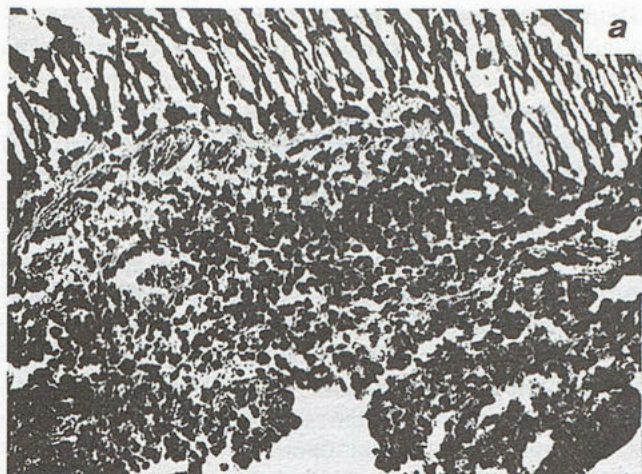


Рис. Варианты бронхиолитов. Окраска гематоксилином и эозином.

а — острый эозинофильный бронхиолит при астматическом статусе: десквамация эпителия, утолщение базальной мембраны, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. $\times 200$; б — острый некротический бронхиолит при гриппе. $\times 160$; в — фолликулярный бронхиолит. $\times 160$; г — облитерирующий (полипозный) бронхиолит с резко выраженным щелевидным сужением просвета. $\times 160$; д — респираторный бронхиолит при респираторно-синтициальной вирусной инфекции; е — гранулематозный бронхиолит при саркоидозе. $\times 160$.

альвеол, зачастую не затрагивающее бронхиол, поэтому выделять его в отдельный вариант бронхиолита, на наш взгляд, неправомерно. Наша точка зрения на этот счет совпадает с мнением *H.H.Popper* [25].

Облитерирующий бронхиолит возникает из острого, если некротический процесс захватывает всю стенку бронхиолы или имеются очаги некроза стенки, т.е. возникает из пан- или мезобронхита [3,25]. Организация таких фокальных некрозов приводит к врастанию в просвет фиброзной ткани в виде полипов (рис.з). При этом в составе таких полипов имеются макрофаги (часто "пигментированные"), лимфоциты, фибробласты и миофибробласты. Иногда в составе полипов определяется грануляционная ткань. Такие полипы, как правило, покрыты эпителием с плоскоклеточной метаплазией или с дисплазией различной степени выраженности. В тех случаях, когда причина возникновения бронхиолита неизвестна, он носит название криптогенного (идиопатического) ОБ.

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. Этиология этого вида бронхиолита приведена в таблице. С точки зрения патолога, процесс начинается с терминальных бронхиол, впоследствии переходит на респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки. Повреждение альвеол происходит в последнюю очередь, процесс никогда не начинается с межальвеолярных перегородок. Такой вариант бронхиолита характеризуется врастанием грануляционной ткани в бронхиолы и альвеолы. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.

Констриктивный бронхиолит (синоним — фиброзирующий бронхиолит [12]). Этиология КБ отражена в таблице. Начало такого бронхиолита связано миксоидной дегенерацией матрикса белков стенки бронхиолы с инфильтрацией ее эозинофилами, гистиоцитами, макрофагами и небольшим числом лимфоцитов, некрозом эпителия с последующим фиброзом подслизистого слоя, приводящим к концентрическому сужению просвета бронхиол. Наличие фиброза стенки бронхиолы без фиброза мышечного слоя отличает КБ от ОБ. *H.H.Popper* [25] описал раннюю стадию КБ с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией стенки бронхиолы.

Респираторный бронхиолит. Считается, что РБ развивается у молодых людей — курильщиков не старше 35 лет [24]. Морфологической основой РБ является врастающая в респираторные бронхиолы грануляционная ткань при отсутствии некроза эпителия и стенки (рис.д). Однако описаны отдельные дегенеративные изменения эпителия. Во врастающей в просвет грануляционной ткани накапливаются "пигментированные" альвеолярные макрофаги (от светло-оливкового до желтого цвета). В отдельных наблюдениях обнаруживают выраженную лимфоидную инфильтрацию, вплоть до образования лимфоидных фолликулов. Иногда встречаются эозинофилы, характеризующие наличие хронической аллергической сенсibilизации.

Респираторный бронхиолит в сочетании с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких. Этот вид бронхиолита также преобладает у молодых курильщиков и довольно часто сочетается с макрофагальной пневмонией. Считают, что РБ является ранней стадией РБ-ДПЗЛ. *A.G.Nicholson* (1998) сообщает, что в 1940–1960 гг. это заболевание практически не встречалось, однако в последние десятилетия частота такого бронхиолита достаточно высока. Морфологическая картина такого бронхиолита мало отличается от предыдущего варианта, но в отличие от РБ всегда имеют место признаки фиброзирующего альвеолита с преобладанием бронхиолита либо альвеолита. В лечении таких больных, как при большинстве бронхиолитов, используют системные кортикостероиды, однако полный отказ от курения вне зависимости от его длительности определяет более благоприятный прогноз болезни.

Фолликулярный бронхиолит развивается при вирусной инфекции, иммунодефицитных состояниях, при ревматических болезнях (см. таблицу). Иногда установить этиологию этого бронхиолита не представляется возможным. Для целенаправленного лечения установление этиологии ФБ у детей раннего возраста крайне важно [17]. ФБ характеризуется гиперплазией лимфоидной ткани в стенках бронхиол и хрящевых бронхов вплоть до образования лимфоидных фолликулов (рис.е). Лимфоидная инфильтрация стенок бронхиол является основной причиной развития обструкции. *J.L.Wright* [33] выделяет три степени выраженности такого бронхиолита. В некоторых наблюдениях описывают перибронхиальную пневмонию. По мнению *S.A.Yousem и соавт.* [34], ФБ может являться составной частью других бронхиолитов.

Диффузный панбронхиолит — заболевание жителей тихоокеанского региона, характеризующееся развитием иммунной реакции, связанной с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-BW-54 или другими HLA-генами, представленными в 6-й хромосоме [16,28]. Бактериальная инфекция, как правило, имеет место у всех пациентов в таком бронхиолите. При ДПБ неравномерно поражаются оба легких. Гистологически стенки бронхиол инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами/макрофагами. Бактерии, как правило, обнаруживают в цитоплазме макрофагов. Лимфоидная инфильтрация, вплоть до образования лимфоидных скоплений и фолликулов, регулярно встречается при ДПБ. Иногда в просвете бронхиол обнаруживают разрастание грануляционной ткани, напоминающее раннюю стадию развития ОБ.

Заключение

В настоящее время большое число различных форм, приведенных в классификации бронхиолитов, основаны на морфологических вариантах изменений в бронхиолах. Однако такое разграничение вариантов

в дальнейшем при усовершенствовании методов лабораторной диагностики скорее всего позволит выделять в клинике отдельные варианты заболеваний бронхиол. Схожесть этиологии многих вариантов хронического бронхита и других форм в какой-то степени затрудняет и морфологическую диагностику. По нашему мнению, в настоящее время скорее следует говорить не об отдельных вариантах бронхитов, а о преимущественном типе того или иного бронхита из-за совпадения или сочетания гистологических изменений бронхиол. Следует продолжить дискуссию о том, является ли каждый из вариантов бронхита отдельной нозологической формой заболевания или же бронхит представляет собой синдромное понятие. По нашему мнению, бронхит — это синдром, присущий многим нозологическим формам при патологии легких и внелегочных заболеваниях. Все более ясным становится тот факт, что бронхит — это во многом ятрогенная и экологически обусловленная патология, появившаяся в последние 20–30 лет ушедшего столетия. В других случаях бронхит является отражением различных иммунодефицитных состояний. В настоящее время нам представляется, что постановка диагноза бронхита должна основываться на анамнезе заболевания, клинической картине, данных микробиологического и вирусологического исследований, компьютерной томографии высокого разрешения и гистологическом исследовании, торакоскопической открытой биопсии легких. Исходя из этого, при постановке диагноза бронхита необходимо равноправное участие клиницистов, специалистов по исследованию функции внешнего дыхания, микробиологов, рентгенологов и патологоанатомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Современные представления об облитерирующем бронхите. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 462–478.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 1: 9–33.
3. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние; 1975.
4. Есипова И.К., Алексеевских Ю.Г. Структурно-функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакций. Арх. пат. 1994; 4: 6–9.
5. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т.4: Дыхательная система. М.: Мир; 1983. 203–242.
6. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Облитерирующий бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 381–384.
7. Finkelstein R.A., Cosio M.G. Disease of the small airways in smokers: smokers' bronchiolitis. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994. 139–152.
8. Garg K., Lynch D.A., Newell J.D., King T.E.J. Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiologic features. Am. J. Roentgenol. 1994; 162: 803–808.
9. Adamson I.Y., Vincent R., Bjarnason S.G. Cell injury and interstitial inflammation in rat lung after inhalation of ozone and urban particulates. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 20: 1067–1072.
10. Burke C.M., Theodore J., Dawking K.D. et al. Post transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 1984; 86: 824–829.
11. Chung H., Wang J.S., Tseng H.H. et al. Histopathological study of Sauropsus androgynus-associated constrictive bronchiolitis obliterans: a new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. Am. J. Surg. Pathol. 1997; 21: 35–42.
12. Colby T.V. Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am. J. Clin. Pathol. 1998; 109: 101–109.
13. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans and airways obstruction associated with graft-versus-host disease. Clin. Chest Med. 1988; 9: 551–556.
14. Epler G.R., Colby T.V., McCloud T.C. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 152.
15. Fernandez-Frances J., Vazquez-Mezquita M., Alvarez-Buergo M., Ruiz-Villaescusa A. El espectro de las bronquiolitides. An. Med. Interna. 1997; 14: 89–92.
16. Iwata M., Sato A., Colby T.V. Diffuse panbronchiolitis. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994. 153–179.
17. Kinane T.B., Mansell A.L., Zwerdling R.G. et al. Follicular bronchiolitis in the pediatric population. Ibid. 409–413.
18. King T.E.Y. Bronchiolitis obliterans. Lung 1989; 167: 69–93.
19. Lok S.S., Adishes A., Pickering C.A. et al. Nitric oxide (NO) in lung transplant recipient with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): A0246.
20. McDonough K.A., Kress Y. Cytotoxicity for lung epithelial cells is a virulence-associated phenotype of Mycobacterium tuberculosis. Infect. and Immun. 1995; 63: 4802–4811.
21. Mistchenko A.S., Robaldo J.F., Rosman F.C. et al. Fatal adenovirus infection associated with new genome type. J. Med. Virol. 1998; 54: 233–236.
22. Muller N., Muller R. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. Radiology 1995; 196: 3–12.
23. Nai San Wang. The anatomy. In: Dail D.H., Hammar S.P., eds. Pulmonary pathology. 2nd ed. Berlin: Springer; 1994. 21–44.
24. Niewhner D., Kleinerman J., Rice D. Pathologic changes in peripheral airways of young cigarette smokers. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 755–758.
25. Popper H.H. Bronchiolitis, an update. Virchows Arch. 2000; 437: 471–481.
26. Popper H.H., Juttner F.M., Pinter H. The gastric juice aspiration syndrome (Mendelson). Aspects in pathogenesis and treatment in the pig. Ibid. 1986; 409: 105–117.
27. Popper H.H., Pailer S. VLA-4 and ICAM-3 are selectively expressed on lymphocytes in allergic lung diseases (abstract). Lab. Invest. 1996; 74: 161.
28. Sugiyama Y., Kudoh S., Maeda H. et al. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 1459–1462.
29. Thurlbeck W.M. Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97 (suppl. 2): 6–10.
30. Verleden G.M., Rochete F., Van Raemdonck D. et al. Is there a role for measuring exhaled NO in lung transplant recipients? Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): A0245.
31. Wang B., Peng Z., Zhang X. et al. Particulate matter, sulfur dioxide, and pulmonary function in never-smoking adults in Chongqing, China. Int. J. Occup. Environ. Health. 1999; 5: 14–19.
32. Webb W.R. High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. Radiol. Clin. N. Am. 1994; 32: 745–757.
33. Wright J.L., Cosio M., Wiggs B., Hodd J.C. A morphologic grading system for membranous and respiratory bronchioles. Arch. Pathol. Lab. Med. 1985; 109: 163–165.
34. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Follicular bronchitis bronchiolitis. Hum. Pathol. 1985; 16: 700–706.
35. Zompatori M., Poletti V., Rimoudi M. et al. Imaging of small airways diseases, with emphasis on high resolution computed tomography. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 242–248.

Поступила 03.12.01

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АСТМЫ (КРАТКОЕ РЕЗЮМЕ)

Институт усовершенствования клинических систем ICSI,
Респираторный управляющий комитет RSC¹, Блумингтон

Рекомендации по диагностике и лечению астмы (дата выпуска: август 1994 г., пересмотрено в июле 2001 г.) представлены в форме алгоритма из 10 компонентов с подробными пояснениями (аннотациями). Основные клинические положения и отдельные пояснения, пронумерованные в соответствии с алгоритмом, прилагаются.

Основные клинические положения

1. Динамику течения бронхиальной астмы оценивайте на основании данных анамнеза и физикального обследования, анализа триггеров астмы и аллергенов, результатов функции внешнего дыхания, заключений консультантов и/или результатов аллергологического обследования.

2. Регулярно оценивайте степень контроля над астмой.

3. Следите, чтобы лечение соответствовало тяжести астмы и время от времени пересматривайте его в зависимости от происшедших в состоянии больного изменений.

4. Старайтесь достичь эффективного контроля над хронической персистирующей астмой, используя противовоспалительные лекарственные препараты.

5. Проводите обучение взрослых больных астмой и родителей детей, больных астмой. Обучение должно включать основные сведения об астме, технике ингаляций, написании плана действий больного (астма-плана), а также мониторинговании пиковой скорости выдоха в домашних условиях, мероприятиях по контролю над окружающей больного средой; особое внимание должно уделяться необходимости регулярных контрольных визитов к врачу.

1. Диагностика астмы

Диагностика астмы основана на сборе анамнеза, физикальном обследовании, исследовании функции внешнего дыхания и результатах лабораторных исследований.

А. Триггеры астмы:

1. Вирусные респираторные инфекции,

2. Аллергены внешней среды,

3. Физическая нагрузка, смена температуры и влажности,

4. Производственные и бытовые аллергены и раздражители,

5. Раздражители внешней среды (парфюмерия, табачный дым, дым от дровяных печей),

6. Лекарства (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, бета-блокаторы) и пища (сульфиты).

В. Другие анамнестические данные:

1. Госпитализации и обращения за экстренной помощью,

2. Использование лекарств (особенно оральных стероидов),

3. Функция внешнего дыхания, вариабельность пиковой скорости выдоха,

4. Сопутствующие состояния, например, риниты, синуситы, гастроэзофагеальный рефлюкс.

С. Лабораторные данные:

1. Тщательная спирометрия рекомендуется каждому пациенту не моложе 5 лет в период постановки диагноза,

2. Дополнительные исследования, назначаемые в особых случаях:

- аллергологическое обследование (кожные аллергологические тесты, исследование специфических IgE-антител *in vitro*),

- рентгенография органов грудной клетки для исключения другой бронхолегочной патологии,

- бронхопровокационные тесты при нормальных (или почти нормальных) результатах спирометрии,

- рентгенография или компьютерная томография придаточных пазух носа,

- оценка гастроэзофагеального рефлюкса,

- полный анализ крови с подсчетом эозинофилов, определением общего IgE, исследование мокроты.

Спирометрия имеет смысл у детей не моложе 5 лет. Однако некоторые дети не могут выполнить маневр в силу особенностей развития. Измерение спирометрических параметров (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированная жизненная

¹ Для получения копий обращаться по адресу: ICSI, 8009 34th Avenue South 1200, Bloomington, MN 55425; тел. (952) 814-7060; факс (952) 858-9675.

емкость легких (ФЖЕЛ) и соотношение объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) до или после ингаляции короткодействующих бронходилататоров должно назначаться пациентам с предположительным диагнозом бронхиальной астмы. Обструкция дыхательных путей проявляется уменьшением ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с должными величинами. Значительная обратимость проявляется увеличением ОФВ₁ на 12% и более либо на 200 мл и более после ингаляции короткодействующего бронходилататора.

2. Острый приступ астмы

Симптомы острого приступа астмы включают прогрессирующее нарастание одышки, кашля, хрипов или чувства сдавления в грудной клетке. Острый приступ астмы характеризуется снижением экспираторного потока, что может быть подтверждено и выражено количественно измерением легочной функции (спирометрия или пикфлоуметрия).

Обратите внимание, что данный алгоритм предназначен для лечения амбулаторных пациентов. Пациенты в критическом состоянии не рассматриваются данным руководством.

Показания для экстренной помощи:

- ПСВ менее 50% от должных величин,
- ухудшение эффекта от бета-агонистов,
- выраженные хрипы или кашель,
- выраженное беспокойство пациента, обусловленное одышкой,
- выраженная одышка, потливость или цианоз,
- быстрое ухудшение состояния в течение нескольких часов,
- выраженное участие крыльев носа в дыхании.

3. Ведение больных с острым приступом астмы

Пациенты с тяжелым обострением астмы должны получать активное обследование и лечение для уменьшения симптомов в короткие сроки, предотвращения рецидива и дальнейшего наблюдения. Необходимо обратить внимание на следующие особенности.

Анамнез: тяжесть симптомов, ограничения активности, нарушения сна, продолжительность симптомов, принимаемые в настоящее время лекарственные препараты, прием препаратов для экстренной помощи (например, недавнее использование короткодействующих β_2 -агонистов, количество курсов оральных стероидов за последний год), ознакомление с астма-планом и графиком суточных колебаний ПСВ, предыдущие госпитализации или обращения за экстренной помощью, выявление триггеров:

- инфекции верхних дыхательных путей (ВДП),
- бронхиты, пневмонии,
- контакт с аллергенами или раздражителями,
- физическая нагрузка.

Физикальное обследование: основные жизненно важные параметры, аускультация легких, ПСВ или объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), участие в дыхании дополнительных мышц, возбужденное состояние больного, цвет кожных покровов.

Лабораторные исследования. Лечение бронходилататорами не должно откладываться ради выполнения лабораторных исследований. Целесообразно проведение следующих исследований:

- насыщение кислородом (пульсоксиметрия),
- газовый состав артериальной крови,
- рентгенография органов грудной клетки,
- полный анализ крови,
- электрокардиограмма,
- электролиты,
- концентрация теофиллина в крови.

Оценка тяжести состояния больного основана на данных анамнеза и физикального обследования.

Лечение обычно начинают с ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов через небулайзер (сальбутамол, тербуталин) в дозе 2,5–5 мг каждые 20 мин, не более 3 доз.

Альтернативные препараты. Адреналин. Взрослым: 0,3–0,5 мг подкожно или внутримышечно каждые 20 мин, не более 3 доз. Детям: от 0,01 до 0,3–0,5 мг/кг подкожно каждые 20 мин, не более 3 доз. **Тербуталин.** Взрослым: 0,25 мг подкожно каждые 20 мин, не более 3 доз. Детям: 0,01 мг/кг подкожно каждые 20 мин, не более 3 доз.

Оценка результата:

Хороший ответ: ПСВ или ОФВ₁ более 70% от должных величин, отсутствие хрипов при аускультации;

Неполный ответ: ПСВ или ОФВ₁ 50–70% от должных величин; умеренные хрипы.

Госпитализация целесообразна в следующих случаях, особенно для пациентов высокого риска:

- тяжелые внезапные обострения в анамнезе,
- интубация по поводу бронхиальной астмы в анамнезе,
- две и более госпитализации по поводу астмы в течение последнего года,
- три и более обращения за экстренной помощью по поводу астмы в течение последнего года,
- госпитализация или обращение за экстренной помощью по поводу астмы в течение последнего месяца,
- использование более 2 аэрозольных баллончиков ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов в месяц,
- применение в настоящее время системных кортикостероидов или недавняя отмена системных кортикостероидов,
- плохая переносимость обструкции дыхательных путей либо обструкция тяжелой степени,
- наличие сопутствующей патологии, такой, как сердечно-сосудистые заболевания или хроническая обструктивная болезнь легких,

- тяжелая психическая патология или психосоциальные проблемы,
- тяжелое социально-экономическое положение,
- использование запрещенных лекарственных препаратов,
- сенсибилизация к *Alternaria spp.*

Плохой ответ: ПСВ или ОФВ₁ менее 50% от должных величин, отсутствие уменьшения одышки, настоятельно рекомендуется госпитализация, продолжать ингаляции β_2 -агонистов каждые 60 мин, при отсутствии противопоказаний начать прием преднизолона перорально. Взрослым: короткий курс 40–60 мг/сут либо в один прием либо разделив на 2 дозы в течение от 3 до 10 дней. Детям: короткий курс 1–2 мг/кг/сут, максимально 60 мг/сут в течение от 3 до 10 дней.

Лечение в домашних условиях и пересмотр астма-плана

Лекарственные препараты:

- ингаляционные β_2 -агонисты каждые 2–6 ч,
- начать или увеличить противовоспалительную терапию: ингаляционные кортикостероиды, кромолин либо недокромил; рекомендуются антилейкотриеновые препараты,
- настоятельно рекомендуются системные стероиды у пациентов с острым обострением астмы. Кортикостероиды помогают снять обострение и предотвратить его рецидив,
- антибиотики обычно не используются, но могут быть назначены при наличии признаков острой бактериальной инфекции, лихорадки и гнойной мокроты.

Обучение:

- обучение либо проверка техники ингаляций, обучение пользованию небулайзером,
- информация о назначенных лекарствах,
- пересмотр астма-плана,
- мониторинг ПСВ,
- усиление контроля над триггерами астмы.

Наблюдение: все пациенты нуждаются в повторных визитах к врачу для контроля астмы, обсуждение с больным признаков обострения астмы.

Уровень доказательности этого заключения относится к классам A, D, R.

4. Оценка динамики астмы

При оценке астмы в динамике следует обращать внимание на следующее.

Анамнез:

- вынужденное ограничение привычной активности (работа, посещение школы, домашние дела),
- нарушение сна,
- частота использования короткодействующих β_2 -агонистов,
- периодическое возобновление симптомов астмы, купированных либо самостоятельно, либо с помощью врача,

- воздействие триггеров астмы (особенно ингаляционных аллергенов),
- симптомы, заставляющие заподозрить наличие сопутствующего заболевания либо другой бронхолегочной патологии,
- побочные эффекты лекарств.

Уровень доказательности этого заключения относится к классам A, C, D.

Физикальное обследование: оценка признаков, связанных с астмой, конкурентными заболеваниями, либо побочным эффектом лекарств, рост у детей, голова, глаза, уши, нос, горло, легкие, сердце, кожа.

Исследование функции внешнего дыхания.

Важно исследовать функцию внешнего дыхания в каждый контрольный визит пациента к врачу. Основные методы — спирометрия и пикфлоуметрия.

Спирометрия рекомендуется при постановке первоначального диагноза либо для его пересмотра или подтверждения в начале, либо при изменении лечения, а когда клиническое состояние и ПСВ стабилизируются — для документального подтверждения нормализации легочной функции, как минимум каждые 1–2 года для оценки стабильности легочной функции; более часто — по необходимости.

Пикфлоуметрия используется для контроля, но не для диагностики.

Оценивая болезнь в динамике, врач должен расспросить пациента, чтобы выяснить частоту, тяжесть и причины обострений. Следует заново проанализировать триггеры астмы. Всех пациентов, получающих постоянную поддерживающую терапию, следует расспросить о контактах с ингаляционными аллергенами.

Уровень доказательности этого заключения относится к классу C.

Консультации специалистов требуются взрослым больным с тяжелой персистирующей астмой, расцениваемой как среднетяжелая персистирующая астма; детям со среднетяжелой и тяжелой персистирующей астмой, расцениваемой как легкая персистирующая астма; больным с плохо контролируемой или сложной астмой, в том числе астмой с угрожающими жизни обострениями в анамнезе либо обострениями астмы, требующими более 2 курсов оральных кортикостероидов в год, либо астмой, осложненной другими медицинскими или психосоциальными состояниями; при дополнительной диагностике и обследовании, например, для постановки кожных аллергологических и бронхопровокационных тестов; аллергологическое обследование требуется пациентам с персистирующей астмой, которые подвергаются круглогодичному воздействию аллергенов в своем доме; при диагностике и лечении аллергии в случаях профессиональной и экологически обусловленной астмы, иммунотерапии; пациентам, требующим дополнительного либо активного обучения по поводу астмы.

Пошаговый подход к ведению взрослых и детей старше 5 лет, больных астмой

Степень	Долговременный контроль
Степень 1 — легкая интермиттирующая астма	Нет необходимости в ежедневном приеме лекарств
Степень 2 — легкая персистирующая астма	Ежедневный прием лекарств: ингаляционные кортикостероиды (в малых дозах) либо препараты, воздействующие на лейкотриены, теofilлин, недокромил или кромолин
Степень 3 — среднетяжелая персистирующая астма	Ежедневный прием лекарств: ингаляционные кортикостероиды (средние дозы) либо ингаляционные кортикостероиды (малые либо средние дозы) плюс ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, либо ингаляционные кортикостероиды (малые или средние дозы) плюс препараты, воздействующие на лейкотриены, теofilлины или β_2 -агонисты длительного действия
Степень 4 — тяжелая персистирующая астма	Ежедневный прием лекарств: ингаляционные кортикостероиды (средние или высокие дозы) плюс β_2 -агонисты длительного действия (предпочтительно), либо препараты, воздействующие на лейкотриены, либо теofilлин. Для неконтролируемой астмы рекомендуются пероральные кортикостероиды
Шаг вниз: пересмотр лечения каждые 1–6 мес; возможно постепенное пошаговое уменьшение объема терапии	Шаг вверх: если не удастся удержать контроль над астмой, рекомендуется сделать "шаг вверх". Прежде всего пересмотрите режим приема лекарств пациентом и контроль над внешнесредовыми факторами (устранение аллергенов и других факторов, утяжеляющих течение астмы)
Быстрое улучшение состояния: • короткодействующие бронходилататоры: ингаляционные β_2-агонисты по потребности • интенсивность лечения должна зависеть от тяжести обострения • использование короткодействующих β_2-агонистов на фоне ежедневной базисной терапии либо увеличение потребности в них означает, что необходимо усиление долговременной терапии астмы	
Обучение: шаг 1: • расскажите основные сведения об астме, обучите технике пользования ингалятором/спейсером • обсудите роль назначенных лекарств, составьте план самоконтроля • разработайте план, когда и как предпринимать неотложные меры, особенно для пациентов с тяжелыми обострениями астмы в анамнезе • обсудите меры по контролю внешней среды для исключения контактов с известными аллергенами и irritантами шаг 2: • обучите пациента самостоятельному мониторингованию состояния • если это возможно, организуйте групповое обучение • время от времени пересматривайте и обновляйте план самоконтроля шаг 3: • организуйте индивидуальное обучение и консультации	

5. Оценка тяжести астмы

Степень 1: легкая интермиттирующая астма.

- симптомы астмы не чаще 2 раз в неделю,
- отсутствие симптомов астмы и нормальная ПСВ между обострениями,
- обострения короткие (от нескольких часов до нескольких дней),
- ночные симптомы астмы не чаще 2 раз в месяц,
- ОФВ₁ или ПСВ не менее 80% от должных величин, вариабельность пиковой скорости выдоха не более 20%.

Степень 2: легкая персистирующая астма.

- симптомы астмы не реже 2 раз в неделю, но не чаще 1 раза в день,
- обострения могут влиять на активность больного,
- ночные симптомы астмы не реже 2 раз в месяц,
- ОФВ₁ или ПСВ не менее 80% от должных величин, вариабельность ПСВ 20–30%.

Степень 3: среднетяжелая персистирующая астма.

- ежедневные симптомы астмы,
- ежедневное использование ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов,
- обострения влияют на активность больного,
- обострения не реже 2 раз в неделю, могут продолжаться несколько дней,
- ночные симптомы астмы не чаще 1 раза в неделю
- ОФВ₁ или ПСВ не менее 60%, но не более 80% от должных величин,
- вариабельность пиковой скорости выдоха не менее 30%.

Степень 4: тяжелая персистирующая астма.

- постоянные симптомы астмы,
- ограничение физической активности,
- частые обострения,
- частые ночные симптомы астмы,
- ОФВ₁ или ПСВ не более 60%, вариабельность ПСВ не менее 30%.

Уровень доказательности этого раздела относится к классу R.

6. Ступенчатая терапия астмы

Цель лечения — сохранить контроль над астмой при наименьшем количестве лекарственных препаратов и, следовательно, уменьшить риск их нежелательных воздействий. Для достижения такого контроля используется ступенчатый подход (табл.1), при котором дозы и число лекарств, а также частота приема увеличиваются по мере необходимости, а когда это возможно, уменьшаются. Поскольку астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей с повторными обострениями, терапия персистирующей астмы сконцентрирована на подавлении воспаления на продолжительное время и предотвращении обострений.

Обычные дозировки для длительно- и быстродействующих лекарственных препаратов, суточные дозы

рассматриваются в табл.8, B–D оригинала данного руководства.

7. Обучение больных астмой

Обучение больных астмой необходимо для успешного лечения этого заболевания. Оно должно начинаться сразу после установления диагноза астмы и включать базовые знания об астме, технику ингаляций, написание плана самоконтроля, в том числе мониторингирование ПСВ в домашних условиях, мероприятия по контролю внешнесредовых факторов; особое внимание следует уделять регулярным контрольным визитам к врачу.

Для подробных рекомендаций по обучению больных астмой см. оригинал данного руководства. Образец плана самоконтроля больного астмой приведен в приложении А руководства. Уровень доказательности этого раздела относится к классам A, D, R, X.

8. Наблюдение

Регулярные плановые визиты к врачу необходимы для того, чтобы врач был уверен, что астма контролируется и возможно пошаговое уменьшение объема терапии. Конкретная частота визитов определяется врачом в зависимости от состояния пациента (см. табл.2).

Определения

Система градации уровней доказательности: классы исследований.

A. Первичные сообщения.

Класс A. Рандомизированное контролируемое исследование.

Класс B. Когортное исследование.

Класс C. Нерандомизированное исследование с параллельным либо историческим контролем, исследование случай–контроль (за исключением вышеуказанного), исследование чувствительности и специ-

Таблица 2
Частота контрольных визитов в зависимости от состояния пациентов

Тяжесть состояния	Частота
Легкая интермиттирующая астма	6–12 мес
Легкая персистирующая астма	6 мес
Среднетяжелая персистирующая астма	3 мес
Тяжелая персистирующая астма	от 1 до 2 мес и так часто, как это необходимо для контролирования астмы

фичности диагностического теста, описательное исследование в популяции.

Класс D. Перекрестное исследование, серии случаев, описание случая.

В. Сообщения, в которых анализируются либо констатируются несколько первичных исследований.

Класс М. Метаанализ, анализ решений, анализ экономической выгоды, исследование стоимость-эффективность.

Класс R. Обзор статей, консенсус.

Класс Х. Медицинское мнение.

Клинический(ие) алгоритм(ы). Клинический алгоритм с подробными разъяснениями предназначен для диагностики и ведения астмы.

Состав группы: James Li, MD, (Mayo Clinic) (председатель рабочей группы) (аллергология); William Schoenwetter, MD, (Park Nicollet Health Services) (аллергология); Richard Sveum, MD, (Park Nicollet Health Services) (аллергология); Michael Rethwiti, MD, (HealthPartners Medical Group) (семейная медицина); Kent duRivage, MD, (Health Partners Medical Group) (педиатрия); Keith Harmon, MD, (Park Nicollet Health Services) (пульмонология); Eunice Weslander, PA-C, (Health Partners Central Minnesota Clinics) (сертифицированный ассистент врача); Shirley Nordahl, PNP, (Allina Medical Clinic) (медицинская сестра); Suzanne Tschida, PharmD, (Health Partners Medical Group) (фармакология); Jolene Thoennes (HealthPartners Health Plan) (образовательные программы); Diane Jacobsen, MPH, (ICSI) (технический консультант); Mary Stadick, MA, (ICSI) (специалист по оборудованию).

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-085.234-07:[616.151.5+616.16]-7

М.М.Кириллов, И.В.Присяжнюк, Т.Г.Шаповалова, О.Г.Казбан, Ю.И.Ямчук

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА СИСТЕМУ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ГЕМОСТАЗ

Саратовский военно-медицинский институт;
Саратовский государственный медицинский университет

AN IMPACT OF VARIOUS MEDICATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA
TO MICROCIRCULATION AND HAEMOSTASIS

M.M.Kirillov, I.V.Prisyazhniuk, T.G.Shapovalova, O.G.Kazban, Yu.I.Yamchuk

Summary

A complex evaluation of microcirculation and haemostasis status was performed in 250 bronchial asthma patients against the background of treatment with systemic glucocorticosteroids, Theopec, and Saltos. A significant but not simple impact of the medications to these systems was noted. This fact requires further monitoring the haemoreological and haemocoagulating parameters.

Резюме

Проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и гемостаза у 250 больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при использовании различных видов медикаментозного воздействия, в том числе системных глюкокортикостероидов, теопека и сальтоса. Отмечено существенное, но неоднозначное влияние на эти системы лекарственной терапии, что требует динамического контроля за гемореологическими и гемокоагуляционными параметрами.

На протяжении последних 10-летий бронхиальная астма (БА) остается одной из важнейших проблем здравоохранения в мире. Это обусловлено неуклонным ростом распространенности заболевания, встречающегося в настоящее время у 5% населения пла-

неты. Несмотря на значительные успехи в изучении механизмов развития заболевания, в том числе связанных с нарушениями микроциркуляции (МЦ), гемореологии и гемостаза [5,15], многие вопросы остаются спорными и не решенными, не оценивают

состояние этих систем комплексно, в динамике курсовой терапии с учетом степени тяжести и стадии БА и не раскрывают их патогенетической значимости.

В целях оптимизации применения курсовых медикаментозных программ (глюкокортикоиды, метилксантины, сальтос) в лечении больных БА на основе комплексной оценки состояния системы микроциркуляции и гемостаза с учетом тяжести течения заболевания, выраженности бронхообструктивного синдрома, степени эндогенной интоксикации, гипоксемии и характера лечения обследовано 250 больных БА, находившихся на лечении в Пульмонологическом центре Саратова. Возраст пациентов составил 18–52 года, из них 47 (58,8%) мужчин и 103 (41,2%) женщины. Длительность заболевания составила в среднем 7,8 года. Больные были разделены на группы в соответствии с критериями Международного соглашения по проблемам диагностики и лечения БА [16].

1-ю группу составили 35 больных с БА легкого течения (БАЛТ), получавшие в стационаре парентеральные и пероральные бронхолитические средства; 2-ю группу — 105 больных БА среднетяжелого течения (БАСТ) с эпизодическим использованием пероральных бронходилататоров до поступления в стационар и курсовым их применением в клинике без использования системных глюкокортикостероидов (СГК). 3-я группа была представлена 50 больными БА среднетяжелого течения с непостоянным приемом СГК при систематической бронхолитической терапии до поступления в пульмонологическое отделение и с назначением лечебных доз СГК в клинике (БАСТ+СГК). 4-ю группу составили 60 пациентов с БА тяжелого течения (БАТТ) с систематическим приемом бронхолитиков и СГК до и после поступления в стационар.

В лечении больных в зависимости от тяжести заболевания использовались различные виды медикаментозного воздействия, в том числе СГК, метилксантины (МК — эуфиллин, теопек) и β_2 -агонисты. Влияние сальтоса (С) на состояние системы гемостаза изучали у 122 больных. Для проведения клинικο-медикаментозных сопоставлений были выделены: основная группа (пациенты, получавшие только С, — 13 человек, С на фоне теопека (Т) — 50 человек, комбинированную терапию — С, Т и СГК — 59 человек) и сравнительная (77 больных, получавших только Т и 51 человек, принимавших Т и СГК). Больным в течение первых 7–10 дней назначали также внутривенные инъекции эуфиллина. Подавляющее большинство пациентов обследовано трижды: в фазе обострения (при поступлении в стационар, до начала курсовой терапии), затихающего обострения (на 10–12-е сутки госпитализации, в период максимальной медикаментозной нагрузки) и начинающейся ремиссии — 18–20-е сутки (перед выпиской).

Контрольную группу составили 15 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Помимо динамического клинического наблюдения за состоянием больных, были использованы общеклинические, дополнительные (аллергологическое обследование, исследование ФВД, бронхоскопия, определение молекул средней массы — МСМ, лейкоцитарного индекса интоксикации — ЛИИ, газового состава крови и кислотно-основного состояния — КОС), а также специальные методы исследования МЦ, гемореологии и гемостаза.

Микроциркуляторный кровоток исследовали с помощью конъюнктивальной биомикроскопии с определением по методу В.С.Волкова и соавт. [13] периваскулярного (KI_1), сосудистого (KI_2), внутрисосудистого (KI_3) и общего (KI_0) индексов. Реологические свойства крови оценивались по показателям гематокрита (Ht) и вязкости при скоростях сдвига 20, 100 и 200 c^{-1} на ротационном вискозиметре методом В.Н.Захарченко и соавт. [8] с последующим подсчетом индексов деформации (ИДЭ) и агрегации эритроцитов (ИАЭ). Эффективность доставки кислорода в ткани определялась по J.F.Brun и соавт. [17]. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали по результатам манжеточной пробы по С.Ф.Борхгревинк [2], количеству тромбоцитов, их АДФ-индуцированной агрегации (J.Born [2]), а также по определению активности 3-го пластиночного фактора по S.F.Rabiner и O.Hrodek [2]. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза судили по времени свертывания нестабилизированной крови (ВСК) по R.J.Lee, P.D.White [12], силиконовому времени свертывания цельной крови (СВ) по H.Margulies, N.Barker [2] и плазмы по F.K.Beller, H.Graeff [2], каолиновому времени свертывания цельной крови и плазмы по P.Hattersley [2], индексу диапазона контактной активности (ИДКА) [17], тромбиновому времени (ТВ) по R.M.Biggs, R.G.Macfarlane [12] и протромбиновому времени (ПТВ) по A.I.Quick [12], уровню фибриногена (ФГ) по P.A.Рымберг [14], активности XIII фактора [1]. Антикоагуляционная активность крови оценивалась по уровню активности антитромбина III (АТ III) по K.Marbet, Winterstein [2], содержанию гепарина в крови методом титрования сульфатом протамина, а состояние системы фибринолиза — по определению плазминовой активности крови (АП) [11], активности активаторов плазминогена (ААП) [12] и по естественному лизису фибринового сгустка (ФА) [7,9]. Для объективизации степени нарушений рассчитывали коэффициент тромбоопасности (КТО) [10]. Для выявления ДВС-синдрома выполнялся фенантролиновый тест [6], этаноловый [12] и β -нафтоловый [2] тесты.

Микроциркуляторные, гемокоагуляционные и гемореологические расстройства в виде замедления микрокровотока при нарастании неравномерности калибра отдельных венул, гиперкоагуляционного сдвига (достоверное снижение СВ и ИДКА, $p < 0,05$) с патологически высокой вязкостью крови (в 1,25 раза превышавшей контроль) в периоде обострения

фиксируются даже у больных БАЛТ. По мере утяжеления заболевания отмечались нарастание микроциркуляторных внутрисосудистых нарушений с распространенной агрегацией форменных элементов и одновременное снижение их деформирующих способностей. Прогрессирующие расстройства гемостаза проявлялись усилением функциональной активности тромбоцитов и нарастанием прокоагулянтной активности крови с возникновением коагулопатии потребления и снижением противосвертывающего потенциала у больных БАТТ.

Показатели фибринолиза в анализируемых группах выявляли неоднозначную направленность: компенсаторное возрастание АП при БАЛТ и БАСТ сменялось снижением уровня ФА и ААП при БАТТ. Прогрессивно нарастающий уровень РФМК и положительные тесты на наличие продуктов паракоагуляции служили специфическими маркерами латентного ДВС-синдрома.

Корреляционный анализ показателей, полученных в период обострения в группе больных БАСТ, выявил положительную связь между показателями ФВД и системы гемостаза, свидетельствующую о соподчиненном ухудшении бронхальной проходимости и усугублении гемокоагуляционных расстройств. Обнаружена также существенная зависимость между активностью воспалительного процесса и гиперкоагуляционными сдвигами, а также компенсаторной активации фибринолиза в этих условиях. При изучении корреляционной зависимости между показателями системы МЦ, гемостаза, фибринолиза и гемореологическими параметрами достоверные связи установлены между СВ и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r=-0,51$) как свидетельство однонаправленности изменений тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, СВ и АТ III ($r=0,62$) как доказательство снижения антикоагулянтной активности крови при усугублении гиперкоагуляционных сдвигов, ПТВ и АП ($r=-0,46$) как подтверждение активации фибринолиза в ответ на гиперкоагуляцию, КИ₃ и вязкостью крови ($r=0,85$), доказывающей параллельное изменение вязкостных свойств крови и внутрисосудистых нарушений МЦ.

У всех больных сравнительной группы на фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая динамика разной выраженности в зависимости от степени тяжести БА. Параллельно наблюдалось снижение уровня эндогенной интоксикации и степени гипоксемии без полной нормализации показателей к дебюту ремиссии при БАТТ.

По мере стихания обострения нормализация основных микроциркуляторных, гемореологических и гемокоагуляционных показателей происходила только в группе БАЛТ. У больных БАСТ при достоверном улучшении КИ₀, вязкостных характеристик крови, существенном снижении до контрольной величины степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоци-

тов ($p<0,05$) наблюдалась лишь тенденция к уменьшению исходных гиперкоагуляционных сдвигов (нормализация ИДКА, увеличение СВ), сопровождающаяся нарастающей активацией фибринолиза (достоверно возрастающие в динамике ФА, АП и ААП более чем на 40% от исходного уровня). В группах же БАСТ СГК и особенно БАТТ к дебюту ремиссии сохранялись выраженные нарушения МЦ и гемореологии. Нарастание коагуляционного потенциала крови у этих больных сопровождалось ослаблением антикоагуляционных свойств и депрессией фибринолиза (достоверное уменьшение активности АТ III и уровня эндогенного гепарина, а также снижение ФА, АП и ААП к 3-му периоду; $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов, получавших СГК, отмечалась диссоциация направленности динамики клинико-функциональных показателей и изменений МЦ и гемостаза, подтверждающая данные литературы о гиперкоагуляционных эффектах СГК [4,5,13]. Вместе с тем у больных 2-й группы в периоде обострения показатели, характеризующие активацию фибринолиза (ФА, АП, ААП, ПДФ), достоверно превышали таковые в 3-й группе, а к началу ремиссии достоверно возрастали, несмотря на нормализацию к этому времени рН, газового состава крови, функционального состояния тромбоцитов, реологических параметров и отсутствие признаков активации свертывающей системы. Все это может свидетельствовать о возможном стимулирующем влиянии на фибринолиз Т (табл.1). При включении в комплексное лечение СКГ нарастание коагуляционного потенциала сопровождалось, помимо ослабления антикоагуляционных свойств крови (к началу ремиссии у больных 3-й группы активность АТ III оказалась достоверно меньше, чем во 2-й), четкой депрессией фибринолиза. Ингибирующее действие СГК на функциональную активность тромбоцитов подтверждалось достоверной положительной динамикой степени их АДФ-индуцированной агрегации ($p<0,05$) и имело однонаправленный характер с влиянием МК.

При включении в терапию С был отмечен более отчетливый общеклинический результат у больных БАЛТ и БАСТ. Вместе с тем отмечено снижение эффективности С по мере утяжеления заболевания.

Отличительной особенностью основной группы явилось возникновение ранней и более выраженной диссоциации между динамикой клинико-функциональных показателей и направленностью гемокоагуляционных параметров. Так, даже в группе БАЛТ при улучшении общего состояния пациентов, нормализации показателей ФВД к периоду ремиссии не происходило полного восстановления исходно измененных параметров и сохранялись расстройства МЦ и гемореологии (внутрисосудистые нарушения, патологически высокая вязкость крови с изменением функциональных свойств эритроцитов), умеренная активация коагуляционного гемостаза (укорочение СВ, уменьшение ИДКА, $p<0,05$) и фибринолиза

Таблица 1

Показатели гемостаза и фибринолиза у больных БАСТ и БАСТ СГК на фоне курсовой медикаментозной терапии с применением МК ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=15)	Обострение		Ремиссия	
		БАСТ (n=55)	БАСТ Г (n=23)	БАСТ (n=46)	БАСТ Г (n=21)
АДФ-агр., с	46,6±2,3	61,4±3,8*	66,8±4,4*	50,1±2,6X	51,4±12,3***
ВСК, с	396,0±14	305,7±8,7*	288,9±9,8*	338,1±10,3*	290,4±6,6***
СВ, с	230,0±8,3	201,8±6,6*	193,5±6,6*	209±4,2*	201,4±4,2*
ИДКА, %	70,1±0,3	66,1±2,4	65,8±1,2*	71,4±2,1	67,3±0,9
ПТВ, с	18,0±1,1	19,1±0,7	20,3±1,8	18,7±0,8	19,7±0,7
ФГ, г/л	2,8±0,1	3,22±0,027*	3,56±10,13*	2,99±0,038	3,23±10,12
АТ III, с	18,4±1,3	15,7±4,1	16,3±0,5*	19,7±2,1	14,1±0,1***
Св. гепар., ЕД.	8,4±0,48	5,75±0,5*	5,7±0,5*	6,1±0,6*	5,3±0,4*
ФА, %	15,6±0,3	17,8±0,8	14,2±0,7**	21,4±0,8***	13,8±1,9**
АП, мм ²	58,6±0,2	71,4±5,6*	54,6±1,5**	73,8±3,1*	51,3±1,7***
ААП, мм ²	52,1±8,6	41,4±7,1	23±6,1***	58,4±1,1***	26,2±4,7***
β-Нафтоловый тест	0	24,7	21,7	30,4	8***
Этаноловый тест	0	27,6	26,1	36,9	8,7***

Примечание. * — различие с контролем статистически достоверно ($p < 0,05$) — здесь и в табл.2; ** — различие между показателями БАСТ и БАСТ СГК достоверно ($p < 0,05$); *** — различие между периодами обострения и ремиссии достоверно ($p < 0,05$).

(возрастание в динамике ФА и АП, достоверно отличающееся от контроля и исходного уровня, $p < 0,05$).

При утяжелении заболевания отмечалось нарастание прокоагулянтной и фибринолитической активности крови при ослаблении антикоагуляционного потенциала (снижение активности АТ III, $p < 0,05$), что объяснялось как более значимым исходным гиперкоагуляционным фоном, так и большей суммарной дозировкой лекарственных средств. Противоположная направленность наблюдалась при исследовании функциональных возможностей тромбоцитов: степень их АДФ-индуцированной агрегации на фоне лечения уменьшалась, достоверно отличаясь от исходного уровня. Возрастание в динамике ПДФ (по данным β-нафтолового теста с 7,6% исходно до 21%, по данным этанолового теста с 8 до 23%) служило надежным подтверждением существования латентного ДВС-синдрома к моменту дебюта ремиссии. Монотерапия С оказывала преимущественно прокоагулянтное действие и приводила к последующей закономерной активации фибринолиза при сохранении внутрисосудистых расстройств МЦ. Исключение в дебюте ремиссии основных патогенных факторов БА, способных вызывать указанные нарушения, и достижение к этому времени максимальной концентрации препарата позволило связать сохраняющиеся и даже нарастающие нарушения гемостаза именно с лекарственным воздействием. Сравнительный анализ влияния монотерапии С и его комбинации с МК позволил выявить однонаправленность гемокоагуляционных сдвигов.

Включение в комплексную терапию СГК, несмотря на стимулирующее влияние С и Т, вызывало депрессию фибринолиза при сохранении к периоду ремиссии нарушений МЦ и гемореологии, существенной тромбоцитарной и коагуляционной активности, обусловленной также лекарственным воздействием (основные показатели были достоверно выше таковых в контроле и при БАСТ). У гормонозависимых больных БАТТ гемокоагуляционные эффекты СГК преобладали особенно четко. Это проявлялось в гиперкоагуляции с элементами коагулопатии потребления при ослаблении антикоагуляционного потенциала и угнетении фибринолитической активности крови (табл.2). У этих пациентов к дебюту ремиссии сохранялись также значительные расстройства МЦ с преимущественными изменениями в сосудистом и внутрисосудистом звеньях и гемореологические сдвиги в виде возрастающей вязкости крови.

Дополнительное назначение в тяжелых случаях антитромботической терапии (сочетание средних доз гепарина с тренталом) способствовало, помимо устранения выраженных гемокоагуляционных нарушений, существенному улучшению клинического состояния и в конечном счете качества жизни пациентов.

Выводы

1. На состояние системы гемостаза у больных БА заболевания существенное, хотя и неоднозначное, влияние оказывает лекарственная терапия. При-

Таблица 2

Показатели системы гемостаза и фибринолиза у больных БА различной степени тяжести, получавших терапию С, в период начала ремиссии ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=15)	БАЛТ (n=11)	БАСТ (n=43)	БАСТ Г (n=26)	БАТТ (n=30)
Тромб., $10^9/\text{л}$	214,0 $\pm$ 9,8	226,9 $\pm$ 3,6	231,4 $\pm$ 13,9*	224 $\pm$ 7,1*	194 $\pm$ 4,1***
3 ф. тромб., с	11,9 $\pm$ 1,79	13,7 $\pm$ 1,3	12,4 $\pm$ 1,1	16,1 $\pm$ 2,2*	16,6 $\pm$ 1,1*
АДФ агр., %	46,6 $\pm$ 2,3	47,2 $\pm$ 0,8	50,6 $\pm$ 1,9	50,8 $\pm$ 2,03	64,1 $\pm$ 2,2***
ВСК, с	396 $\pm$ 14,8	335,3 $\pm$ 18,2	312,6 $\pm$ 7,4*	249 $\pm$ 7,4***	296 $\pm$ 9,3***
СВ, с	230 $\pm$ 8,3	181,2 $\pm$ 4,8*	178,1 $\pm$ 3,6*	176,4 $\pm$ 4,9*	178 $\pm$ 7,3*
ИДКА, %	70,16 $\pm$ 0,3	64,1 $\pm$ 1,6*	63,6 $\pm$ 1,6*	64,9 $\pm$ 0,8*	64,4 $\pm$ 2,1
ПТВ, с	18,0 $\pm$ 1,1	20,3 $\pm$ 1,3	24,2 $\pm$ 1,9*	23,3 $\pm$ 1,8*	26,1 $\pm$ 2,3***
ФГ, г/л	2,81 $\pm$ 0,10	3,09 $\pm$ 0,12	3,01 $\pm$ 0,02	3,01 $\pm$ 0,078	2,85 $\pm$ 0,10
XIII фактор, с	71,63 $\pm$ 4,8	71,8 $\pm$ 1,9	66,7 $\pm$ 3,4	56,8 $\pm$ 2,3***	59,3 $\pm$ 2,2*
Св. гепар., ЕД	8,4 $\pm$ 0,48	6,9 $\pm$ 1,2	4,6 $\pm$ 0,4*	5,6 $\pm$ 0,6*	5,0 $\pm$ 0,9*
АТ III, с	18,4 $\pm$ 1,3	19,4 $\pm$ 0,95	14,0 $\pm$ 1,0***	13,8 $\pm$ 0,7*	14,3 $\pm$ 0,6*
ФА, %	15,6 $\pm$ 0,3	19,6 $\pm$ 1,3*	21,6 $\pm$ 1,1*	13,2 $\pm$ 0,6***	13,0 $\pm$ 0,9*
АП, мм ²	58,5 $\pm$ 0,2	72,1 $\pm$ 1,6*	93,3 $\pm$ 6,2***	52,6 $\pm$ 1,3***	43,6 $\pm$ 2,7***
ААП, мм ²	52,1 $\pm$ 8,6	59,9 $\pm$ 2,4	71,8 $\pm$ 5,3***	24,8 $\pm$ 2,4***	28,5 $\pm$ 2,3*

Примечание. ** — различие с предыдущей группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

менение теопека способствует активации фибринолиза, сальтоса — одновременной активации коагуляционного и фибринолитического звеньев. Системные глюкокортикостероиды, оказывая существенное прокоагулянтное действие, снижают литическую способность крови, что приводит в целом к усугублению ДВС-синдрома.

- Суммарное действие на гемостаз комбинации теопека+сальтоса+системных глюкокортикостероидов приводит к взаимному потенцированию прокоагулянтных свойств каждого препарата и ингибированию фибринолитической активности за счет преобладающего влияния системных стероидов.
- Особенность влияния медикаментозных программ, включающих сальтос, на систему гемостаза состоит в формировании более выраженной диссоциации неблагоприятной динамики состояния этой системы и благоприятных клинико-функциональных сдвигов в состоянии больных, происходящих к периоду ремиссии.
- Это определяет необходимость динамического контроля за гемореологическими и гемокоагуляционными параметрами, особенно у гормонозависимых больных БАТТ, получающих сальтос.
- ДВС-синдром, выявленный у больных БА, на фоне применения базисной и бронхолитической терапии требует раннего назначения антитромботических препаратов (трентал в комбинации с гепарином) с целью эффективного предотвращения микроциркуляторных и гемокоагуляционных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Балуда В.П., Жукова Н.А., Руказенкова Ж.Н. Определение активности XIII фактора ускоренным методом. Лаб. дело 1965; 7: 417.
- Лабораторные методы исследования гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольберг Е.Д. и др. Томск; 1980.
- Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. Клин. мед. 1976; 7: 115–118.
- Георгиева С.А., Клячкин Л.М. Побочное действие лекарств на свертываемость крови и фибринолиз. Саратов: СГУ; 1979.
- Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смоляницкий А.Я. Тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных стероидозависимой формой бронхиальной астмы. Клин. мед. 1991; 1: 83–85.
- Елыкомов В.А., Момот А.П. Способ определения количества РФМК в плазме крови: Метод. рекомендации. М.; 1989.
- Еремич Г.Ф., Цыпкина А.П., Лычев В.Г. В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз: Материалы IV Всесоюзной конф. Саратов; 1975; Т.2: 52–54.
- Захарченко В.П., Ларионов С.М., Безгребельная Е.С. Вискозиметр для исследования реологических характеристик крови. Лаб. дело. 1982; 11: 55–57.
- Котовицкова М.А., Кузник Б.И. Исследование естественно-го лизиса фибринового сгустка. Там же 1962; 6: 5–6.
- Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической медицине. Клин. мед. 1998; 3: 8–14.
- Меньшиков В.В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987. 171–172.
- Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина; 1993.
- Миронова Ж.А. Влияние глюкокортикоидной терапии на показатели системы гемостаза у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 1998.
- Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови. Лаб. дело 1961; 6: 6–7.

15. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.Р. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы. Пульмонология 1992; 3: 23–29.
16. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; Т.1: 424–429.

17. Brun J.F., Micalef J.P., Supparo J. et al. Maximal oxygen uptake and lactate thresholds during exercise and related to blood viscosity and erythrocyte aggregation in professional football players. Clin. Hemorheol. 1995; 15 (12): 201–212.

Поступила 06.02.01

© МЕДВЕДЕВ А.В., ШМЕЛЕВ Е.И., 2002

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]

А.В.Медведев, Е.И.Шмелев

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

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

CLINICAL FEATURES AND THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX

A.V.Medvedev, E.I.Shmelev

Summary

An importance of gastroesophageal reflux (GER) for the natural history and clinical presentation of bronchial asthma (BA) was studied. Sixty-four patients with different severity of bronchial asthma and clinical signs of GER were examined. When daily monitoring esophageal pH a frequency of GER was estimated in BA patients with indigestion. A direct correlation was found between respiratory symptoms' severity and GER. GER correction led to a relief of BA signs, faster stabilization and reduction in need of medications for BA.

Резюме

Изучено значение гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в патогенезе и клинике бронхиальной астмы (БА). Обследованы 64 больных БА разной степени тяжести с клиническими признаками ГЭР. При суточном мониторингировании pH пищевода установлена частота ГЭР при наличии диспепсических симптомов у больных БА. Установлена прямая зависимость выраженности респираторной симптоматики и ГЭР. Коррекция ГЭР вела к смягчению симптоматики БА, более быстрой ремиссии и снижению потребности в фармакотерапии БА.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) у больных бронхиальной астмой (БА) — одна из множества причин усугубления бронхиальной обструкции. ГЭР в 30–80% случаев встречается при БА и может быть инициатором приступов удушья, особенно в ночной период [5,8,9]. Бронхиальная обструкция при ГЭР усиливается в результате микроаспирации желудочного содержимого пищевода и стимуляции рецепторов *n.vagus* дистальной части пищевода [3,4,7]. Существует предположение о возникновении ГЭР как проявления побочного эффекта длительной терапии кортикостероидами и метилксантинами, традиционно применяемыми при лечении БА [1,3,6,8]. С другой стороны, наличие ночной симптоматики у больных БА предполагает интенсификацию базисной терапии заболевания. Многие вопросы взаимоотношения ГЭР и БА остаются недостаточно изученными и внедренными в практическую пульмонологию.

Целью работы явились изучение клинических и функциональных характеристик БА при наличии и

отсутствии ГЭР, оценка влияния лекарственной терапии БА на ГЭР и оценка возможностей медикаментозной коррекции ГЭР как компонента терапии БА. Обследованы 64 больных БА от 17 до 57 лет, имеющих клинические признаки ГЭР (изжога, горечь во рту, тошнота, связанные и несвязанные с приемом лекарств). Верификация диагноза БА, определение ее формы, степени тяжести осуществлялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2]. В исследование включены больные с длительностью БА более 3 лет, систематически принимавшие противоастматические средства (кортикостероиды, метилксантины) не менее 3 мес, давшие согласие на проведение исследования. В исследование не включены больные с хроническими заболеваниями органов пищеварения, имеющие сходные с ГЭР клинические симптомы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни пищевода и др.). В исследование также не включены больные с заболеванием ЛОР-органов, затрудняющие проведение суточного

мониторирования, и больные с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ менее 50%). Больные разделены на 6 групп.

1-я группа — 12 больных гормонозависимой БА средней степени тяжести в фазе обострения, средний возраст больных 56,4±1,8 года, длительность болезни 11,1 лет. На предыдущих этапах лечения у них сформировалась гормонозависимость с необходимостью постоянного приема кортикостероидов (средняя доза 15,8±1,8 мг/сут по преднизолону).

2-я группа — 11 больных БА средней степени тяжести в фазе обострения, не принимающих системные стероиды, но принимающих таблетированные метилксантины (средний возраст 53,2±1,4 года), длительность болезни 7,4 года.

3-я группа — 10 пациентов с легкой БА в фазе обострения. Длительность болезни в этой группе 3,6 года, частота обострений 2 раза в год. Эту группу составили больные более молодого возраста (средний возраст 37,5 года).

4-я группа — 11 больных среднетяжелой гормонозависимой БА (средний возраст 47,7±2,1 года) в стадии ремиссии.

5-я группа — 10 больных среднетяжелой БА в фазе ремиссии, не принимающих системные кортикостероиды (средний возраст 48,4±1,4 года).

6-я группа — 10 добровольцев без заболеваний органов пищеварения и респираторной системы (средний возраст 28,5±1,4 года), которым проводилось суточное рН-мониторирование пищевода для выявления латентного рефлюкса.

Всем больным проводили клиническое обследование с оценкой респираторных и диспепсических симптомов по 3-балльной шкале в зависимости от выраженности признака, лабораторное исследование (подсчет эозинофилов периферической крови и мокроты), ФВД по стандартной методике, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопию. Все больные БА получали базисную терапию в соответствии с тяжестью заболевания (ингаляционные и системные кортикостероиды, β₂-агонисты, метилксантины).

Выявление рефлюкса, оценку степени его тяжести проводили методом суточной рН-метрии при помощи комплекса "Гастроскан-24". При оценке степени тяжести ГЭР по данным ацидогастрометрического исследования использованы разработки *De-Mester* (1993 г.) (табл.1).

У больных с рефлюксом проводилась фармакологическая компенсация ГЭР. При тяжелом ГЭР проводилась терапия: омепразол — 20 мг 2 раза, метоклопрамид — 30 мг/сут, альмагель — 30 мл/сут; при средней степени тяжести ГЭР назначали комбинацию: циметидин — 200 мг 2 раза (или ранитидин 150 мг 2 раза) + метоклопрамид + альмагель; в случае легкого ГЭР — метоклопрамид + альмагель в среднесуточных дозах. Курс терапии — 3 нед. Повторное тестирование в объеме, соответствующем началу исследования, проведено после 3-недельного курса терапии.

Данные ацидометрического исследования представлены в табл.2.

Все показатели суточного рН-мониторирования у больных БА были выше, чем у здоровых. Наибольшее повышение показателей зарегистрировано у больных среднетяжелой БА во время обострения заболевания, наименьшее — у больных БА легкой степени тяжести. Установлены статистически значимые ($p<0,05$) различия между показателями ГЭР у больных среднетяжелой астмой при обострении (больше) и ремиссии (меньше).

В процессе исследования получены неизвестные ранее данные о ГЭР при БА, оцениваемые по показаниям "Гастроскан-24": продолжительность снижения рН менее 4,0% в вертикальном и горизонтальном положении, число рефлюксов продолжительностью более 5 мин, длительность самого продолжительного рефлюкса. У больных БА во время обострения диагностируется увеличение этих четырех показателей, более выраженное у больных гормонозависимой БА.

Продолжительность снижения рН менее 4,0% в вертикальном положении свидетельствует о степени дневного закисления нижнего отдела пищевода, так как суточный рН-мониторинг проводится в вертикаль-

Таблица 1

Степень тяжести рефлюкса по показателям 24-часовой рН-метрии

Показатель	Норма	ГЭР легкого течения	ГЭР средней степени тяжести	Выраженный ГЭР
Общее время рН<4,0, %	4,5	От 4,5 до 6,0	От 6,0 до 7,5	Выше 7,5
Время рН<4,0 (в %) в вертикальном положении	8,4	От 8,4 до 9,3	От 9,3 до 10,2	Выше 10,2
То же в горизонтальном положении, %	3,5	От 3,5 до 4,0	От 4,0 до 4,5	Выше 4,5
Общее число рефлюксов	47	От 47 до 56	От 56 до 67	Выше 67
Число рефлюксов продолжительностью более 5 мин	3,5	От 3,5 до 5	От 5 до 6,5	Выше 6,5
Самый продолжительный рефлюкс, мин	20	От 20 до 46	От 46 до 66	Выше 66

Примечание. Общее время ацидофикации дистального отдела пищевода, время рН ниже 4,0 в % к 24 и 1 ч составляет 4,5% времени суточного мониторирования.

Таблица 2

Показатели ацидометрического исследования у больных БА

Показатель	Группа больных					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Время pH менее 4,0, %	5,4±0,1	5,2±0,2	4,7±0,2	4,8±0,2	4,6±0,1	3,6±0,2
Время pH менее 4,0 в вертикальном положении, %	10,6±0,6*	9,8±0,5*	9,2±1,3	8,8±0,5	8,8±0,5	5,4±0,3
Время pH менее 4,0 в горизонтальном положении, %	5,1±0,2*	4,2±0,3	3,6±0,1	4,5±0,1	4,5±0,1	2,8±0,5
Общее число рефлюксов	50,8±2,1*	48,7±2,0*	47,6±1,4	42,4±1,2	43,6±1,5	34,5±0,2
Число рефлюксов продолжительностью более 5 мин	4,3±0,1*	3,8±0,2*	3,7±0,2	3,8±0,1	3,2±0,1	2,9±0,1
Самый продолжительный рефлюкс, мин	26,5±0,6*	23,5±0,2*	21,2±0,3	21,2±0,3	21,8±0,1	15,4±0,2

Примечание. * — показатели у больных БА в стадии обострения, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от аналогичных показателей у больных в стадии ремиссии.

ном положении тела и может подтверждать медикаментозное индуцирование рефлюкса после приема пероральных бронхолитиков в дневное время. Продолжительность ацидофикации дистального отдела пищевода в горизонтальном положении, особенно во время ночного сна, наряду с выраженной ночной респираторной симптоматикой у больных во время обострения БА может уточнять роль ГЭР в качестве триггера приступов удушья в ночной период. Увеличение про-

должительности рефлюксов более 5 мин и удлинение самого продолжительного рефлюкса свидетельствуют о гипотонии нижнего пищеводного сфинктера, снижении пищеводного клиренса и гипомоторной дискинезии пищевода. При эзофагогастроскопии у 66% больных БА выявлены: признаки хронического гастрита — у 24,1% больных, хронического дуоденита — у 15%; рефлюкс-эзофагита — у 4%, дуоденогастральный рефлюкс — у 15%.

Таблица 3

Выраженность симптомов больных БА при наличии или отсутствии ГЭР

Клинические симптомы, баллы	Наличие рефлюкса	Группа больных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Одышка	Р	2,3±0,1*	2,2±0,2*	2,0±0,3	2,1±0,2*	2,0±0,2
	Б/Р	1,75±0,2	1,6±0,1	1,7±0,3	1,6±0,1	1,6±0,1
Кашель	Р	2,2±0,1*	2,1±0,2*	2,0±0,1*	2,1±0,3*	2,0±0,2
	Б/Р	1,7±0,2	1,4±0,2	1,1±0,1	1,6±0,3	1,6±0,1
Хрипы	Р	2,2±0,1*	2,1±0,1	2,1±0,6*	2,2±0,2	2,1±0,2*
	Б/Р	1,75±0,1	1,2±0,4	1,1±0,1	1,6±0,2	1,6±0,1
Изжога	Р	2,3±0,1*	2,3±0,2*	2,0±0,3	2,1±0,2*	2,1±0,2*
	Б/Р	1,75±0,1	1,6±0,2	1,8±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1
Тошнота	Р	2,0±0,2*	2,2±0,1*	1,7±0,2	2,2±0,2*	1,75±0,2
	Б/Р	1,4±0,2	1,4±0,1	1,7±0,3	1,3±0,1	1,5±0,1
Горечь во рту	Р	2,0±0,2*	2,2±0,2*	1,7±0,3	2,2±0,2*	1,75±0,2
	Б/Р	1,5±0,2	1,4±0,2	1,7±0,3	1,4±0,1	1,4±0,1
Одышка на фоне изжоги или тошноты	Р	2,2±0,1*	2,1±0,2	2,0±0,3	2,2±0,2	2,0±0,2
	Б/Р	1,75±0,2	2,0±0,2	1,7±0,3	1,6±0,2	1,6±0,1
Изжога или тошнота после приема лекарств	Р	2,0±0,2*	2,3±0,2*	2,0±0,3	2,2±0,2	1,75±0,2
	Б/Р	1,5±0,2	1,6±0,2	1,8±0,1	1,6±0,2	1,4±0,1

Примечание. Здесь и в табл.4: Р — больные с ГЭР, Б/Р — больные без ГЭР, * — показатели, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от аналогичных без ГЭР.

Таким образом, можно констатировать не только функциональные нарушения дистального отдела пищевода, но и с учетом данных гастроскопического исследования и органические изменения нижнего отдела пищевода.

Кроме "кислого" ГЭР (рН в дистальном отделе пищевода менее 4,0) во время суточного мониторирования выявлен также "щелочной" ГЭР (рН более 7,9). "Щелочной" ГЭР чаще встречается у больных во время обострения БА: у 66% больных БА без приема системных стероидов, но принимающих метилксантины, у 25% больных гормонозависимой БА.

По данным ацидометрического исследования, частота выявления ГЭР прямо пропорциональна тяжести БА и составила у больных 1-й группы 66,7% (у 8 больных из 12), у больных 2-й группы — 54,5% (6 больных с рефлюксом, 5 без него), у больных 3-й группы — 33% (у 3 больных из 10), у больных 4-й группы — 45,5% (5 больных с ГЭР, 6 без него), в 5-й группе — 40% (у 4 больных из 10).

Особенности клинической симптоматики больных БА в связи с ГЭР представлены в табл.3.

При анализе клинических симптомов ГЭР наиболее выраженными симптомами были изжога и тошнота у больных гормонозависимой БА и у больных без приема системных стероидов, но принимающих таблетированные метилксантины. Причем отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) различие интенсивности этих признаков у больных в стадии обострения по сравнению с клиническими симптомами больных в стадии ремиссии. При анализе респираторной симптоматики у больных БА обращает на себя внимание прямо пропорциональная зависимость выраженности диспепсических и респираторных симптомов. У больных БА в стадии ремиссии и БА легкого течения интенсивность этих симптомов меньше, т.е. максимальные показатели респираторной симпто-

матики соответствуют максимальной выраженности диспепсических симптомов. Это может быть следствием рефлюкс-индуцированного бронхоспазма вследствие длительной таблетированной бронхолитической терапии. Сравнительный анализ клинических симптомов у больных с "кислым" и "щелочным" рефлюксом не выявил существенных различий выраженности респираторных и диспепсических симптомов, однако при сравнении этих показателей у больных с рефлюксом и без него отмечена большая симптоматика у больных с рефлюксом. Итак, респираторная симптоматика оказалась существенно выраженнее при наличии ГЭР, чем без последнего, и эта закономерность сохранялась и при обострении БА.

Характеристика функциональных показателей у больных с ГЭР и без него представлена в табл.4.

При анализе ФВД установлено, что при ГЭР отмечено большее нарушение основных показателей ФВД: ОФВ₁ на 10%, МСВ₇₅ на 9,7%, МСВ₅₀ на 11,3%, МСВ₂₅ на 15%, ЖЕЛ на 10,2% по сравнению с показателями ФВД больных БА без рефлюкса.

Таким образом, можно констатировать, что при ГЭР у больных БА респираторная симптоматика более выражена, что детализируется результатами функционального исследования.

При анализе эффективности лечения ГЭР у больных БА оценивали динамику клинических симптомов, функциональные (ФВД) и ацидометрические показатели в сравнении с показателями у больных, которым терапия рефлюкса не проводилась. Эту "контрольную" группу составили 9 больных БА средней степени тяжести, по различным причинам (полипрагмазия, субъективные ощущения) отказавшиеся от лечения рефлюкса. Результаты лечения представлены в табл.5.

В табл.5 проведен анализ респираторных симптомов (одышка, кашель, интенсивность хрипов) двух наиболее выраженных симптомов ГЭР (изжога и

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания у больных БА при наличии и отсутствии ГЭР

Показатели	Наличие рефлюкса	Группа больных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ЖЕЛ	Р	68,6±2,2*	69,1±2,1*	78,4±2,8*	74,4±2,6*	70,8±2,2*
	Б/Р	78,8±1,5	77,4±1,0	87,6±1,2	80,6±1,2	80,9±1,8
ОФВ ₁	Р	62,0±2,1*	64,6±2,0*	71,3±2,9*	69,2±2,5*	73,5±2,2
	Б/Р	72,0±1,4	73,6±1,2	81,2±2,1	79,1±1,6	75,1±1,9
МСВ ₇₅	Р	65,5±2,4*	66,1±2,2	69,5±2,9*	68,2±2,4*	67,5±2,2*
	Б/Р	75,2±2,1	74,5±1,5*	79,2±2,1	77,1±1,5	75,5±1,7
МСВ ₅₀	Р	43,8±2,2*	44,7±2,2*	48,8±2,9*	44,6±2,9	45,2±2,6*
	Б/Р	54,2±1,4	54,9±1,6	58,9±2,2	55,4±3,6	54,9±2,0
МСВ ₂₅	Р	25,4±2,6*	28,7±2,1*	39,8±2,6*	31,5±2,0*	37,2±2,3
	Б/Р	40,4,7±2,1	39,5±1,2	54,8±2,1	39,1±1,9	38,4±2,2

Эффективность лечения ГЭР у больных БА

Показатель	Отношение к лечению ГЭР	Группа больных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Одышка, баллы	До лечения	2,3±0,1	2,2±0,1	2,0±0,3	2,1±0,2	2,0±0,2
	После лечения	1,8±0,1*	1,7±0,1	1,7±0,3	1,7±0,1*	1,6±0,2*
	Без лечения	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,1±0,1	2,0±0,1
Кашель, баллы	До лечения	2,2±0,1	2,1±0,1	2,0±0,3	2,1±0,3	2,0±0,2
	После лечения	1,75±0,1*	1,7±0,1*	1,7±0,3	1,7±0,1	1,7±0,5*
	Без лечения	2,1±0,1	2,0±0,1	2,0	2,1±0,1	2,0±0,2
Хрипы, баллы	До лечения	2,2±0,1	2,1±0,1	2,1±0,6	2,2±0,2	2,1±0,2
	После лечения	1,7±0,1*	1,7±0,1	1,5±0,3	1,8±0,2	1,7±0,2
	Без лечения	2,0±0,1	2,1±0,1	2,0	2,0±0,2	2,0±0,1
Изжога, баллы	До лечения	2,3±0,1	2,3±0,2	2,0±0,3	2,1±0,2	2,1±0,2
	После лечения	1,8±0,1*	1,8±0,1*	1,7±0,1	1,7±0,3	1,7±0,2
	Без лечения	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,5±0,1	2,0±0,1
Тошнота, баллы	До лечения	2,1±0,2	2,2±0,1	1,7±0,1	2,0±0,1	1,7±0,2
	После лечения	1,7±0,1	1,8±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1	1,5±0,2
	Без лечения	2,0±0,1	2,1±0,1	1,6	1,6±0,1	1,6±0,1
ОФВ ₁ , %	До лечения	62,0±2,1	64,6±2,1	71,3±2,9	69,8±2,5	73,5±2,2
	После лечения	75,1±1,3*	76,7±1,4*	85,7±1,7	81,3±1,5*	82,2±2,0*
	Без лечения	63,2±2,5	64,2±2,0	71,5	68,1±2,5	70,3±2,0
МСВ ₂₅ , %	До лечения	25,4±2,6	28,7±2,1	39,8±2,6	31,5±2,0	37,2±2,3
	После лечения	38,1±1,8*	41,4±2,0*	52,4±1,0*	39,7±2,2*	39,5±2,2
	Без лечения	27,1±1,5	33,4±1,5	40,8±1,0	29,6±2,5	31,1±1,0
Время pH<4,0, %	До лечения	5,4±0,2	5,1±0,2	4,7±0,2	4,9±0,2	4,7±0,5
	После лечения	4,6±0,1*	4,5±0,1*	3,8±0,1	4,2±0,1*	4,0±0,2
	Без лечения	5,2±0,1	5,1±0,1	4,2	3,7±0,1	4,6±0,1
Общее число рефлюксов	До лечения	50,5±1,4	48,7±1,6	47,4±1,4	42,4±2,0	41,7±2,4
	После лечения	26,5±1,3*	28,1±1,3	20,3±1,2	26,8±1,2*	34,5±1,4*
	Без лечения	48,2±1,2	47,2±1,1	42,3	46,5±1,2	40,4±1,3

тошнота), показателей ФВД (ОФВ₁ и МСВ₂₅ для оценки бронхиальной проходимости и интегральных показателей ацидометрического исследования, характеризующие степень тяжести рефлюкса.

Как видно из табл.5, у больных после лечения ГЭР происходит уменьшение выраженности диспепсических и респираторных симптомов по сравнению с группой больных, которым терапия рефлюкса не проводилась, причем у больных, принимающих системные кортикостероиды и метилксантины, изменения были более значимыми.

Так, у больных гормонозависимой БА и негормонозависимой изжога уменьшилась на 22% (в контрольной группе на 8%), интенсивность тошноты у больных этих групп уменьшилась на 20–22%, в группе больных без лечения рефлюкса изменения незначительны (2%).

У больных гормонозависимой БА в стадии обострения уменьшение одышки составило 22%, кашель и

интенсивность хрипов уменьшились на 18%, в группе больных без лечения рефлюкса эти изменения не существенны.

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

Таким образом, у больных БА средней степени тяжести, получающих пероральные кортикостероиды и метилксантины, наличие клинических признаков ГЭР требует их коррекции. Уменьшение диспепсических и респираторных симптомов на фоне терапии антисекреторными и антацидными средствами у больных БА по сравнению с аналогичными показателями у больных без лечения рефлюкса, с одной стороны, подтверждает роль ГЭР в генезе бронхоконстрикции, с другой стороны, важно для оптимизации лечения БА, сочетающейся с ГЭР.

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

Прирост ОФВ₁ после лечения ГЭР был максимальным у больных БА легкой степени (14,4%).

В контрольной группе выявлено отсутствие изменений ОФВ₁. В процессе терапии происходит существенное снижение выраженности ГЭР по данным суточного рН-мониторинга. Наибольшая динамика изменений определяется у больных 1, 3, 4-й групп.

Уменьшение времени ацидофикации дистального отдела пищевода составило в 3-й группе 12,6 мин при леченом рефлюксе и 7,2 мин в группе, где терапия ГЭР не проводилась; у больных 1-й группы — 11,4 мин в основной и 2,8 мин в контрольной группе, т.е. в 4 раза меньше. Общее число рефлюксов уменьшилось в 3-й группе более чем в 2 раза, в 1-й группе — с $50,8 \pm 3,1$ до $26,5 \pm 1,3$ ($p < 0,05$); в контрольной группе практически не изменилось.

При медикаментозной коррекции ГЭР происходило снижение потребности в бронходилататорах, т.е. рефрактерность к ним уменьшалась. Так, потребность в приеме системных стероидов и метилксантинов уменьшилась у больных гормонозависимой БА в 1,5 раза, β_2 -агонистов — в 3 раза у больных основной группы и соответственно 1,1; 1,14; 1,7 раза у больных контрольной группы.

В результате терапии ГЭР у больных БА сократились сроки достижения ремиссии. У больных 1-й и 2-й групп сроки достижения ремиссии уменьшились по сравнению с предыдущим годом в 1,5 раза, у больных 3-й группы — почти в 2 раза. В контрольной группе сроки достижения ремиссии практически не изменились.

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

Выводы

1. Установлена зависимость основных респираторных симптомов бронхиальной астмы от гастроэзо-

фагеального рефлюкса: выраженность одышки (2,3 балла) и кашля существенно выше, чем при отсутствии рефлюкса — 1,7 и 1,75 балла соответственно ($p < 0,05$).

2. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой усугубляет нарушения главных показателей функции внешнего дыхания: ЖЕЛ на 10,2%, ОФВ₁ на 10%, МСВ₇₅ на 9,7%, МСВ₅₀ на 11,3%, МСВ₂₅ на 15% в сравнении с показателями ФВД у больных бронхиальной астмой без ГЭР.
3. Частота обнаружения ГЭР у больных бронхиальной астмой, принимающих пероральные кортикостероиды (66%) и метилксантины (40%), существенно выше, чем у больных БА, не получавших пероральной терапии (30%, $p < 0,05$).
4. Коррекция ГЭР у больных бронхиальной астмой позволила уменьшить потребность в приеме системных стероидов и метилксантинов в 1,5 раза, β_2 -агонистов — в 3 раза.
5. В результате терапии рефлюкса сроки достижения ремиссии бронхиальной астмы сокращаются в 1,5–2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтугамова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (17): 1102–1107.
2. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Пульмонология 1996; Прил.: 48–59.
3. Пархоменко Л.К., Радбиль О.С. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Клини. мед. 1994; 6: 4–7.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: 1997. 40–63.
5. Deschener K., Benjamin S.B. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. Am. J. Gastroenterol. 1989; 84 (1): 1–5.
6. Di Mario A., Cohen S. Dig. Dis. Sci. 1982; 27 (12): 1063–1066.
7. Sontag S.T., O'Connell D., Khandelwab S. et al. Relation between asthma and gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1990; 99 (3): 613–620.
8. Ekstrom T., Tibbling L. Esophageal acid perfusion airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. Chest 1989; 96 (5): 963.
9. The Story of oesophagitis. Janssen series on the quintessence of everyday gastroesophageal pathology. Birmingham; 1992; 1: 1–40.

Поступила 14.03.01

И.В.Лещенко, А.А.Лившиц

КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Уральская государственная медицинская академия; Уральский институт металлов, Екатеринбург

ABOLISHMENT OF LONG-TERM TAKEN SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

I.V.Leshchenko, A.A.Livshits

Summary

The regression analysis of pulmonary function parameters was performed in 90 bronchial asthma patients being observed for 3 years and taking flunisolide and salmeterol. All the patients before the present study continually received systemic corticosteroids in the average daily dose of 11.2 ± 0.5 mg for 6.8 ± 0.7 years. The index of perspective abolishing of long-term taken systemic corticosteroids against the background of long-term therapy with flunisolide and salmeterol was calculated based on the regression analysis of forced expiratory volume for 1 s (FEV_1) and its growth in bronchodilating test ($r=0.74$, $p<0.01$). The abolishment of long-term taken systemic corticosteroids on the condition of continual treatment with inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists is found to be possible in bronchial asthma patients having the index of ≤ 1.56 .

Резюме

У 90 больных тяжелой бронхиальной астмой, находившихся под наблюдением в течение 3 лет и получавших флунизолид и сальметерол, проведен регрессионный анализ показателей функции внешнего дыхания. Все больные до наблюдения постоянно принимали системные кортикостероиды в средней суточной дозе $11,2 \pm 0,5$ мг в течение $6,8 \pm 0,7$ года. На основании регрессионного анализа показателей объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и прироста $ОФВ_1$ в бронходилатационном ответе получен индекс перспективы отмены длительного приема системных кортикостероидов на фоне длительного лечения флунизолидом и сальметеролом ($r=0,74$, $p<0,01$). Установлено, что у больных бронхиальной астмой при индексе $\leq 1,56$ возможна отмена длительного приема системных кортикостероидов на фоне постоянного приема ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия.

Одной из задач врача-пульмонолога при ведении больных бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих системные кортикостероиды (СКС), является решение проблемы снижения поддерживающей дозы этих лекарственных средств или отмены стероидной терапии и сокращение до минимума риска системных побочных эффектов. Существенную помощь в решении этой проблемы оказывает назначение пациентам ингаляционных кортикостероидов (ИГК) или сочетания ИГК и ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия (β_2 -АГ длит.) [9,13–15]. Однако у ряда больных с тяжелой БА не удается прекратить постоянный прием СКС. В этих случаях возникает вопрос о кортикорезистентности у стероидозависимых больных БА [5,7,8]. Единого мнения по поводу тактики ведения этой категории больных нет. Как показывают результаты исследований, возможность полной отмены СКС лимитируется главным образом длительностью их непрерывного приме-

ния (более 5 лет) и величиной поддерживающей дозы (15 мг/сут) [10,13].

Данные литературы свидетельствуют о различных подходах к отмене СКС у больных БА тяжелого течения [5,13,14]. В настоящее время в связи с появлением современных противоастматических препаратов и внедрением образовательных программ появляются новые возможности прекращения постоянного приема СКС. В связи с этим проблема разработки дополнительных критериев возможной отмены длительного приема СКС у больных тяжелой БА и перевода этой категории больных на сочетанную терапию ИГК β_2 -АГ длит. сохраняет свою актуальность.

Целью работы явилась разработка количественного показателя отмены СКС (индекса отмены СКС), позволяющего определить прогноз отмены длительного приема СКС у больных тяжелой БА.

Под наблюдением в течение 3 лет находилось 90 больных тяжелой БА (IV ступень), из них 46 муж-

чин и 44 женщины. Критериями включения больных в исследование являлись неспособность выполнять повседневные занятия из-за удушья или одышки днем, пробуждение в течение ночи из-за приступа удушья (кашля) или отсутствие сна большую часть ночи из-за приступа удушья (кашля), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ниже 60% от должных величин, суточный разброс пиковой объемной скорости выдоха более 30%, прием СКС в суточной дозе от 5 до 15 мг эквивалентной таблетированному преднизолону в течение не менее одного года. У наблюдаемых пациентов средняя суточная доза СКС составляла $11,2 \pm 0,5$ мг, т.е. эквивалентная таблетированному преднизолону, в течение $6,8 \pm 0,7$ года.

По результатам отмены СКС пациенты ретроспективно разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 49 человек (1-я совокупность), 2-ю группу — 41 человек (2-я совокупность). Средний возраст больных 1-й и 2-й групп равнялся $48,7 \pm 0,8$ и $49,9 \pm 1,3$ года соответственно. В качестве базисной терапии больные обеих групп в течение 3 лет получали флунизолид и сальметерол в средних суточных дозах $1279,2 \pm 18,0$ и $154,3 \pm 5,4$ мкг соответственно. Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали методом компьютерной флюометрии на спироанализаторе "Flowscreen" фирмы "Erich Jaeger" (Германия). Исследование ФВД осуществлялось согласно стандартам Европейского респираторного общества и Европейского сообщества стали и угля и рекомендациям международного соглашения GINA [2,11]. Степень обратимости бронхиальной обструкции изучали по изменению показателя $ОФВ_1$ в ответ на ингаляцию 400 мкг салбутамола [1,2]. Бронходилатационный ответ считали достоверным, если отмечалось повышение $ОФВ_1$ более чем на 12% от должного ($\Delta ОФВ_1$ должн., %). Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ "Excel 7.0" фирмы "Microsoft" и "Complex 2". Для определения индекса отмены СКС у больных БА, длительно получавших системные стероиды на фоне комбинированной ингаляционной базисной терапии, нами использована методика регрессионного анализа.

Регрессионный анализ показателей ФВД больных 1-й и 2-й совокупностей выделил 2 параметра: $ОФВ_1$ абсолютных значениях и $\Delta ОФВ_1$ должн., %. Обращало внимание, что в 2-й группе до назначения базисной терапии уровень $ОФВ_1$ был ниже $1,5$ ($1,24 \pm 0,04$) л/с, а бронходилатационный ответ не отражал обратимости обструкции ($\Delta ОФВ_1$ должн., % — $11,6 \pm 0,83$ %). Назначенная базисная терапия привела через 4 мес у больных 2-й группы к увеличению $\Delta ОФВ_1$ должн., % в среднем до $17,1 \pm 0,71$ % и указывала на появившуюся обратимую бронхиальную обструкцию.

Выбранные для математических расчетов показатели $ОФВ_1$ и $\Delta ОФВ_1$ должн., % отражали степень

бронхиальной обструкции и ее обратимость [2,12]. Критериями включения параметров ФВД для регрессионного анализа являлись величина $ОФВ_1 > 1,0$ л/с, при которой данный показатель считается значимым [3].

Для проведения регрессионного анализа из двух групп больных составлена единая совокупность в количестве 84 человек: 48 и 36 человек из 1-й и 2-й групп соответственно.

Методом регрессионного анализа получено значимое уравнение или формула ($r=0,74$, $p<0,01$ — коэффициент множественной корреляции) следующего вида:

$$I_{п\text{СКС}} = 3,89 - 1,66 \cdot ОФВ_1 - 0,0014 \cdot \Delta ОФВ_1 \text{ должн., \%},$$

где $I_{п\text{СКС}}$ — показатель, определяющий прогноз отмены СКС у больных БА, названный нами индексом отмены СКС.

При значении $I_{п\text{СКС}} \leq 1,56$ — прогноз положительный. В этом случае больному БА, длительно принимавшему СКС, при назначении комбинированной базисной терапии ИГК и β_2 -АГ длит. с высокой долей вероятности удастся отменить системные стероидные препараты.

На рисунке графически представлена зависимость отмены СКС от $ОФВ_1$ и $\Delta ОФВ_1$ должн., % у больных, получавших комбинированную ингаляционную базисную терапию, и отражена значимость каждого из включенных в регрессионный анализ показателей.

Анализ значимости $ОФВ_1$ и $\Delta ОФВ_1$ должн., % показал, что СКС не удалось отменить у 3 пациентов из 51, у которых $ОФВ_1$ составлял $> 1,5$ л/с (5,9%), и у всех пациентов, у которых $ОФВ_1$ был $< 1,5$ л/с. Прогностическая ошибка отмены СКС по показателю $ОФВ_1$ составила 3 случая из 84 (3,6%), а по показателю $\Delta ОФВ_1$ должн., % — 36 случаев из 84 (42,9%). Из приведенных данных следует, что прогностическая ошибка по $ОФВ_1$ значительно меньше прогностической ошибки по $\Delta ОФВ_1$ должн., % (3,6 и 42,9% соответственно). Регрессионным анализом установлено, что $ОФВ_1$ может быть доступным и значимым критерием для оценки прогноза отмены СКС у больных, длительно принимавших стероидные препараты в суточной дозе от 5 до 15 мг. Величина $\Delta ОФВ_1$ должн., %, определяемая у больных с тяжелой БА до начала адекватной базисной терапии, не может служить ориентиром для определения прогноза в тактике стероидной терапии.

Полученные результаты доказывают, что у больных тяжелой БА, длительно принимавших СКС в суточных дозах от 5 до 15 мг при кортикозависимости, связанной преимущественно с десенситизацией β_2 -адренорецепторов, и $ОФВ_1$ выше 1,5 л/с процесс кортикозависимости может носить обратимый характер. По данным Б.И.Шмушкова и соавт. [7], кортикозависимость, определяемая степенью выраженности десенситизации β_2 -адренергической рецепции, называется первичной. По нашему мнению, она яв-

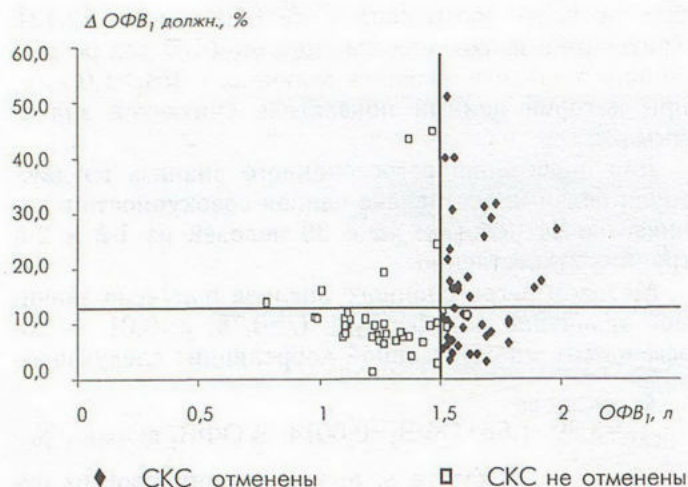


Рис. Зависимость отмены СКС у больных тяжелой БА от показателей ОФВ₁ и Δ ОФВ₁ должн., %.

ляется относительной или обратимой, так как у этих больных БА на фоне адекватного восстановления чувствительности β_2 -адренорецепторов бронхов удастся отменить постоянную терапию СКС.

Проведенный регрессионный анализ основных параметров ФВД у больных астмой подтвердил данные литературы о том, что уровень ОФВ₁ < 1,5 л/с свидетельствует о тяжелой бронхиальной обструкции, характерной для хронической обструктивной болезни легких [4,6], и является прогностически неблагоприятным фактором для прекращения постоянной терапии СКС у больных БА. В этих случаях кортикостероидность носит постоянный и необратимый характер.

Впервые в наших исследованиях установлен дополнительный количественный показатель (индекс) отмены длительного приема СКС у больных БА, основанный на показателях ОФВ₁ и Δ ОФВ₁ должн., %. Индекс отмены СКС является надежным, простым и доступным методом определения объема глюкокортикостероидной терапии при лечении тяжелой БА и помогает врачу-пульмонологу определить перспективу прекращения приема СКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Физиология дыхания. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; Т. 1, гл. 10: 242–290.
2. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный отчет Европейского респираторного общества. Пульмонология 1993; Прил.: 6–44.
3. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.; 1997.
4. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6–22.
5. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропionato и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой. Там же, 3: 64–70.
6. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во "БИНOM"; СПб: "Невский диалект"; 1998; гл. 3: 39–56.
7. Шмушкович Б.И., Чеглакова Т.А., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Механизмы кортикостероидности. Пульмонология 1993; 1: 35–49.
8. Шмушкович Б.И. Кортикостероидная бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
9. Шмушкович Б.И. Глюкокортикоидные гормоны в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2, гл. 25: 213–223.
10. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 225–226.
11. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. 1993 (National Institutes of Health Publ. №95–3659, January 1995). Bethesda; 1995. 1–176.
12. Lebowitz M.D., Knudson R., Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. 1: Methodology and prevalence of disease. Am. J. Epidemiol. 1975; 102 (2): 137–152.
13. Lundback B., Sandström T., Garrett R. et al. Comparison of oral corticosteroid sparing effect of inhaled fluticasone propionate (FP) 750 μ g bd via the Dischaler with budesonide (BUD) 800 μ g bd via the Turbuhaler in patients with chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 172s.
14. Noonan M., Chervinsky P., Busse W.W. et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1467–1473.
15. Westbroek J., Saarelainen S., Laher M. et al. Oral steroid-sparing effect of nebulised fluticasone propionate 2 mg twice daily, 0.5 mg twice daily and placebo in patients with severe chronic asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 173s.

Поступила 10.01.2000

*В.В.Ляхович¹, С.М.Гавалов², В.А.Вавилин¹, О.А.Рябова², С.И.Макарова¹,
Н.И.Гуткина¹, О.Б.Часовникова¹, О.В.Сусякова¹, А.В.Лиханов²*

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

¹ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,
² кафедра педиатрии ФУВ Новосибирской государственной медицинской академии

GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTICS TRANSFORMATION ENZYMES AND CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA PECULIARITIES

*V.V.Lyakhovich, S.M.Gavalov, V.A.Vavilin, O.A.Ryabova, S.I.Makarova, N.I.Gutkina,
O.B.Chasovnikova, O.V.Suslyakova, A.V.Likhanov*

Summary

An association was investigated between clinical signs of child's asthma with gene isoleucine/valine polymorphism of cytochrome P-4501A1 (CYP1A1Ile/Val), null-polymorphism of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1^{-/-}), phenotypic N-acetyltransferase (rapid and slow acetylators — RA and SA) and CYP1A (rapid, intermediate and slow metabolizers of theophylline — RM, IM and SM) polymorphism and passive smoking ($n=100$). Polyvalent allergy in non-smokers ($n=40$) was associated with SA (odds ratio (OR)=1.63; CI: 0.27–11.87) and normal GSTM1 genotype (OR=3.73; CI: 0.38–10.73). Early occurrence of asthma was associated with SA (OR=2.48; CI: 0.45–17.25). Severe asthma course correlated with CYP1A1Ile/Val genotype (OR=2.75; CI: 0.27–36.24) and SA (OR=1.9; CI: 0.38–10.73). Smoking modified the functional significance of the polymorph traits. GSTM1-genotype and SM-phenotype in passive smokers ($n=60$) were associated with these clinical features of asthma: OR for GSTM1 genotype was 1.98; CI: 0.46–9.95; 9.0 (CI: 1.07–409.9); 1.23 (0.36–4.27) for polyvalent allergy, early asthma occurrence and severe course respectively. The values for SM-phenotype were 1.7 (CI: 0.28–9.25); 2.6 (CI: 0.29–22.31) and 2.88 (CI: 0.57–14.24) respectively.

Резюме

Исследована взаимосвязь клинических особенностей бронхиальной астмы с генетическим изолейцин-валиновым полиморфизмом цитохрома P-4501A1 (CYP1A1Ile/Val), нуль-полиморфизмом глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1^{-/-}) и фенотипическим полиморфизмом N-ацетилтрансферазы (медленные (МА) и быстрые (БА) ацетиляторы) и цитохрома P-4501A (быстрые, промежуточные и медленные метаболизеры — БМ, ПМ и ММ) и пассивным курением у детей ($n=100$). У некурящих ($n=40$) риск поливалентной аллергии ассоциирован со статусом МА (отношение шансов (OR)=1,63; CI: 0,27–11,87) и нормальным генотипом GSTM1 (OR=3,73; CI: 0,38–10,73), риск раннего развития астмы — со статусом МА (OR=2,48; CI: 0,45–17,25), тяжелое течение заболевания — с генотипом CYP1A1Ile/Val (OR=2,75; CI: 0,27–36,24) и статусом МА (OR=1,9; CI: 0,38–10,73). Фактор курения модифицирует их функциональную значимость. У пассивных курильщиков ($n=60$) с этими клиническими особенностями ассоциирован генотип GSTM1^{-/-} (OR=1,98; CI: 0,46–9,95); 9,0 (CI: 1,07–409,9); 1,23 (0,36–4,27) и ММ-фенотипом (OR=1,7 (CI: 0,28–9,25); 2,6 (CI: 0,29–22,31) и 2,88 (CI: 0,57–14,24).

Фактор окружающей среды имеет существенное значение в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы. Известен широкий спектр химических агентов, которые, оказывая прямые токсические и раздражающие эффекты на бронхи, провоцируют развитие заболевания, приступы удушья. В последние годы идентифицированы также соединения, приобретающие сенсибилизирующие свойства уже *in vivo* после ферментативной биотрансформации [16,25]. Однако роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), осуществляю-

щих взаимодействие организма с химическими факторами, остается при этом заболеванием малоизученной. Реакции биотрансформации условно подразделяют на две фазы, из которых 1-я представлена главным образом цитохром P-450-зависимыми реакциями, а 2-я — реакциями конъюгации, осуществляемыми УДФ-глюкуронозилтрансферазой (UDPGT), глутатион-S-трансферазой (GST), сульфотрансферазой (ST), N-ацетилтрансферазой (NAT), эпоксидгидролазой (EH) и др. Разнообразие индивидуальных форм цитохрома P-450

(CYP), UDPGT, GST и ST столь велико, что они образуют суперсемейства. ФБК присущ ряд важных свойств: перекрывающаяся субстратная специфичность, индуцибельность и генетический полиморфизм. Первое означает, что во многих случаях метаболизм одного ксенобиотика осуществляется несколькими изоферментами, среди них преимущество имеет тот, который в данных условиях ведет метаболизм с более высокой скоростью. Индуцибельность — увеличение ферментативной активности под воздействием ксенобиотика, как правило в несколько раз, вследствие дополнительного синтеза фермента. Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации (существование наследуемых аллельных вариантов генов) приводит к различиям в активности от нескольких раз до десятков и сотен раз. Перечисленные свойства ФБК лежат в основе широкой межиндивидуальной вариабельности в метаболизме чужеродных соединений, создают возможность дисбаланса процессов детоксификации и токсификации. Индивиды с таким дисбалансом должны быть особенно подвержены риску негативных эффектов ксенобиотиков.

Правильность этих предположений подтвердили работы по изучению предрасположенности индивидов — носителей полиморфных генов ФБК к различным онкозаболеваниям. Повышение риска развития рака легкого было показано для носителей мутантной валиновой формы цитохрома P-4501A1 (CYP1A1Val), обладающей в 2–3 раза более высокой молекулярной активностью в сравнении с нормальной изолейциновой формой фермента (CYP1A1Ile), и носителей делеции гена глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), влекущей утрату активности [6]. Риск развития рака легкого повышен и для медленных ацетилаторов — носителей мутаций гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) [3].

Наряду с наблюдениями о патогенных эффектах промышленных химических загрязнителей показано неблагоприятное влияние курения на течение бронхиальной астмы. С.М.Гаваловым доказана пагубная роль пассивного курения на здоровье детей, которая проявляется в высокой частоте (75%) бронхиальной астмы, наиболее тяжелом ее течении [1]. Табачный дым включает около 4000 компонентов [37], среди которых есть и соединения с прямой токсичностью, — аммиак, формальдегид, ангидриды кислот и др., но гораздо больше таких, которые, являясь субстратами ФБК, токсифицируются *in vivo* в реакциях биотрансформации. К числу последних относятся бензпирен и другие полиароматические углеводороды, N-нитрозамины, гетероциклические углеводороды, ароматические амины, альдегиды, катехолы, хиноны, алкалоиды — предшественники соответствующих нитрозопроизводных (никотин, норникотин, анабазин, анатабин) и др. [8,37].

Вышеизложенное делает ФБК перспективным объектом исследования для понимания этиологии и патогенеза бронхиальной астмы. В задачи входило

изучение особенностей течения atopической бронхиальной астмы у детей в связи с полиморфизмом цитохрома P-4501A и ферментов 2-й фазы — глутатион-S-трансферазы M1 и ариламин-N-ацетилтрансферазы и с пассивным курением.

Нами обследовано 100 детей, больных atopической бронхиальной астмой, со стажем заболевания несколько лет, из них 68 (68%) мальчиков и 32 (32%) девочки в возрасте от 6,7 года до 15 лет, средний возраст 10,8 года. Больные и при необходимости их родители опрашивались по специальному опроснику, который позволял учесть генетическую предрасположенность к астме и другим atopическим заболеваниям, неблагоприятные воздействия окружающей среды в связи с местом жительства и характером работы родителей, фактор курения родителей и ребенка. Наличие курящих в квартире родственников или соседей было основанием квалифицировать ребенка как пассивного курильщика (ПК) — 60 детей. Дети, не подвергавшиеся таким воздействиям, составили группу, которую мы для краткости определяем как "некурящие" (40 детей). Для оценки дозовых эффектов ПК больные были разделены на тех, чьи родители выкуривали в день в квартире не более 10, не более 20 и более 20 сигарет в день.

Клиническое обследование включало общеклинические, рентгенологические, иммунологические методы, динамическую оценку функции внешнего дыхания с помощью компьютерной пневмотахометрии. О нарушении бронхиальной проходимости судили по степени отклонения FEV₁, FEV₁/FVC, MEF₇₅, MEF₂₅₋₅₀ по кривой поток-объем. Аллергочувствительность оценивали методом прик-тестирования со стандартным набором аллергенов. Наличие аллергии к трем типам аллергенов и более расценивали как поливалентную аллергию. За раннее начало заболевания принимали его развитие не позднее 3 лет. Степень тяжести заболевания оценивали в соответствии с [4].

Фармакокинетическое обследование больных проводили в соответствии с *Denlinger и соавт.* [9], с тем отличием, что нами использовался не один теофиллин (Т), а "коктейль" из Т и сульфадимезина из расчета 3 и 10 мг/кг соответственно. Предварительно исключали наличие аллергии на эти лекарства. Концентрацию Т в слюне, собранной через 30, 60 мин, 4, 8, 12 и 24 ч после приема дозы, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [7]. Ацетилсульфадимезин и сульфадимезин определяли также методом ВЭЖХ в моче, собранной за 6 ч [36]. Для расчетов фармакокинетических показателей применяли программу M-IND.

По фармакокинетике Т, который является высокоспецифичным субстратом CYP1A1 и CYP1A2 [12], выделяли быстрые (БМ), промежуточные (ПМ) и медленные метаболизеры (ММ), а по активности N-ацетилтрансферазы больных разделили, как это при-

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

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

НИКАКИХ УСИЛИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТА!

NEP (негативное экспираторное давление) -

новый метод исследования ограничения воздушного потока, основанный на измерении параметров дыхания в условиях отрицательного давления.

Техника NEP не зависит от усилий пациента и не требует форсированных маневров.

Метод NEP успешно реализован в спирометрической системе SuperSpiro (Micro Medical Ltd.).

Область применения -

диагностика состояния

дыхательной системы

у разных категорий пациентов,

неспособных к форсированным

спирометрическим маневрам:

- ✓ Оценка состояния дыхательной системы у пожилых пациентов, больных с затрудненным контактом, детей раннего возраста
- ✓ Ранняя диагностика и контроль динамики ХОБЛ
- ✓ Оценка динамики состояния при приеме лекарственных средств
- ✓ Оценка степени ограничения воздушного потока до и после трансплантации легких
- ✓ Оценка степени ограничения потока у пациентов на ИВЛ с самостоятельным дыханием
- ✓ Первичное обследование VIP персон



Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БЕНАКОРТ®

БУДЕСОНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции

Per. № 99/382/5

САЛЬБЕН®

САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции

Per. № 99/280/9

САЛЬГИМ®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции

Per. № 2000/200/4

порошок для ингаляции

Per. № 2000/201/7

САЛЬТОС®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью

Per. № 99/292/10

ПУЛЬМОТЕСТ®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ПОТОКА
ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

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



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, 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.

WWW.TAVANIC.RU



**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 Форадилем 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 подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, 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 антихолинергического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии 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

Гармония в единстве



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



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АстраЗенка

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

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

Авелокс®
Моксифлоксацин

АВЕЛОКС- ФОРМУЛА СКОРОСТИ



БЫСТРО, ПРОСТО, НАДЕЖНО

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

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

Bayer 

Байер АГ, Лейпциг, Германия.

За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:

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

<http://www.avelox.com>

<http://www.bayerhealthvillage.com>

Возрастно-половой состав групп

Возрастные интервалы, годы	Возрастная структура				Соотношение мальчиков и девочек	
	некурящие		ПК		некурящие	ПК
	абс.	%	абс.	%		
4-6	1	2,5	1	1,7	1 девочка	1 мальчик
7-12	28	70	44	73,3	19 : 9	29 : 15
13-15	11	27,5	15	25	7 : 4	11 : 4
Всего ...	40	100	60	100	26 : 14	41 : 19

нято, на быстрых (БА) и медленных ацетиляторах (МА). Границы между типами метаболизаторов были определены по антимодам на гистограммах, объединивших фармакокинетические показатели у некурящих и ПК. Между БМ, ПМ и ММ они пролегли по величинам периода полувыведения, равным 4 и 8 ч соответственно, а между БА и МА — на уровне 91% ацетилсульфадимезина. Концентрацию тиоцианата в крови определяли спектрофотометрически.

Подготовка образцов крови для оценки полиморфизма CYP1A1 и GSTM1 и условия амплификации полиморфных участков этих генов подробно описаны нами ранее [3]. Разрешающая способность методов анализа полиморфизма генов позволяла определить для CYP1A1 гомозиготный "дикий" генотип CYP1A1Ile/Ile, гетерозиготу CYP1A1Ile/Val и мутантную гомозиготу CYP1A1Val/Val (в нашей выборке не было ни одного случая с данным генотипом). Метод генотипирования GSTM1 различал гомозиготную делецию гена (генотип GSTM1"—") от гетерозиготы и нормальной гомозиготы, которые объединялись как генотип GSTM1"+".

Об ассоциации гено- и фенотипических характеристик ФБК с клиническими особенностями астмы судили по величине отношения шансов — *odds ratio* (OR) [29]:

$$OR = \frac{A/B}{C/D},$$

где *A* и *B* — процент или абсолютное число носителей мутантного аллеля (или его фенотипического проявления) и дикого аллеля (или соответствующего ему фенотипа) в опытной группе соответственно, а *C* и *D* — те же признаки в группе сравнения. Величины OR, их доверительные интервалы и уровни значимости рассчитывали по двустороннему критерию Фишера с использованием программы *Epi Info* 6.

Особенности течения бронхиальной астмы зависят от многих факторов, в том числе от возраста и пола, поэтому мы стремились к соответствию сравниваемых групп по этим признакам. Данные, представленные в табл.1, свидетельствуют об отсутствии выраженных различий в возрастном составе между

некурящими и ПК. В соотношении мальчиков и девочек небольшие различия наблюдались только в интервале от 13 до 15 лет.

Клиническими признаками астмы, с которыми мы коррелировали характеристики ФБК, были поливалентная аллергия, раннее развитие и тяжелое течение заболевания. Пропорции детей с поливалентной аллергией и тяжелым течением заболевания в группах находились в соответствии, но доля больных с ранним развитием заболевания была выше среди некурящих (табл.2). Наследственная отягощенность (астма у родителей, дедушек и бабушек) отмечалась у 25% некурящих детей, а в группе ПК — у 38,3% и, следовательно, не являлась причиной наблюдаемых различий.

Оценка распределения полиморфных признаков ФБК выявила превышение частоты встречаемости генотипа GSTM1"—" и ММ-фенотипа у ПК в сравнении с некурящими в 1,19 и 1,66 раза (табл.3). Последний факт является неожиданным, поскольку табакокурение ускоряет элиминацию Т вследствие индукции CYP1A1 и 1A2 [14]. Правда, 15% взрослых людей являются неиндуцибельными [9]. Кроме того, прекращение курения приводит к исчезновению этих эффектов [21]. Ранее С.М.Гаваловым и соавт. [2] было показано, что уровень тиоцианата в сыворотке является маркером не только активного, но и ПК. В период нашего обследования (с 10-й по 14-й день госпитализации) концентрации тиоцианата у некурящих и ПК составляли $50,3 \pm 6,8$ и $95,6 \pm 32,2$ мкМ ($M \pm SD$) соответственно. Чтобы оценить, сохранялись ли эффекты ПК в это время, мы прокоррелировали концентрации тиоцианата с периодом полувыведения Т. У ПК отмечалась отрицательная корреляция между периодом полувыведения Т и концентрацией тиоцианата в крови: $r = -0,463$, $p < 0,002$. В группе некурящих такой корреляции не было. Кроме того, доля БМ нарастала с увеличением дозы табачного дыма, вдыхаемого ПК: в подгруппе детей, родители которых выкуривали до 10 сигарет в день, — 50%, в подгруппе до 20 сигарет — 44,4%, а в подгруппе более 20 сигарет — 64,3%. Для ММ-фенотипа наблюдалась обратная картина: 18,7, 27,8 и 7,1%. Это позволяет заключить, что в период обсле-

Таблица 2

Распределение клинических особенностей астмы в группах

Признак	Некурящие		ПК	
	абс.	%	абс.	%
Поливалентная аллергия	9	22,5	13	21,7
Развитие астмы не позднее 3 лет	12	30	10	16,7
Тяжелая степень	15	37,5	20	33,3
Средняя степень	22	55	37	61,7
Легкая степень	3	7,5	3	5

дования больные еще были подвержены индуцирующим эффектам табакокурения. Следовательно, преобладание ММ в группе ПК связано либо с накоплением индивидов, для которых этот фенотип является конститутивным признаком, либо с патогенетическими механизмами заболевания.

Далее мы проанализировали взаимосвязь характеристик ФБК с поливалентной аллергией, ранним развитием и тяжестью течения астмы. В своем выборе мы исходили из современных представлений о важной роли атопии и хронического воспаления бронхов в патогенезе заболевания. Рабочая гипотеза состояла в том, что ФБК способствуют сенсибилизации, осуществляя токсификацию низкомолекулярных соединений, и это клинически может проявляться поливалентной аллергией и ранним развитием заболевания. Тяжесть заболевания — более комплексный показатель, обеспечивающий возможность учета эффектов ФБК через любые существенные механизмы патогенеза.

Данные табл.4 показывают, что в группе некурящих с поливалентной аллергией ассоциирован статус МА. Нуль-генотип GSTM1 проявляет себя как фактор устойчивости к этому клиническому признаку, а генотип GSTM1 "+" — как фактор риска ($OR=3,73$; CI

Таблица 3

Частоты встречаемости полиморфных признаков ФБК

Признак	Некурящие, %	ПК, %
CYP1A1Ile/Val	12,8	11,7
GSTM1"—"	46,2	55,2
МА	56,2	56,9
БМ	48,6	50
ПМ	37,8	27,6
ММ	13,6	22,4

0,56–41,11; $p=0,149$). Для раннего развития заболевания значимы статус МА и генотип CYP1A1Ile/Val. С тяжелым течением астмы в этой группе ассоциированы генотипы CYP1A1Ile/Val и GSTM1 "+" ($OR=2,17$; CI 0,48–10,42; $p=0,33$) и с меньшими величинами OR , — статус МА и ММ-фенотип.

В группе ПК в сравнении с некурящими происходит изменение функциональной роли ФБК: утрачивает рисковую значимость генотип CYP1A1Ile/Val, снижается роль статуса МА. Наоборот, GSTM1"—" и ММ-фенотип приобретают таковую в отношении всех неблагоприятных особенностей течения заболевания (табл.5). Этот факт является принципиальным, поскольку показывает, что генетические признаки могут иметь либо положительное, либо отрицательное значение в развитии заболевания, в зависимости от условий среды.

Кроме идентификации ФБК, с которыми у ПК связан риск неблагоприятного течения заболевания, важно было оценить концентрационный диапазон, в котором они проявляют рисковую значимость. Мы сделали это для интервалов доз ≤ 10 сигарет в день и >10 , но ≤ 20 сигарет в день (в подгруппе с большей дозой оказался только один тяжелобольной). Расче-

Таблица 4

Ассоциация полиморфных признаков ФБК с клиническими особенностями заболевания у некурящих больных

Признак	Отношение шансов при		
	поливалентной аллергии	раннем развитии	тяжелом течении
CYP1A1 Ile /Val	Нет случая	1,0 (0,07–10,47)	2,75 (0,27–36,24)
МА	1,63 (0,27–11,87)	2,48 (0,45–17,25)	1,9 (0,38–10,73)
GSTM1"—"	0,27 (0,02–1,77)	1,33 (0,28–6,4)	0,46 (0,1–2,87)
ММ ¹	0,7 (0,01–9,95)	Нет случая	1,22 (0,08–14,05)
ПМ ²	1,4 (0,2–9,46)	2,28 (0,43–12,53)	1,83 (0,35–9,83)

Примечания. Здесь и в табл.5 1 — величина OR получена соотношением частот встречаемости ММ- и БМ-фенотипов; 2 — соотношением ПМ- и БМ-фенотипов; в скобках даны границы доверительных интервалов.

Таблица 5

Ассоциация полиморфных признаков ФБК с клиническими особенностями заболевания у ПК больных

Признак	Отношение шансов при		
	поливалентной аллергии	раннем развитии	тяжелом течении
CYP1A1 Ile /Val	Нет случая	0,81 (0,02–8,18)	0,32 (0,01–3,03)
MA	1,08 (0,25–4,98)	1,17 (0,24–6,36)	1,47 (0,42–5,39)
GSTM1"—"	1,98 (0,46–9,95)	9,0* (1,07–409,91)	1,23 (0,36–4,27)
MM ¹	1,7 (0,28–9,25)	2,6 (0,29–22,31)	2,88 (0,57–14,24)
PM ²	0,88 (0,12–5,05)	2,89 (0,41–22,36)	4,38* (0,93–21,01)

Примечание. * — $p < 0,05$.

ты показали (табл.6), что каждый из признаков проявляет свой особенный характер зависимости доза–риск. В интервале низких доз статус МА является фактором риска поливалентной аллергии, а с увеличением дозы таковым становится статус БА. Риск-вая значимость нуль-генотипа GSTM1 в отношении поливалентной аллергии и раннего развития болезни возрастает с увеличением дозы, а в отношении тяжести заболевания — снижается. MM- и PM-фенотипы не проявляют рисковой значимости в области низких доз, но в следующем дозовом интервале она сильно возрастает. Очевидно, эти различия связаны с кинетическими особенностями ферментов в метаболизме компонентов табачного дыма.

Наши результаты совпадают с данными *F.Nyberg и соавт.* [26], которые, анализируя зависимость GSTM1- и NAT2-ассоциированной предрасположенности к развитию рака легкого от дозы курения, показали существенные различия в рисковой значимости этих признаков в интервале от 0 до 100 пачек

сигарет в год. Наблюдаемые различия авторы объясняют метаболизмом различных субстратов-проканцерогенов этими ферментами, возможностью их токсификации и детоксификации и концентрационными различиями в насыщении активностей метаболических путей [26].

Таким образом, результаты свидетельствуют о взаимосвязи изученных признаков с клиническими особенностями астмы. Какие молекулярные события могут лежать в основе этой ассоциации? Многие авторы сходятся во мнении, что базовым механизмом, посредством которого ФБК вовлекают иммунное звено в патогенез заболеваний, является образование реактивных метаболитов. Их ковалентное связывание с макромолекулами клетки может приводить к образованию аутоантигенов, способных вызывать клеточный или гуморальный иммунный ответ [16, 25,35]. *In vitro* показано, что пролиферация CD8⁺-дермальных Т-лимфоцитов от больных с сульфаметоксазолобусловленной буллезной экзантемой значи-

Таблица 6

Риск неблагоприятного течения бронхиальной астмы у детей в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых родителями

Признак	Отношение шансов					
	доза ≤10 сиг/день			10 сиг < доза ≤20 сиг/день		
	поливалентная аллергия	раннее развитие	тяжелое течение	поливалентная аллергия	раннее развитие	тяжелое течение
MA	2,33 (0,09–157)	1 случай	1,0 (0,1–10,4)	0,44 (0,02–8,64)	1,11 (0,05–78,5)	1,14 (0,1–18,4)
GSTM1"—"	1,25 (0,05–88,3)	1 случай	1,0 (0,09–11,69)	6,4 (0,41–353,7)	4,5 (0,26–261,9)	0,63 (0,06–6,03)
MM+PM ¹	0,43 (0,01–10,79)	1 случай	0,36 (0,03–3,92)	4,67 (0,31–262)	1,75 (0,07–117,8)	18,67* (1,21–942,9)

Примечание. 1 – фенотипы объединены для расчета OR, чтобы избежать нулевых значений в распределении частот признаков; * $p < 0,05$.

тельно возрастает в присутствии микросом [15]. Полифакторная природа реакций гиперчувствительности и неполные знания о реакциях, в которых возникают реактивные метаболиты, затрудняют использование классических иммунологических методов определения антител или сенсibilизированных Т-клеток даже в случаях с известными химическими соединениями. В этом отношении поучительны работы по изучению непереносимости фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала, которые показали, что CYP3A4 катализирует образование реактивных метаболитов этих лекарств, приобретает аутоиммунные свойства и выступает в роли иммуногена, но не взаимодействует с антителами. В этой реакции его заменяют тромбоксансинтетаза (CYP5A1), простаглантинсинтетаза (CYP8) и холестерол-7 α -гидроксилаза [22]. Это доказывает целесообразность подхода, который выявляет генетические или метаболические факторы предрасположенности к аллергическим реакциям, особенно в случае воздействия поликомпонентного фактора, будь то среда или табачный дым. Классический иммунологический подход оставил бы "за скобками" первопричину, инициировавшую аллергические события.

Изучение взаимосвязи полиморфных ФБК с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний началось с N-ацетилтрансферазы. Ассоциированная с медленным ацелированием предрасположенность показана для спровоцированной применением лекарств системной красной волчанки [34], бронхиальной астмы, поллиноза [27], синдрома Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некроза [10]. Напротив, преобладание БА было выявлено среди больных контактной аллергией [30]. Наблюдаемую нами ассоциацию статуса МА с поливалентной аллергией у некурящих предположительно можно связывать с загрязнителями городской среды, детоксификация которых достигается N-ацелированием, например аминофлуоренами выхлопных газов дизелей [14]. Снижение риска у МА и его повышение у БА в группе курящих, вероятно, связано с токсификацией компонентов табачного дыма в этой реакции, например ароматических аминов [17]. Первый этап активации этих соединений осуществляется CYP1A2 путем их N-гидроксилирования. Токсичность еще более возрастает, когда полученные гидроксиламины превращают NAT2 в ацетоксиэфиры. Патогенетическая значимость этих механизмов подтверждается результатами последних исследований, показывающих возрастание риска развития рака легкого у курильщиков — БА [3,26].

Ассоциация генотипов GSTM1 с поливалентной аллергией характеризуется большей силой, чем у NAT2, а их функциональная значимость в зависимости от фактора курения так же, как и в случае NAT2, различна. В группе некурящих фактором риска поливалентной аллергии является генотип GSTM1"+. Ксенобиотиками, токсичность которых

возрастает при конъюгации с глутатионом, являются галогенсодержащие углеводороды, изо- и изотиоцианаты [25,35]. В группе ПК риск поливалентной аллергии ассоциирован с генотипом GSTM1"—. Табачный дым содержит много соединений, которые сами либо их метаболиты, либо гидро- и липоперекиси, образующиеся вследствие прооксидантных свойств ксенобиотиков, являются субстратами GST. Вероятно, низкой скоростью инактивации этих соединений и объясняется рискованная значимость этого генотипа.

В отличие от ферментов 2-й фазы, генотип CYP1A1Ile/Val не ассоциирован, а ММ-фенотип CYP1A2 ассоциирован с поливалентной аллергией только в случае ПК. Вероятно, сами физико-химические свойства ксенобиотиков-аллергенов и кинетический баланс 1-й и 2-й фаз делают ферменты 2-й фазы (среди изученных) более существенными в реализации аллергенных свойств ксенобиотиков.

Взаимосвязь NAT2, GSTM1 и ММ-фенотипа с аллергическими явлениями коррелирует с ранним началом заболевания, что соответствует рабочей гипотезе. Особенно высок риск для генотипа GSTM1"— у ПК ($OR=9$; $1,07 < CI < 409,9$).

Влияние ФБК на клинический фенотип астмы может быть связано не только с процессами аллергизации, но и с участием в воспалительных реакциях. Так, инактивация гистамина и серотонина осуществляется N-ацетилтрансферазой [23], а метаболизм простагландина (Pg) H₂ в биологически активные PgD₂, PgE₂ и PgF_{2 α} — глутатион-S-трансферазой [38]. Этим может объясняться ассоциация статуса МА и генотипа GSTM1"+ с тяжелым течением заболевания у некурящих. ПК модифицирует влияние NAT2 и GSTM1 на тяжесть заболевания: рискованную значимость приобретает генотип GSTM1"—, несколько снижается величина OR для фенотипа МА. Ассоциация этих ферментов с тяжестью заболевания у ПК определяется, как и в случае с поливалентной аллергией, процессами детоксификации и токсификации компонентов табачного дыма, их конкуренцией с эндогенными субстратами за данные ферменты. Кроме того, ПК может вовлекать другие важные патогенетические механизмы, некоторые из которых будут рассмотрены ниже.

Высокий риск тяжелого течения заболевания в группе некурящих больных ассоциирован с CYP1A1Ile/Val, детерминирующим цитохром с высокой молекулярной активностью, и одновременно ММ-фенотипом. У ПК с неблагоприятным течением астмы генотип CYP1A1Ile/Val не представлен, а рискованная значимость ММ-фенотипа усиливается. Метаболизм эндогенных соединений, который мог бы объяснить ассоциацию этих Р-450 с тяжестью заболевания у некурящих, не изучен. Наоборот, накоплено много данных о роли CYP1A1 и CYP1A2 в метаболизме ксенобиотиков. Городская среда и табачный дым содержат ароматические, гетероциклические амины и

полиароматические углеводороды (ПАУ), которые имеют важное значение в негативном влиянии табакокурения на здоровье человека и являются субстратами этих цитохромов. Характер распределения этих признаков в группах может объясняться несколькими факторами. Во-первых, перекрывающейся субстратной специфичностью цитохромов Р-450. В метаболизме ПАУ участвуют многие Р-450 [19]. Доля каждой индивидуальной формы в суммарном метаболизме зависит от конкуренции за субстрат, от кинетических параметров ферментов. Согласно [31] у человека CYP3A4, но не CYP1A1, является главной изоформой в трансформации бензпирена в наиболее токсичный 7,8,9,10-бензпирендиолэпоксид. В свою очередь активность CYP1A2 в этой реакции почти на порядок ниже, чем у CYP1A1 [18]. Возможно, что CYP1A2 имеет более важное значение в реакциях детоксификации ПАУ, и накопление ММ среди тяжелобольных отражает тот факт, что они более подвержены эффектам токсификации ПАУ.

Во-вторых, накопление ММ среди тяжелобольных может быть связано с ингибированием подсемейства CYP1A интерлейкинами, такими как IL-1, IL-6 TNF- α [28], IFN- γ [24]. Данные цитокины в значительной мере определяют выраженность воспалительного процесса (и тяжесть течения заболевания), влияя на продукцию супероксидного радикала, NO-радикала и синтез эйкозаноидов, и их усиленная продукция может лежать в основе взаимосвязи этих признаков. Фактор курения может усугублять эти механизмы вследствие эффектов озона [32], который инициирует накопление радикальных форм кислорода. Последние оказывают очень важный эффект — активируют ядерный фактор транскрипции "карра В", координирующий синтез провоспалительных интерлейкинов [13,32].

В-третьих, некоторые низкомолекулярные интермедиаты воспаления и нейромедиаторы ингибируют цитохром Р-450. Так, продукт перекисного окисления липидов мембран транс-4-гидрокси-2-ноненаль подвергается далее метаболизму и инактивирует CYP2B1, CYP3A, CYP1A2, CYP2E1 [20]. Серотонин и триптамин ингибируют CYP1A2 [5]. NO-радикал ингибирует CYP1A1 и CYP1A2, как активность белков, так и транскрипцию. Активность CYP1A1 в метаболизме бензпирена подавляется NO-радикалом полностью и с большей эффективностью, чем CYP1A2 [33]. Таким образом, в обнаруженной взаимосвязи тяжести заболевания с фенотипом в метаболизме Т трудно определить причину и следствие.

В целом результаты позволяют сделать вывод, что изученные полиморфные ФБК ассоциированы с особенностями клинического фенотипа астмы у детей. Фактор курения в значительной мере модифицирует функциональную значимость полиморфных признаков в этой ассоциации. Для некурящих существенными факторами риска неблагоприятных особенностей течения астмы являются CYP1A1Ile/Val, статус

МА и GSTM1"+. В случае ПК рисковую значимость обретают GSTM1"— и ММ-фенотип.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной научно-технической программы "Здоровье населения России" по направлению 06.04, грант 06.04.01.04.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалов С.М., Демченко А.А., Казначеева Л.Ф. и др. О пассивном курении и частоте бронхолегочной патологии. Педиатрия 1984; 1: 16–20.
2. Гавалов С.М., Соболева Т.К., Дерягина Л.П., Демченко А.Е. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности у женщин и становление эритроцитарной системы у их детей. Тер. арх. 1991; 63 (3): 126–130.
3. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. и др. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии. Вопр. мед. химии 1997; 5: 330–338.
4. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей, стратегия лечения и профилактики". М.: Артинфо Паблшинг; 1997.
5. Agundez J.A., Gallardo L., Martinez C. et al. Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. Pharmacogenetics 1998; 8 (3): 251–258.
6. Alexandrie A.-K., Ingelman Sundberg M., Seidegard J. et al. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study of host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. Carcinogenesis 1994; 15 (9): 1785–1790.
7. Campbell M.E., Grant D.M., Inaba T., Kalow W. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theophylline, and theobromine by polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible cytochrome(s) P-450 in human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. 1987; 15 (2): 237–249.
8. Carmella S.G., Borukhova A., Desai D., Hecht S.S. Evidence for endogenous formation of tobacco-specific nitrosamines in rats treated with tobacco alkaloids and sodium nitrite. Carcinogenesis 1997; 18 (3): 587–592.
9. Denlinger C.L., Stryker K., Slusher L.B., Vesell E. Studies on theophylline metabolism: autoinduction and inhibition by antipyrine. Clin. Pharmacol. Ther. 1987; 41 (5): 522–530.
10. Dietrich A. et al. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Exp. Dermatol. 1995; 4 (5): 313–316.
11. Ghosh S., Baltimore D. Activation in vitro of NF- κ B by phosphorylation of its inhibitor I κ B. Nature 1990; 344 (6267): 678–682.
12. Ha H.R., Chen J., Freiburghaus A.U., Follath F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. Br. J. Clin. Pharmacol. 1995; 39 (3): 321–326.
13. Haddad E.B., Salmon M., Koto H. et al. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) and nuclear factor kappa B in rat lung: Inhibition by corticosteroids. FEBS Lett. 1996; 379 (3): 265–268.
14. Hein D.W. Acetylator genotype and arylamine induced carcinogenesis. Biochim. Biophys. Acta 1988; 948 (1): 37–66.
15. Herlt M., Merk H.F. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. J. Invest. Dermatol. 1995; 105 (№1, suppl.1): 95S–98S.
16. Hess D.A., Rieder M.J. The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. Ann. Pharmacother. 1997; 31 (11): 1378–1387.
17. Josephy P.D., Evans D.H., Parikh A., Guengerich F.P. Metabolic activation of aromatic amine mutagens by simultaneous expression of human cytochrome P450 1A2, NADPH-cytochrome P450 reductase, and N-acetyltransferase in *Escherichia coli*. Chem. Res. Toxicol. 1998; 11 (1): 70–74.
18. Kim J.H., Stansbury K.H., Walker N.J. et al. Metabolism of benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-diol by human cytochrome P450 1B1. Carcinogenesis 1998; 19 (10): 1847–1853.
19. Kranendonk M., Carreira F., Theisen P. et al. *Escherichia coli* MTC, a human NADPH P450 reductase competent mutagenicity

- tester strain for the expression of human cytochrome P450 isoforms 1A1, 1A2, 2A6, 3A4, or 3A5: catalytic activities and mutagenicity studies. *Mutat. Res.* 1999; 441 (1): 73–83.
20. Kuo C.-L., Vaz A.D.N., Coon M.J. Metabolic activation of trans-4-hydroxy-2-nonenal, a cytotoxic product of membrane lipid peroxidation and inhibitor of P450 cytochromes. *FASEB J.* 1997; 11 (1): 180, A802.
 21. Lee B.L., Benowitz N.L., Jacob P.III. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (4): 553–555.
 22. Leeder J.S., Lu X., Timsit Y., Gaedigk A. Non-monoxygenase cytochromes P450 as potential human autoantigens in anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (3): 211–225.
 23. Mannens G., Slegers G., Claeys A. Assay for acetyl-CoA: arylamine N-acetyltransferase by high-performance liquid chromatography applied to serotonin N-acetylation. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1037 (1): 1–6.
 24. Moritz K.U., Walter R., Leopold K. et al. Interferon- and streptolysin O-induced activation of protein kinases and inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases in rats. *Pharmazie* 1998; 53 (4): 268–271.
 25. Mulder G.J. Metabolic activation of industrial chemicals and implications for toxicity. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 37–44.
 26. Nyberg F. et al. Glutathione S-transferase H1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 1998; 7 (10): 875–883.
 27. Orczewska-Juzwenko K., Milejski P., Patkowski J. et al. Acetylator phenotype in patients with allergic diseases and its clinical significance. *Intern. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 28 (10): 420–425.
 28. Palon T.E., Renton K.W. Cytokine mediated down-regulation of CYP1A1 in Hepa 1 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55 (11): 1791–1796.
 29. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22 (6): 1189–1192.
 30. Schnuch A. et al. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatit.* 1998; 38 (4): 209–211.
 31. Shimada T., Martin M.V., Pruess-Schwartz D. et al. Roles of individual human cytochrome-P450 in the bioactivation of benzo(a)pyrene, 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene, and other dihydrodiol derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Res.* 1989; 49 (2): 6304–6312.
 32. Shreck R., Baeuerle A.P. Assessing of oxygen radicals as mediators in activation of inducible eucariotic transcription factor NF- κ B. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 151–163.
 33. Stadler J., Trockfeld J., Schmalix W.A. et al. Inhibition of cytochromes P4501A by nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91 (9): 3559–3563.
 34. Uetrecht J.P., Woosley R.L. Acetylator phenotype and lupus erythematosus. *Clin. Pharmacokinet.* 1981; 6 (2): 118–134.
 35. van Bladeren P.J., van Ommen B. Metabolism of reactive chemicals. In: Thomas H. et al., eds. *Toxicology of industrial compounds*. London: Taylor and Francis; 1995. 61–72.
 36. van T'Klooster G.A.E., van Seeventer P.B., Kolker H.E. High-performance liquid chromatographic method for the routine determination of sulphadimidine, its hydroxy metabolites and N4-acetylsulphadimidine in body fluids and cell culture media. *J. Chromatogr.* 1991; 571 (1–2): 157–168.
 37. Wang S.S., Samet J.S. Tobacco smoking and cancer: The promise of molecular epidemiology. *Salud Publ. Mex.* 1997; 39 (4): 331–345.
 38. Wang W., Ballatori N. Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological functions. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (3): 335–355.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–07:616–018.74–092

А.П.Ребров, Н.А.Кароли, О.В.Мешковская

НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Саратовский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница

NON-INVASIVE INVESTIGATION OF PERIPHERAL VESSELS' FUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.P.Rebrov, N.A.Karoli, O.V.Meshkovskaya

Summary

Non-invasive investigation of peripheral vessels' endothelium using mechanical blood flow enhancing of synthesis and secretion of endothelium-relaxing factor (ERF) discovers new prospects to research the endothelium in various pathologies. Nowadays there are no data of endothelium function disorders in chronic obstructive lung diseases.

The aim of this work was to assess the vessel-regulating function of endothelium using high resolution ultrasound in bronchial asthma (BA) patients.

We examined 43 BA patients which were divided into 3 groups according to the disease's phase. The 1st group consisted of 15 patients with BA exacerbation. The 2nd group involved 19 patients with finishing exacer-

bation. The 3rd group included 9 patients with stable BA. The brachial artery diameter and blood flow rate were measured with high resolution ultrasound at rest, under the reactive hyperemia and the nitroglycerine test.

BA patients showed disorders of endothelium-dependent and endothelium-independent function of the brachial artery. The ultrasonic method implicated allows to study a functional status of endothelium in BA patients under therapy with different medications modulating the endothelium function.

Резюме

Возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелийрасслабляющего фактора (ЭРФ) потоком крови открывает новые перспективы в исследовании состояния эндотелия при различных патологических процессах. До настоящего времени практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при хронических обструктивных заболеваниях легких.

Оценка вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения у больных бронхиальной астмой (БА) является целью этой работы.

Обследованы 43 больных БА. В соответствии с фазой заболевания все больные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 15 пациентов в фазе обострения заболевания; 2-ю группу — 19 пациентов в фазе стихающего обострения; 3-ю группу — 9 пациентов в период ремиссии. С помощью ультразвука высокого разрешения были измерены диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в покое, при реактивной гиперемии и при пробе с нитроглицерином.

У больных БА выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции плечевой артерии. Используемый ультразвуковой метод позволяет изучить функциональное состояние эндотелия у больных БА и дает возможность надеяться на достоверную оценку динамики показателей функции эндотелия на фоне различных препаратов, способных модулировать его функцию.

В последнее 10-летие активно изучается эндотелиальная дисфункция при различных патологических процессах, которая может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [4]. В настоящее время выявлена важная роль эндотелия в регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов за счет высвобождения факторов сокращения (эндотелин, тромбоспанin A₂, простагландин H₂, ангиотензин II) и расслабления (оксид азота, простациклин, гиперполяризующий фактор) [3,4,14,16]. Оксид азота (или эндотелиальный фактор релаксации) является основным фактором релаксации сосудов. Высвобождение из эндотелия оксида азота способствует поддержанию базального сосудистого тонуса и играет ключевую роль в расширении сосудов в ответ на действие различных эндогенных веществ, включая ацетилхолин, серотонин, аденозин-5-трифосфат и брадикинин [3,4,15–17]. Высвобождение оксида азота из эндотелия под воздействием этих веществ вызывается стимуляцией специфических рецепторов эндотелиальной клетки. Кроме регуляции тонуса и структуры сосудов оксид азота участвует в таких процессах, как бронходилатация преимущественно крупных бронхов, цилиарный транспорт, воспаление и иммунная защита, оказывает антитромботическое действие [2,9,15]. Значительным прогрессом явилась возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелийрасслабляющего фактора (ЭРФ) потоком крови. Для изучения изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное дав-

ление потока крови (эндотелийзависимая дилатация) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая дилатация) используют ультразвук высокой разрешающей способности. Исследователями получены данные о нарушениях функции эндотелия при коронарном атеросклерозе, артериальной гипертонии, дислипидемии [1,4,5,8,12]. Однако до настоящего времени практически отсутствуют свидетельства нарушения функции эндотелия при хронических обструктивных заболеваниях легких, в то время как при этих заболеваниях складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции, а именно гипоксия, нарушение метаболической функции легочного эндотелия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др.

Изменениям синтеза оксида азота при бронхиальной астме (БА) посвящен ряд исследований, и он признан маркером аллергического воспаления при БА [2,11,13]. Все эти работы основаны на измерении оксида азота в выдыхаемом воздухе. Известно, что выделение оксида азота увеличивается при обострении БА, в поздней фазе ответа на аллерген, когда провоспалительные цитокины вызывают экспрессию индуцибельной NO-синтазы [2,13]. Несмотря на относительную простоту метода определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, это исследование требует наличия специальной аппаратуры. В связи с этим представляет интерес использование других неинвазивных методов определения нарушения выработки окиси азота при различных патологических процессах, в том числе при БА. Один из таких методов — выявление эндотелиальной дисфункции, осно-

ванное на оценке способности эндотелия продуцировать эндотелийрасслабляющий фактор (ЭРФ-NO) в ответ на различные стимулы (фармакологические агенты или изменение кровотока). Для изучения изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное давление потока крови (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация — ЭНВД) используют ультразвук высокой разрешающей способности.

Целью работы являлась оценка вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения у больных БА.

Обследованы 43 больных БА (21 мужчина и 22 женщины), в возрасте от 20 до 55 лет, средний возраст $38,5 \pm 1,37$ года. Диагноз БА ставился на основании опроса больных, физикального обследования, данных исследования функции внешнего дыхания (пневмотахография, пикфлоуметрия, проба с β_2 -агонистами).

Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), гиперхолестеринемия, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения.

Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 1 года до 10 лет. Среди обследованных больных большинство пациентов в соответствии с классификацией Г.Б. Федосеева и соавт. [10] были с инфекционно-зависимой (46,5%) и со смешанной (44,1%) — инфекционно-зависимой и атопической формами БА. Форма БА устанавливалась в соответствии с диагностическими критериями ее клинкопатогенетических вариантов [10]. Наличие атопии устанавливалось на основании наличия у больного в анамнезе аллергических заболеваний, различных видов аллергических реакций, а также в результате аллергологического обследования, включавшего постановку кожных тестов с индивидуально подобранными аллергенами в соответствии с общепринятыми правилами.

У 5 (11,8%) пациентов степень тяжести в соответствии с рекомендациями GINA определялась как легкая персистирующая, у 19 (44,1%) больных — как среднетяжелая, у 19 (44,1%) — как тяжелая. Обследование проводилось при поступлении больного в стационар (период обострения), через 2–2,5 нед перед выпиской (период стихающего обострения) и через 1–2 мес в состоянии ремиссии. В соответствии со временем обследования все больные были разделены на три группы. 1-ю группу составили 15 пациентов (средний возраст $43,4 \pm 3,8$ года) в фазе обострения заболевания; 2-ю группу — 19 пациентов (средний возраст $37,3 \pm 2,7$ года) в фазе стихающего обострения; 3-ю группу — 9 пациентов

(средний возраст $33,1 \pm 3,8$ года) в период ремиссии; контрольную группу — 15 практически здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 45 лет с нормальным артериальным давлением, не страдающих сахарным диабетом, не имеющих сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Все больные БА в период обострения получали бронхорасширяющую терапию (β -агонисты, теофиллины). 12 пациентам в качестве противовоспалительной терапии в стационаре назначены системные глюкокортикостероиды (ГКС), а 14 пациентов получали системные ГКС более года в поддерживающей дозе 5–25 мг в пересчете на преднизолон.

За время пребывания больных в стационаре проводили следующие обязательные лабораторные исследования: клинический анализ крови, анализ мокроты с определением клеточного состава, определение холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, а также выполняли рентгенографическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию, пневмотахографию, пикфлоуметрию, доплероэхокардиографическое исследование сердца с определением систолического давления в легочной артерии по трикуспидальной регургитации.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе, методика пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (ЭНВД) [1,5]. Рассчитывали потокзависимую дилатацию, равную отношению изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии (РГ) к ее диаметру в покое. Эти изменения были представлены в процентном соотношении относительно исходного диаметра ПА, принятого за 100%. Нитроглицерин (НТГ)-зависимую дилатацию и процент увеличения скорости кровотока (реактивная гиперемия) рассчитывали аналогично.

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

Результаты

В контрольной группе диаметр ПА в покое был $3,66 \pm 0,13$ мм. При реактивной гиперемии диаметр ПА увеличивался до $4,23 \pm 0,15$ мм ($p < 0,01$). Среднее значение потокзависимой дилатации для этой группы составило $16,56 \pm 1,1\%$. Начальная скорость кровотока составила $0,64 \pm 0,09$ м/с, реактивная гиперемия (увеличение скорости кровотока) — $158,65 \pm 10,8\%$. НТГ-индуцированная дилатация со-

ставила $17,09 \pm 1,5\%$. Степень увеличения потокзависимой дилатации и НТГ-индуцированной дилатации определяется и исходным диаметром сосудов. Об этом свидетельствует средней степени отрицательная зависимость потокзависимой дилатации ($r = -0,49$, $p < 0,05$) и НТГ-индуцированной дилатации ($r = -0,53$, $p < 0,05$) от исходного диаметра ПА. У здоровых лиц имеется связь между потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатацией ($r = 0,84$, $p < 0,01$). Полученные показатели функции эндотелия у лиц контрольной группы в основном совпадают с данными других исследователей, приведенными в литературе [1,5,8].

Результаты исследования функции эндотелия у больных БА представлены в табл.1. У больных БА всех обследованных групп определяется достоверно более широкий диаметр ПА в периоды обострения ($p < 0,01$) и стихающего обострения и ремиссии ($p < 0,05$) по сравнению с диаметром ПА у здоровых лиц. Для оценки влияния возраста на полученные данные в каждой группе больных БА были дополнительно выделены пациенты в возрасте до 35 лет. Диаметр ПА у этой группы пациентов также был больше, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Существенных различий между больными БА всех трех групп и группой контроля по начальной скорости кровотока и уровню реактивной гиперемии не выявлено. Это свидетельствует о сопоставимых исходных показателях скорости кровотока и проценте увеличения скорости при пробе с РГ у больных БА всех трех обследуемых групп и группы контроля.

Изучена связь между различными параметрами патологического процесса, органных изменений и диаметром ПА у больных БА. Оказалось, что длительность заболевания БА не оказывает существенного влияния на диаметр ПА, но имеет значение продолжительность заболевания хроническим обструктивным бронхитом. В пользу этого свидетельствует средней степени связь между длительностью анамнеза хронического обструктивного бронхита и диаметром ПА ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Необходимо учитывать, что

среди обследованных преобладали лица с инфекционно-зависимой БА, развившейся на фоне хронического обструктивного бронхита. Возможно, при изучении другого контингента больных будет также выявлено и влияние на диаметр ПА длительности заболевания БА.

При проведении корреляционного анализа установлена существенная взаимосвязь исходного диаметра ПА и жизненной емкости легких ($r = -0,5$, $p < 0,05$), пиковой скорости выдоха — ПСВ ($r = -0,5$, $p < 0,05$), систолического давления в легочной артерии ($r = 0,76$, $p < 0,05$), но не выявлено четкой связи между исходным диаметром ПА, потокзависимой дилатацией и суточными колебаниями ПСВ (косвенным признаком выраженности гиперреактивности бронхов).

В период обострения у больных БА отмечены достоверно более низкие уровни потокзависимой дилатации ($p < 0,01$) и НТГ-индуцированной дилатации ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми у здоровых. Таким образом, при сходных параметрах начальной скорости кровотока и величины реактивной гиперемии у больных БА в период обострения выявлено снижение как потокзависимой, так и НТГ-индуцированной дилатации сосуда, т.е. существуют нарушения как ЭЗВД, так и ЭНВД. У больных БА в период обострения выявлена достоверная разница в уровнях потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ($p < 0,01$), т.е. ЭЗВД снижена достоверно больше, чем ЭНВД. В период обострения у больных БА, как и у здоровых лиц, имеется связь между уровнем НТГ-индуцированной дилатации и исходным диаметром артерии ($r = -0,76$, $p < 0,01$). Но в отличие от здоровых у больных БА отсутствует связь между потокзависимой дилатацией и исходным диаметром ПА, между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации. Диаметр ПА в пробах с РГ и НТГ достоверно не отличается от исходного в отличие от здоровых лиц, у которых имеется достоверное увеличение диаметра артерии.

В период обострения отсутствуют существенные различия по исходному диаметру ПА, уровню поток-

Таблица 1

Параметры исследования ПА у больных БА в различные фазы заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n=15)	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=9)
Возраст, годы	$28,6 \pm 1,7$	$44,5 \pm 2,0^{**}$	$37,3 \pm 2,7^*$	$33,1 \pm 3,8^*$
Исходный диаметр ПА, мм	$3,66 \pm 0,13$	$4,6 \pm 0,18^{**}$	$4,17 \pm 0,17^*$	$4,2 \pm 0,2^*$
Потокзависимая дилатация, %	$16,56 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1^{**}$	$10,46 \pm 1,35^{**}$	$12,3 \pm 2,1$
НТГ-индуцированная дилатация, %	$17,09 \pm 1,5$	$11,76 \pm 1,3^{**}$	$15,6 \pm 1,6$	$14,78 \pm 1,9$
Начальная скорость кровотока, м/с	$0,64 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,05$
Гиперемия, % увеличения скорости	$158,65 \pm 10,8$	$163 \pm 14,6$	$157,1 \pm 7,2$	$147 \pm 5,9$

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

Параметры исследования ПА у больных БА с различной степенью тяжести заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
Исходный диаметр ПА, мм	3,66±0,13	4,4±0,28** 4,26±0,19*	4,79±0,24* 4,16±0,4*
Потокзависимая дилатация, %	16,56±1,1	8,23±1,3** 9,38±1,5**	8,79±1,5** 13,42±3,48
НТГ-индуцированная дилатация, %	17,09±1,5	13,25±1,2 15,70±2,3	10,48±1,9* 14,66±3,16
Начальная скорость кровотока, м/с	0,64±0,09	0,53±0,05 0,64±0,05	0,56±0,04 0,73±0,07
Гиперемия, % увеличения скорости	158,65±10,8	161,6±19,41 49,2±9,9	64,5±15,21 154,2±9,7

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения.

зависимой и НТГ-индуцированной дилатации между больными среднетяжелой (6 человек) и тяжелой БА (9 пациентов) — табл.2. Однако у больных тяжелой астмой исходный диаметр ПА несколько больше, чем при среднетяжелой БА ($4,79 \pm 0,24$ и $4,4 \pm 0,28$ мм соответственно; $p > 0,05$). У больных среднетяжелой БА выявлены значимые различия между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ($p < 0,01$). При этом потокзависимая дилатация достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$), а уровень НТГ-индуцированной дилатации существенно не отличается от контрольных показателей ($p > 0,05$). У больных тяжелой БА выявлены достоверно более низкие уровни потокзависимой ($p < 0,01$) и НТГ-индуцированной дилатации по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). У больных этой группы отсутствуют различия между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ($p > 0,05$).

В период стихающего обострения имеется тенденция к уменьшению диаметра ПА ($p > 0,05$), который, однако, остается существенно больше, чем диаметр ПА у здоровых лиц. Сохраняется достоверное снижение уровня потокзависимой дилатации у больных БА по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p < 0,01$). Однако различий в величине НТГ-индуцированной дилатации между больными БА и лицами контрольной группы не отмечено. Таким образом, в период стихающего обострения происходит восстановление ЭНВД и сохраняется нарушение ЭЗВД. В период стихающего обострения выявлена взаимосвязь потокзависимой дилатации ($r = -0,55$, $p < 0,01$) и НТГ-индуцированной дилатации ($r = -0,88$, $p < 0,01$) с исходным диаметром ПА, зависимость между потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатацией ($r = 0,68$, $p < 0,01$).

При анализе результатов обследования больных среднетяжелой (12 пациентов) и тяжелой (5 человек)

БА достоверных отличий по показателям исходного диаметра ПА, потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации получено не было (см. табл.2). Однако у больных тяжелой астмой и потокзависимая, и НТГ-индуцированная дилатация достоверно не различаются между собой и с показателями здоровых лиц. У больных среднетяжелой БА отмечается достоверно более низкий уровень потокзависимой дилатации ($p < 0,01$) по сравнению с таковым у группы контроля и НТГ-индуцированной дилатацией ($p < 0,05$).

В период ремиссии сохраняется различие между больными БА и группой контроля по исходному диаметру ПА ($p < 0,05$). Отмечается дальнейшее повышение уровня потокзависимой дилатации, который становится сопоставимым с таковым у здоровых лиц. НТГ-индуцированная дилатация также достоверно не отличается от таковой в группе контроля. В период ремиссии у больных БА не отмечается достоверной разницы между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации. Сохраняется устойчивая связь между уровнями потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ($r = 0,7$, $p < 0,01$). Полученные данные могут свидетельствовать о стабилизации функции эндотелия в период ремиссии у больных БА.

Проведенное исследование выявило исходное увеличение диаметра ПА у больных БА по сравнению со здоровыми лицами. В кровеносных сосудах клетки эндотелия постоянно испытывают напряжение сдвига, вызываемого механическими силами, необходимыми для поддержания процесса протекания крови. Обусловленные кровотоком физиологические величины сдвигового напряжения вызывают стимуляцию образования и высвобождения эндотелиальными клетками различных вазоактивных субстанций. Считается, что тонус сосудов в покое поддерживается постоянной базальной секрецией оксида азота. Различные вещества, а также механическая деформация

ция, увеличение напряжения сдвига вызывают так называемую стимулированную секрецию оксида азота и увеличивают синтез этого вещества. Напряжение сдвига пропорционально произведению показателя кровотока на вязкость крови. В связи с этим увеличивать напряжение сдвига и, как следствие, вызывать расширение артерий может не только повышение кровотока, но и повышение вязкости крови. Исследованиями доказано, что при БА, как и при других хронических обструктивных заболеваниях легких, отмечается повышение вязкости крови как в период выраженного обострения заболевания, так и при уменьшении выраженности обструктивного синдрома. Проведенное исследование выявило влияние ЖЕЛ, ПСВ на диаметр ПА, что, возможно, реализуется через вторичные механизмы, в частности через изменение вязкости крови.

В период обострения и стихающего обострения у больных БА наблюдается снижение ЭЗВД. Согласно данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, и в артериях диаметром 6 мм и менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [3,4]. Зависимость дилатации сосуда от исходного его диаметра подтверждается и собственными данными в группе контроля, в которой выявлена средней степени отрицательная зависимость потокзависимой дилатации и НТГ-индуцированной дилатации от исходного диаметра ПА. В период обострения у больных БА зависимость между исходным диаметром ПА и потокзависимой дилатацией отсутствует. Кроме того, у больных БА в период обострения выявлена достоверная разница в уровне потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации ($p < 0,01$). У больных БА в период обострения потокзависимая дилатация была не только достоверно ниже, чем у здоровых, но и составляла менее 10%. Следовательно, нарушение реакции эндотелия на стимулы нельзя объяснить только исходным более широким диаметром ПА.

Известно, что изменение скорости кровотока (реактивная гиперемия) вызывает изменение диаметра сосуда: артерии расширяются при увеличении кровотока и сужаются при его уменьшении [3–5]. Чувствительность артерий к скорости кровотока связана со способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига. Механизм восприятия эндотелиальными клетками импульсов, создаваемых напряжением сдвига или давлением крови, не вполне ясен. Гемодинамические силы могут действовать непосредственно на люминальную поверхность эндотелиоцитов, вызывая пространственные изменения протеинов, часть которых представлена трансмембранными интегринами, связывающими элементы цитоскелета с клеточной поверхностью. Это действие может иметь своим результатом изменение цитоскелетной архитектуры с последующей передачей информации на

различные внутри- и внеклеточные образования. Строение этих структур, способных воспринимать механические воздействия, изучено недостаточно, однако весьма вероятно, что функциональными свойствами механорецепторов могут обладать адгезивные молекулы мембраны эндотелиоцитов [6]. Напряжение сдвига участвует в регуляции синтеза и экспрессии эндотелийзависимых факторов. Нарушение ЭЗВД в период обострения и восстановление ее в период ремиссии свидетельствует о снижении способности эндотелия у больных БА к синтезу сосудорасширяющих веществ в период обострения и восстановлении функциональной активности эндотелия в период ремиссии.

По данным литературы, нарушения ЭЗВД могут быть связаны, во-первых, со снижением продукции ЭРФ, во-вторых, с генерализованным дефектом клеточных мембран, включая повреждение мускариновых рецепторов, а также могут быть нарушения внутриклеточных механизмов регуляции, проявляющиеся в уменьшении экспрессии ингибиторных G-белков, снижении метаболизма фосфоинозитолов, повышении активации протеинкиназы С. Нарушение ЭЗВД можно также объяснить снижением "механочувствительности" эндотелиальных клеток [3,6].

Однако в период обострения у больных БА отмечается не только снижение ЭЗВД, но и ЭНВД. Это может быть связано со снижением восприимчивости гладкомышечных клеток сосудов к нитровазодилаторам, что может наблюдаться при гипоксии [9]. Уменьшение вентиляционных нарушений и, как следствие, нормализация газового состава крови (стихающее обострение, ремиссия БА), возможно, приводят к восстановлению чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к действию ЭРФ, т.е. к восстановлению ЭНВД. Однако снижение уровня потокзависимой дилатации у больных БА в период стихающего обострения, вероятно, связано с сохранением нарушений функции эндотелия у больных БА, несмотря на восстановление чувствительности сосудистых гладких мышц. На возможное влияние рестриктивных и обструктивных нарушений функции легких у больных БА на функциональную способность эндотелия и чувствительность гладкомышечных клеток к нитровазодилаторам также может указывать и выявленная зависимость между ЖЕЛ, ПСВ, и исходным диаметром сосуда, и реакцией на вазодилаторы. При снижении ЖЕЛ и ПСВ происходит увеличение диаметра ПА и снижается ответ на нитровазодилаторы. С выраженностью вентиляционных нарушений, повышением вязкости, изменением газового состава крови можно также связать несколько больший исходный диаметр ПА у больных тяжелой БА по сравнению с больными среднетяжелой БА. Также при тяжелой БА отмечается достоверное снижение НТГ-индуцированной вазодилатации по сравнению с контрольной группой. Это, вероятно, связано с тем, что при тяжелой БА имеются не только нарушения

функции эндотелия, но и ответа гладкомышечных клеток сосуда на вазодилататоры.

В то же время изменение ЭЗВД нельзя, вероятно, связывать только с нарушением синтеза ЭРФ. По данным литературы, повышение скорости сдвига способствует активации образования простациклина так же, как и продукции оксида азота. Ранее нами было показано, что при БА развивается нарушение простациклинсинтезирующей способности эндотелия [7], что также может вызывать снижение ЭЗВД в период обострения и стихающего обострения при БА.

Таким образом, у больных БА выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции ПА, требующие дальнейшего изучения. Используемый нами ультразвуковой метод позволяет изучить функциональное состояние эндотелия у больных бронхиальной астмой и дает возможность надеяться на достоверную оценку динамики показателей функции эндотелия на фоне различных препаратов, способных ее модулировать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Тер. арх. 1998; 4: 15–20.
2. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–11.
3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68–77.
4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер. арх. 1997; 6: 75–78.
5. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 3: 37–41.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. (ред.) Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х; 1997. 343–373.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Особенности реологических свойств крови у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами. В кн.: Материалы II Международной конф. по микроциркуляции и гемореологии. Ярославль; 1999. 219–222.
8. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияние рамиприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии. Кардиология 1998; 6: 44–47.
9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные заболевания легких. М.: ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: "Невский Диалект"; 1998. 199.
10. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л.; 1988.
11. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung. Respir. Physiol. 1995; 101: 109–120.
12. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension. Am. J. Hypertens. 1999; 12: 973–979.
13. Nijkamp F.P., Folkerts G. Nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness. Arch. Int. Pharmacodyn. 1995; 329: 81–96.
14. Noll G., Lusher T.F. Influence of lipoproteins on endothelial function. Thromb. Res. 1994; 74 (1): S45–S54.
15. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Neth. J. Med. 1994; 44: 26–36.
16. Toborek M., Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. Basic Res Cardiol. 1999; 94: 295–314.
17. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium; N. Engl. J. Med. 1990; 323: 27–36.

Поступила 25.01.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–06:616.24–008.4

С.И.Овчаренко¹, М.Ю.Дробизhev³, Э.Н.Ищенко², О.В.Вишневская¹,
К.А.Батурин³, Н.А.Токарева¹

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ЯВЛЕНИЯМИ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ

- ¹ Кафедра внутренних болезней №1 ММА им. И.М. Сеченова,
² межклиническое психосоматическое отделение клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова,
³ отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств
НЦПЗ РАМН

BRONCHIAL ASTHMA AND HYPERVENTILATION

S.I.Ovcharenko, M.Yu.Drobizhev, E.N.Ishchenko, O.V.Vishnevskaya, K.A.Baturin, N.A.Tokareva

Summary

Eighty hospitalized bronchial asthma (BA) patients (50 females, 30 males) were divided in two groups according to hyperventilation occurrence. The average age was 45.4 ± 1.3 years, the mean length of the illness was 9.2 ± 1.1 years. The first group, which was the basic, involved 22 patients with the hyperventilation signs (16 females and 6 males) with the average age 44.8 ± 1.6 years and the BA mean length 10.4 ± 2.3 years. The second

(control) group included the remained 58 patients (34 females and 24 males with the average age 47.0 ± 2.4 years and the BA mean length 8.7 ± 1.2 years). The mild atopic BA with a quite good course predominated in the basic group, and the severe intrinsic BA combined with chronic bronchitis prevailed in the control group. The basic group patients mostly (15 from 22) formed the hyperventilation signs within subsyndromal somatic panic attacks which started in closed stuffy rooms, or under subjectively unpleasant smells exposure, etc., were shown as dyspnoea with insignificant shortness of breath, a sense of "incomplete inspiration" accompanied by paroxysmal choking, yawning. Typically they took short time, stopped spontaneously and imitated acute bronchial obstruction symptoms, though PEF remained normal or changed less than 15% of predictive value. The searched clinical correlations could be interpreted according to a concept of congenital sensitivity of chemoreceptors (*Smoller J.W. et al.*, 1996). The study results confirm that hyperventilation signs are basically formed in mild BA patients within the structure of the panic attacks. These data could be useful while planning therapy for such patients.

Резюме

В зависимости от наличия явлений гипервентиляции 80 стационарных больных бронхиальной астмой (БА) (50 женщин, 30 мужчин; средний возраст $45,4 \pm 1,3$ года, средняя продолжительность заболевания $9,2 \pm 1,1$ года) разделены на 2 группы. В 1-ю (основную) включены 22 пациента (16 женщин, 6 мужчин; средний возраст $44,8 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность БА $10,4 \pm 2,3$ года), обнаруживающие симптомы гипервентиляции. Во 2-ю (контрольную) — оставшиеся 58 больных (34 женщины, 24 мужчины; средний возраст $47,0 \pm 2,4$ года, средняя продолжительность БА $8,7 \pm 1,2$ года). Для больных основной группы характерны легкая степень заболевания (в контрольной преобладает тяжелое течение БА), отличающийся сравнительно доброкачественным течением атопический вариант БА (в контрольной чаще наблюдается инфекционно-зависимый вариант БА, сочетающийся с хроническим бронхитом). В большинстве наблюдений у больных основной группы (15 из 22) симптомы гипервентиляции формируются в структуре субсиндромальных соматизированных панических атак (манифестируют в замкнутом, душном помещении, в условиях экспозиции субъективно неприятных запахов и т.д., проявляются весьма полиморфной картиной диспноэ с незначительно повышенной частотой дыхательных движений, ощущением неполноты вдоха, чувством нехватки воздуха, сопряженным с желанием "наполнить легкие кислородом", пароксизмальными поперхиванием, зевотой; как правило, кратковременны, подвергаются обратной редукции спонтанно), имитирующих симптомы острой бронхообструкции (отмечается сохранение значения PEF в пределах нормальных величин или колебание PEF менее 15% от должных показателей). Изученные клинические соотношения могут быть интерпретированы в пределах концепций врожденной чувствительности хеморецепторов (*Smoller J.W. и соавт.*, 1996). Результаты исследования подтверждают предположения о том, что явления гипервентиляции формируются преимущественно у больных с легким течением БА в структуре панических атак. Такие данные могут быть использованы при планировании терапевтических мероприятий у изученного контингента пациентов.

У больных бронхиальной астмой (БА) в межприступном периоде нередко отмечаются явления гипервентиляции (табл.1), определяемой как обратимый рост легочной вентиляции, сопровождающийся нарушением газообмена, а также разнообразными переходящими жалобами [1].

Клинические особенности такой гипервентиляции изучены недостаточно. Об этом, в частности, свидетельствует терминологическое многообразие, используемое для обозначения рассматриваемых нарушений дыхания. Так, в соответствующей литературе встречаются понятия "симптоматическая гипервентиляция" [7,8], "синдром дыхательного дискомфорта" [4], "гипервентиляционный синдром" [1], "панические атаки" (протекающие в рамках психических тревожно-фобических расстройств) [9]. Приведенные термины, указывающие на принадлежность проявлений гипервентиляции к различным областям медицины, отражают малую изученность клинических соотношений между

рассматриваемыми нарушениями дыхания, с одной стороны, и особенностями течения БА и психическими расстройствами — с другой. Так, в одних исследованиях [3] подчеркивается, что БА, сопровождающаяся рассматриваемыми эпизодами обратимого роста легочной вентиляции, протекает наиболее тяжело. В других, напротив, сообщается о том, что проявления гипервентиляции отмечаются преимущественно при легком течении БА или даже на фоне предастмы [1,4]. В-третьих какие-либо значимые соотношения между тяжестью течения БА и рассматриваемыми эпизодами обратимого роста легочной вентиляции не были установлены [5]. Наконец, в некоторых публикациях проявления гипервентиляции выступают в качестве соматических нарушений [7], либо психических тревожно-фобических расстройств [9].

Таким образом, становится очевидной необходимость дальнейшего клинического исследования гипервентиляции у больных БА. Причем такое изу-

Распространенность явлений гипервентиляции у больных БА по данным литературы

Автор	Распространенность явлений гипервентиляции, %
<i>S.L.Demeter, E.M.Cordasco</i> [5]	81
<i>G.M.F.Garden, J.G.Ayres</i> [6]	25
<i>Г.Б.Федосеев и соавт.</i> [4]	72,6
<i>P.M.Yellowless, R.S.Kalucy</i> [11]	22

чение должно основываться как на выявлении особенностей течения легочной патологии, так и на результатах психиатрического обследования (с учетом упомянутой выше возможной сопряженности проявлений гипервентиляции с психическим расстройством — паническими атаками).

Выборку составили 80 больных БА (50 женщин, 30 мужчин; средний возраст составил $45,4 \pm 1,3$ года, средняя продолжительность заболевания — $9,2 \pm 1,1$ года), последовательно поступавших в факультетскую терапевтическую клинику ММА им И.М.Сеченова в период с июня 1999 по май 2000 г. Из выборки исключались лица, страдавшие другими заболеваниями легких (за исключением патогенетически связанного с БА хронического бронхита), иной соматической патологией в стадии обострения.

Диагностика БА основывалась на общепринятых критериях *GINA* [2].

В ходе исследования оценивали особенности соматического и психического состояния пациентов, выявлялись больные, обнаруживающие клинические признаки гипервентиляции, среди которых связанные с разнообразными "внелегочными" жалобами (головокружение, головная боль, парестезии, ощущение сжатия грудной клетки изнутри или снаружи, кардиалгии, тахикардия, дисфагия, аэрофагия, абдоминалгии, мышечная боль, тремор), тахипноэ и/или диспноэ, сопровождающиеся высокими значениями минутного объема дыхания при спирометрии, снижением уровня p_aCO_2 в альвеолярном воздухе ниже 35 мм рт. ст. при капнографическом исследовании, увеличением продолжительности восстановительного периода (более 5 мин) после минуты форсированного дыхания (у больных с нормальным уровнем p_aCO_2 35–45 мм рт.ст.) при проведении пробы с гипервентиляцией, а также изменением газов крови, характерным для дыхательного алкалоза ($p_aCO_2 < 4,5$ мм рт.ст.; $pH > 7,45$; pO_2 в норме или незначительно повышен) при анализе крови на КЩС.

При диагностике гипервентиляции у изученных больных учитывали также несоответствие жалоб, связанных с нарушениями дыхания, состоянию бронхиальной проходимости, оцениваемой при пикфлоуметрии. Этот метод предоставляет возможность непосредственной и многократной оценки бронхиальной проходимости, которая определяется посредством пиковой скорости выдоха (PEF). Больным рекомендовалось производить измерение значений PEF при любых проявлениях диспноэ. Полученные данные сравнивались с должными (среднестатистическими для лиц соответствующего пола, возраста и роста) показателями, представленными в специальных таблицах, прилагаемых к стандартному портативному пикфлоуметру *Mini-Wright Peak Flow Meter* фирмы "*Clement Clark International Ltd.*" (Великобритания). Снижение PEF более 15% от должных значений свидетельствовало о том, что проявления диспноэ являются следствием развивающейся бронхообструкции.

Напротив, сохранение значения PEF в пределах нормальных величин или колебание PEF менее 15% от должных показателей рассматривались как подтверждение функционального характера нарушений дыхания, формирующихся вне приступа БА.

В зависимости от наличия/отсутствия явлений гипервентиляции все обследованные больные разделены на 2 группы. В первую (основную) включены пациенты, обнаруживающие симптомы гипервентиляции. Вторую (контрольную) составили больные БА без гипервентиляции. В дальнейшем с помощью точного двустороннего критерия Фишера и теста Колмогорова–Смирнова (достоверность отличий устанавливалась при $p < 0,05$) проведено сравнение двух групп пациентов по показателям функции внешнего дыхания, критериям тяжести *GINA* (как в целом, так и по отдельным ее критериям), особенностям клинического течения (патогенетические варианты астмы, наличие сопутствующего хронического бронхита), особенностям психического состояния. Клиническое обследование выполнялось сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН, возглавляемого акад. РАМН А.Б.Смулевичем.

В основную группу включены 22 пациента (16 женщин, 6 мужчин; средний возраст составил $44,8 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность БА — $10,4 \pm 2,3$ года). Контрольную группу составили 58 больных (34 женщины, 24 мужчин; средний возраст составил $47,0 \pm 2,4$ года, средняя продолжительность БА — $8,7 \pm 1,2$ года). Выделенные группы пациентов статистически не отличались по полу, возрасту, продолжительности БА.

Между двумя группами установлены статистически значимые различия по клиническим особенностям течения БА (табл.2). Установлено, что для основной группы предпочтительна легкая степень заболевания, а для контрольной — тяжелая. Из всех показателей тяжести лишь ограничение активности чаще наблюдается в основной группе. В то же время у этих пациентов значимо реже отмечаются симптомы астмы в межприступный период, ниже потребность в приеме β_2 -агонистов и назначении ингаляци-

Различия между основной и контрольной группами по клиническим особенностям течения БА

Особенности БА	Основная группа	Контрольная группа	p
Тяжесть течения:			
легкая	7	4	0,008**
среднетяжелая	12	26	0,46
тяжелая	3	28	0,005**
Частота приступов в дневные часы:			
1 раз в неделю	9	15	0,274
от 1 раза в неделю до 1 раза в день	3	11	0,747
ежедневные	10	32	0,463
Частота приступов в ночные часы:			
отсутствуют	4	13	0,768
реже двух раз в месяц	7	10	0,22
2 раза в месяц и чаще	4	4	0,21
чаще 1 раза в неделю	7	31	0,132
Ограничение активности пациента	19	33	0,018**
Симптомы астмы в межприступный период	7	39	0,006**
Потребность в ежедневном приеме β_2 -агонистов	12	51	0,0001**
Потребность в ежедневном приеме ингаляционных кортикостероидов	15	54	0,079***
Астматический статус в анамнезе	3	13	0,536
Патогенетические варианты БА:			
атопический	16	55	0,000**
инфекционно-зависимый	6	3	0,000**
сопутствующий бронхит	9	47	0,001**

Примечание. * — точный двусторонний критерий Фишера. ** — различия статистически достоверны. *** — различие на уровне тенденции.

онных кортикостероидов, верифицируется более высокая максимальная объемная скорость выдоха на уровне крупных и средних бронхов (рис.1). Наконец, в основной группе больных чаще наблюдался отличающийся сравнительно доброкачественным течением атопический вариант БА и значительно реже встречался хронический бронхит. Напротив, в контрольной группе значимо чаще отмечались симптомы астмы в межприступный период, выше потребность в приеме β_2 -агонистов и назначении ингаляционных кортикостероидов. Наконец, в основной группе больных чаще наблюдается отличающийся большей тяжестью течения инфекционнозависимый вариант БА, сопровождающийся хроническим бронхитом.

Оценивая особенности психического статуса пациентов, следует отметить, что в большинстве наблюдений (в 15 из 22) у больных основной группы симптомы гипервентиляции формируются в структуре панических атак, протекающих с преобладанием соматизированного компонента тревоги (соматизированная тревога). Так, на первый план выходят не

когнитивные проявления тревожных расстройств (витальный страх, тревожные опасения, связанные с ухудшением самочувствия), а разнообразные, не верифицируемые при проведении пикфлоуметрии функциональные расстройства. Последние лишь имитируют за счет ряда общих клинических признаков (приступообразный характер расстройств, возникающих в связи разнообразными провоцирующими факторами, в структуре которых на первый план выступают явления диспноэ, проявляющиеся изменением частоты и амплитуды дыхания и т.д.) симптомы острой бронхообструкции, но при этом отличаются от них по ряду клинических особенностей (табл.3).

Так, если симптомы острой бронхообструкции возникают у больных при контактах с аллергенами и холодом, панические атаки манифестируют в замкнутом, душном помещении, в условиях экспозиции субъективно неприятных (не являющихся аллергенами) запахов и т.д. Соматизированные расстройства, выступающие в структуре рассматриваемых панических атак, характеризуются не типичным для

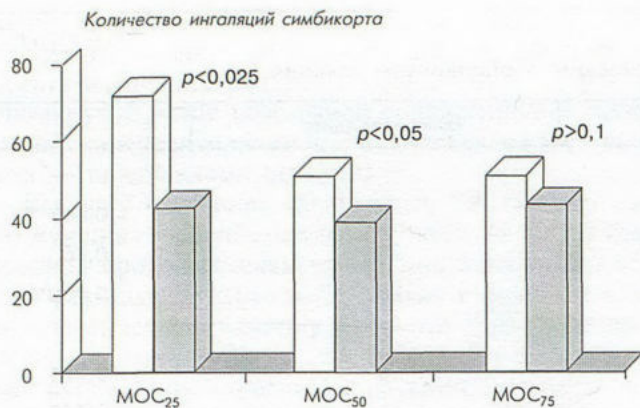


Рис.1. Сравнение (с помощью теста Колмогорова–Смирнова) основной и контрольной групп по средним значениям максимальной объемной скорости выдоха (МОС).

приступов БА стереотипно повторяющимся удушьем, с преимущественным затруднением выдоха или надсадным малопродуктивным кашлем (так называемый кашлевой эквивалент приступа), а полиморфными проявлениями диспноэ с незначительно повышенной частотой дыхательных движений, ощущением неполноты вдоха, чувством нехватки воздуха, сопряженным с желанием "наполнить легкие кислородом", пароксизмальными поперхиванием, зевотой. Определенные отличия прослеживаются в динамике сравниваемых состояний. Так, приступ БА (даже если он купируется посредством внутривенных инъекций медикаментозных средств) возникает и разрешается постепенно. Проявления панических атак более кратковременны, как правило, очень быстро подвергаются спонтанной редукции.

Полученные данные могут быть сопоставлены с тремя наиболее известными современными концепциями, раскрывающими связи между симптомами гипервентиляции, острого бронхоспазма и панических атак: 1) гипервентиляционной, 2) когнитивно-бихевиоральной, 3) врожденной чувствительности хеморецепторов [9] (рис.2). Согласно первой из них гипервентиляция рассматривается в качестве наиболее распространенного триггера острого бронхоспазма и панической атаки. В рамках второй — когнитивно-бихевиоральной — острый бронхоспазм выступает в качестве причины возникновения выраженного страха смерти, который особенно в случае прогрессирования заболевания ведет к манифестации панических атак. В структуре последних на первый план выступают явления гипервентиляции, симптомы которой могут в свою очередь спровоцировать острый бронхоспазм по механизму "порочного круга". Наконец, в пределах третьей концепции повторные приступы острого бронхоспазма (даже если они сравнительно легкие) могут способствовать "демаскировке" врожденно повышенной чувствительности (гиперсенситивности) хеморецепторов продолговатого мозга к гиперкапнии и ацидозу. При этом ранее латентная

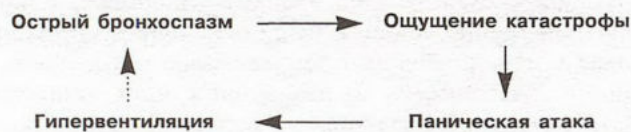
склонность к манифестации тревожно-фобической симптоматики реализуется клинически. В частности, уже вне непосредственной связи с острым бронхоспазмом отмечается манифестация панических атак.

Полученные в настоящем исследовании данные могут свидетельствовать скорее в пользу последней концепции. Действительно, в работе зафиксировано, что симптомы гипервентиляции выступают в структуре панических атак, не являясь их триггером. Соответственно первая из рассмотренных концепций — гипервентиляционная — вряд ли применима для интерпретации анализируемых клинических соотношений. Вероятно, не удовлетворяет полученным данным и вторая концепция. Действительно, при БА, отличающейся сравнительно легким течением, вряд ли следует ожидать формирования порочного круга острый бронхоспазм—тревога—гипервентиляция—острый бронхоспазм. Лишь третья из рассмотренных концепций позволяет достаточно удовлетворительно объяснить сопряженность более легкого течения БА и по существу психопатологически незавершенных (субсиндромальных) панических атак, в структуре которых к тому же отсутствует когнитивный компонент тревоги — витальный страх. В свете такой концепции даже сравнительно нетяжелые приступы БА могут у некоторых больных выявить (демаскировать) существовавшую ранее "гиперчувствительность" хеморецепторов продолговатого мозга к любым изменениям газов крови. При этом в рассматриваемых случаях можно ожидать развития приступообразных проявлений гипервентиляции, протекающих по типу субсиндромальных панических атак, не сопоставимых по своей психопатологической завершенности с приступами паники, выступающими в пределах психических (тревожно-фобических) расстройств.

Гипервентиляционная модель



Когнитивно-бихевиоральная модель



Модель гиперчувствительности хеморецепторов



Рис.2. Современные концепции, раскрывающие связи между симптомами гипервентиляции, острого бронхоспазма и панических атак [9].

Клинические признаки, наиболее характерные для приступа БА и соматизированных панических атак

Признак	Приступы БА	Панические атаки
Обстоятельства возникновения	Контакт с аллергенами, инфекция	Замкнутое, душное помещение, субъективно неприятные: запах, пища, обычно не являющиеся аллергенами и т.д.
Характер ощущений	Затруднен выдох или приступообразный кашель	Ощущение неполноты вдоха, чувство нехватки воздуха, сопряженное с желанием "наполнить легкие кислородом", пароксизмальные поперхивания, зевота
Частота дыхания	Может быть как нормальной, так и сниженной или повышенной	Незначительно повышена
Особенности динамики	Тяжесть симптомов нарастает и уменьшается постепенно. Симптомы различной продолжительности	Выраженность проявлений нарастает и уменьшается за несколько минут. Симптомы непродолжительны (несколько минут)
Обстоятельства купирования	Купируются ингаляционными β_2 -агонистами или посредством внутривенных инъекций медикаментозных средств	Как правило, проходят спонтанно

Результаты исследования свидетельствуют о том, что симптомы гипервентиляции формируются в структуре панических атак [9,10] преимущественно у больных с более легким течением БА [1,4]. Эти данные (несмотря на известную ограниченность настоящего исследования, связанную с небольшим числом обследованных пациентов с гипервентиляцией), на наш взгляд, могут быть использованы при планировании терапевтических мероприятий у изученного контингента пациентов. В частности, при определении дозировки ингаляционных β_2 -агонистов в рассматриваемых случаях необходима тщательная оценка жалоб, так как часть из них не требует применения бронхорасширяющих средств. Для выявления гипервентиляции могут быть использованы как представленные в настоящей статье клинические критерии (см. табл.3), так и данные пикфлоуметрии. Наконец, при лечении больных в рассматриваемых случаях следует также предусмотреть возможность назначения анксиолитических (противотревожных) препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма: гипервентиляция и гипервентиляционный синдром. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; Агар; 1997; Т.2: 3–39.

2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
3. Татаурицкова Н.С., Черевинская Т.А., Гехт А.Б. Применение метода коротколатентных вызванных стволых потенциалов у больных бронхиальной астмой с гипервентиляционным синдромом. Бюл. exper. биол. 1994; 2: 138–139.
4. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П., Лаврова О.В. и др. Предастма — современные представления и пути изучения. В кн.: Эпидемиология и диагностика неспецифических заболеваний легких. Саратов; 1988. 192–193.
5. Demeter S.L., Cordasco E.M. Hyperventilation syndrome and asthma. Am. J. Med. 1986; 81 (6): 989–994.
6. Garden G.M., Ayres J.G. Psychiatric and social aspects of brittle asthma. Thorax 1993; 48: 501–505.
7. Lum L.C. Hyperventilation syndromes in medicine and psychiatry: a review. J. Roy. Soc. Med. 1987; 80 (4): 229–231.
8. Magarian G.J. Hyperventilation syndromes: infrequently recognized common expression of anxiety and stress. Medicine (Baltimore) 1982; 61: 219–236.
9. Smaller J.W., Pollack M.H., Otto M.W. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 6–17.
10. Verburg K., Griez E., Meijer J. Respiratory disorders as a possible predisposing factor for panic disorder. J. Affect. Disord. 1995; 33: 129–134.
11. Yellowlees P.M., Kalucy R.S. Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications. Chest. 1990; 97: 628–634.

Поступила 22.02.01

*И.В.Смоленов¹, Л.М.Огородова², С.А.Стаханова¹, Ю.А.Петровская²,
Н.А.Иванова³, Н.Г.Машукова⁴, В.Р.Липина⁵, Н.А.Смирнов¹, Ю.Ю.Зима¹*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТНАГРУЗОЧНОГО
БРОНХОСПАЗМА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО
РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

¹ Государственная медицинская академия, Волгоград;

² Сибирский государственный медицинский университет;

³ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; ⁴ Ангарский астма-центр, Иркутск;

⁵ Городская детская больница № 9, Екатеринбург

**COMPARATIVE EFFICACY OF DIFFERENT DRUG MODES
OF POST-EXERCISE BRONCHOCONSTRICTION PREVENTION IN CHILDREN:
RESULTS OF MULTI-CENTER RANDOMIZED STUDY**

*I.V.Smolenov, L.M.Ogorodova, S.A. Stakhanova, Yu.A.Petrovskaya, N.A.Ivanova,
N.G.Mashukova, V.R.Lipina, N.A.Smirnov, Yu.Yu.Zima*

Summary

The article demonstrates results of multi-center randomized placebo-controlled study of efficacy of 4 drug modes of post-exercise bronchoconstriction prevention in asthmatic children who received long-term therapy with inhaled corticosteroids. The combination of fluticazone propionate and salmeterol (Seretid 50/100) was found to be beneficial and reasonable as the first-line therapy. An increase of the inhaled corticosteroid's dose in asthmatic children with post-exercise bronchoconstriction is reasonable if its combination with the long-acting β_2 -agonist does not permit to achieve a sufficient bronchoprotective effect.

Резюме

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности четырех режимов медикаментозной профилактики постнагрузочного бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой, получавших долговременную терапию ингаляционными кортикостероидами. Установлено преимущество и обоснована целесообразность использования у данной группы больных комбинации флутиказона пропионата и сальметерола (Серетид 50/100) в качестве терапии выбора. Увеличение дозы ингаляционного кортикостероида у детей с бронхиальной астмой и явлениями постнагрузочного бронхоспазма целесообразно в ситуации, когда комбинированная терапия с β_2 -агонистом длительного действия не позволяет достичь достаточного бронхопротекторного эффекта.

Улучшение результатов лечения бронхиальной астмы (БА) в значительной степени связано с широким использованием ингаляционных кортикостероидов (ИГК) при этом заболевании [3]. Противовоспалительная терапия ИГК позволяет уменьшить частоту и тяжесть симптомов астмы, сократить риск развития обострений, улучшить показатели легочной функции и снизить уровень бронхиальной гиперреактивности. Однако назначение низких и средних доз ИГК не всегда устраняет явления постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ), который сохраняется у 50–80% больных со среднетяжелым и тяжелым течением астмы [9]. Данный феномен наиболее значим для детей в связи с высоким уровнем их активности, так как заболевание существенно ограничивает физическую активность ребенка, его общение со сверстниками

и участие в общественной жизни, негативно влияет на качество жизни [10]. У части пациентов транзиторная обструкция дыхательных путей, ассоциированная с двигательной активностью, является единственным проявлением заболевания [9].

Для предотвращения развития ПНБ используются различные подходы. Один из них связан с превентивным назначением короткодействующих β_2 -агонистов, кромогликата/недокромила натрия за 20–40 мин перед физической нагрузкой [6]. Однако дети, как правило, не планируют свою физическую активность, а желание заниматься спортом или активными играми возникает спонтанно. Кроме того, сама необходимость носить с собой дополнительный ингалятор и публично применять его перед физической нагрузкой вызывает у ребенка психологический дис-

комфорт и снижает приверженность пациента к превентивной терапии.

Увеличение дозы ИКГ рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы у детей с сохраняющимися явлениями ПНБ, получающих длительную терапию низкими дозами этих препаратов [9]. Однако увеличение дозы ИКГ не приводит к линейному возрастанию его протекторного действия в отношении бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой [3]. Кроме того, длительное использование высоких доз ИКГ у детей вызывает возражения, связанные с безопасностью этих препаратов [7].

В последние годы обоснована целесообразность назначения комбинированной терапии при недостаточном контроле над симптомами БА [2]. В качестве комбинаций, продемонстрировавших свою эффективность в контролируемых исследованиях, рассматриваются сочетания низких доз ИКГ с β_2 -агонистами длительного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и пролонгированными теофиллинами [2,4,8]. Однако имеющиеся данные о сравнительной эффективности этих комбинаций недостаточны и противоречивы, а достоверность их нередко вызывает сомнения. В связи с этим возникла необходимость в проведении рандомизированного исследования для получения современных данных.

Целью работы является сравнительная оценка клинической эффективности различных режимов медикаментозной профилактики ПНБ у детей с БА, получавших долговременную терапию низкими дозами ИКГ.

В работу было включено 100 детей в возрасте от 6 до 14 лет (средний возраст 11,5 года) с подтвержденным диагнозом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, соответствующих следующим критериям отбора:

- наличие постнагрузочного бронхоспазма, 2-кратно подтвержденного положительной пробой с физической

кой нагрузкой (тредмил, поддержание целевой ЧСС на протяжении 5 мин, снижение $ОФВ_1 \geq 15\%$);

- наличие регулярной терапии ИКГ (200–300 мкг в сутки по флутиказону пропионату) в течение по меньшей мере 12 нед до включения в исследование;
- частота приступов астмы ≤ 1 раза в сутки;
- ночные симптомы астмы, приводящие к пробуждению ≤ 1 раза в неделю;
- показатель $ОФВ_1 > 60\%$ от возрастной нормы;
- с момента последнего обострения астмы до включения в исследование должно было пройти не менее 4 нед, с момента последнего заболевания ОРВИ — не менее 3 нед.

В работу не включены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, наличием гиперчувствительности к любому из компонентов изучаемых препаратов, получавшие в течение последнего месяца системные кортикостероиды, регулярную (более 7 дней за последний месяц) терапию β_2 -агонистами длительного действия, пролонгированными теофиллинами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, у 60% отмечалась пыльцевая сенсibilизация, что обуславливало возрастание частоты и тяжести симптомов заболевания в летний период. Поэтому для уменьшения влияния сезонных факторов на эффективность терапии пациентов включали в исследование с октября по февраль.

В случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, при нежелании больного или его родителей продолжать лечение, а также при развитии обострения БА, требующего назначения системных кортикостероидов или пересмотра проводимой терапии, ребенок исключался из исследования.

Больные (дизайн — многоцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах) были разделены на 5 групп: 1-я группа: флутиказона пропио-

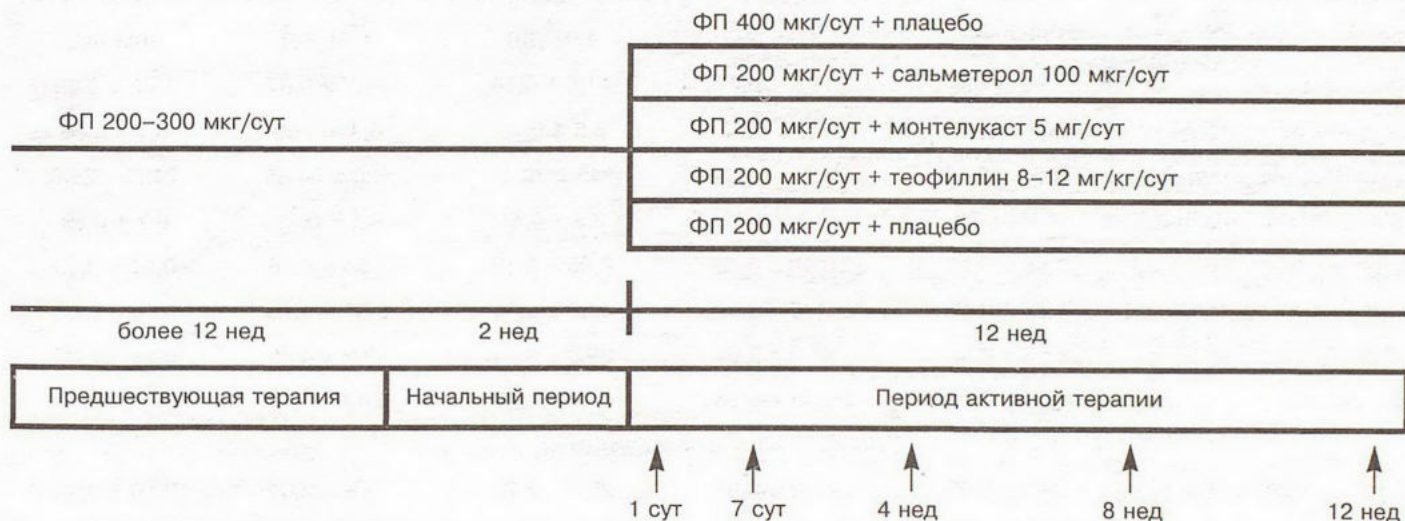


Рис.1. Дизайн исследования.

нат (ФП, *Flixotid*, "GlaxoSmithKline") в дозе 400 мкг/сут и плацебо однократно утром; 2-я группа: ФП 200 мкг/сут и сальметерол 100 мкг/сут (*Seretid* 50/100, "GlaxoSmithKline", по 1 ингаляции 2 раза в день) и плацебо однократно утром; 3-я группа: ФП 200 мкг/сут и монтелукаст (*Singulair*, MSD) 5 мг однократно утром; 4-я группа: ФП 200 мкг/сут и пролонгированный теофиллин (*Theopres*, Мосхим-фармпрепараты) 8–12 мг/кг однократно утром; 5-я группа: ФП 200 мкг/сут и плацебо однократно утром (группа сравнения) (рис.1).

В период исследования больные имели возможность дополнительно применять симптоматическую терапию (сальбутамол), потребность в которой учитывалась.

Перед назначением препаратов, а также через 4, 8 и 12 нед после начала терапии проводилось обследование детей, включавшее оценку клинических проявлений астмы за предшествующий месяц (по дневникам самоконтроля); проведение суточной пикфлоуметрии и исследование функции внешнего дыхания (поток-объем, *Flowscreen*, "Erich Jaeger"); выполнение бронхопровокационной пробы с метахолином согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского респираторного общества [1]; оценку качества жизни (КЖ) с использованием русскоязычной версии вопросника *Paediatric asthma quality of life questionnaire* [5]. При этом изменения по шкалам вопросника $\geq 0,5$ балла рассматривались как клинически значимые, а достижение значения шкалы $\geq 6,5$ балла соответствовало нормальным значениям КЖ ребенка [5]; проведение пробы с физической нагрузкой (тест выполнялся в режиме острой фарма-

кологической пробы в 1-е сутки лечения, а также через 1, 4, 12 нед после начала активной терапии). В случае положительной пробы (снижение $ОФВ_1 \geq 15\%$) анализировались показатели, характеризующие выраженность постнагрузочного бронхоспазма, — максимальное снижение $ОФВ_1$, %; площадь под кривой $ОФВ_1$ — время (AUC_{0-60}), усл.ед.

Кроме того, определяли число детей, у которых проба с физической нагрузкой была отрицательной на протяжении всего периода активной терапии ("полное устранение постнагрузочного бронхоспазма").

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов непараметрической статистики, реализованной в пакете программ *Statistica* (StatSoft Inc.). Для оценки статистически значимых различий между группами больных использовался критерий Крускала-Уоллиса, для определения значимости различий до и после лечения применялся критерий Уилкоксона. Статистически значимыми отклонения считали при $p < 0,05$.

Процедура рандомизации и стратификации позволила получить 5 групп пациентов, сопоставимых по тяжести заболевания и выраженности ПНБ (см. таблицу). В каждую группу было включено по 20 человек. Среди больных преобладали мальчики. Средний возраст пациентов составлял $11,0 \pm 0,72$ года. Длительность астмы на момент включения в исследование составляла более 6 лет. До обращения в клинику больные получали ИГК в дозе от 238 до 252 мкг/сут по ФП. Эта доза не менялась в течение 4 нед до включения в исследование. Больные были сопоставимы по выраженности дневных и ночных

Таблица

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа ФП400	4-я группа серетид 50/100	3-я группа ФП200 + монт	2-я группа ФП200+тео	5-я группа ФП200 + плац
Число больных	20	20	20	20	20
Пол	12М /8Д	12М /8Д	12М /8Д	11М /9Д	16М /4Д
Возраст, годы	$11,2 \pm 0,75$	$11,5 \pm 0,77$	$11,8 \pm 0,54$	$11,7 \pm 0,87$	$11,5 \pm 0,69$
Давность астмы, годы	$6,7 \pm 0,80$	$6,6 \pm 0,67$	$6,3 \pm 0,76$	$6,1 \pm 0,90$	$6,7 \pm 0,89$
Доза ИГК, мкг в сутки	$252 \pm 43,15$	$240 \pm 51,39$	$245 \pm 48,11$	$238 \pm 54,35$	$242 \pm 42,05$
Длительность терапии, мес	$7,1 \pm 0,35$	$6,6 \pm 0,82$	$6,3 \pm 0,41$	$6,1 \pm 0,39$	$6,7 \pm 0,83$
Дневные симптомы, усл.ед.	$0,86 \pm 0,15$	$0,92 \pm 0,18$	$0,93 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,18$	$0,81 \pm 0,15$
Ночные симптомы, усл.ед.	$0,62 \pm 0,15$	$0,66 \pm 0,18$	$0,69 \pm 0,16$	$0,67 \pm 0,13$	$0,60 \pm 0,08$
$ОФВ_1$, % к должной	$87,8 \pm 3,55$	$91,0 \pm 2,92$	$89,9 \pm 3,49$	$92,2 \pm 4,86$	$93,3 \pm 2,87$
$ПК_{20}$, мг/мл	$0,35 \pm 0,12$	$0,44 \pm 0,15$	$0,45 \pm 0,17$	$0,42 \pm 0,15$	$0,40 \pm 0,11$
Проба с физической нагрузкой					
Снижение $ОФВ_1$, %	$29,3 \pm 2,95$	$29,9 \pm 3,37$	$29,4 \pm 2,72$	$27,8 \pm 2,61$	$30,0 \pm 3,00$
AUC_{0-60} , усл.ед.	1962 ± 262	2142 ± 349	1990 ± 288	2087 ± 375	2362 ± 333

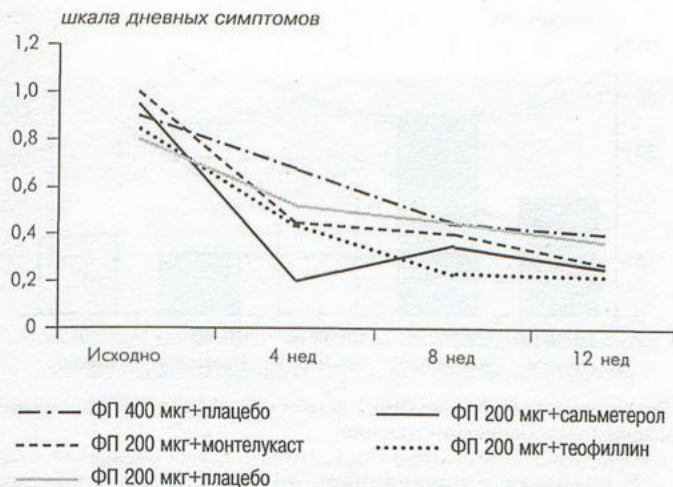


Рис.2. Динамика дневных симптомов астмы (в баллах) при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

симптомов, имели нормальные показатели ОФВ₁. Среднее падение ОФВ₁ в пробе с физической нагрузкой составило 29%, время восстановления до исходных значений — около 20 мин, а площадь под кривой Δ ОФВ₁—время — около 2000 усл.ед.

Наличие ПНБ приводило к значительному нарушению КЖ больных, что проявлялось уменьшением объема повседневной активности детей (шкала "ограничение активности" равна $4,85 \pm 0,24$ усл.ед.), негативным влиянием заболевания на психоэмоциональную сферу пациентов (шкала "эмоциональная сфера" — $5,51 \pm 0,1$ усл.ед.), снижением интегративного показателя, характеризующего КЖ респондентов (шкала "общее качество жизни" — $5,8 \pm 0,23$ усл.ед.). Число детей, не испытывающих ограничений при физической активности (оценка $\geq 6,5$ балла по шкале "ограничение активности"), варьировало от 5 до 10%. Число детей с нормальным уровнем КЖ (оценка $\geq 6,5$ балла по шкале "общее качество жизни") не превышало 15%.

За 12 нед терапии из исследования были исключены 9 пациентов. Причем 7 детей (по два ребенка из

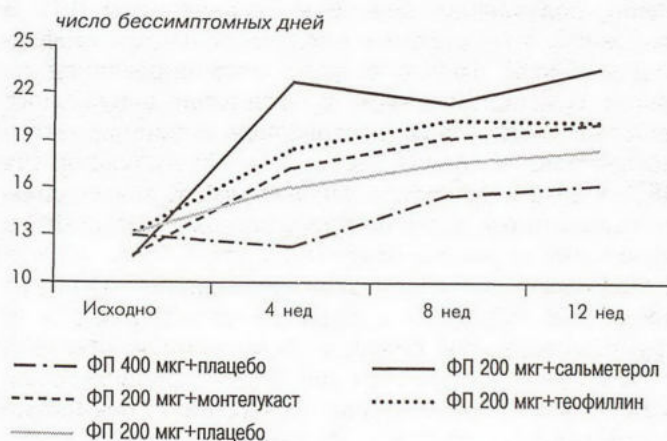


Рис.3. Число бессимптомных дней при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

1, 4 и 5-й групп и один ребенок из 3-й группы) прекратили терапию в связи с увеличением частоты и тяжести дневных и ночных приступов астмы и ухудшением легочной функции. У одного ребенка (1-я группа) развилось обострение астмы, потребовавшее назначения системных кортикостероидов. Один пациент, получавший терапию ФП в суточной дозе 200 мкг в комбинации с плацебо, был исключен в связи с неявкой на контрольное исследование.

Несмотря на то что во всех группах частота дневных симптомов исходно соответствовала критериям хорошо контролируемой астмы, использование комбинированной терапии и увеличение дозы ИГК приводило к достоверному уменьшению этого показателя (рис.2). При этом наиболее быстрый клинический эффект отмечен на фоне комбинированной терапии ФП и сальметерола. Так, через 4 нед после назначения этой комбинации лекарственных средств число дневных симптомов уменьшилось более чем в 3 раза (с $0,92 \pm 0,18$ исходно до $0,28 \pm 0,16$, $p < 0,01$). При использовании комбинаций ФП с монтелукастом и пролонгированным теофиллином аналогичный результат отмечался лишь через 12 и 8 нед терапии соответственно. Удвоение дозы ИГК также приводило к достоверному снижению выраженности дневных симптомов (с $0,87 \pm 0,15$ до $0,41 \pm 0,11$ балла к 12-й неделе лечения; $p < 0,05$), несколько уступающему по выраженности результату, полученному при использовании комбинированной терапии.

Уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сопровождалось значимым увеличением числа бессимптомных дней (рис.3). Следует отметить, что при использовании комбинированной терапии ФП и сальметерола, монтелукаста или теофиллина число дней, проходящих без симптомов астмы, увеличилось более значительно, чем при увеличении дозы ИГК. Причем при добавлении сальметерола к низким дозам ФП число бессимптомных дней возрастало быстрее, чем при применении других фармакотерапевтических режимов.

У пациентов, включенных в исследование, большинство скоростных показателей выдоха соответствовало нормальным значениям. Динамика этих показателей в течение 12-недельного курса терапии во всех фармакотерапевтических группах (включая и группу сравнения) была статистически не значимой.

При изучении способности различных фармакотерапевтических режимов предотвращать развитие постнагрузочного бронхоспазма были получены следующие результаты (рис.4). Во 2-й группе пациентов, получавших комбинацию ФП с сальметеролом, уже через 2 ч после первого приема препарата в 50% случаев был зарегистрирован отрицательный тест с физической нагрузкой. При использовании ФП в суточной дозе 400 мкг и ФП в сочетании с монтелукастом у 30% пациентов не отмечалось явлений ПНБ в 1-е сутки терапии. В случае добавления к ФП пролонгированного теофиллина лишь у 15% пациентов

регистрировался отрицательный нагрузочный тест, что сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения (20% детей).

Через 1 нед комбинированной терапии ФП+сальметерол у 70% пациентов физическая нагрузка не приводила к значимому снижению скоростных показателей выдоха (см. рис.4). У 50% пациентов, получавших ФП в комбинации с монтелукастом, не отмечались явления ПНБ через неделю после начала исследования. Добавление к ФП пролонгированного теофиллина и удвоение дозы ИГК приводило к менее выраженному увеличению количества пациентов с отрицательным нагрузочным тестом (до 35 и 40% соответственно).

Продолжение терапии приводило к увеличению числа больных, у которых не отмечалось явлений ПНБ. К завершению исследования в группе было 75% больных, получавших ФП в сочетании с сальметеролом, по 60% — при назначении удвоенной дозы ФП или комбинированной терапии ФП и монтелукаста. Дополнительное использование пролонгированного теофиллина предотвращало развитие ПНБ у 50% детей, что также превосходило результаты, полученные в группе сравнения (33%).

Таким образом, при использовании ФП в сочетании с сальметеролом наблюдается наиболее быстрое и значимое улучшение переносимости физической нагрузки, что подтверждается максимальным количеством пациентов с отрицательным нагрузочным тестом на протяжении всего исследования. Несколько более медленное устранение явлений ПНБ отмечается на фоне комбинированной терапии низкими дозами ИГК в сочетании с монтелукастом или пролонгированным теофиллином, а также при удвоении дозы ФП.

В качестве одного из основных критериев эффективности терапии нами рассматривалось полное устранение явлений ПНБ, т.е. отсутствие положительных нагрузочных тестов у ребенка с первого до последнего дня исследования.

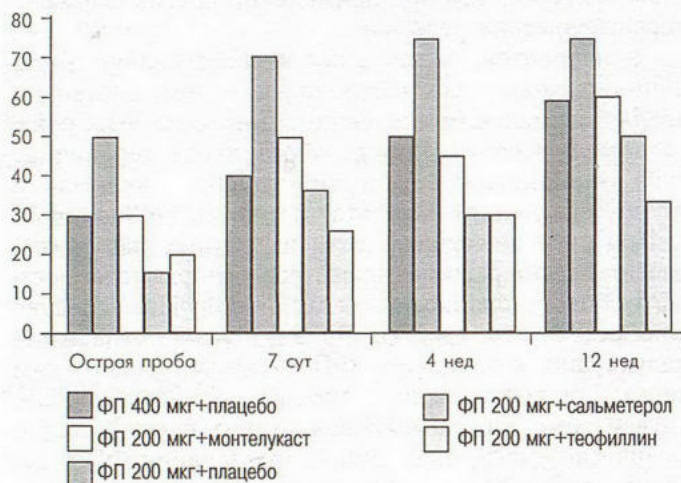


Рис.4. Число пациентов (ось ординат), у которых зарегистрированы отрицательные результаты пробы с физической нагрузкой при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

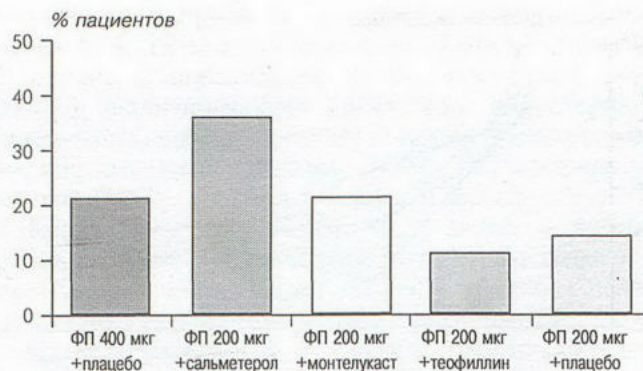


Рис.5. Полное устранение ПНБ у детей при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

В результате проведенной терапии 45% детей, использовавших комбинированную терапию ФП+сальметерол, продемонстрировали полное отсутствие бронхиальной обструкции, индуцированной физической нагрузкой, на протяжении всего исследования (рис.5). В группе пациентов, получавших ФП в дозе 400 мкг в сутки, полного устранения ПНБ удалось достичь лишь у 30% пациентов. Сходные результаты отмечены при использовании комбинации ФП+монтелукаст (25% пациентов).

Несмотря на то что среди детей, получавших ФП в сочетании с пролонгированным теофиллином, также выявлены пациенты, у которых удалось достичь полного устранения ПНБ, количество этих больных было сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения (по 10% больных).

В качестве критерия, характеризующего тяжесть ПНБ, у тех лиц, у которых не удалось достичь его полного устранения, использовали показатель площадь под кривой Δ ОФВ₁—время. Величина данного показателя зависит от степени падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и времени его восстановления до исходных значений и является чувствительным маркером тяжести ПНБ.

В течение 12-недельного исследования не отмечалось достоверных различий этого показателя у пациентов, получавших низкие и средние дозы ФП, а также ФП в сочетании с пролонгированным теофиллином (рис.6). Только на фоне комбинированной терапии с использованием β_2 -агонистов длительного действия отмечалось достоверное снижение этого показателя, начиная с 1-го дня исследования (на 38% к 12-й неделе терапии; $p < 0,05$). К завершению 12-недельного курса комбинированной терапии ФП и монтелукаста также отмечалось статистически значимое уменьшение площади под кривой Δ ОФВ₁—время (на 34% от исходных значений; $p < 0,05$). В группах пациентов, получавших удвоенную дозу ИГК и комбинированную терапию ФП и пролонгированным теофиллином, величина обсуждаемого показателя статистически незначимо выросла.

Уменьшение выраженности бронхиальной гиперреактивности при использовании комбинированной

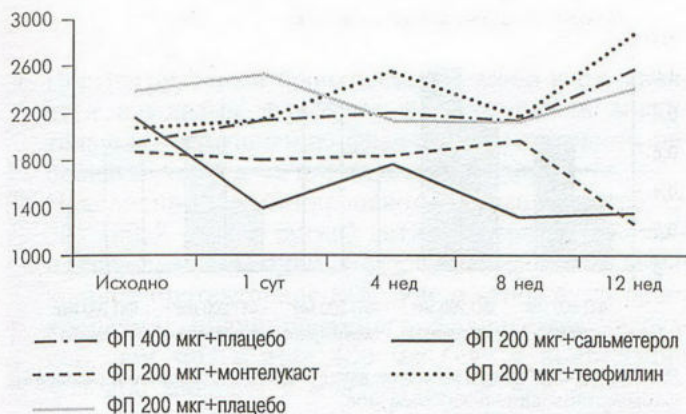


Рис.6. Изменение площади под кривой $\Delta \text{ОФV}_1$ —время (в усл.ед.) при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

терапии, а также при удвоении дозы ИГК подтверждалось не только снижением частоты возникновения ПНБ, но и увеличением бронхопровоцирующей концентрации метахолина (рис.7). При этом наиболее быстрое возрастание ПК_{20} отмечалось при добавлении к низким дозам ФП монтелукаста (с $0,45 \pm 0,17$ мг/мл исходно до $0,67 \pm 0,25$ к 4-й неделе исследования) и сальметерола (с $0,44 \pm 0,15$ мг/мл исходно до $0,66 \pm 0,25$ мг/мл). К окончанию периода активной терапии зафиксировано достоверное возрастание величины ПК_{20} при использовании комбинаций ФП+монтелукаст, ФП+сальметерол, а также при удвоении дозы ФП (до $0,93 \pm 0,20$, $1,08 \pm 0,23$ и $0,93 \pm 0,33$ мг/мл соответственно; $p < 0,05$ для всех режимов). Не отмечено статистически значимого увеличения ПК_{20} при добавлении к ФП пролонгированного теофиллина.

ПНБ — один из ключевых факторов, определяющих снижение КЖ у больных астмой [3]. Уменьшение частоты возникновения и тяжести ПНБ в течение первых 4 нед комбинированной терапии привело к повышению качества активной жизни детей (рис.8), что подтверждается приростом показателя шкалы

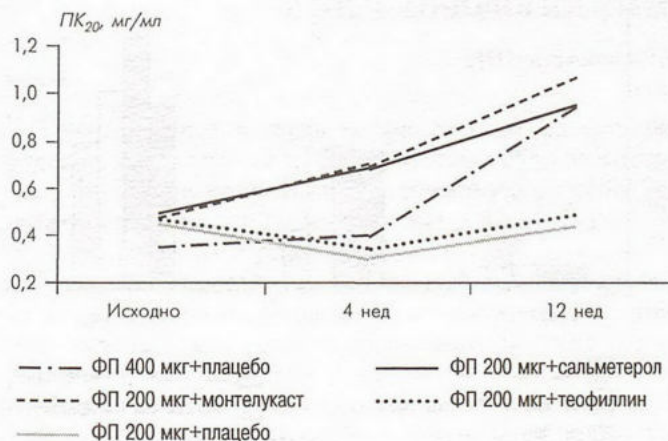


Рис.7. Изменение бронхопровоцирующей концентрации метахолина (ПК_{20}) на фоне проводимого лечения.

"ограничение активности" в группах детей, получавших ФП и монтелукаст (на 0,77 балла; $p < 0,05$), а также ФП и сальметерол (на 0,72 балла; $p < 0,05$). Увеличение дозы ИГК, а также использование в качестве препарата усиления пролонгированного теофиллина приводило к статистически незначимому приросту значения шкалы в течение первых 4 нед терапии. Тенденция к повышению уровня активности детей сохранялась на протяжении всего исследования. Несмотря на то что к окончанию 12-й недели во всех группах пациентов наблюдалось достоверное возрастание шкалы "ограничение активности", наиболее значимый прирост отмечен при комбинации ФП с сальметеролом (1,31 балла; $p < 0,005$) или с монтелукастом (0,97 балла; $p < 0,05$).

При использовании комбинированной терапии ФП+сальметерол, ФП+монтелукаст, а также удвоенной дозы ИГК значительно увеличилось число пациентов, которые не испытывали ограничений при физической активности (рис.9). Так, назначение ФП в дозе 400 мкг/сутки и комбинации ФП+сальметерол приводило к достижению нормальных значений шкалы "ограничение активности" ($\geq 6,5$ балла) у 35% детей уже через 4 нед после начала лечения. При использовании комбинации ФП с монтелукастом аналогичные значения достигнуты у 30% пациентов. Добавление к ФП пролонгированного теофиллина не привело к существенному изменению числа больных, не ограничивающих свою двигательную активность.

При продолжении лечения сохранялась тенденция к расширению физической активности пациентов. К завершению исследования не ограничивало свою активность 60% детей, получавших ФП+сальметерол, 50% — ФП+монтелукаст, 47% — удвоенную дозу ИГК, 33% — ФП+пролонгированный теофиллин, что превосходило результаты, полученные в группе сравнения (20%).

Прирост показателей шкалы, характеризующей общее КЖ, наблюдаемый через 12 нед комбинированной терапии ФП и сальметерола (1,03 балла; $p < 0,01$) превосходил данные, полученные у пациентов, получавших ФП в сочетании с монтелукастом

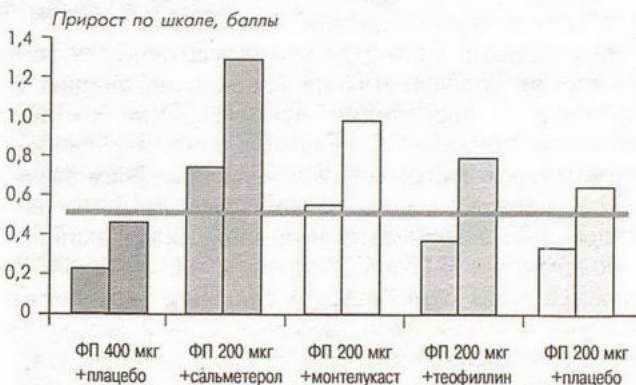


Рис.8. Шкала "ограничение активности" при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

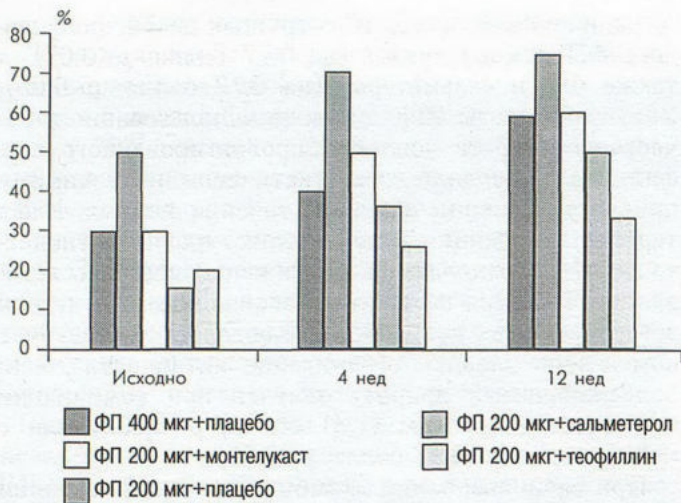


Рис.9. Число детей (в %), не имеющих ограничений двигательной активности на фоне проводимой терапии.

(0,84 балла; $p < 0,05$), удвоенную дозу ИГК (0,63 балла; $p < 0,05$) и комбинированную терапию ФП с пролонгированным теофиллином (0,71 балла; $p < 0,05$). В группах пациентов, принимающих ФП в сочетании с сальметеролом или монтелукастом, отмечалось более быстрое улучшение общего КЖ, чем при удвоении дозы ИГК и при использовании в качестве препарата усиления метилксантина (рис.10).

В группах пациентов, получавших комбинированную терапию с применением β_2 -агонистов длительного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, а также удвоенные дозы ИГК, отмечалось наибольшее число больных, достигших нормального КЖ через 4 нед терапии (35%).

К завершению исследования у 65% детей, получавших комбинированную терапию ФП+сальметерол, было достигнуто значение шкалы "общее качество жизни" более 6,5 балла (рис.11). При добавлении к ФП монтелукаста и удвоении дозы ИГК нормального КЖ достигли 50 и 47% детей соответственно. При использовании в качестве средства усиления пролонгированного теофиллина за первые 4 нед не было отмечено изменения общего КЖ, тем не менее к завершению исследования у 37% пациентов отмечались значения шкалы "общее качество жизни" более 6,5 балла.

Таким образом, благодаря комплементарности действия сальметерола и ФП на бронхоконстрикцию и аллергическое воспаление использование данной комбинации приводит к значительному улучшению течения БА, что характеризуется уменьшением выраженности дневных и ночных симптомов астмы и увеличением числа бессимптомных дней. Среди пациентов, получавших ФП в сочетании с сальметеролом, устранение ПНБ отмечалось у большего количества пациентов, чем при использовании других видов терапии. Существенно снизилась степень гиперреактивности бронхов, определяемая с помощью нагрузочного и метахолинового тестов. Подобные изменения привели к выраженному улучшению КЖ пациентов.

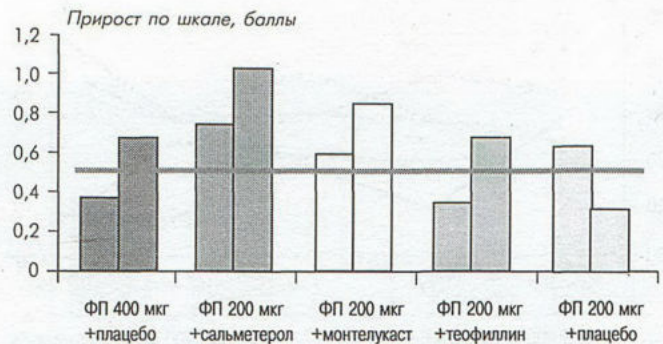


Рис.10. Шкала "общее качество жизни" при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

Учитывая полученные результаты, оптимальным подходом к устранению ПНБ у детей с БА, регулярно получающих ИГК, является увеличение базисной противовоспалительной терапии за счет β_2 -агонистов длительного действия, что может быть достигнуто назначением комбинированных препаратов (серетид 50/100).

При индивидуальной непереносимости пациентами сальметерола в качестве терапии усиления целесообразно использовать монтелукаст. Данный вид комбинированной терапии также приводит к уменьшению выраженности симптомов астмы, снижению уровня бронхиальной гиперреактивности, улучшению переносимости физических нагрузок, а также повышению КЖ больных. Тем не менее положительная динамика, отмеченная при этом виде комбинированной терапии, уступала эффекту от использования в качестве препарата усиления сальметерола.

При недостаточном протекторном действии комбинированной терапии ИГК и β_2 -агонистами длительного действия в отношении ПНБ целесообразно увеличение дозы ИГК. Не выявлено существенного превосходства комбинации низких доз ИГК и пролонгированных теофиллинов по сравнению с монотерапией ИГК в низких дозах.

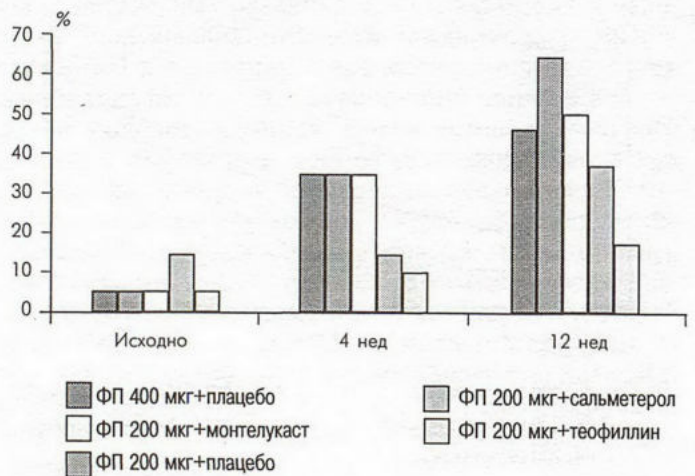


Рис.11. Число детей (в %), достигших нормального КЖ, на фоне проводимой терапии.

Выводы

1. Постнагрузочный бронхоспазм у детей с БА является ключевым фактором, приводящим к значительному ограничению физической активности ребенка и снижению его качества жизни.
2. Назначение комбинированной терапии (серетид 50/100 2 раза в сутки) детям со среднетяжелым и тяжелым течением БА оказывает более выраженное протекторное действие в отношении бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, чем ФП в дозе 400 мкг/сут и комбинации ФП 200 мкг/сут с монтелукастом или пролонгированным теофиллином. Использование комбинированной терапии с β_2 -агонистом длительного действия обеспечивает достижение нормального уровня физической активности и качества жизни у большинства больных.
3. В случае сохранения явлений ПНБ на фоне комбинированной терапии низкими дозами ФП и сальметерола целесообразно увеличение дозы ИГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции".

- Официальный отчет "Европейского респираторного общества". М.: Пульмонология; 1993.
2. Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Опыт применения пролонгированного β_2 -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1996; 2: 79–83.
 3. Шмушкович Б.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; Т.2: 224–253.
 4. Bleecker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (6, pt 1): 1123–1129.
 5. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. J. Clin. Epidemiol. 1994; 47 (1): 81–87.
 6. Kelly K.D., Spooner C.H., Rowe B.H. Nedocromil sodium vs cromoglycate for preventing exercise induced bronchoconstriction in asthma. (Cochrane review). In: The Cochrane library. Oxford: Update Software; 2000; issue 3.
 7. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children. Eur. Respir. Rev. 1994; 4 (17): 33–43.
 8. Pollard S.J., Spector S.L., Yancey S.W. et al. Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 78 (5): 457–464.
 9. Rufin P., Scheinmann P., De-Blic J. Exercise-induced asthma. Diagnosis, prophylaxis and treatment. BioDrugs 1997; 8 (1): 6–15.
 10. Taylor W.R., Newacheck P.W. Impact of childhood asthma on health. Pediatrics 1992; 90: 657–662.

Поступила 16.04.02

Обзоры

© АНАЕВ Э.Х., ЧУЧАЛИН А.Г., 2002

УДК 612.221.08

Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Традиционные методы сбора секрета из нижних отделов дыхательных путей включают сбор мокроты, индуцирование мокроты и бронхоскопию с последующим бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). В настоящее время бронхоскопия с взятием БАЛ стала предпочтительным методом сбора образцов слизистой нижних отделов респираторного тракта. В последние годы ведется поиск менее инвазивных методов, которые легче использовать у амбулаторных пациентов, особенно у детей. В последнее время растет интерес к использованию выдыхаемого воздуха как к простому неинвазивному методу для получения образцов из нижних отделов дыхательных путей [40,54].

Бронхиальный секрет дистальных отделов респираторного тракта содержит несколько нелетучих и более 200 летучих соединений [45,63]. Хотя изначальные попытки были направлены на то, чтобы идентифицировать летучие субстанции, особенно оксид азота (NO), в настоящее время исследования ведутся для того, чтобы определить нелетучие макромолекулярные соединения, присутствующие в выдыхаемом воздухе, включая протеины, липиды, оксиданты и нуклеотиды. Эти макромолекулы представляют собой биомаркеры различных патологических процессов, происходящих в легких. Для анализа нелетучих субстанций требуется конденсация выдыхаемого воздуха путем его охлаждения.

В этом обзоре мы представляем состояние проблемы по конденсату выдыхаемого воздуха (КВВ) в настоящее время. Мы обращаем внимание на использование этого метода для определения степени воспалительной реакции.

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха

Выдыхаемый воздух насыщается водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении. Хотя большая часть конденсата состоит из водяного пара, он также содержит различные частицы из дыхательных путей. Существуют единичные доказательства, позволяющие предположить, что нелетучие субстанции нижнего отдела дыхательных путей могут быть перенесены в форме аэрозоля в выдыхаемый воздух. Когда выдыхаемый воздух поступает в сборник при температуре -196°C и высушивается при замораживании, аэрозоль осаждается и становится видимым как белые частицы. Сравнение содержания протеинов между замороженными аэрозольными частицами и образцами слюны показывает, что добавочные протеины присутствуют в аэрозольных частицах, но не в слюне. Это позволяет предположить, что нелетучие субстанции, такие как протеины, из нижних дыхательных путей могут переноситься в выдыхаемый воздух в форме аэрозоля [63]. Важной задачей, которая должна быть решена, является определение источника происхождения аэрозольных частиц (дыхательные пути или альвеолы), которые несут в себе эти протеины. Последние исследования показали, что крупные дыхательные пути являются источником большей части выдыхаемой перекиси водорода (H_2O_2), и это основывается на зависимости концентрации H_2O_2 от воздушного потока [64]. Исследования, которые используют протеины, имеющие отношение к сурфактанту, или специфические маркеры, продуцируемые клетками альвеол (например, плацентарная щелочная фосфатаза) или бронхиолами, подтверждают клеточный источник аэрозолей и макромолекул [63].

При нормальном дыхании уровень аэрозольных частиц колеблется между 0,1 и 4 частицами на 1 см^3 . Средний диаметр этих частиц меньше 0,3 мкм [23]. Количество аэрозолей, формирующихся в дыхательных путях, зависит от скорости воздушного потока и поверхностного натяжения внеклеточной выстилки. Чем выше скорость потока и меньше поверхностное натяжение, тем больше продукция аэрозолей. Баланс между низкой скоростью и высоким поверхностным натяжением, который обнаруживается на уровне альвеол, определяет продукцию аэрозоля. Кроме того, турбулентные потоки облегчают формирование аэрозоля. Прохождение воздуха через систему охлаждения приводит к ее конденсации. Таким образом, становится возможным сбор выдыхаемого воздуха в жидкой форме. Конденсация выдыхаемого воздуха может быть достигнута путем простого ох-

лаждения трубки, в которую пациент дышит (рис.1). Было показано, что КВВ можно собрать при помощи приспособлений различного дизайна. Наиболее широко используется конденсирующая система, представленная трубкой с тефлоновым покрытием, помещенная в стеклянную емкость с двойными стенками, заполненную льдом. Конденсирующие камеры включают контейнеры, состоящие из стекла, полистирена или полипропилена. В настоящее время наиболее часто используется конденсатор ("Erich Jaeger GmbH", Германия).

На состав КВВ может влиять материал, из которого сделан контейнер. Когда планируется анализ биоактивных липидов, для сбора конденсата необходимо использовать полипропиленовый контейнер, чтобы избежать проблем адсорбции с контейнером из полистирена. Охлаждения выдыхаемого воздуха можно достичь при помощи жидкого льда, также как и при помощи сухого льда или жидкого азота. Полное закрытие собирательной трубки может произойти из-за очень низких температур, когда жидкий азот и сухой лед используются для охлаждения выдыхаемого воздуха. Это очень важное обстоятельство, особенно при сборе выдыхаемого воздуха от пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Если его не соблюдать, это может привести к серьезным последствиям (например, к динамической гиперинфляции). Использование жидкого льда или более длинной коллекторной трубки может снизить частоту возникновения этого осложнения. Тем не менее сухой лед или жидкий азот предлагаются для анализа субстанций, которые нестабильны при температуре от -5 до 5°C (например, лейкотриены) [54].

Пациенту рекомендуется спокойно дышать в трубку или через мундштук, соединяющийся с трубкой. Никаких носовых зажимов не рекомендуется, потому что их применение открывает носоглоточный клапан. Таким образом, происходит контаминация выдыхаемого воздуха с носовым воздухом. Во всех исследованиях пациенты дышали спокойно. Напротив, Но и соавт. предлагали исследуемым сделать глубокий вдох перед выдохом [30]. Коллекторная система также может быть соединена с пациентом, находящимся на ИВЛ, через экспираторную часть вентиляционной трубки.

Несмотря на отсутствие абсолютных противопоказаний для сбора КВВ, его не следует проводить в течение недели после бронхоскопического исследования, 3 дней после теста со специфическими или неспецифическими аллергенами (проба с гистамином или метахолином), а также в течение 10 мин после проведения спирометрии.

Обычно процедура занимает 10–15 мин у взрослых и 15–20 мин у детей, чтобы получить 1–3 мл конденсата. Количество конденсата, получаемого при выдохе, различается у пациентов. Минутная вентиляция остается основным определяющим фактором количества конденсата, получаемого за единицу време-

ни, и она совершенно не влияет на уровень измеряемых субстанций [65]. Хотя это заключение нельзя обобщить для всех биомаркеров, концентрация H_2O_2 в выдыхаемом воздухе является величиной, зависящей от потока воздуха [64]. Влажность выдыхаемого воздуха может быть важным определяющим фактором скорости формирования КВВ. Бронхиальное кровообращение является основным фактором, определяющим увлажнение вдыхаемого воздуха [46]. Обладая двумя взаимосвязанными венозными сплетениями (одно сразу под бронхиальным эпителием, второе — глубоко в перибронхиальной соединительной ткани), бронхиальное дерево является идеальной системой для согревания и увлажнения воздуха. У животных бронхиальное кровообращение меняется с изменением влажности и температуры вдыхаемого воздуха [7]. Таким образом, вдыхание сухого воздуха увеличивает бронхиальный кровоток у людей [2].

Так как большинство субстанций (например, нитриты) измеряются во всех отделах респираторного тракта, включая и носовые ходы, предотвращение смешивания выдыхаемого воздуха является важным шагом к получению правильного образца. Если уровень данной субстанции (например, H_2O_2 или нитрита) достаточно высок в слюне, он может контаминировать образец и изменить его интерпретацию. Предотвратить попадание слюны можно использованием уловителя слюны, а для предотвращения контаминации достаточно прополоскать рот перед сбором образца или проглотить аккумулирующуюся слюну для сохранения полости рта сухой во время сбора конденсата. Кроме того, направляющий клапан в мундштуке также используется как уловитель слюны. Тем не менее при попытке полностью исключить контаминацию образцы следует тестировать на присутствие амилазы слюны. Когда такие меры приняты, капли выдыхаемого аэрозоля должны отражать содержание внеклеточной жидкости, покрывающей нижние дыхательные пути.

Соединения, присутствующие в КВВ

В настоящее время анализ КВВ является областью для активных исследований. Следовательно, новые макромолекулы добавляются к списку соединений, которые можно определять в КВВ. В табл.1 приведены соединения, определяемые в настоящее время.

Курильщики

Уровень H_2O_2 , продукта окислительного метаболизма и меры окислительной активности в тканях, в КВВ измеряли у курильщиков по сравнению со здоровым контролем. У курильщиков уровень H_2O_2 в выдыхаемом воздухе в 5 раз выше, чем у некурящих. Также было отмечено, что курильщики мужчины выдыхали больше H_2O_2 , чем курильщики женщины

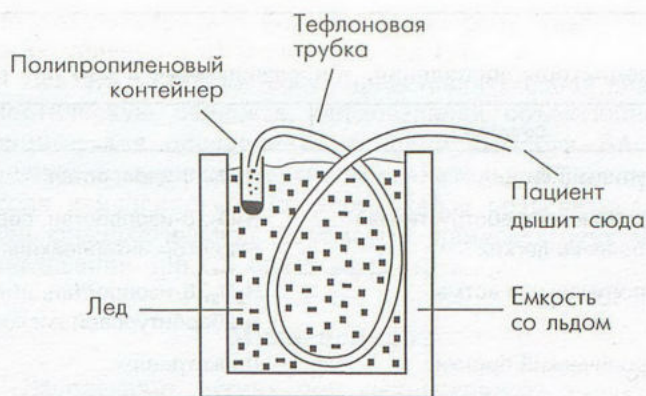


Рис. 1. Схематическое изображение системы для сбора конденсата.

[56]. В другом исследовании *Nowak и соавт.* выявили, что концентрация H_2O_2 в КВВ у здоровых курильщиков в 2,4 раза выше, чем у некурящих, и снижается до нормальных значений через 2 нед после отмены курения [57]. Удаление H_2O_2 антиоксидантной системой, которая также активизируется при курении, может объяснить отсутствие корреляции между экспозицией к сигаретному дыму и уровнем H_2O_2 в КВВ. Недавно проведенные исследования показали, что уровень H_2O_2 в КВВ у курильщиков увеличивается через полчаса после употребления одной сигареты [26,57]. Измерение H_2O_2 или других маркеров окислительного стресса в КВВ можно использовать для выявления субъектов с более высоким риском развития болезней легких, связанных с курением, при помощи фиксирования усиленной продукции реактивных форм кислорода.

Бронхиальная астма

В КВВ присутствует большое количество различных маркеров воспаления, которые исследуются как возможные биомаркеры активности болезни. Наиболее часто исследуют H_2O_2 . *Antzcek и соавт.* обнаружили увеличение уровня H_2O_2 и кислотно-реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (маркера перекисного окисления липидов) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) по сравнению со здоровыми людьми. Они также зафиксировали высокую положительную корреляцию между уровнями H_2O_2 и соединений тиобарбитуровой кислоты. Кроме того, важно отметить, что увеличение уровня H_2O_2 у больных БА было связано со снижением значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [3]. Подтверждая эти наблюдения, *Antzcek и соавт.* в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировали значительное уменьшение уровня H_2O_2 в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА, которые получали лечение ингаляционными кортикостероидами (КС), по сравнению с плацебо [5]. Как и в предыдущем исследовании, была негативная корреляция между уровнем H_2O_2 и

Медиаторы воспаления, обнаруживаемые в КВВ при различных заболеваниях легких

Состояния	Субстанции
Курильщики	H_2O_2 , 8-изопростан
Хроническая обструктивная болезнь легких	H_2O_2 , 8-изопростан, серотонин, лейкотриен B_4 , цитокины (интерлейкин-1, растворимый рецептор интерлейкина-2, фактор некроза опухоли α)
Бронхиальная астма	H_2O_2 , 8-изопростан, нитротирозин, pH, кислотно-реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты, лейкотриены, гистамин
Хронический бронхит	Лейкотриены
Бронхоэктазы	H_2O_2 , лейкотриен B_4 , 8-изопростан
Муковисцидоз	H_2O_2 , нитриты, 8-изопростан, интерлейкин-8, электролиты
Респираторный дистресс-синдром взрослых	H_2O_2 , 8-изопростан, pH, простагландин E_2
Интерстициальные заболевания легких	H_2O_2 , 8-изопростан, нитриты/нитраты, цитокины (интерлейкин-1, растворимый рецептор интерлейкина-2, фактор некроза опухоли α)

ОФВ₁ на 29-й день лечения. Интересно отметить, что уровень H_2O_2 был стабильным в течение 2 нед после прекращения ингаляции КС. *Horvath и соавт.* продемонстрировали, что концентрация H_2O_2 в КВВ больных как со стабильной, так и нестабильной БА, принимающих системные КС, и пациентов, находящихся на монотерапии β_2 -агонистами, была достоверно выше, чем у здоровых людей [31]. Уровень H_2O_2 в КВВ также повышен у детей со стабильной БА по сравнению со здоровыми детьми [36]. Важно отметить, что уровень H_2O_2 коррелировал с тяжестью заболевания и был ниже у детей, получающих лечение противовоспалительными препаратами [21]. Таким образом, становится очевидным, что H_2O_2 может быть простым и полезным биомаркером воспаления дыхательных путей у детей и взрослых с БА, особенно при мониторинговании эффекта противовоспалительной терапии.

Другие медиаторы воспаления, получаемые при оксидантной и пероксидазной активности, привлекли значительное внимание как полезные биомаркеры у пациентов с БА. *Hanazawa и соавт.* сравнили уровень нитротирозина, стабильного конечного продукта оксиданта пероксинитрита, в КВВ у больных БА с разной степенью тяжести заболевания по сравнению с некурящими здоровыми [27]. Уровень выдыхаемого нитротирозина был увеличен у больных с легкой БА по сравнению с контрольной группой, но ни у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА, получающих терапию КС. Напротив, уровень пероксинитрита был стабильным, но был увеличен уровень цистеиновых лейкотриенов (ЛТ C₄/D₄/E₄), который не реагировал на КС-терапию. В другом исследовании уровень нитрита, стабильного конечного продукта метаболизма NO, у больных БА был в

3 раза выше по сравнению со здоровым контролем [32]. *Ganas и соавт.* также показали, что уровень нитритов/нитратов в КВВ достоверно повышен у больных атопической БА по сравнению со здоровыми и позитивно коррелировал с концентрацией H_2O_2 [24]. Антиоксидантный ответ при БА был исследован при помощи нитрозотиола, образующегося в результате реакции между NO и антиоксидантным ответом (например, глутатион) [16]. Уровень выдыхаемого нитрозотиола был повышен у больных с тяжелой БА по сравнению с пациентами легкой БА и здоровыми субъектами, что можно использовать для оценки степени тяжести заболевания. *Hanazawa и соавт.* обнаружили, что уровень нитротирозина значительно повышается у больных среднетяжелой и тяжелой БА после отмены КС, что коррелировало со снижением ОФВ₁ [27].

В последнее время изопростаны, продукты перекисного окисления арахидоновой кислоты, также были исследованы в КВВ больных БА как биомаркеры воспаления [62]. Они относительно стабильны и специфичны для пероксидации липидов, что делает их потенциально убедительными биомаркерами оксидативного стресса [53]. Наиболее часто исследуемым является 8-изопростан, принадлежащий к классу изопропанов F_2 . Исследование, проведенное у пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой БА, выявило увеличение уровня 8-изопростана в КВВ по сравнению со здоровыми людьми [51]. Даже у пациентов с легкой БА уровень 8-изопростана был в 2 раза больше по сравнению со здоровыми, а у пациентов с тяжелой БА еще выше, независимо от дозы используемых КС. Различия между легкой и среднетяжелой БА не были статистически достоверны. Также не было корреляции между уровнем изопрос-

тана-8 и легочной функцией у пациентов с различной степенью тяжести заболевания.

Точно установлено, что лейкотриены играют важную роль в патофизиологии БА, вызывая сокращение гладкой мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости и гиперсекрецию слизи. Исследования, проведенные в последние годы, показали увеличение уровня цистеиновых лейкотриенов и ЛТ В₄ в КВВ у пациентов с БА по сравнению со здоровой контрольной группой [28]. Уровень лейкотриенов повышается с утяжелением БА. Однако не было корреляции между этими медиаторами и уровнем ОФВ₁ у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА. *Blankenburg и соавт.* показали, что концентрация ЛТ В₄ у больных атопической БА была достоверно выше, чем у здоровых [13]. В других исследованиях уровень ЛТ В₄ в КВВ увеличивался с утяжелением БА у взрослых и детей [12,17]. Было обнаружено, что концентрация ЛТ В₄ была в 9 раз выше у пациентов с тяжелой БА по сравнению с больными легкой астмой [12]. Однако не было корреляции между уровнем ЛТ В₄ и ОФВ₁. *Bucchioni и соавт.* обнаружили значимое уменьшение концентрации гистамина в КВВ после теста с метахолином у больных легкой БА [14]. *Hunt и соавт.* использовали КВВ для определения рН в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА и контрольной группе [33]. В этой группе значение рН было сравнимо с тем, которое определяется в мокроте и было сходно с рН в БАЛ [1,47]. В исследовании, проведенном *Kostikas и соавт.*, выявлено, что уровень рН меньше у больных БА по сравнению с контролем и коррелирует с концентрацией нитритов/нитратов. Обострение БА было связано со снижением рН на 2 логарифмических порядка по сравнению с контрольной группой [42]. Важно отметить, что уровень рН нормализуется после применения КС. Эти исследования предполагают, что увеличение кислотности в просвете дыхательных путей может объяснить увеличение уровня выдыхаемого NO и позволяет предположить, что серийное исследование уровня рН может помочь при титровании противовоспалительной терапии у больных БА. К сожалению, измерение рН может быть затруднено плохой воспроизводимостью этого метода [22,58].

Несмотря на отсутствие долгосрочных проспективных исследований, перспектива использования биомаркеров в КВВ при БА выглядит многообещающе. Эти данные предполагают, что воспаление дыхательных путей при БА персистирует несмотря на терапию КС. Они также подчеркивают важность лейкотриенового метаболического пути, продемонстрировав отсутствие его подавления при лечении КС. Стойкое увеличение уровня лейкотриенов в КВВ у пациентов, получающих КС-терапию, можно использовать как указание для использования ингибиторов лейкотриенов. Отсутствие корреляции между уровнем ОФВ₁ и концентрацией лейкотриенов в этих исследованиях выглядит достаточно разочаровывающе,

но это не отрицает потенциальной роли измерения лейкотриенов в КВВ при лечении БА.

Все эти методики могут представлять собой диагностическую ценность, предоставляя объективные данные для определения степени тяжести БА и оценки проводимой противовоспалительной терапии. Если изменение уровня биомаркеров предсказывает эти физиологические параметры, ценность этих исследований при БА будет возрастать.

Муковисцидоз

Заболевание легких при муковисцидозе характеризуется продолжительной постоянной бактериальной инфекцией дыхательных путей и подверженностью к повышенному оксидативному стрессу. На ранних стадиях заболевания у пациентов, несмотря на текущее воспаление, симптомов может не быть [60]. Постепенное начало поражения легких при муковисцидозе сделало очень важным тщательное наблюдение за состоянием этих пациентов и в результате привело к исследованиям КВВ.

При обследовании взрослых пациентов с клинически стабильным муковисцидозом не выявлено изменений уровня Н₂О₂ в КВВ, как и в группе здорового контроля [29]. Отсутствие увеличения уровня Н₂О₂ объяснили быстрой реакцией между Н₂О₂ и другими активными формами кислорода, нарушением диффузии из-за большого количества вязкого секрета в дыхательных путях и/или увеличением уровня антиоксидантов. Тем не менее при обследовании 16 детей с муковисцидозом, которые переносили обострение легочной инфекции, *Jobsis и соавт.* показали, что уровень Н₂О₂ в КВВ снизился, тогда как состояние пациентов клинически улучшилось после антибактериальной терапии [37]. Однако у части больных корреляция между уровнем Н₂О₂ и ОФВ₁ была слабая, и в этом исследовании не было контрольной группы.

При сопоставлении с Н₂О₂ уровень нитрита в КВВ увеличен у больных с клинически стабильным муковисцидозом по сравнению с контрольной группой [30]. Разницы в уровне выдыхаемого NO между двумя группами не выявлено. Эти данные согласуются с исследованием, которое показало увеличение уровня нитрита в мокроте пациентов с муковисцидозом [25]. Исследование детей с муковисцидозом подтвердило эти находки и показало увеличение уровня нитрита, которое было сравнимо с аналогичными данными у взрослых [18]. Интересно отметить, что интерлейкин-8 (ИЛ-8), провоспалительный цитокин, присутствовал только у трети детей с муковисцидозом. Напротив, *Balint и соавт.* в своем исследовании продемонстрировали, что концентрация ИЛ-8 у больных с обострением муковисцидоза значительно увеличена по сравнению со здоровыми [10]. После 2-недельного лечения его уровень достоверно снизился и позитивно коррелировал с числом нейтрофилов в крови. Теми же авторами показано, что у больных

со стабильным муковисцидозом повышен уровень нитротирозина, что связано с тяжестью течения заболевания [9]. У больных муковисцидозом, особенно в период обострения, в КВВ резко повышена концентрация натрия и хлора по сравнению со здоровыми субъектами, что может быть использовано для диагностики и мониторинга заболевания [11]. Нитрит, возможно, является более чувствительным маркером продукции NO в нижних отделах дыхательных путей благодаря его большей стабильности по сравнению с NO. Измерение уровня нитрита может быть полезно при определении субклинических форм обострения болезни у больных муковисцидозом и позволит начать адекватную терапию до появления первых симптомов.

Уровень 8-изопростана в КВВ был увеличен в 3 раза у пациентов с клинически стабильным муковисцидозом по сравнению с контрольной группой и негативно коррелировал со значением ОФВ₁ [52]. Была обнаружена положительная корреляция между концентрацией 8-изопростана и уровнем оксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе, что согласуется с другими исследованиями и представляет собой физиологическую защиту для предотвращения оксидативного стресса, вызванного CO [67].

В заключение результаты предварительных исследований предполагают потенциальную роль определения биомаркеров оксидативного стресса в КВВ при лечении больных муковисцидозом. Эти исследования могут дать клиницистам возможность диагностировать обострения раньше и начать лечение до появления симптомов. Анализ КВВ также может быть полезен для мониторинга эффективности лечения у данных пациентов.

Бронхоэктазы

Бронхоэктазы — это гнойное заболевание легких, характеризующееся значительным оксидативным стрессом, который может быть измерен при помощи H₂O₂ в выдыхаемом воздухе. В исследовании, проведенном Loukides и соавт. у пациентов с бронхоэктазами, в КВВ обнаружено достоверное повышение уровня H₂O₂ по сравнению с контрольной группой, а также была выявлена негативная корреляция между уровнем H₂O₂ и ОФВ₁ [44]. Пациенты с бронхоэктазами в противоположность БА, которые получали КС-терапию, имели уровень H₂O₂ в выдыхаемом воздухе схожий с уровнем у пациентов, которые не получали КС. Это частично было объяснено относительно малой эффективностью КС при снижении нейтрофильной активности в первичном источнике H₂O₂ в дыхательных путях у пациентов с бронхоэктазами. Эти находки согласуются с наличием продолжающегося воспаления в дыхательных путях при бронхоэктазах, а также с субклиническим течением болезни. Уровень рН у больных с бронхоэктазами был достоверно ниже, чем у больных легкой и тяже-

лой БА и здоровых испытуемых [42]. Также у некурящих больных с бронхоэктазами выявлено значительное повышение содержания эйкозаноидов (ЛТ В₄, 8-изопростан) [34,48]. Обратная корреляция с физиологическими параметрами может применяться для мониторинга активности воспаления на ранних стадиях болезни.

Острый респираторный дистресс-синдром

Baldwin и соавт. продемонстрировали увеличение уровня H₂O₂ в КВВ у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом взрослых (ОРДС) по сравнению с пациентами с другими заболеваниями легких, включая пневмонию [8]. В следующем исследовании не было обнаружено никакой разницы между пациентами с ОРДС и с легочными инфильтратами, но без ОРДС [65]. Однако обе группы имели более высокий уровень H₂O₂ по сравнению с контрольной группой. Пациенты с сепсисом и тяжелым поражением мозга имели наиболее высокий уровень H₂O₂ в КВВ. *Wilson и соавт.* подтвердили эти исследования, продемонстрировав высокий уровень H₂O₂ в КВВ у пациентов с ОРДС по сравнению с контролем [66]. Точно также пациенты с ОРДС имели более высокий уровень H₂O₂ по сравнению с пациентами с другими заболеваниями легких [41].

Carpenter и соавт. измеряли уровень 8-изопростана в КВВ у пациентов с острым повреждением легких или находившихся в группе риска по развитию ОРДС, а также у здоровых интубированных [15]. У большинства пациентов из группы риска по ОРДС уровень 8-изопростана был больше двух стандартных отклонений от среднего значения по сравнению с контрольной группой. Не выявлено корреляции между уровнем 8-изопростана и фракцией вдыхаемого кислорода у пациентов в группе риска по острому повреждению легких и ОРДС. Отсутствие разницы в уровне простагландина E₂ (ПГЕ₂) в КВВ между пациентами, находящимися в группе риска по острому повреждению легких или ОРДС, и здоровыми позволяет предположить, что большая часть 8-изопростана была образована при помощи перекисного окисления липидов.

Эти исследования подтверждают предположение о вовлечении активных форм кислорода в патофизиологический процесс при остром повреждении легких и/или ОРДС. К сожалению, отсутствие специфичности острого повреждения легких или ОРДС ограничивает применение этих биомаркеров в клинической практике. Недавние исследования у пациентов с ОРДС показали, что режимы вентиляции с использованием большого объема и низкого положительного давления в конце выдоха связаны с увеличением альвеолярного уровня цитокинов, например интерлейкина-6 [61]. Повторные измерения цитокинов в КВВ могут использоваться как биомаркеры для мо-

нитирования повреждений легких, связанных с вентилиацией, при лечении ОРДС.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Отсутствие баланса между оксидативным стрессом и антиоксидантной способностью легких является важной частью развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Многочисленные исследования продемонстрировали увеличение уровня H_2O_2 в КВВ у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, при этом дальнейшее увеличение было отмечено при обострении заболевания [20,39,55]. Также было показано, что концентрация H_2O_2 в КВВ резко повышается у больных с ХОБЛ после перенесенной вирусной инфекции [19]. *Kasielski и Nowak* в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с двумя параллельными группами установили, что длительный прием ацетилцистеина снижает уровень H_2O_2 в КВВ у больных со стабильной ХОБЛ [39]. Уровень H_2O_2 также коррелировал с числом эозинофилов в индуцированной мокроте. К сожалению, в этом исследовании не найдено корреляции между уровнем H_2O_2 и $ОФВ_1$ у клинически стабильных пациентов и больных с обострением ХОБЛ. В другом исследовании *Montuschi и соавт.* продемонстрировали уровень 8-изопростана в КВВ как биомаркера оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ и исследовали влияние курения на содержание этой субстанции [50]. Они обнаружили, что уровень 8-изопростана одинаков у бывших курильщиков и у продолжающих курить пациентов с ХОБЛ, и был увеличен в 1,8 раза по сравнению со здоровыми курильщиками. У здоровых курильщиков в 2,2 раза повышен уровень 8-изопростанов по сравнению со здоровыми некурящими. Воздействие курения на оксидативный стресс в нижних дыхательных путях был определен при помощи 50% увеличения уровня 8-изопростана в выдыхаемом воздухе через 15 мин после курения. *Antczak и соавт.* выявили, что у больных с обострением ХОБЛ в КВВ повышена концентрация $ПГЕ_2$, $ЛТ\ В_4$ и цистеиновых лейкотриенов, через 7–10 дней после лечения концентрация лейкотриенов достоверно снизилась [4]. И наконец, пациенты с ХОБЛ имели повышенный уровень нитрита и нитрозотиола в КВВ по сравнению с нормальными субъектами и здоровыми курильщиками [16,42].

Эти исследования подтверждают концепцию, что воспаление дыхательных путей имеет место при ХОБЛ, даже если пациенты находятся в клинически стабильном состоянии. Значительное усиление оксидантной нагрузки отмечается во время обострения заболевания и сразу же после курения. Это предполагает, что определение биомаркеров оксидативного стресса можно использовать в качестве дополнительного метода при мониторингировании состояния этих пациентов.

Другие заболевания легких

В небольшом исследовании, включающем 13 пациентов с различными формами респираторной патологии, анализ КВВ от 3 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких выявил ИЛ-1, растворимый ИЛ-2-рецептор и туморнекротический фактор α [49,63]. *Isola и соавт.* показали, что уровень 8-изопростана достоверно увеличен у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом по сравнению со здоровыми людьми, и коррелирует с тяжестью заболевания [35]. Также было обнаружено, что уровень H_2O_2 в КВВ у больных раком легкого достоверно повышен по сравнению с пациентами со стабильной ХОБЛ и здоровыми людьми. Концентрация H_2O_2 негативно коррелировала с $ОФВ_1$ [68]. При саркоидозе достоверно повышен уровень 8-изопростана по сравнению со здоровыми, что указывает на увеличение перекисного окисления липидов [59]. Биомаркеры оксидативного стресса были также выявлены в КВВ у пациентов с пневмонией, раком легкого и после торакотомии [43,63].

Преимущества и ограничения

В настоящее время анализ КВВ является неинвазивным методом исследования легочной патологии и имеет ряд преимуществ (табл.2). Его легко проводить и он обладает высокой воспроизводимостью [33]. Аппарат портативен и может использоваться в поликлинической практике и даже на дому. КВВ отражает патологию, отмеченную при традиционных методах исследования респираторного тракта, включающего БАЛ и индуцированную мокроту [6,38]. Он не повреждает слизистую респираторного тракта и не имеет факторов растворения, что наблюдается при получении образцов во время бронхоскопии и БАЛ. Пациентов можно исследовать в любом возрасте. Конденсат можно получать как у пациентов со спонтанным дыханием, так и у больных, находящихся на ИВЛ [8,65]. Получение образцов КВВ может представлять собой повторяющееся и последовательное исследование состояния нижних дыхательных путей, не прибегая к инвазивным методам, таким как бронхоскопия с БАЛ и индуцированная мокрота [40].

Использование КВВ является многообещающим исследованием потому, что оно обладает простой неинвазивной техникой взятия образца альвеолярной жидкости для определения содержания различных биомаркеров. Однако у него есть свои ограничения (см. табл.2), среди которых отсутствие стандартных методик сбора КВВ является наиболее важным. КВВ может обладать концентрационными артефактами из-за испарения воды из капелек жидкости до того, как произойдет настоящая конденсация. Для проверки точности собранных образцов оборудование следует тестировать с использованием аэрозолей рас-

Преимущества и ограничения сбора и анализа конденсата выдыхаемого воздуха

Преимущества	Ограничения
простое вмешательство у постели больного	отсутствие стандартной методики взятия образцов
большее число пациентов включено, чем исключено (например, здоровые дети и младенцы на ИВЛ)	неспецифичность по анатомическим участкам
возможность использовать на дому	отсутствие доказательства происхождения аэрозольных частиц (бронхи или альвеолы)
длительное и последовательное взятие образцов	артефакты по изменению концентрации (из-за испарения образцов)
нелетучие соединения, связанные с патофизиологией легких	не изучена полезность и возможность биомаркеров, не связанных с оксидативным стрессом
фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных препаратов	мало информации по биомаркерам
клиренс жидкостей	при интерстициальных болезнях легких

творов с известными концентрациями медиаторов до сбора образца. Другое ограничение заключается в том, что собранная жидкость анатомически неспецифична, т.е. она состоит из частиц, полученных из жидкости покрывающей нижние дыхательные пути и альвеолы. Их соотношение неизвестно, и место, из которого получены частицы, следует определить в будущем.

Сбор КВВ является перспективным методом исследования. Стандартизацию процедуры сбора образцов следует предпринять для того, чтобы сравнить данные различных групп исследования. Необходимо дальнейшее исследование суточных колебаний уровней медиаторов у пациентов и здоровых волонтеров. Определение корреляции уровня веществ в КВВ по сравнению с другими установленными методиками по определению легочного воспаления, например БАЛ, необходимо для оценки этого метода. Число медиаторов, определяемых в КВВ, стремительно растет. В добавление к медиаторам, другие протеины, липиды, ДНК и РНК из клеток млекопитающих и микроорганизмов, также как и лекарства, могут обнаруживаться в КВВ, делая его потенциальным источником исследования в микробиологии и генетике. Например, так как микобактерия присутствует в ядре, можно предположить, что большие протеины и/или РНК микобактерий могут быть определены в КВВ на ранних стадиях инфекции. Очевидно, это исследование предполагает большое поле для дальнейших исследований. Сбор и анализ КВВ может явиться ценным неинвазивным методом для оценки лечения и дальнейшего наблюдения пациентов с различными легочными заболеваниями.

Заключение

Сбор и анализ КВВ представляет собой быстро развивающееся направление для исследований. Процедура сбора проста и неинвазивна, собранная жид-

кость представляет собой аэрозольную фракцию жидкости, покрывающей нижние дыхательные пути. Исключение примеси слюны является важной частью правильного сбора образца. В настоящее время множество различных соединений, большинство которых являются биомаркерами оксидативного стресса в нижних дыхательных путях, были определены в КВВ у здоровых волонтеров и пациентов с астмой, ХОБЛ, муковисцидозом, бронхоэктазами, ОРДС и другими легочными заболеваниями. Определение этих биомаркеров может быть использовано как неинвазивный метод диагностики различных заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler K., Wooten O., Philippoff W. et al. Physical properties of sputum: 3. Reologic variability and intrinsic relationships. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 106: 86–96.
2. Agostoni P., Arena V., Doria E., Susini G. Inspired gas relative humidity affects systemic to pulmonary bronchial blood flow in humans. *Chest* 1990; 97: 1377–1380.
3. Antczak A. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (6): 1235–1241.
4. Antczak A., Gorski P. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes, leukotriene B₄ and 8-isoprostane in exacerbation of COPD. *Ibid.* 2001; 18 (suppl. 33): A1696.
5. Antczak A., Kurmanowska Z., Kasielski M., Nowak D. Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients. *Respir. Med.* 2000; 94 (5): 416–421.
6. Arias-Diaz J., Vara E., Torres-Melero J. et al. Nitrite/nitrate and cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Cancer (Philad.)* 1994; 74: 1546–1551.
7. Baile E.M., Dahlby R.W., Wiggs B.R., Pare P.D. Role of tracheal and bronchial circulation in respiratory heat exchange. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 217–222.
8. Baldwin S.R., Simon R.H., Grum C.M. et al. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 1: 11–14.
9. Balint B., Kharitonov S.A., Hanazawa T. et al. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1201–1207.

10. Balint B., Kharitonov S.A., Kazuhiro I. et al. Increased IL-8 in exhaled breath condensate in cystic fibrosis during acute exacerbation. *Ibid.* 2001; 18 (suppl. 33): A3596.
11. Balint B., Kharitonov S.A., Kemp M. et al. Ionic composition of exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Ibid.*
12. Becher G., Winsel K., Beck E., Steremann E. Leukotriene B₄ in breathing condensate of patients with bronchopulmonary diseases and of normal patients. *Appl. Cardiopulmon. Pathophysiol.* 1995; 5: 215–219.
13. Blankenburg T., Schaedlich S., Schuette W. Exhaled breath condensate as a sensitive diagnostic aid in asthma bronchiale. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): A1907.
14. Bucchioni E., Kharitonov S.A., Csoma Z., Barnes P.J. Exhaled breath histamine is reduced following methacholine challenge in patients with mild asthma. *Ibid.* 2001; 18 (suppl. 33): A1111.
15. Carpenter C.T., Price P.V., Christman B.W. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998; 114 (6): 1653–1659.
16. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 854–858.
17. Csoma Z., Kharitonov S.A., Shahid S.K. et al. Leukotrienes in exhaled breath condensate of children with asthma. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): A358.
18. Cunningham S., McColm J.R., Ho L.P. et al. Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis. *Ibid.* 2000; 15: 955–957.
19. De Benedetto F., Aceto A., Dragani B. et al. Validation of a new technique to assess exhaled hydrogen peroxide: results from normals and COPD patients. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2000; 55 (3): 185–188.
20. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 813–816.
21. Dohman A.W., Black H.R., Royall J.A. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 955–960.
22. Effros R.M. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 293–294.
23. Fairchild C.I., Stampfer J.E. Particle concentration in exhaled breath. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1987; 48: 948–949.
24. Ganas K., Loukides S., Papatheodorou G. et al. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (8): 649–654.
25. Gaston B., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamler J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 538–551.
26. Guatura S.B., Martinez J.A., Santos M.L. Increased exhalation of hydrogen peroxide in healthy subjects following cigarette consumption. *Sao Paulo Med. J.* 2000; 118 (4): 93–98.
27. Hanazawa T., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1273–1276.
28. Hanazawa T., Kharitonov S.A., Oldfield W.L.G. et al. Levels of nitrotyrosine and cysteinyl leukotrienes in breath condensates are elevated after withdrawal of steroid treatment in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): A3701.
29. Ho L.P., Faccenda J., Innes J.A., Greening A.P. Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Ibid.* 1999; 13: 103–106.
30. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. *Thorax* 1998; 53 (8): 680–684.
31. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1042–1046.
32. Hunt J., Byrns R.E., Ignarro L.J., Gaston B. Condensed expirate nitrite as a home marker for acute asthma. *Lancet* 1995; 346: 1235–1236.
33. Hunt J.F., Fang K., Malik R. et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 694–699.
34. Isola N., Csoma Z., Kharitonov S.A. et al. Exhaled 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): A1697.
35. Isola N., Kharitonov S.A., Wells A.U. et al. Exhaled 8-isoprostane as a non-invasive marker of oxidative stress in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Ibid.* 2001; 18 (suppl. 33): A2772.
36. Jobsis Q., Raatgeep H.C., Hermans P.W., de Jongste J.C. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Ibid.* 1997; 10 (3): 519–521.
37. Jobsis Q., Raatgeep H.C., Schellekens S.L. et al. Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment. *Ibid.* 2000; 16: 95–100.
38. Kanazawa H., Shoji S., Yamada M. et al. Increased levels of nitric oxide derivatives in induced sputum in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 624–629.
39. Kasielski M., Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2001; 95 (6): 448–456.
40. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
41. Kietzmann D., Kahl R., Muller M. et al. Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 78–81.
42. Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K. et al. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): A1693.
43. Lases E.C., Duurkens V.A., Gerritsen W.B., Haas F.J. Oxidative stress after lung resection therapy: A pilot study. *Chest* 2000; 117 (4): 999–1003.
44. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–994.
45. Manolis A. The diagnostic potential of breath analysis. *Clin. Chem.* 1983; 29: 5–15.
46. McFadden E.R.Jr. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications. *J. Appl. Physiol.* 1983; 54: 331–336.
47. Metheny N.A., Stewart B.J., Smith L. et al. pH and concentration of bilirubin in feeding tube aspirates as predictors of tube placement. *Nurs. Res.* 1999; 48: 189–197.
48. Montuschi P., Barnes P.J. Eicosanoids in breath condensate: new non-invasive biomarkers of airway inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): A3698.
49. Montuschi P., Ciabattini G., Paredi P. et al. 8-isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1524–1527.
50. Montuschi P., Collins J.V., Ciabattini G. et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Ibid.* 2000; 162 (3, pt 1): 1175–1177.
51. Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G. et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Ibid.* 1999; 160 (1): 216–220.
52. Montuschi P., Kharitonov S.A., Ciabattini G. et al. Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55 (3): 205–209.
53. Moore K., Roberts L.J. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic. Res.* 1998; 28: 659–671.
54. Mutlu G.M., Garey K.W., Robbins R.A. et al. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 731–737.

55. Nowak D. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir. Med.* 1999; 93.(6): 389–396.
56. Nowak D., Antczak A., Krol M. et al. Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 652–657.
57. Nowak D., Kalucka S., Bialasiewicz P., Krol M. Exhalation of H_2O_2 and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) by healthy subjects. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 30 (2): 178–186.
58. Palaiologou A., Loukides S., Papatheodorou G. et al. pH in expired breath condensate of patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): A428.
59. Psathakis K., Papatheodorou G., Plataki M. et al. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with sarcoidosis. *Ibid.* 2001; 18 (suppl. 33): A2364.
60. Ramsey B.W. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 179–188.
61. Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella G. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trials. *J.A.M.A.* 1999; 282: 54–61.
62. Roberts L.J., Morrow J.D. The isoprostanes: novel markers of lipid peroxidation and potential mediators of injury. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* 1995; 23: 219–223.
63. Scheideler L., Manke H.G., Schwulera U. et al. Detection of nonvolatile macromolecules in breath. A possible diagnostic tool? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (3): 778–784.
64. Schleiss M.B., Holz O., Behnke M. et al. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (6): 1115–1118.
65. Sznajder J.I., Fraiman A., Hall J.B. et al. Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1989; 96: 606–612.
66. Wilson W.C., Swetland J.F., Benumof J.L. et al. General anesthesia and exhaled breath hydrogen peroxide. *Anesthesiology* 1992; 76 (5): 703–710.
67. Zayasu K., Schizawa K., Okinaga S. et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1140–1143.
68. Zieba M., Kwiatkowska S., Tymiecka K. et al. Increased concentration of hydrogen peroxide (H_2O_2) in expired breath condensate of patients with lung cancer and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): A1692.

Поступила 14.01.02

© ГЕЛЬЦЕР Б.И., КУКОЛЬ Л.В., 2002

УДК 616.248–037

Б.И. Гельцер, Л.В. Куколь

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Бронхиальная астма (БА) является самым распространенным хроническим заболеванием органов дыхания. Среди взрослого населения она встречается у 5%, а среди детей ее удельный вес более 10% [18]. В России предположительно астмой болеют около 7 млн человек, в то время как на учете не более 1 млн. Это преимущественно больные с тяжелой БА и реже со средней степенью тяжести [18]. Прямые расходы на лечение тяжелой формы заболевания приходятся в основном на вызовы скорой помощи и лечение в условиях стационара (в среднем 4–5 госпитализаций в год) и составляют 2500 USD [7]. В 1996 г. общие затраты на лечение одного больного БА составляли в Великобритании — 1067 USD, во Франции — 837 USD, в России (Самара) — 561 USD, и эти затраты продолжают возрастать [10]. Так, в Нидерландах в 1993 г. прямые медицинские расходы на лечение БА и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) составляли 346 млн USD, а к 2010 г. прогнозируется увеличение расходов до 555 млн USD [63]. Национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению БА [4] создают условия для рационального управления болезнью и повышают эффективность затрат общества. Оптимизация этого процесса в определенной

мере связана с решением прогностических задач, обеспечивающих качество диагностики и лечения.

Исследования по проблеме БА не столь многочисленны, как при некоторых других заболеваниях органов дыхания (например, пневмонии или ХОБЛ). Это связано прежде всего с клиническим полиморфизмом БА, а среди ее субъективных и объективных проявлений мало определенных критериев, которые можно измерить. Степень тяжести заболевания также является непостоянной величиной и изменяется в зависимости от многих причин и поведения пациента, а также от времени ответа на терапию. Применение математического способа решения задач прогнозирования при БА представлено следующими направлениями.

Моделирование патогенетических механизмов БА

Возможности математических методов показаны в экспериментальных работах по моделированию различных патогенетических механизмов БА. Параметрическая модель кривой поток–объем максимального выдоха позволяет воспроизводить и рассчитывать параметры, которые указывают на степень ухудшения легочных функций и бронхиальную обструкцию [21]. Для моделирования условий возникновения БА по

генетическим признакам и воздействию факторов окружающей среды использованы различные математические методы (метод Монте Карло, бинарное оценивание, многовариационное нормальное оценивание) и рассмотрены их преимущества [23]. Построена математическая модель функционирования макрофагальной системы легких у экспериментальных животных в условиях ограниченной антигенной нагрузки. Модель записана в виде системы 4 нелинейных дифференциальных уравнений, характеризующих динамику антигенной нагрузки в легких и численность различных субпопуляций легочных макрофагов [12]. Математические методы используются для моделирования абсорбции аэрозолей в легких и их фармакокинетических эффектов [64], оценки обратимости бронхиальной обструкции в зависимости от дозы аллергена [19]. Исследование механизмов бронхообструкции осуществляется с применением математического метода системного моделирования (COMOD-технология) [15], разработана также многомерная модель эволюции БА с тремя уровнями активности [26]. Системная модель БА, в основу которой положены 3 составляющие: биологическая, психологическая и социологическая, позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого больного и разрабатывать стандартные подходы к психокоррекции заболевания [5]. Линейный регрессионный анализ используется для создания модели предсказания снижения легочных функций и прежде всего объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у подростков в зависимости от массы тела, роста, возраста и генетической предрасположенности к БА [32]. Математическое моделирование применяется для предсказания озониндуцированного изменения показателя $ОФВ_1$, где входными переменными являются концентрация озона, минутная вентиляция легких, время экспозиции и возраст обследуемого [49].

Для объективного описания и интегральной оценки морфологической картины аллергического воспаления бронхиального дерева использовано соотношение, позволяющее диагностировать и оценивать активность воспалительного процесса воздухоносных путей [8]. Линейная и экспоненциальные модели применяются для оценки снижения эластичности легочной ткани у больных БА и ХОБЛ [22]. Применяя математический анализ, произведено исследование механизмов генерации эндогенного монооксида углерода в выдыхаемом воздухе [2].

Прогнозирование риска развития БА

Наиболее часто и успешно методы математического прогнозирования используются для определения возможного риска возникновения БА. Так, в работе *C.I.Panhuysen и соавт.* [54] создан алгоритм для предсказания возникновения БА, рассчитанный на 92 семьях 2–3 поколений, в которых имелся проба́нд с БА, впервые диагностированной более 25 лет назад.

Алгоритм состоит из 5 классов, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия ряда признаков: бронхиальной гиперреактивности, респираторных симптомов, курения, обструкции воздушных путей и ее обратимости. Согласно этому алгоритму, все члены семьи были ранжированы на следующие классы: установленная астма, вероятная астма, неклассифицируемая болезнь бронхов, хроническая обструктивная болезнь легких, непредсказуемая группа. В результате проведенных исследований из 265 потомков 1-го поколения 18% были определены как имеющие астму (класс 1), 8% — как пациенты с вероятной БА (класс 2). Результаты использования данного алгоритма позволяют классифицировать людей с БА для проведения генетических и эпидемиологических исследований. Характеристика потомков в этом семейном исследовании выявила также возможность семейного кластеринга, который подтверждает роль генетических дефектов в развитии БА. В Национальном британском исследовании [68] общая заболеваемость БА увеличивалась с возрастом. При этом в детстве она четко и независимо была связана с перенесенной пневмонией, полинозом и экземой; в возрасте от 17 до 33 лет — с активным курением и полинозом в анамнезе. Курение матери во время беременности было предиктором заболеваемости после 16 лет. Оказалось, что атопия и курение — наиболее сильные предикторы, провоцирующие развитие астмы в зрелом возрасте или ее рецидив после длительной ремиссии в детстве. Для раннего выявления пациентов с факторами риска заболеваний с бронхообструктивным синдромом рассчитана прогностическая таблица, в которой были использованы 38 признаков, разделенные на 4 группы: показатели иммунитета, соматотипа, функции внешнего дыхания и клиничко-анамнестические. Их диагностическая значимость оценивалась по 3-балльной системе. В зависимости от общего суммарного балла исследуемые были отнесены к определенным группам риска [3].

По генетическим и 11 другим потенциальным факторам риска предсказывается раннее начало БА у детей [50]. Генетическая предрасположенность к БА моделируется с использованием законов наследственности Менделя [37], показаны также возможности генетического прогнозирования развития БА по распределению HLA-антигенов [15]. Разработана прогностическая таблица для индивидуальной оценки риска возникновения БА и хронического бронхита у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [9]. Программный комплекс позволяет вводить данные в форме анкет или выкопировочных карт, формировать из них банк данных и на основе алгоритма контроль — опыт автоматически рассчитывать границы численно выраженных градаций факторов риска, комплектовать прогностическую таблицу, подбирать в режиме самообучения пороговые диагностические коэффициенты для таблиц в целом. Оценка наиболее существенных предикторных факторов БА на основе

экспертной информации методом ранжирования позволяет определять контингент с повышенным риском развития этого заболевания в будущем [6]. На основе диагностической модели, устанавливающей наличие бронхиальной обструкции различной степени выраженности, может осуществляться скрининг пациентов с высоким риском развития БА и ХОБЛ [20].

Предсказание обострения БА и необходимости госпитализации

Особый интерес исследователей связан с возможностью предсказания точными методами риска обострения БА и необходимости последующей госпитализации. Актуальность этих задач обусловлена большими расходами, связанными с лечением астмы. В США ежегодно по поводу БА совершается 13 млн. посещений врача и 200 тыс. госпитализаций и это заболевание является девятой по значимости причиной госпитализации [60]. По данным *Б.Л.Медникова* [10], в 1993–1994 гг. в Самаре 41% всех прямых расходов на БА приходилось на госпитальную помощь. Затраты на лечение больного БА с одной только госпитализацией в год превышают в 3,5 раза общую стоимость лечения больного, который в ней не нуждался [35]. В связи с этим своевременное предсказание рецидива заболевания и назначение эффективных мер его профилактики могут значительно уменьшить затраты, связанные с БА.

Особенность решения этих задач заключается в трудностях определения информативных симптомов — предикторов. По мнению ряда авторов, оценка клинических симптомов является лучшим инструментом предсказания необходимости госпитализации больных с БА [59,76]. Так, в одной из работ [70] оценка 6 текущих симптомов БА (кашель, одышка, затрудненное дыхание, стеснение в грудной клетке, продукция мокроты, ночное пробуждение) по 4-балльной системе позволила сделать вывод, что симптомы астмы не коррелируют с ОФВ₁ и слабо коррелируют с пиковой скоростью выдоха (ПСВ). Из субъективных симптомов "затрудненное дыхание" оказалось наилучшим предиктором снижения уровня проходимости дыхательных путей и риска обострения. При оценке клинических симптомов по модифицированной шкале *Borg* с проведением последующего линейного дискриминантного анализа частота пульса и степень субъективной выраженности одышки определены как наиболее информативные признаки для предсказания возможной госпитализации [40]. Клинические симптомы, имеющие некоторые особенности для разных возрастных и этнических групп, используются в модели, описывающей вероятность возникновения приступов БА [35].

В ряде работ получены иные результаты, свидетельствующие, в частности, о невозможности использовать субъективные симптомы в качестве предикторных переменных [52]. Так, оценивая ежедневно у

детей симптомы БА и ПСВ для отбора наиболее информативных из них, установлено, что симптоматические периоды заболевания были тесно связаны с низкими значениями ПСВ, а асимптоматические периоды — со сниженными значениями ПСВ в 54% случаев [31]. Продемонстрировано отсутствие значительных корреляций между суммой субъективных симптомов и ОФВ₁ группе 14 детей-астматиков как перед, так и после 4-недельного периода наблюдения [65]. В другом исследовании показано, что 60% (из 225) взрослых пациентов плохо субъективно оценивали обструкцию дыхательных путей, определенную серийными измерениями ПСВ в течение 2-недельного периода [38]. Таким образом, противоречивые оценки субъективных симптомов затрудняют их использование в качестве предикторных переменных.

Для неинвазивного мониторинга воспаления дыхательных путей при БА с целью прогноза течения заболевания предлагается исследование маркеров воспаления в периферической крови, в индуцированной солевым раствором мокроте, конденсате паров выдыхаемого воздуха, цитокинов в моче с последующим систематическим определением наиболее полезного параметра [67]. Мониторинг таких биомаркеров БА, как выдыхаемый оксид азота и эозинофилы мокроты, позволяет оценить ответ на проводимое лечение. Кроме того, эти параметры используются в качестве предикторов обострения заболевания, что подтверждено соответствующими математическими процедурами [30]. Корреляционный анализ позволил установить тесную связь между ОФВ₁, биохимическими, иммунологическими показателями и числом эозинофилов крови при обострении БА и оценить эффективность лечения [1]. Для ранней диагностики аллергического воспаления в дыхательных путях у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания предлагается расчетный индекс аллергизации лейкоцитов [14]. При моделировании возможной смертности от БА основными маркерами неблагоприятного исхода были степень обратимости бронхиальной обструкции и высокая эозинофилия [74].

Для контроля за возникновением эпидемических вспышек БА моделируется возможность их возникновения на основе установления связи между аэрополлютантами и количеством обращений в отделение скорой помощи (*emergency department — ED*) в связи с ухудшением состояния больных. Предлагается несколько моделей с разным количеством переменных (концентрация сажи, озона и диоксида азота в атмосфере), измеряемых ежедневно [72]. Использование таких моделей позволяет принимать своевременные профилактические меры, что обеспечивает снижение количества обращений в *ED* с последующим уменьшением затрат общества. Многовариационные регрессионные модели были использованы с этими же целями для установления связи между частотой госпитализаций и концентрацией отдельных поллютантов (смог, диоксиды азота и серы)

в разных половых, возрастных, этнических и социально-экономических группах населения. Высокий уровень диоксида азота был тесно связан с возрастанием госпитализаций для всех возрастных групп, включая детей до 5 лет [77].

Для предсказания рецидива заболевания в течение 8 нед после предшествующего обострения создана мультивариационная модель на основе проспективно оцененных анамнестических и клинических данных (в течение 10 дней наблюдения рецидив отмечался у 8% больных, к 8-й неделе — у 45%) [48].

Установлены 3 независимые переменные, связанные с рецидивом, которые могут быть определены к моменту выписки: 3 или более обращения за скорой медицинской помощью в предыдущие 6 мес, затруднения в выполнении повседневной работы и ограничение другой активности в результате заболевания в предыдущие 4 мес, несанкционированное прерывание базисного лечения на 24 ч и более на фоне значения ПСВ < 50%. Предсказывающая модель позволяет выделить пациентов с плохо контролируемой БА, которые нуждаются в более интенсивном и расширенном наблюдении. С использованием процедуры дискриминантного анализа рассчитан прогностический индекс, разделяющий пациентов на 2 группы: нуждающихся в госпитализации и тех, кого можно лечить амбулаторно. Индекс состоит из 3 независимых переменных, оцениваемых после 30 мин от начала интенсивного лечения: отклонение ПСВ от исходной величины, значение ПСВ в % от должной, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания [61]. Подобный индекс, состоящий из 3 переменных (свистящие хрипы, тахикардия, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) и оцененный в баллах, используется для определения тяжести состояния детей с приступом БА [75]. Для применения в интенсивной терапии построена модель клинического течения синдрома острой бронхиальной обструкции у детей с решениями в единицах информационной энтропии для 3 групп больных: с самокупируемым вариантом, с эффектом от неотложной помощи и требующих проведения интенсивной терапии [17].

Для предсказания риска обострения БА с необходимостью последующей госпитализации методом линейной регрессии выделены следующие предсказывающие переменные: предыдущие госпитализации, среднее или тяжелое течение заболевания, лекарственный режим, анамнез использования системных глюкокортикостероидов (ГКС), вариабельность показателей бронхиальной обструкции в течение дня [43]. Дендрограммы (классификационные деревья) позволяют выявлять пациентов с высоким (> 50%), средним (10–15%) и низким (< 5%) уровнем риска госпитализации, причем вариабельность показателей пикфлоуметрии в течение 2 нед, измеряемая в домашних условиях, была менее информативным признаком, чем однократная оценка легочной функции во время врачебного приема.

Созданы предсказывающие модели для выявления детей с высоким риском неблагоприятных исходов БА, которыми считались госпитализация и частые визиты в ED [44]. При ретроспективном анализе течения заболевания на протяжении года у 16 520 детей была рассчитана пропорционально-рисковая модель с тремя предикторными переменными, определяющими высокий риск будущих госпитализаций: использование высоких доз системных ГКС, количество госпитализаций в течение последних 6 мес, отсутствие персонального врачебного компьютерного листа наблюдений.

Дополнительными предикторами являлись: предыдущие госпитализации и визиты в ED, использование 6 или более ингаляций β_2 -агонистов в день в предыдущие 6 мес, назначение 3 лекарственных противоастматических средств или более врачом в течение этого срока. Созданные процедурой кластер-анализа дендрограммы позволяют выделить пациентов с утроенным риском госпитализации и удвоенным риском обращений в ED по сравнению со среднестатистическим пациентом. Предложенная модель дает возможность выделять детей с высоким риском неблагоприятных исходов БА и оптимизировать стратегию управления заболеванием. Аналогичная модель для взрослых позволила верифицировать 19% пациентов с утроенным риском госпитализации и удвоенным риском визитов в ED [45]. На основе предложенных медицинских характеристик предсказывается риск смерти для городских пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей [71].

Алгоритм для распознавания атопической формы БА, основанный только на данных анамнеза, позволяет при первом обращении больного выработать план обследования и лечения [25]. В ряде работ часто используется расчет индексов тяжести [29, 41, 62]. Так, например, для прогнозирования динамики качества жизни используется индекс тяжести БА, основанный на собственной оценке больным бремени заболевания [41].

Индекс тяжести, рассчитанный по специальным опросникам, позволяет на основании только 6 вопросов ежедневно оценивать степень тяжести БА у школьников и принимать соответствующие меры по коррекции лечения [62]. При установлении тяжести БА у детей определены тесные корреляционные зависимости с параметрами основных легочных функций и тестом с бронходилататорами, а ежедневное число симптомов в данном случае не имело значения [47].

Предсказывающей ценностью для оценки клинического течения БА обладает требуемая кратность использования бронходилататоров [55], а для установления выраженности атопии применяются 9 диагностических иридологических алгоритмов [16].

Математическая модель прогнозирования тяжести течения БА у детей пубертатного возраста включает 5 признаков: пол, наличие кожных заболеваний, раннее начало болезни, неадекватное лечение и злоупотребление антибиотиками [24]. Рассчитаны индиви-

дуальные уравнения для предсказания ухудшения течения заболевания у детей, основанные на показателях пикфлоуметрии, переносимости физической нагрузки и появления симптомов БА в зависимости от времени суток [58]. Полученный методом кластерного анализа алгоритм с использованием 15 клинических, функциональных и иммунологических показателей разделяет больных на 3 кластера для предсказания прогрессирования заболевания [56]. С помощью аналогичной модели прогнозируется также течение БА у пожилых [57]. При изучении тяжелой БА актуаральным методом наибольшую прогностическую ценность для предсказания риска неблагоприятного отдаленного исхода имели анамнестические указания на перенесенные угрожающие жизни состояния и частые внеплановые госпитализации, а выраженность бронхиальной обструкции обладала недостаточной прогностической значимостью [11]. E.F.Hanzsen и соавт. [34] создали 2 модели обратимости бронхиальной обструкции при БА и ХОБЛ в зависимости от ответа на бронходилататоры и ГКС. Модели отличались прогнозируемой переменной: в первой было увеличение ОФВ₁ от исходного значения, во второй — возрастание ОФВ₁ в % от лучшей для данного больного величины. Ковариационными переменными в обеих моделях являлись возраст, пол, курение. На основе регрессионного анализа созданы универсальные формулы с оценкой прогноза течения БА и результатов лечения для разных степеней тяжести заболевания [13].

Управление превентивными программами и стратегией ведения больных БА

Расходы, связанные с лечением БА, в значительной мере обусловлены количеством больных с тяжелой степенью заболевания. Так, средняя общая годовая стоимость лечения 1 больного БА в Испании в 1998 г. составила 2879 USD и при этом на БА легкого течения пришлось 1336 USD, среднего течения — 2407 USD, а тяжелого — 6393 USD. Причем при всех степенях тяжести не прямые расходы превышали прямые в 2 раза, а прямые расходы на лечение и госпитализацию были выше у женщин [66]. В России (Калужская обл.) на лечение больного с легкой степенью БА в 1997 г. расходовалось 412 USD, а при тяжелой — 2514 USD [7]. Совершенствование социальных и экономических программ по БА тесно связано с использованием результатов прогностических исследований, на основе которых создается необходимая база данных для рационального управления болезнью.

В частности, некоторые работы посвящены математическим моделям в области менеджмента астмы [51,53]; их цель — разработка методологии принятия решений в отношении больных БА для эффективного предупреждения обострений и госпитализаций. Известно, что при БА большая часть расходов связана с оказанием неотложной медицинской помощи боль-

ным, преимущественно с тяжелой степенью заболевания, которые не лечились систематически или их лечение было неэффективным. Для рационального использования ресурсов госпитальной помощи на основании ретроспективного анализа годовых затрат на стационарное лечение разработана модель, разделяющая больных БА на 5 уровней. Например, на долю больных 1-го уровня приходится 92 госпитальных дня в году, а на долю больных 2–5-го уровня — 133, 156, 277 и 1168 госпитальных дней соответственно [42]. Установлено, что предикторами обострения с последующей госпитализацией являются такие факторы, как недостаточное или нерегулярное использование ГКС в связи с отсутствием средств, частое употребление β_2 -агонистов в течение 24 ч перед госпитализацией, опоздание в вызове скорой медицинской помощи, обусловленное экономическими или другими причинами [39]. Для изучения эффективности лечения БА бронходилататорами создана модель на основе стандартной регрессионной методологии, которая позволяет по клиническому состоянию больных определять, когда пациент изменил режим медикаментозного лечения [46]. Для управления поведением больных БА с целью изменения стиля их жизни (прекращение курения, выполнение дыхательной гимнастики, проведение самостоятельного мониторинга) предлагается использовать модель стадий и процессов изменения поведения [28]. Разработана компьютерная стандартизированная процедура для оценки эффективности реабилитационных мероприятий у больных БА [27], программа для сравнительной оценки стоимости-эффективности методов общения с наблюдаемым пациентом-астматиком (письма-напоминания, автоматические телефонные напоминания и др.), а также модель для снижения риска госпитализаций, основанная на таких факторах, как наличие плана управления БА (*management plan*), соблюдение необходимых профилактических рекомендаций и т.д. [45]. Предлагается использовать расчет индексов эффективности образовательных программ [33]. Для управления БА у детей моделируется 4 возможных уровня заболевания в зависимости от качества выполнения процедур, проводимых родителями [78]. В качестве моделей используются марковские цепи для предсказания состояния пациента с БА в зависимости от сезонов года для принятия превентивных мер [36]. Выявлено, что с помощью специальных критериев, аддитивно характеризующих степень тяжести БА у пациента и квалификацию врача, можно разделить пациентов между врачами общей практики и интегрированной практики (сочетанное амбулаторное и госпитальное наблюдение) [53]. Эта процедура позволяет соотнести степень тяжести БА с уровнем квалификации лечебного персонала. Представлена модель внедрения протоколов и поэтапных подходов (*guidelines*) для диагностики и лечения БА [73]. Протокол смоделирован как иерархический план, где шаги протокола высокого уровня предполагают более специ-

фические действия лечебного характера. Клинический алгоритм протокола представлен процедурами, которые кодируют последовательность, сцепленность и синхронность его шагов. Моделируются будущие экономические расходы, связанные с возрастанием заболеваемости БА и ХОБЛ, обусловленных возрастом и курением [63]. Обсуждаются возможности создания экономических моделей на основе анализа стоимости -эффективности для выработки различных стратегий при хронической стабильной БА [69].

Итак, адекватное управление процессами диагностики, лечения и динамического наблюдения за больными БА на основе прогностических исследований позволяет наилучшим образом реализовать возможности, которыми располагает сегодня система здравоохранения. Данный подход обеспечит предупреждение обострений, необоснованные и несвоевременные госпитализации, снижение летальности и расходов, обусловленных этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Оценка с помощью корреляционного анализа обострения бронхиальной астмы и эффективности лечения. Тер. арх. 1996; 3: 55-57.
2. Бабарсков Е.В., Чучалин А.Г., Айсанов З.П. Оксид углерода в выдыхаемом воздухе, математический анализ механизмов генерации. Пульмонология 2000; 1: 66-70.
3. Березюк И.К., Кулик Л.Г. Возможности прогнозирования бронхиальной обструкции на этапах раннего развития бронхиальной астмы. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й. М.; 1997. №341.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
5. Гнездилова Е.В. Системная модель бронхиальной астмы как взаимосвязанность биологического, психического и социального. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й. Новосибирск; 1996. №45.
6. Гряднева С.Б., Неретина А.Ф., Фролова В.Н. Оценка основных факторов возникновения бронхиальной астмы на основе экспертной информации методом ранжирования. В кн.: Высокие технологии в технике, медицине и образовании. Воронеж: Воронеж. гос. тех. ун-т; 1997; ч. 3: 147-151.
7. Ермаков В.С. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических препаратов при лечении больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
8. Зиновьев С.В., Целуйко С.С., Красавина Н.П. и др. Дискриминантный анализ бронхоальвеолярной цитогаммы больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й. М.; 1997. №1048.
9. Казберюк Н.А. Автоматизация создания прогностических таблиц. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 8-й. М.; 1998. №240.
10. Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 501-510.
11. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 3: 18-22.
12. Руднев С.Г., Романюха А.А. Математическое моделирование нормального функционирования системы альвеолярных макрофагов. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й. М.; 1999. XXVII.2.
13. Скоряков А.В., Кириллов М.М., Шашева М.М. Возможности прогнозирования при бронхиальной астме в условиях стационара и послегоспитального этапа. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й. СПб.; 2000. №194.
14. Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В. Расчетный индекс лейкоцитов в оценке аллергического процесса. Клин. лаб. диагн. 1997; 11: 35-36.
15. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Мед. информ. агентство; 1995. 333.
16. Филиппова Н.А., Лобанова Ю.В., Петрова М.А. Применение иридологических алгоритмов для оценки выраженности атопии у больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й. СПб.; 2000. №215.
17. Хакимов Д.П., Умарова З.С., Царева Н.Д. Прогностические критерии течения синдрома острой бронхиальной обструкции у детей. Там же. №329.
18. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6-22.
19. Arshad A.S., Hamilton R.G., Adrinson N.F. Repeated aerosol exposure to small doses of allergen. A model for chronic allergic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (6): 1900-1906.
20. Badgett R.G., Tanaka D.J., Hunt D.K. The clinical evaluation for diagnosing obstructive airways disease in high-risk patients. Chest 1994; 106 (5): 1427-1431.
21. Barnea O., Abboud S., Guber A., Bruderman G. New model-based indices for maximum expiratory flow-volume curve in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comput. Biol. Med. 1996; 26 (2): 123-131.
22. Bogaard J.M., Overbeek S.E., Verbraak A.F. et al. Pressure-volume analysis of the lung with an exponential and linear-exponential model in asthma and COPD. Dutch CNSLD Study Group. Eur. Respir. J. 1995; 8 (9): 1525-1531.
23. Burton P.R., Tiller K.J. Genetic variance components analysis for binary phenotypes using generalized linear mixed models. Genet. Epidemiol. 1999; 17 (2): 118-140.
24. Besh L.V. An analysis of the information value of certain factors in the prognosis of the severe form of bronchial asthma in adolescents. Lik. Sprava 1999; 3: 106-108.
25. Bicherakhov S.K., Plavskii L.V., Shalagin A.I. An algorithm approach to the diagnosis of the forms of bronchial asthma (based on anamnestic data). Ibid. 1994; 1: 89-91.
26. Boudemaghe T., Daures J.P. Modeling asthma evolution by a multi-state model. Rev. Epidemiol. Sante Publ. 2000; 48 (3): 249-255.
27. Cambach W., Wagenaar R.C., Koelman T.W. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80 (1): 103-111.
28. Cassidy C.A. Using the transtheoretical model to facilitate behavior change in patients with chronic illness. J. Am. Acad. Nurs. Pract. 1999; 11 (7): 281-287.
29. Chey T., Jalaludin B., Hanson R., Leeder S.J. Validation of a predictive model for asthma admission in children: how accurate is it for predicting admissions? Clin. Epidemiol. 1999; 52 (12): 1157-1163.
30. Chung K.F. Non-invasive biomarkers of asthma. Pediatr. Pulmonol. 1999; 18 (3): 41-44.
31. Ferguson A.C. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82: 19-22.
32. Givelber R.J., Courpmittree N.N., Gottlieb J. et al. Segregation analysis of pulmonary function among families in the Framingham study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (5): 1445-1451.
33. Godding V., Kruth M., Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. Fam. Process. 1997; 36 (3): 265-280.
34. Hansen E.F., Phanarets K., Laursen L.C. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in

- asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4): 1267-1271.
35. Hoskins G., McCowan C., Neville R.G. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55 (1): 19-24.
36. Jain S. Markov chain model and its application. *Comput. Biomed. Res.* 1996; 19 (4): 374-378.
37. Jenkins M.A., Hopper L., Giles G.G. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7,394 population-based nuclear families. *Genet. Epidemiol.* 1997; 14 (3): 317-332.
38. Kendrick A.H., Higgs C.M.B., Whitfield M.J. et al. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *Br. Med. J.* 1993; 307: 422-424.
39. Kolbe J., Vamos M., Ferguson W. Determinants of management errors in acute severe asthma. *Thorax* 1998; 51 (3): 14-20.
40. Kunitoh H., Nagatomo A., Okamoto H., Watanabe K. Predicting the need for hospital admission in patients with acute bronchial asthma. *J. Asthma* 1996; 33 (2): 105-112.
41. Kucera C.M., Greenberger P.A., Yarnold P.R., Choy A.C. An attempted prospective testing of an asthma severity index and a quality of life survey for 1 year in ambulatory patients with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 29-38.
42. Leone F.T., Grana J.R., McDermott P. Pharmaceutically-based severity stratification of an asthmatic population. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 788-793.
43. Li D., German D., Lulla S., Thomas R.G. Prospective study of hospitalization for asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 647-655.
44. Lieu T.A., Quesenberry C.P., Sorel M.E. Computer-based models to identify high-risk children with asthma. *Ibid.* 1998; 157 (4): 1173-1180.
45. Lieu T.A., Capra A.M., Quesenberry C.P. et al. Computer-based models to identify high-risk adults with asthma: is the glass half empty or half full? *J. Asthma* 1999; 36 (4): 359-370.
46. Lindsey J.K., Jones B. A model for cross-over trials evaluating therapeutic preferences. *Stat. Med.* 1996; 15 (4): 443-447.
47. Linna O. Spirometry, bronchodilator test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. *Acta Paediatr.* 1996; 85 (5): 564-569.
48. McCarren M., Zalensk R.J., McDermott M., Kaur K. Predicting recovery from acute asthma in an emergency diagnostic and treatment unit. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 28-35.
49. McDonnell W.F., Stewart P.W., Andreon S. et al. Prediction of ozone-induced FEV₁ changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3): 715-722.
50. Mrazek D.A., Klennert M., Mrazek P.J. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27 (2): 85-94.
51. Neville R.G., Hoskins G., Smith B. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 1996; 46: 583-587.
52. Osborne M.L., Vollme W.M., Pedula K.L. et al. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest* 1999; 115: 85-91.
53. Osman L.M., Abdall M. I., Russel I.T. Integrated care for asthma: matching care to the patient. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (3): 444-448.
54. Panhuysen C.I., Bleecker E.R., Koeter G.H. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma. An algorithm for the diagnosis of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6): 1734-1742.
55. Peralles B.A., Gonzales R.S., Picazo A.B. Valor pronostico y precision de los indicadores de crisis asmatica severa. *An. Esp. Pediatr.* 1997; 47 (6): 606-610.
56. Provotorov V.M., Kuznetsov S.I., Churimov V.A., Kopylov S.A. Classification approach to prognostication of the severity of bronchial asthma. *Med. Tekhn.* 1997; 3: 7-10.
57. Parameswaran K., Hildreth A.J., Taylor I.K. Predictors of asthma severity in the elderly: results of a community survey in Northeast England. *J. Asthma* 1999; 36 (7): 613-618.
58. Pinzone H.A., Carlson B.W., Kotses H., Creer T.L. Prediction of asthma episodes in children using peak expiratory flow rates, medication compliance, and exercise data. *Ann. Allergy* 1991; 67 (5): 481-486.
59. Put C., Demedts M., Van Den Bergh O. Asthma symptoms: influence of personality versus clinical status. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (4): 751-756.
60. Rappaport S., Boodram B. Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence — United States, 1998. *J.A.M.A.* 1999; 281 (6): 507-508.
61. Rodrigo J., Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 1997; 15 (1): 8-13.
62. Rosier M.J., Bishop J., Nolan T., Robertson J. F. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (6): 1434-1441.
63. Rutten-van Molken M.P., Postma M.J., Joore M.A. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 779-787.
64. Shelley M.L., Yffris R.L., Boehlecke B.A. A mathematic model of bronchial absorption of vapors in the human lungs and its significance in pharmacokinetic modeling SAR QSAR. *Environ. Res.* 1996; 5 (4): 221-253.
65. Sly P.D. Peak expiratory flow monitoring in pediatric asthma: is there a role? *J. Asthma* 1996; 33: 77-87.
66. Serra-Batlles J., Plaza V., Morejon E. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1322-1326.
67. Sterk P.J. Non-invasive monitoring of bronchial inflammation in asthma. *Schweiz. Med. Wschr.* 1997; 127 (41): 1686-1692.
68. Strachan P., Butland B.K., Anderson H.R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br. Med. J.* 1996; 312: 1195-1199.
69. Sullivan S.D., Weiss K.B. Assessing cost-effectiveness in asthma care: building an economic model to study the impact of alternative intervention strategies. *Allergy* 1993; 48: 146-152.
70. Teeter J.G., Bleecker T.R. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113: 272-277.
71. Tierney W.M., Murray M.D. Using computer based medical records to predicts mortality risk for inner-city patients with reactive airways disease. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 1997; 4 (4): 313-321.
72. Tobias A., Campbell M.J., Saez M. Modelling asthma epidemics on the relationship between air pollution and asthma emergency visits in Barcelona, Spain. *Eur. J. Epidemiol.* 1999; 15 (9): 799-803.
73. Tu S.W., Musen M.A. The EON model of intervention protocols and guidelines. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 21: 587-591.
74. Ulrik C.S., Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108 (1): 10-15.
75. Yung M., South M., Byrt T. Evaluation of an asthma severity score. *J. Paediatr. Child Hlth* 1996; 3: 261-264.
76. Wahlgren D.R., Hovell M.F., Matt G.R., Meltzer S.B. Toward a simplified measure of asthma severity for applied research. *Asthma* 1997; 34 (4): 291-303.
77. Walters S., Phupinyokul M., Ayres J. Hospital admission rates for asthma and respiratory disease in the West Midlands: their relationship to air pollution levels. *Thorax* 1995; 50 (9): 948-954.
78. Zimmerman B.J., Bonner S., Evans D., Mellins R.B. Self-regulating childhood asthma: a developmental model of family change. *Hlth Educ. Behav.* 1999; 26 (1): 55-71.

Поступила 14.03.01

Л.К.Романова

БИОЛОГИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ЛЕГКИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ *IN VITRO* АЛЬВЕОЛОЦИТОВ 2-ГО ТИПА**II. Морфофункциональные особенности изолированных альвеолоцитов 2-го типа***

НИИ морфологии человека РАМН, Москва

Степень морфофункциональной полноценности альвеолоцитов 2-го типа, выделенных из легких, устанавливается с учетом нескольких критериев, которые основаны на определении проницаемости плазматической мембраны, уровня поглощения кислорода, а также измерении дыхательной функции митохондрий.

Выделенные из легких АК-2 содержат сравнительно высокие концентрации некоторых цитоплазматических ферментов, например лактатдегидрогеназы. За 1 ч инкубации в среде из $1 \cdot 10^6$ АК-2, полученных из легких взрослых крыс, в культуральную среду выходит до 5,7% лактатдегидрогеназы, т.е. почти такое же количество, какое обнаружено в среде, содержащей альвеолярные макрофаги (АМ) и лейкоциты БАС, не подвергавшейся действию протеаз [18]. Это указывает на функциональную полноценность внутриклеточных структур, в частности цитоплазматической сети и рибосом, ответственных за синтез белков.

В свежих изолированных АК-2 выявляется высокая активность щелочной фосфатазы, умеренная активность кислой фосфатазы в области цитофосфолипосом и слабая или отсутствие активности галактозидазы [8,9]. Такая гистохимическая характеристика изолированных АК-2 сходна с таковой для альвеолоцитов 2-го типа, входящих в состав альвеолярной выстилки интактных легких [8].

Белок распределяется по фракциям органелл изолированных АК-2 таких же образом, как и в аналогичных фракциях легочного гомогената. В изолированных АК-2 взрослых крыс Спрейг-Доули выявлен рецептор к аллопротеину сурфактанта (SP-A) при помощи изотопа ^{125}I -SP-A [16].

Активность ферментов, причастных к биосинтезу фосфолипидов, выявлена в фракции цитоплазматической сети изолированных АК-2. Это глицерол-3-фосфатацилтрансфераза и холинфосфотрансфераза. Активность этих ферментов в фракции цитоплазматической сети из АК-2 в 2–4 раза выше, чем в аналогичных фракциях из АМ [7].

Уровень ферментов, участвующих в синтезе дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) *de novo*, в изолированных АК-2 из легких взрослых крыс очень высок [7]. Специфическая активность холинкиназы,

холинфосфотрансферазы и лизолецитинацилтрансферазы в АК-2 почти в 10 раз выше, чем в гомогенате из тканей целых легких.

Только что выделенные АК-2 из легких взрослого кролика содержат 113 мг белка и 1,18 мг фосфора фосфолипидов на $1 \cdot 10^6$ клеток [18,21].

Фосфолипидный состав АК-2 легких взрослых животных представлен в таблице; он отражает функциональное состояние этих клеток в момент их выделения из органа. Изолированные АК-2 содержат больше фосфолипидов, чем АМ БАС, полученные от тех же животных. Значительные различия между этими клетками проявляются и в их фосфолипидном составе. В изолированных АК-2 легких как крыс, так и кроликов преобладает фосфатидилхолин — ФХ (лецитин), на долю которого приходится более 40–50% всех фосфолипидов [12,21].

В фракции ФХ из АК-2, выделенных из легких взрослых кроликов, содержится 31,9%, а в АМ — 19,8% ДПФХ [18]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что каждая АК-2 содержит почти вдвое больше ДПФХ, чем АМ. Если учесть, что объем АМ почти в 2–3 раза больше, чем объем АК-2, то концентрация ДПФХ в одном альвеолоците 2-го типа почти в 6 раз больше, чем в одном АМ [15,18]. Несмотря на то что наличие ДПФХ не специфично для АК-2, так как он входит в состав всех клеточных мембран и содержится в АМ, этот фосфолипид обнаружен в АК-2 в значительно больших концентрациях. Уникальность ФХ и ДПФХ легочного сурфактанта *in vivo* и изолированных АК-2 заключается в их богатстве насыщенными жирными кислотами. В связи с этим многие исследователи считают, что ДПФХ может служить биохимическим маркером изолированных АК-2.

Помимо ФХ в клетках, как и в составе сурфактанта *in vivo*, имеются и другие фосфолипиды, представленные в различном количественном выражении. Так, на долю фосфатидилэтаноламина приходится 12–18% от всех фосфолипидов. Содержание фосфатидилглицерина и сфингомелина не превышает 10–15%, однако колеблется, согласно данным разных авторов, в значительных пределах. Фосфолипиды изолированных АК-2 из легких взрослых кроликов включают так-

* Романова Л.К. Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов 2-го типа (I. Методы получения и идентификации изолированных альвеолоцитов 2-го типа — опубликовано в журнале "Пульмонология", 2000, №3).

же фосфатидилинозитол (3,1%), фосфатидилсерин (1,9%), кардиолипид (3,7%), лизофосфатидилхолин (0,4%). На долю других неидентифицированных фракций фосфолипидов приходится до 1,1% [7].

Таким образом, АК-2, выделенные из легких и подвергавшиеся действию протеаз, сохраняют свою ферментативную активность. Более того, в них проявляется специфическая активность ферментов, участвующих в синтезе фосфолипидов, в частности в синтезе ДПФХ. Высокая активность ферментов фосфолипидного синтеза свидетельствует о функциональной полноценности изолированных АК-2. Состояние изолированных АК-2 во многом отражает биохимический статус альвеолоцитов 2-го типа легких *in vivo*. Этот вывод чрезвычайно важен, так как он позволяет использовать изолированные АК-2 в качестве модельной системы для изучения метаболизма и синтетических процессов в легких в обычных физиологических условиях, а также при различных экспериментальных воздействиях и легочной патологии.

Метаболические и функциональные возможности альвеолоцитов 2-го типа, изолированных из легких

Суспензия АК-2, выделенных из легких взрослых крыс Спрейг-Доули, поглощает $46,9 \pm 5,8$ нмоль кислорода в час на $1 \cdot 10^6$ клеток в условиях отсутствия какого-либо субстрата [9]. Наряду с этим при помощи полярографии показано, что изолированные АК-2 из легких взрослых крыс Лонг-Эванс и Спрейг-Доули,

лишенных патогенной флоры, утилизируют 101 ± 21 нмоль/ч кислорода на $1 \cdot 10^6$ клеток [11]. При добавлении в инкубационную среду 10 мМ сукцината натрия поглощение кислорода возрастает только на 10% [11]. Поэтому полагают, что клетки могут быть непроницаемы для сукцината натрия. Известно, что сукцинат натрия прекрасный субстрат для изолированных митохондрий; он стимулирует процессы дыхания. Если предположить, что сукцинат натрия не проникает через плазматическую мембрану АК-2, то можно думать о ее хорошей сохранности, несмотря на обработку протеазами. Изолированные АК-2 из легких взрослых кроликов поглощают 76 ± 12 нмоль/ч кислорода на $1 \cdot 10^6$ клеток спустя 1–2 ч инкубации [18].

Добавление в среду, где находятся АК-2, глюкозы мало изменяет степень поглощения кислорода, однако в присутствии сукцината натрия этот процесс активируется и показатель утилизации кислорода может увеличиваться до 20–30%. Введение в инкубационную среду актиномицина А — ингибитора дыхания митохондрий полностью прекращает дыхание и поглощение кислорода, а в присутствии олигомицина утилизация кислорода клетками сокращается на 50%. Если после подавления дыхания в среду добавить восстановители окислительного фосфорилирования, то АК-2 опять начинают поглощать кислород. Эти результаты указывают на функциональную полноценность митохондриального аппарата изолированных АК-2. Интенсивность утилизации кислорода изолированными АК-2 зависит, по-видимому, от метода выделения клеток, степени их жизнеспособности,

Таблица

Фосфолипидный состав изолированных альвеолоцитов 2-го типа легких взрослых животных

Фракция фосфолипидов	Содержание по отношению к суммарным фосфолипидам, %			
	крысы		кролики	
	[15]	[15]	[11]	[7]
Общие фосфолипиды	***	100,0	100,0	100,0
Фосфатидилхолин	$67,0 \pm 3,0$	$48,2 \pm 2,3$	71,8	66,7
Фосфатидилэтаноламин	$14,3 \pm 4,0$	$18,7 \pm 1,1$	12,6	13,5
Фосфатидилглицерин	$9,0 \pm 3,0$	*	10,3	3,5
Фосфатидилинозитол	$1,7 \pm 0,6$	*	0,5	3,1
Фосфатилсерин	$3,0 \pm 1,7$	*	*	1,9
Сфингомиелин	$3,0 \pm 1,0$	$15,4 \pm 5,3$	1,2	6,1
Кардиолипид	*	*	*	3,7
Лизофосфатидилхолин	*	*	0,3**	0,4
Другие фракции	$2,0 \pm 1,0$	$17,7 \pm 6,6$	3,0	1,1

Примечание. * — содержание фракции не указано, ** — содержание лизофосфатидилхолина вместе с фосфатидилсерином, *** — содержание общих фосфолипидов — $52,9$ нмоль на 10^6 клеток.

чистоты клеточной фракции, а также условий ферментативной обработки легких. В связи с этим уровень поглощения кислорода может служить не только показателем метаболической активности клеток, но и критерием их жизнеспособности.

Инкубация изолированных АК-2 в присутствии ^{14}C -глюкозы выявила способность клеток продуцировать лактат, пируват и выделять $^{14}\text{CO}_2$ в линейно возрастающих количествах с увеличением времени инкубации [9,18]. Следовательно, внутри АК-2 происходит транспорт глюкозы, превращение ее в лактат и пируват, а также окисление до CO_2 . Сравнительно низкий показатель соотношения лактата к пирувату указывает, по мнению авторов, на нормальное метаболическое состояние клеток. Сравнительное исследование метаболизма АК-2 и АМ показало, что АК-2 включают меньше глюкозы и продуцируют меньше лактата, чем АМ.

Изолированные АК-2 из легких взрослых крыс включают ^{35}S -метионин [26], а также ^{14}C -лейцин [11]. Появление предшественников белкового синтеза в АК-2 свидетельствует о функциональной сохранности цитоплазматической сети и цитоплазматических источников энергии.

В легочном сурфактанте преобладают фосфолипиды. Причем ДПФХ наиболее поверхностно-активный компонент. Изолированные АК-2 из легких взрослых животных содержат высокие концентрации ФХ (3,0 мкг Р на 1 мг белка), из которого более 50% приходится на долю ДПФХ.

Наряду с этим в ряде исследований была выявлена прямая корреляция между числом цитофосфолипосом (осмофильных пластинчатых телец) в альвеолоцитах 2-го типа и наличием поверхностно-активного ФХ. При помощи автордиографии было показано, что меченая пальмитиновая кислота концентрируется в АК-2 легких. Таким образом, существовало косвенное подтверждение того, что АК-2 активно синтезируют фосфолипиды легочного сурфактанта. Однако отсутствовали прямые доказательства связи между синтезом поверхностно-активных веществ сурфактанта и функцией АК-2.

Известно, что *in vivo* альвеолоциты 2-го типа включают меченые предшественники синтеза ФХ. Возник вопрос, продолжается ли синтез фосфолипидов в АК-2 после того, как они были изолированы из легких и помещены в культуральную среду. Для того чтобы ответить на этот вопрос, были проведены специальные работы [11,35]. Взрослым сирийским хомякам внутривенно однократно вводили ^{14}C -пальмитиновую кислоту. Через 4 ч после импульсной метки из легких выделяли АК-2. Было обнаружено, что клетки содержат сравнительно высокие концентрации меченой пальмитиновой кислоты, что указывало на быструю метаболизацию предшественников синтеза фосфолипидов в этих клетках.

Изолированные АК-2 легких взрослых кроликов инкубировали в течение часа с различными предшественниками синтеза ФХ и определяли радиоактив-

ную метку в клеточной фракции и инкубационной среде [15]. Оказалось, что АК-2 активно включают ^{14}C -холин и ^{14}C -этанолламин. Знаменательно, что в 50% меченого холина обнаружено в составе ФХ, а 35% — в ДПФХ.

Меченый этаноламин выявлен только в фракции фосфатидилэтанолламина, а меченые метионин и глицерин включались в ФХ АК-2 в небольших количествах. Эти данные позволили прийти к выводу, что изолированные АК-2 способны синтезировать ДПФХ — основной компонент легочного сурфактанта. При этом синтез ДПФХ осуществляется главным образом через цитидиндифосфохолиновый путь. Сравнительно незначительное включение ^{14}C -этанолламина и метиловых групп ^{14}C -метионина в ФХ АК-2 указывает на относительно небольшой вклад трансметилирования в синтез внутриклеточного лецитина [15].

Впервые [24] было показано, что ^{14}C -пальмитиновая кислота активно включается не только в ФХ, но и в фосфатидилглицерин (ФГ) АК-2 как *in vivo*, так и *in vitro*. Эти данные позволили предположить, что синтез ФГ является одной из важных метаболических функций АК-2. В последующих исследованиях было установлено, что действительно в ФГ АК-2 включается больше ^{14}C -пальмитата, чем во все остальные фракции фосфолипидов, исключая ФХ. В ФГ АМ включается в 35 раз меньше меченого пальмитата, чем в ФГ альвеолоцитов 2-го типа [24].

Наряду с активным поглощением меченых предшественников синтеза фосфолипидов АК-2 наблюдалось повышение концентрации меченого ДПФХ в инкубационной среде, где находились клетки. Это служило прямым доказательством выделения (секреции) АК-2 поверхностно-активного материала легочного сурфактанта.

Установлено, что изолированные АК-2 включают и другие меченые предшественники синтеза фосфолипидов: ^{14}C -ацетат, ^{14}C -глицерин, ^{14}C -олеат, ^{14}C -линолеат [15,18,24]; 49% ^{14}C -ацетата включается в ФХ изолированных АК-2, который содержит 78% метки в ДПФХ. Скорость включения меченого ацетата в ФХ 3,9 нмоль/ 10^6 клеток/ч при концентрации предшественника в культуральной среде 1 мМ.

Преимущественно в ФХ включается также ^{14}C -пальмитат (86% от общих липидов) и ^{14}C -холин [24]. Поглощение меченого ацетата, пальмитата в общие липиды, ФХ и ДПФХ остается постоянным между 30-ю минутами и 3-мя часами инкубации клеток. Синтез ДПФХ в изолированных АК-2 протекает в 10 раз активнее, чем в АМ [18].

Меченый глицерин появляется в ФХ АК-2 в незначительных количествах. Однако при повышении концентрации изотопа в инкубационной среде он начинает включаться более активно.

Фосфатидилглицерол, представленный в незначительных количествах в фосфолипидах большинства тканей млекопитающих, обнаружен в высоких концентрациях в паренхиме легких. Относительно высо-

кое его содержание наблюдается и в поверхностно-активной фракции легочного смыва. В связи с этим было высказано предположение [24] о том, что ФГ делает значительный вклад в поверхностно-активные свойства легочного сурфактанта и обеспечение стабильности респираторного отдела легких, а также определяет свойства легочного сурфактанта. Небольшие количества ФГ присутствуют в митохондриях клеток различных органов и служат субстратом для синтеза дифосфатидилглицерина (кардиолипина). Поскольку поверхностно-активный материал в альвеолах легких продуцируется альвеолоцитами 2-го типа, то вполне естественно было изучить синтез ФГ в этих клетках *in vitro*. Оказалось, что ФГ изолированных АК-2 из легких взрослых кроликов включает наполовину меньше ^{14}C -глюкозы, чем ФХ, но больше, чем другие фракции фосфолипидов. При синтезе ФГ преимущественно используется пальмитат, в ФГ включается больше ^{14}C -пальмитата, чем во все фракции фосфолипидов, помимо ФХ [24]. Таким образом, ФГ изолированных АК-2 может синтезироваться из глюкозы и жирных кислот, при этом внутриклеточный синтез ФГ протекает намного активнее, чем в АМ [18,24]. Вполне обоснованно можно считать, что ФГ является одним из наиболее функционально-активных фосфолипидов АК-2, так как в него больше, чем в другие фракции, кроме ФХ, включается меченой ^{14}C -глюкозы и ^{14}C -пальмитата.

Изолированные АК-2 оказались удобной модельной системой для выявления внутриклеточного синтеза жирных кислот [11]. Установлено, что в липиды АК-2 интенсивно включается ^{14}C -глюкоза и ^{14}C -лейцин [11,24]. Распределение метки по различным фракциям фосфолипидов происходит неодинаково. Около 90% ^{14}C -глюкозы, включавшейся в ФХ, обнаружено в ДПФХ и 1% в жирно-кислотных остатках. При инкубации изолированных АК-2 с ^{14}C -лейцином приблизительно 50% метки находится в липидах. Наиболее интенсивно ^{14}C -лейцин включают ФХ (71,7%) и ФГ (16,7%). При этом основная часть метки сосредотачивалась в жирно-кислотной фракции эстерифицированных липидов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что АК-2 активно участвуют в биосинтезе жирных кислот и могут метаболизировать субстраты для их синтеза.

Поверхностно-активная фракция, выделенная из целых легких, может также включать незначительное количество ^{14}C -лейцина в жирные кислоты. В липидах АМ ^{14}C -лейцин не обнаружен.

Суммируя приведенные выше результаты, можно прийти к выводу, что изолированные АК-2, подвергавшиеся воздействию протеаз, способны выполнять основные функции окисления и гликолиза. При этом внутриклеточные промежуточные пути метаболизма кислорода и глюкозы оказываются интактными, и активно работает биохимический механизм дыхания. Альвеолоциты 2-го типа, изолированные из легких, сохраняют также свойства осуществлять транспорт-

ные процессы, необходимые для поглощения глюкозы, а также для ее метаболических преобразований в цитоплазме и митохондриях. Альвеолоциты 2-го типа синтезируют ДПФХ, используя при этом холин, пальмитат, глицерин, ацетат, глюкозу, олеат, линолеат. Из всех жирных кислот для синтеза ФХ преимущественно используется пальмитат. ФГ может синтезироваться в АК-2 с использованием глюкозы и жирных кислот. Интенсивное включение предшественников синтеза фосфолипидов, высокая специфическая активность ферментов, участвующих в нем, свидетельствуют о функциональной полноценности изолированных альвеолоцитов 2-го типа. Эти клетки являются основным источником альвеолярного сурфактанта.

Пролиферативные возможности АК-2 в культуре

Альвеолоциты 2-го типа являются одной из активно пролиферирующих популяций [2,3,13]. В этих клетках совмещается способность к специфическим синтезам и делению митозом, несмотря на их высокую дифференцировку. При различных воздействиях на легкие именно АК-2 выходят из состояния покоя и начинают пролиферировать. В настоящее время АК-2 рассматриваются некоторыми исследователями как "стволовые" клетки альвеолярной выстилки [2,13].

Для выяснения способности изолированных АК-2 к пролиферации была проведена специальная работа [20]. Взрослым сирийским хомякам внутрибрюшинно однократно вводили ^3H -тимидин, а через 4 ч в фракции изолированных АК-2 определяли удельную активность метки. Высокий уровень ^3H -тимидина в фракции АК-2 свидетельствовал о значительных пролиферативных возможностях этой популяции клеток легких. Однако количественные данные о митотической активности изолированных АК-2 в литературе нами не обнаружены.

Морфофункциональные особенности альвеолоцитов 2-го типа в первичной культуре

Для культивирования АК-2 успешно применяется модифицированная среда Игла, в которую добавляют антибиотики [25]. Концентрация телячьей сыворотки в культуральной среде достигает 10% [1,25]. Для клеток многих органов требуются более низкие (5%) концентрации сыворотки. Исключение составляют эндотелиоциты кровеносных сосудов, для которых оптимальная концентрация сыворотки в культуральной среде должна достигать 20% [1]. В большинстве исследований к среде не добавляют какие-либо стимуляторы роста клеток: формирование монослоя АК-2 и их клонирование возможно в отсутствии факторов роста. Культивирование АК-2, как и клеток большинства органов млекопитающих, осуществляется при 37°C в атмосфере, содержащей 10% CO_2 и 90% воздуха. Смена культуральной среды проводится каждые 48 ч [25].

В зависимости от целей исследования используют краткосрочную (до 24 ч) пролонгированную (до 10 сут) первичную культуру АК-2. В литературе имеются данные о клонировании культуры АК-2 из легких взрослых кроликов и крыс в течение одного года [10].

Альвеолоциты 2-го типа можно культивировать в пластиковых чашках без использования какого-либо субстрата. Исходная плотность АК-2 в начале культивирования в этих случаях достигает $2 \cdot 10^6$ клеток на $2,1 \text{ см}^3$ [4,25]. В течение 1–2 сут жизнеспособные АК-2 прикрепляются к дну пластиковых чашек. В это время клетки распластаются и формируют монослой.

Митозы в культуре АК-2 из легких взрослых животных, а также из эмбрионального легкого человека встречаются сравнительно редко. Фибробласты, выделенные из эмбрионального легкого человека одновременно с АК-2, пролиферируют более активно и через 20 ч число фибробластов удваивается. Пролиферативная активность АК-2 в слившемся монослое значительно ниже, чем в клетках прекофлюэнтной культуры. Фенотипические черты АК-2 сохраняются почти полностью в течение первых 3 дней культивирования в обычных условиях в пластиковых чашках [14,23].

В первичной культуре АК-2, поддерживаемой в пластиковых чашках, клетки сравнительно быстро (после 72 ч) начинают утрачивать признаки дифференцировки.

В ряде работ [17,26] показано, что фенотип АК-2 и степень их дифференцировки зависят во многом от субстрата, на котором растут клетки. Если АК-2 из легких взрослых крыс выращивать на фиксированном субстрате из крысиного коллагена 1-го типа, а также на бесклеточном матриксе роговицы [5,19], то лучше сохраняются признаки морфологической дифференцировки в пластиковых чашках, постепенно снижается способность АК-2 к биосинтезу фосфолипидов. В культуре АК-2 из легкого взрослых крыс, расположенных на бесклеточной базальной мембране амниотической оболочки человека, лучше и более продолжительное время (до 8–10 дней) поддерживаются фенотипические характеристики клеток и медленнее утрачивается их способность синтезировать фосфолипиды [17]. В базальной мембране амниотической оболочки присутствует коллаген IV, V типа и ламинин — компоненты нормальных базальных мембран эпителиальных клеток, а также коллаген I и II типов, необходимый для адгезии клеток. При помещении АК-2 на противоположной стромальной стороне амниотической оболочки, лишенной базальной мембраны, происходит раннее заметное уплощение клеток.

Базальная мембрана амниотической оболочки с успехом используется для выращивания *in vitro* не только АК-2, но и эпителиальных клеток поджелудочной железы и эндотелия кровеносных капилляров. В связи с этим бесклеточная амниотическая оболочка может быть рекомендована для культивирования

АК-2, в частности для изучения взаимодействия базальной мембраны и расположенных на ней клеток.

Большое значение имеет не только качество субстрата, на котором культивируются АК-2, но и степень подвижности подложки. Выращивание клеток на флюктуирующих коллагеновых пленках, а также на незакрепленной базальной мембране амниотической оболочки человека [17] способствует значительному замедлению уплощения клеток и более длительному сохранению их функциональной полноценности по сравнению с культивированием АК-2 на аналогичных, но фиксированных субстратах.

При культивировании АК-2 на базальной мембране амниотической оболочки человека клетки имеют кубическую форму, сохраняют полярность и в течение первых 72 ч формируют упорядоченный монослой. Клетки содержат на апикальной поверхности микроворсинки и тот же набор внутриклеточных структур (митохондрий, цистерн эндоплазматической сети, цитозольных мембран — осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) и т.д.), как и АК-2 интактных легких. Между клетками формируются контакты типа *tight and gap junction*. При помощи иммуноморфологических методов выявлено [26], что АК-2 секретируют коллаген I типа для их новой собственной базальной мембраны. При культивировании АК-2 на противоположной стромальной стороне амниотической оболочки, лишенной компонентов базальной мембраны, клетки уплощаются уже через 48–60 ч. В это время в них появляется небольшое число мелких ОПТ, на апикальной поверхности исчезают микроворсинки; они не секретируют материал для собственной базальной мембраны. Большинство АК-2 в этих условиях отделяется от подложки на 7–8-й день культивирования.

Таким образом, для сохранения фенотипических свойств АК-2, в частности формы и полярности, важно наличие базальной мембраны на субстрате, которая способствует организации монослоя в культуре, а также поддержанию кубической формы клеток и замедлению исчезновения из них цитозольных мембран (ОПТ). На основании этих выводов можно думать, что повреждение базальной мембраны альвеолярного эпителия легких *in vivo* играет ключевую роль в нарушении фенотипических свойств АК-2.

Вполне вероятно, что для выполнения специфической функции (синтез и секреция альвеолярного сурфактанта) альвеолоцитами 2-го типа необходимо сохранение ими кубической формы и наличие ОПТ, так как показана корреляция между этими признаками.

Степень не только морфологической дифференцировки, но и сохранение функциональной специализации АК-2 во многом зависят от микроокружения, в котором эти клетки находятся в составе легких [22]. В культуре возможно частично воспроизвести это микроокружение, в частности выявить влияние внеклеточного матрикса и базальной мембраны на состояние клеток.

Проведено сравнительное исследование поведения и функции АК-2 при культивировании в различных условиях [22].

Сроки морфологической и функциональной трансформации АК-2, выделенных из легких взрослых крыс и культивируемых в пластиковых чашках, представлены в работе [14]. Отмечено, что уже на 4-й день культивирования АК-2 увеличиваются в размерах, утрачивают полностью свою кубическую форму, в их цитоплазме уменьшается число и размеры цитофосфолипосом. К 10-му дню культивирования в пластиковых чашках во многих АК-2 уже полностью отсутствуют цитофосфолипосомы [14]. Параллельно наступает снижение активности синтеза фосфолипидов (ФХ и ФГ).

Выращивание АК-2 на питательных подложках, состоящих из фибробластов эмбрионального и взрослого легких, эмбриональной кожи, эндотелия бычьей аорты и опухолевых эпителиальных клеток молочной железы крысы, дает такие же результаты, как и культивирование АК-2 на пластиковых чашках.

Однако, если подложки были подвижны, то более продолжительное время сохранялась кубическая форма АК-2, которые больше включали ^{14}C -ацетата, чем клетки, находящиеся в неподвижных пластиковых чашках.

Известно, что базальная мембрана опухолевых клеток (*Engelbreth-Holm-Swarm*) содержит составные части базальных мембран эпителия: коллаген IV типа, ламинин, сульфатированные протеогликаны, енактин, нидоген [23]. При культивировании АК-2 из легких взрослых крыс на такой подложке они образуют агрегаты на 4-й день роста. Сначала клетки прикрепляются к субстрату, скапливаются в небольшие группы, которые увеличиваются к 4-му дню за счет присоединения новых клеток, а не в результате активной их пролиферации. Обратной миграции АК-2 из агрегатов не наблюдается.

Клеточные скопления состоят из кубических АК-2, обладающих морфологической характеристикой более дифференцированных клеток, чем при культивировании их в пластиковых чашках. На 4-й день культивирования клетки активно включают ^{14}C -ацетат в ФГ.

Альвеолоциты 2-го типа первичной культуры секретируют фосфолипиды, выполняя присущую им функцию. Доказательством проявления этого процесса служит прогрессивное уменьшение числа цитофосфолипосом (ОПТ) в цитоплазме клеток по мере срока культивирования, а также появления меченых предшественников (например ^3H -холина) синтеза фосфолипидов в культуральной среде [24,25]. Уровень ^3H -холина в ФХ культуральной среды, где растут АК-2, составляет 10–20% от метки, включенной в ФХ клеток. Однако 60–90% метки приходится на лизофосфатидилхолин, что указывает, с одной стороны, на секрецию фосфолипидов, а с другой — на гидролиз ФХ в культуральной среде. Внутриклеточный меченый лизофосфатидилхолин составляет всего лишь 2% от всего меченого ФХ [25].

Известно, что любые дифференцированные клетки, находясь в культуре, со временем в какой-то мере утрачивают свои специализированные функции. В отношении АК-2 критерием такой утраты служит снижение синтеза фосфолипидов. Показано [25], что ФХ АК-2, только что выделенных из легких взрослых кроликов, включают до 50% ^3H -холина, а на 2-й день культивирования уже 35%, что свидетельствует о снижении синтеза ФХ в культуре АК-2; в течение первых 4 дней культивирования АК-2 постепенно снижается и синтез ФГ, а также ДПФХ. Параллельно уменьшается число цитофосфолипосом (ОПТ) в цитоплазме клеток. С 4-х по 7-е сутки культивирования АК-2 включение ^3H -холина в ФХ начинает уже заметно снижаться, достигая к концу недели лишь 17% от метки, включенной во все фосфолипиды.

Однако следует отметить, что с увеличением возраста культуры АК-2 повышается абсолютное и относительное включение ^3H -пальмитата в общие липиды, в ненасыщенный ФХ, фосфатидилинозитол, сфингомиelin, лизофосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин. Наряду с этим наблюдается относительное и абсолютное снижение включения метки в фосфатидилглицерин и ДПФХ. Наиболее интенсивное нарастание включения ^3H -пальмитата отмечено в нейтральные липиды.

По мнению ряда исследователей [14,25], на протяжении первой недели культивирования АК-2 адаптируются к неорганическим условиям существования. В этот процесс, очевидно, вовлекается вся популяция культивируемых АК-2; при этом не происходит избирательного выживания какой-то отдельной субпопуляции. В результате развития адаптивных реакций происходит морфологическая и функциональная перестройка клеток. Увеличение площади поверхности плазматической мембраны направлено на повышение транспорта питательных веществ, поступающих в клетки, и сохранение их жизнеспособности. Наряду со снижением синтеза фосфолипидов возрастает синтез общих клеточных липидов, особенно ненасыщенных мембранных фосфолипидов. Следовательно, АК-2, выделенные из легких взрослых животных (крыс, кроликов) и культивируемые в пластиковых чашках, продолжают в культуре синтезировать фосфолипиды легочного сурфактанта. Кроме того, они продуцируют мембранные липиды, синтез которых прогрессивно возрастает, отражая активный рост клеточной мембраны. Вместе с тем АК-2 сравнительно быстро (через 4–10 дней культивирования) начинают утрачивать морфофункциональные характеристики, отражающие их специализированную функцию. С течением времени, очевидно, происходит переключение специфического синтеза фосфолипидов на синтез липидов, связанного с ростом протяженности плазматической мембраны в связи с увеличением клеточной поверхности адаптирующихся к новым условиям клеток. Можно предположить, что специфическая функция АК-2, направленная на активный синтез фосфолипидов сурфактанта, находится в

какой-то мере в конкурентных взаимоотношениях с неспецифической метаболической функцией клеток — пополнением пластических веществ, идущих на построение мембран самой клетки. Этот феномен, как можно было видеть, отчетливо проявляется на примере морфологической и функциональной трансформации АК-2 в первичной культуре.

Таким образом, характер взаимодействия клеток друг с другом, а также взаимодействие клеток с микроокружением матрикса, на котором они расположены, оказывает влияние на их фенотипические характеристики.

Действие питательных подложек, по-видимому, носит неспецифический характер.

Большое значение имеет подвижность субстрата, на котором растут АК-2. Можно предположить, что колебательные движения эпителиального пласта в культуре имитируют фазовые состояния альвеолярной эпителиальной выстилки во время цикла вдох — выдох. Не исключено, что фактор флюктуации АК-2 играет определенную роль в дифференцировке этих клеток. Для активного выполнения специфической функции необходим ряд условий: 1) наличие базальной мембраны, 2) сохранение кубической формы АК-2, 3) колебательные движения эпителиального пласта.

Известно, что для эпителиальных клеток, в том числе и АК-2, как *in vivo*, так и в культуре большое значение имеет взаимодействие клеток с базальной мембраной, которая играет исключительную роль в тканевой регенерации. В поврежденных легких она служит каркасом для регенерации альвеолярного эпителия и эндотелия. На основании данных по культивированию АК-2 можно сказать, что базальная мембрана способствует также сохранению степени дифференцированности АК-2.

Знание сроков изменения фенотипа АК-2 после выделения их из легких очень существенно, так как позволяет рекомендовать первичную культуру АК-2 в течение первых 4 сут в качестве модельной системы для изучения кратковременного воздействия гормонов, патогенных факторов и других веществ на синтетические процессы в культивируемых АК-2.

Суммируя приведенные выше данные, можно видеть, что появилась возможность для анализа различных аспектов жизнедеятельности альвеолоцитов 2-го типа *in vitro*. Краткосрочные культуры этих клеток с успехом используются во многих зарубежных работах для изучения различных проблем клеточной биологии легких.

Культивирование изолированных альвеолоцитов 2-го типа открывает новые возможности в изучении метаболических функций легких, межклеточных взаимодействий, нарушение которых тесно связано с патогенезом многих диффузных интерстициальных легочных заболеваний с неясной этиологией. Особого внимания заслуживает изучение взаимодействия альвеолоцитов 2-го типа с легочными фибробластами, синтезирующими пневмотропный фактор, участ-

вующий в регуляции метаболизма и функции клеток альвеолярной выстилки.

Вопрос об эндогенных и экзогенных факторах, участвующих в регуляции физиологической и репаративной регенерации легких, постоянно стоит на повестке дня. Поиск митогенов, синтезируемых различными клетками легких, а также факторов гормональной и нейрогенной природы весьма перспективен. Для понимания механизма возникновения бронхоальвеолярного рака (аденоматоза) важно изучение факторов, вызывающих бластомогенную трансформацию альвеолоцитов 2-го типа.

Культура альвеолоцитов 2-го типа в перспективе может быть использована для наработки естественного сурфактанта и применения его при заместительной сурфактант-терапии.

За последние годы внимание исследователей привлекают различные аспекты морфофункциональной адаптации культивируемых альвеолоцитов 2-го типа, полученных из патологически измененных легких (при саркоидозе, синдроме острой дыхательной недостаточности у взрослых, компенсаторном росте легких и т.д.). Такого рода работы не освещены в настоящем обзоре, однако они заслуживают специального рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пинаев Г.П. (ред.) Методы культивирования клеток: Сборник науч. трудов. Л.: Наука; 1988.
2. Романова Л.К. Регуляция восстановительных процессов. М.: МГУ; 1984.
3. Романова Л.К. Органы дыхания. В кн.: Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / Отв. ред. О. В. Волкова и др. М.: Медицина; 1987. 288–334.
4. Diglio C.A., Kikkawa Y. The type II epithelial cells of the lung: adaptation and behaviour of isolated type II cells in culture. *Lab. Invest.* 1977; 37: 622–631.
5. Dobbs L.G., Williams M.C., Brandt A.E. Changes in biochemical characteristics and pattern of lectin binding of alveolar type II cells with time in culture. *Biochim. Biophys. Acta* 1985; 846: 155–166.
6. Elson N.A., Karlinsky J.B., Kelman J.A. et al. Differentiated properties of the type 2 alveolar cells: partial characterization of protein content synthesis and secretion. *Clin. Res.* 1976; 24: 464a.
7. Finkelstein J.N., Shapiro D.L. Isolation of type II alveolar epithelial cells using low protease concentrations. *Lung* 1982; 160: 85–98.
8. Fisher A.B., Furia L. Isolation and metabolism of granular pneumocytes from rat lung. *Ibid.* 1977; 154: 155–165.
9. Fisher A.A., Chander A. Glycerol kinase activity and glycerol metabolism of rat granular pneumocytes in primary culture. *Biochim. Biophys. Acta* 1982; 711: 128–133.
10. Frosolono M.F., Kress Y., Wittner M., Rosenbaum R.M. Culture characteristics of cells derived from type II pneumocyte enriched fractions from rabbit and rat. *In Vitro* 1976; 12: 708–717.
11. Greenleaf R.D., Mason R.T., Williams M.C. Isolation of alveolar type II cells by centrifugal elutriation. *Ibid.* 1979; 15: 673–684.
12. Hadjiivanova N.B., Dimov V.B., Kasachka D.S. et al. Isolation and identification of type II alveolar epithelial cells. *C. R. Acad. Bulg. Sci.* 1989; 42: 117–120.
13. Kauffman Sh.I. Cell proliferation in the mammalian lung. *Intern. Rev. Exp. Pathol.* 1980; 22: 131–191.

14. Kikkawa Y., Yoneda K. The type II epithelial cell of the lung. I. Method of isolation. Lab. Invest. 1974; 30: 76–84.
15. Kikkawa Y., Yoneda K., Smith F. et al. The type II epithelial cells of the lung. II. Chemical composition and phospholipid analysis. Ibid. 1975; 32: 295–302.
16. Kuroki Y., Mason R.J., Voelker D.R. Alveolar type II cells express a high-affinity receptor for pulmonary surfactant protein A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988; 85: 5566–5570.
17. Lwebuga-Mukasa J.S., Thulin G., Madri A. et al. An acellular human amnionic membrane model for *in vitro* culture of type II pneumocytes: the role of the basement membrane in cell morphology and function. J. Cell. Physiol. 1984; 121: 215–225.
18. Mason R.J., Williams M.C., Greenleaf R.D., Clements J.A. Isolation and properties of type II alveolar cells from rat lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 115: 1015–1026.
19. Mason R.J., Voelker D.R. Role of intracellular glycerol-3-phosphate in the synthesis of phosphatidylglycerol by freshly isolated adult rat alveolar type II cells. Ibid. 1988; 137: 519–524.
20. Pflieger R.C. Type II epithelial cells from the lung of Syrian hamsters: isolation and metabolism. Exp. Mol. Pathol. 1977; 27: 152–166.
21. Picciano P., Rosenbaum R.M. The type I alveolar lining cells of the mammalian lung. I. Isolation and enrichment from dissociated adult rabbit lung. Am. J. Pathol. 1978; 90: 99–122.
22. Post M., Smith B.T. Histochemical and immunocytochemical identification of alveolar type II epithelial cells isolation from fetal rat lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137: 525–530.
23. Shannon J.M., Mason R.J., Jennings S.D. Functional differentiation of alveolar type II epithelial cells in vitro: effects of cell shape, cell-matrix interactions and cell-cell interactions. Biochim. Biophys. Acta 1987; 931: 143–156.
24. Smith F., Kikkawa Y. The type II epithelial cells of the lung. V. Synthesis of phosphatidyl glycerol in isolated type II cells and pulmonary alveolar macrophages. Lab. Invest. 1979; 40: 172–177.
25. Smith F.B., Kikkawa Y., Diglio C.A., Dalen R.C. The type II epithelial cells of the lung. VI. Incorporation of ^3H -cholin and ^3H -palmitate into lipids of cultured type II cells. Ibid. 1980; 42: 296–301.
26. Weller N.E., Karnovsky M.J. Isolation of pulmonary alveolar type I cells from adult rats. Am. J. Pathol. 1986; 124: 448–456.

Поступила 08.12.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 612.216.8

С.Н.Авдеев, А.В.Черняк, З.Р.Айсанов

НОВЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Максимальная легочная вентиляция, которой может достичь человек, ограничена максимальной объемной скоростью (поток), которую он способен производить. В большинстве случаев люди, не страдающие заболеваниями органов дыхания, даже во время интенсивной физической нагрузки, не достигают максимального экспираторного потока [36]. Другими словами, максимальный экспираторный поток человека во время максимальной физической нагрузки остается меньше той величины потока, которую они способны достичь во время одиночного форсированного экспираторного маневра [38]. В то же время при некоторых заболеваниях легких, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у пациентов ограничение экспираторного воздушного потока присутствует даже в покое [25], т.е. спокойное дыхание пациентов с тяжелой ХОБЛ сопровождается достижением максимальных экспираторных потоков, что можно определить по кривой максимальный поток–объем. Необходимо обратить внимание, что термин "ограничение экспираторного воздушного потока" имеет два значения: 1) у данного больного потоковые показатели (в том числе и объем форсированного выдоха за 1 с — ОФВ₁) во время форсированного экспираторного ма-

невра ниже предсказанных теоретических значений; 2) экспираторный поток больного во время спокойного дыхания уже является максимально возможным. В некоторых странах, например во Франции, для преодоления терминологической путаницы предложено использовать разные термины: в первом случае — редукция экспираторного потока (*réduction du débit expiratoire*) и ограничение экспираторного потока (*limitation du débit expiratoire*) — во втором [51]. Данная статья посвящена второму значению понятия "ограничение экспираторного воздушного потока".

Для того чтобы оценить существует ли ограничение воздушного потока при спокойном дыхании, можно применить сравнительный метод, предложенный R. Hyatt в 1961 г. [25]. Суть метода заключается в сравнении кривой поток–объем при спокойном дыхании с соответствующей кривой максимальный поток–объем. Считается, что пациенты, у которых при равных легочных объемах, экспираторная объемная скорость при спокойном дыхании равна или превышает объемную скорость, полученную при выполнении маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), имеют ограничение воздушного потока при спокойном дыхании. На рис.1 представлены пет-

ли кривых поток—объем в покое, во время выполнения физической нагрузки и кривые максимальный поток—объем, полученные при маневре ФЖЕЛ у здорового человека (рис.1, а) и у пациента со значительно выраженными обструктивными нарушениями (рис.1, б). Как видно из рисунка, у здоровых людей даже во время максимальной физической нагрузки, объемная скорость выдоха меньше максимальной (т.е. не существует ограничения воздушного потока). В этом случае увеличение дыхательного объема во время нагрузки является следствием одновременного увеличения конечно-инспираторного объема легких и снижения конечно-экспираторного объема легких по сравнению со спокойным дыханием. При этом работа дыхания во время нагрузки поддерживается активностью как инспираторных, так и экспираторных мышц. У пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией максимальная экспираторная объемная скорость достигается уже при спокойном дыхании. Поэтому увеличение дыхательного объема во время нагрузки может быть соответственно достигнуто только увеличением конечно-экспираторного объема легких и увеличением инспираторного потока [23,53].

Ограничение экспираторного воздушного потока приводит к замедлению опорожнения легких в течение времени выдоха, в результате чего происходит превышение конечно-экспираторного объема легких (или функциональной остаточной емкости — ФОЕ) над величиной объема релаксации легочной системы (объема легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю), т.е.

происходит развитие перерастяжения легких — динамической гиперинфляции легких [1]. Наиболее неблагоприятным эффектом динамической гиперинфляции легких является влияние на дыхательную мускулатуру, приводящее к снижению ее функции как генератора давления в дыхательных путях (*pressure-generating capacity*) [11]. При гиперинфляции легких диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходит укорочение длины диафрагмы и ее смещение в менее выгодную позицию на кривой длина—напряжение; во-вторых, гиперинфляция меняет геометрию диафрагмы — происходит ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения [55]; в-третьих, уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции — та часть диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и играет важную роль в экспансии диафрагмой грудной клетки [10]; в-четвертых, неблагоприятным последствием гиперинфляции является нарушение параллельной ориентации костальных и круральных волокон диафрагмы относительно друг друга, при которой достигается максимальная сила сокращения диафрагмы [34].

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической гиперинфляции легких является создание внутреннего положительного давления в конце выдоха (*intrinsic positive end-expiratory pressure* или *PEEPi*) — давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха [46]. Наличие *PEEPi* приводит к увеличению нагрузки на респираторный

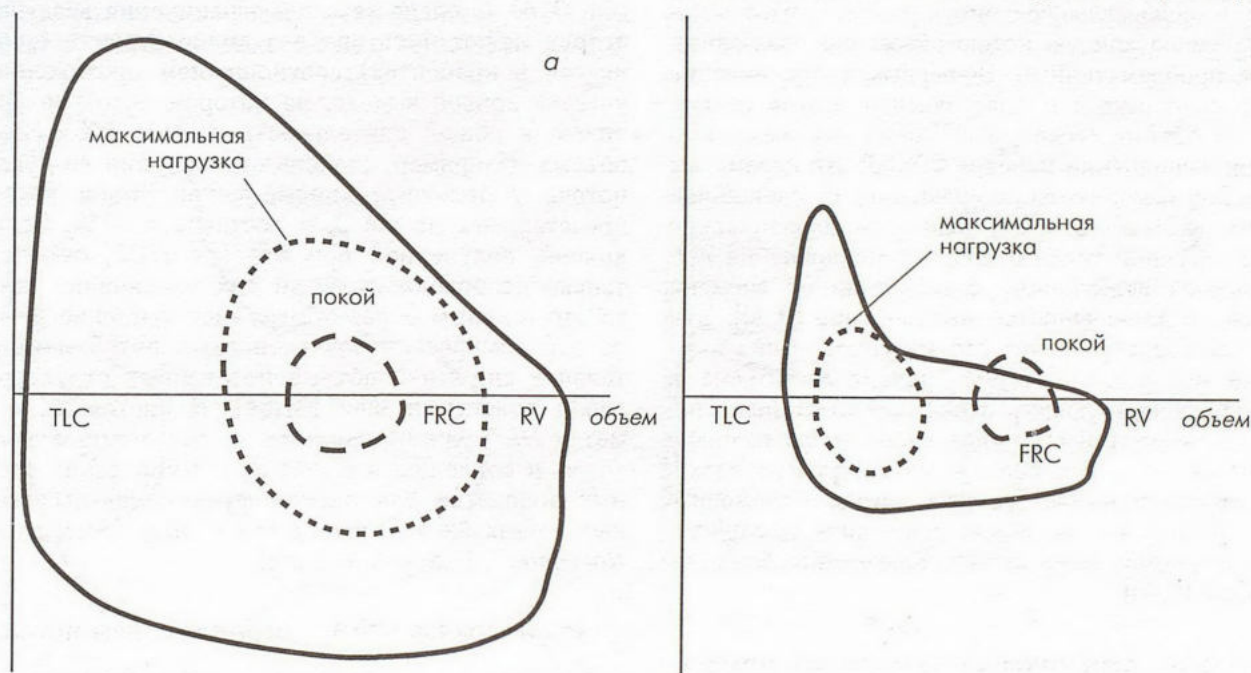


Рис.1. Кривые поток—объем у здорового человека (а) и у больного ХОБЛ (б). Кривые выполнены при спокойном дыхании, при максимальной физической нагрузке и при форсированном экспираторном маневре. TLC — общая емкость легких, FRC — функциональная остаточная емкость, RV — остаточный объем.

аппарат и повышению работы дыхания. В условиях *PEEPi* инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока, который начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает *PEEPi*, так как только в этом случае альвеолярное давление становится отрицательным. Таким образом, *PEEPi* является инспираторной пороговой нагрузкой (*threshold load*), которая увеличивает эластическую работу дыхания [19]. Все это в совокупности с развитием динамической компрессии воздухоносных путей, также приводящей к ограничению воздушного потока, может способствовать возникновению у больных одышки даже при спокойном дыхании и снижению толерантности к физической нагрузке [42]. Вот почему выявление ограничения воздушного потока при спокойном дыхании является важной клинической задачей.

Однако применение сравнительного метода *Hyatt* для оценки ограничения воздушного потока при спокойном дыхании имеет теоретические и практические ограничения. Одним из важных практических ограничений является то, что для исключения компрессии внутригрудного газа при выполнении маневра ФЖЕЛ, кривые поток-объем как при спокойном дыхании, так и во время форсированного маневра измеряют с помощью бодиплетизмографа [26]. Однако при использовании плетизмографа функциональное исследование больного можно проводить лишь только при определенных условиях: в положении сидя и в покое. Кроме того, существуют и другие факторы, которые делают определение ограничения экспираторного потока, сравнивая максимальную кривую поток-объем и соответствующую кривую поток-объем при спокойном дыхании, проблематичным. Во-первых, сопротивление воздухоносных путей и эластическая отдача легких зависят от объема легких, а во время максимального вдоха при выполнении маневра ФЖЕЛ эти параметры существенно изменяются по сравнению со спокойным дыханием [52]. Во-вторых, вязкостно-эластические свойства легочной ткани и процесс опорожнения легких являются величинами, зависящими от времени вследствие различий постоянных времени [9,30]. Эти механизмы подразумевают, что максимальный экспираторный поток существенно зависит от объема и времени предшествующего вдоха. Следовательно, поскольку объемы и постоянные времени значительно различаются при спокойном и максимальном вдохе, оценка ограничения воздушного потока с помощью сравнительного метода может приводить к ошибочным заключениям даже при использовании бодиплетизмографа [5,40].

Определение ограничения воздушного потока при помощи метода *NEP*

В настоящее время для определения ограничения воздушного потока при спокойном дыхании применя-

ют альтернативную методику, не требующую выполнения форсированного экспираторного маневра и использования бодиплетизмографа, с использованием отрицательного давления на выдохе, так называемый метод *NEP* (*negative expiratory pressure*) [31,54]. Данный метод может применяться и у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [54].

В основе метода *NEP* лежит наложение отрицательного давления (обычно от $-2,5$ до $-7,5$ см вод.ст., чаще всего $-5,0$ см вод.ст.) на уровне рта больного во время фазы спокойного выдоха. При выполнении данного теста больной спокойно дышит через пневмотахограф, соединенный с источником отрицательного давления, который активируется при открытии быстрого соленоидного клапана (схематичное изображение аппаратуры представлено на рис.2) [37]. Экспираторная часть кривой поток-объем, полученной во время наложения отрицательного давления, сравнивается с предшествующей кривой, полученной ранее без использования давления. Следовательно, при применении метода *NEP* и объем, и постоянная временная, также как и внутригрудное давление, являются такими же, как и во время предыдущего контрольного дыхательного цикла. Если применение отрицательного экспираторного давления увеличивает экспираторный поток по сравнению с контрольным спокойным дыханием, значит ограничения экспираторного воздушного потока нет (рис.3, а). И наоборот, если применение отрицательного экспираторного давления не приводит к увеличению потока, значит, существует ограничение потока (рис.3, б). Степень тяжести ограничения воздушного потока может быть оценена количественно (определяется в процентах) соотношением протяженности участка кривой выдоха, на котором поток не увеличился, к общей длительности выдоха дыхательного объема. Например, степень ограничения воздушного потока у больного, кривые поток-объем которого представлены на рис.3, в, составляет 72%. Если на кривой, полученной при маневре *NEP*, отмечается только непродолжительный пик увеличения потока, то это главным образом отражает усиление динамической компрессии воздухоносных путей и стремительное снижение объема податливых структур ротовой полости и шеи [31,54]. В настоящее время метод *NEP* уже не является экспериментальным методом и воплощен в одном из коммерческих доступных аппаратов для оценки функциональных легочных показателей *Super Spiro*® ("Micro Medical Ltd, Rochester", Великобритания).

Взаимосвязь ОФВ₁ с ограничением потока

В исследовании *Eltayara и соавт.* [15] при помощи метода *NEP* проводилась оценка ограничения экспираторного потока в положении сидя и лежа у 117 стабильных больных ХОБЛ. Оказалось, что ог-

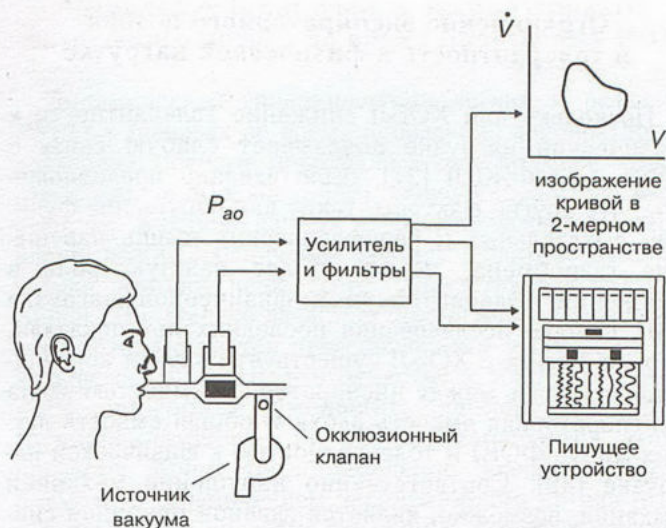


Рис.2. Схематическое изображение аппаратуры для проведения метода NEP. P_{ao} — давление на уровне рта, $\dot{V}$ — поток, V — объем.

раничение экспираторного потока присутствует у большинства больных ХОБЛ, данный патофизиологический феномен был обнаружен у 69 (59%) больных в положении сидя и лежа и у 22 (19%) пациентов — только в положении лежа. Пациенты с наличием ограничения воздушного потока в положении сидя или лежа имели достоверно более низкие значения $ОФВ_1$, чем пациенты без ограничения потока ($p < 0,001$), однако наблюдался выраженный разброс показателей $ОФВ_1$ (рис.4). В самом деле 60% пациентов без ограничения потока имели $ОФВ_1$ ниже 49%, что можно классифицировать как тяжелую степень обструкции дыхательных путей [2]. Таким

образом, $ОФВ_1$ не является хорошим предиктором ограничения экспираторного воздушного потока.

Ограничение экспираторного потока и одышка у больных ХОБЛ

Обычно предполагают, что пациенты с наиболее выраженными обструктивными нарушениями, выявленными с помощью рутинных легочных функциональных исследований, страдают наиболее тяжелой одышкой (диспное). Однако есть пациенты с выраженными функциональными обструктивными нарушениями и минимальными клиническими проявлениями, и наоборот, некоторые больные с минимальными обструктивными нарушениями страдают очень тяжелой одышкой [37]. Многие исследования также продемонстрировали плохую связь между показателем $ОФВ_1$ и степенью выраженности одышки [8]. В то же время в течение последних лет получены данные, что диспное у больных ХОБЛ, по крайней мере во время физической нагрузки, тесно связано с динамической легочной гиперинфляцией [41,43]. А с учетом того, что ограничение воздушного потока является главной причиной гиперинфляции легких [34], логично было бы предположить, что существует также и связь между степенью выраженности ограничения экспираторного потока и диспное.

В уже упомянутом исследовании *Eltayara и соавт.* [15] у стабильных больных ХОБЛ проводилось изучение взаимосвязи диспное с функциональными легочными показателями и ограничением экспираторного потока. Диспное оценивали по модифицированной шкале *Medical Research Council (MRC)*, а для оценки выраженности ограничения экспиратор-

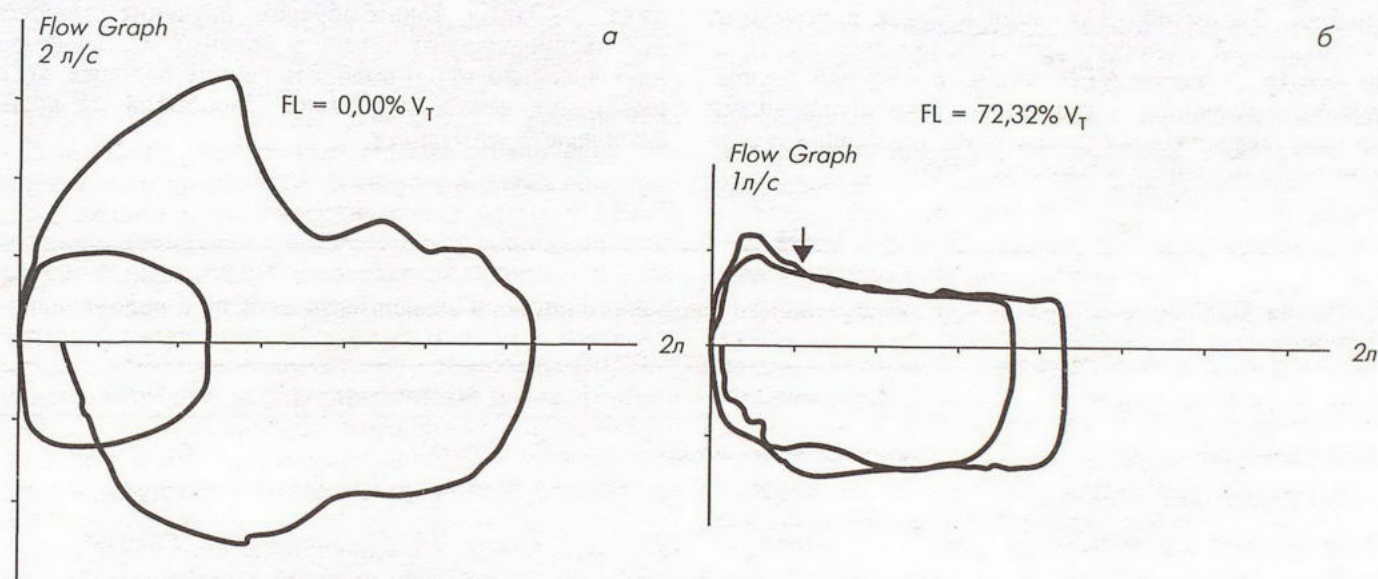


Рис.3. Кривые поток-объем у здорового человека (а) и у больного ХОБЛ (б) в покое (контрольный дыхательный цикл) и во время проведения NEP-теста. Стрелка обозначает начало ограничения воздушного потока. У больного ХОБЛ (б) степень ограничения воздушного потока составляет 72%. Метод NEP выполнен при помощи аппарата *Super Spiro®* ("Micro Medical Ltd, Rochester", Великобритания).

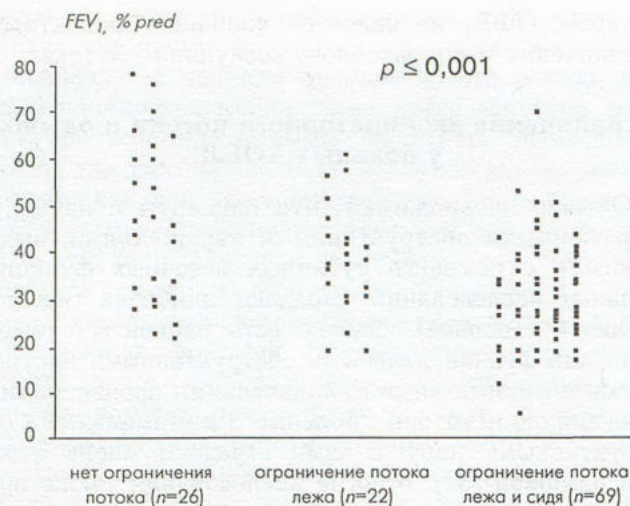


Рис.4. Значения $ОФВ_1$ (в % от должного) и ограничение воздушного потока у 117 больных ХОБЛ.

ного воздушного потока была предложена классификация, представленная в таблице.

Настоящее исследование выявило наибольшую корреляцию между диспное и степенью ограничения экспираторного потока ($R=0,66$ и $R=0,54$; $p<0,001$ в положении лежа и сидя соответственно), в то время как взаимосвязь выраженности одышки с другими функциональными показателями, включая $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, оказалась намного слабее (коэффициент корреляции от 0,21 до 0,37). Множественный регрессионный анализ также показал, что степень ограничения экспираторного потока является наиболее сильным предиктором одышки, ответственным за 90% всех вариаций степени выраженности диспное. Таким образом, имея в руках инструмент, позволяющий оценивать ограничения экспираторного потока — метод *NEP*, можно с большей точностью по сравнению с рутинными функциональными тестами предсказать степень тяжести одышки и объяснить ее механизм у больных ХОБЛ.

Ограничение экспираторного потока и толерантность к физической нагрузке

Поскольку при ХОБЛ снижение толерантности к физической нагрузке показывает слабую связь с $ОФВ_1$ или ФЖЕЛ [27], было сделано предположение, что другие факторы, такие как нарушение функции дыхательных и периферических мышц, нарушение газообмена, играют более важную роль в снижении толерантности к физической нагрузке [20]. Однако исследования последних лет показали, что у больных с ХОБЛ существует сильная корреляционная связь между инспираторной емкостью вдоха (инспираторная емкость вдоха = общая емкость легких минус ФОЕ) и толерантностью к физической нагрузке [39]. Соответственно нарушение механики дыхания, возможно, является главной причиной снижения толерантности к физической нагрузке у большинства пациентов с ХОБЛ. Действительно, в условиях ограничения воздушного потока при спокойном дыхании максимальный дыхательный объем (а следовательно, и легочная вентиляция) находится в тесной взаимосвязи с инспираторной емкостью вдоха в покое [29]. В исследовании *Diaz и соавт.* [12] было показано, что у больных ХОБЛ инспираторная емкость вдоха в покое имеет наиболее сильную корреляционную связь с максимальным дыхательным объемом во время физической нагрузки ($R=0,73$). Кроме того, у больных ХОБЛ с ограничением экспираторного потока в покое невозможность во время нагрузки значительно повысить дыхательный объем (V_T) приводило к повышению мертвого пространства (V_D/V_T) (от 37,2 до 49,6%; $p<0,001$) и, как следствие, к нарастанию гиперкапнии (от 38,8 до 48,0 мм рт.ст.; $p<0,001$) и гипоксемии (от 71,0 до 57,0 мм рт.ст.; $p<0,001$). Таким образом, изучение ограничения экспираторного потока у больных ХОБЛ позволяет довольно точно выделить группу больных, которые будут иметь нарушение газообмена во время физической нагрузки.

Таблица

Классификация степени ограничения экспираторного воздушного потока в зависимости от % FL и положения больного

Положение лежа	Положение сидя	Категория	Степень
Нет ограничения потока	Нет ограничения потока	0	Отсутствие
Ограничение потока $<50\% V_T$	То же	1	Легкая
Ограничение потока $>50\% V_T$	То же	2	Средняя
Ограничение потока $>50\% V_T$	Ограничение потока $<50\% V_T$	3	Тяжелая
Ограничение потока $>50\% V_T$	Ограничение потока $>50\% V_T$	4	Очень тяжелая

Примечание: V_T — дыхательный объем.

Выявление ограничения экспираторного воздушного потока во время проведения ИВЛ

Динамическая гиперинфляция легких и развитие $PEEP_i$ у больных во время проведения респираторной поддержки впервые привлекли к себе большое внимание в начале 80-х годов [46]. Очень скоро стало известно, что в основе данных патофизиологических нарушений лежит ограничение экспираторного воздушного потока, которое чаще всего присутствует у больных ХОБЛ [28]. Однако зачастую ограничение экспираторного потока остается нераспознанным у больного, находящегося на ИВЛ, что приводит к тому, что препараты, способные уменьшить данное нарушение (бронходилататоры) не всегда назначаются этому больному. Кроме того, назначение "внешнего $PEEP$ " больным с ограничением экспираторного потока и наличием $PEEP_i$ способно уменьшить работу дыхания и облегчить проведение вспомогательной вентиляции или отучение больного от респиратора [3,48,49].

Наличие динамической гиперинфляции легких и $PEEP_i$ во время ИВЛ было описано не только у больных ХОБЛ, но и при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [15,47], и при кардиогенном отеке легких [7], но неясно, связаны ли при данных заболеваниях гиперинфляция легких и $PEEP_i$ с ограничением воздушного потока. Действительно, динамическая гиперинфляция легких и $PEEP_i$ во время проведения ИВЛ могут развиваться и вне связи с ограничением потока: высокое экспираторное сопротивление вследствие фонового заболевания легких и/или обусловленное свойствами интубационной трубки и экспираторного контура респиратора препятствует выдоху, таким образом последующий аппаратный вдох может начаться до момента полной экспирации, до уровня эластического равновесия (объема релаксации) респираторной системы [21]. Устанавливаемые параметры ИВЛ (высокое соотношение вдоха к выдоху, высокий минутный объем вентиляции) также могут способствовать развитию динамической гиперинфляции и $PEEP_i$ даже при отсутствии ограничения экспираторного потока [50]. В ситуации, когда присутствуют динамическая гиперинфляция легких и $PEEP_i$, но нет ограничения экспираторного потока, назначение "внешнего $PEEP$ " не только не приводит к уравновешиванию $PEEP_i$, уменьшению "пороговой" эластической нагрузки и работы дыхания, но и, наоборот, может привести к дальнейшему повышению $PEEP_i$ и присущими ему неблагоприятными последствиями [50]. Поэтому выявление ограничения экспираторного потока у больных, получающих ИВЛ, может иметь важное значение в определении тактики респираторной поддержки.

Для выявления ограничения экспираторного потока у вентилируемых больных практически не приемлем метод *Hyatt*, так как больной часто не способен к кооперации (более того, для надежного сравнения кривых требуется бодиплетизмография). В данной

ситуации неоценимую помощь может оказать метод *NEP*. Впервые *NEP* был использован у больных во время ИВЛ *Valta и соавт.* [54]. Оказалось, что *NEP* является не только наиболее простым, но и наиболее надежным методом определения ограничения экспираторного потока по сравнению с другими известными методами (добавленное сопротивление, отмена $PEEP$, обход экспираторного контура). Выводы данного исследования о ценности *NEP* были подтверждены последующими работами [4,32,33].

Использование метода *NEP* во время проведения ИВЛ позволило *Armaganidis и соавт.* [4] выявить ограничение экспираторного потока у 12 из 32 больных с острой дыхательной недостаточностью различного генеза, при этом $PEEP_i$ регистрировался у всех больных, хотя у пациентов с наличием ограничения потока $PEEP_i$ было значительно выше, чем у больных без ограничения потока ($7,1 \pm 2,8$ см вод.ст. против $1,2 \pm 0,9$ см вод.ст.; $p < 0,00001$). Множественный регрессионный анализ показал, что у больных без ограничения воздушного потока $PEEP_i$ коррелировал только с величиной минутной вентиляции легких ($r = 0,56$; $p < 0,01$), а у пациентов с ограничением потока $PEEP_i$ коррелировал только с показателем пикового давления в дыхательных путях ($r = 0,82$; $p < 0,001$) (пиковое давление отражает комбинированное рассеивание давлений вследствие сопротивления потоку, эластической отдачи, вязкоэластических свойств респираторного аппарата и $PEEP_i$ [47], т.е. общую тяжесть легочного заболевания).

Роль ограничения экспираторного потока в развитии ортопное

У больных с застойной сердечной недостаточностью одышка часто усиливается при переходе больного из сидячего в горизонтальное положение, такое состояние определяется как ортопное. Ортопное часто возникает пароксизмально в ночное время и обычно ассоциировано с венозным легочным застоем. Однако ортопное не является специфичным симптомом, т.е. встречающимся только у больных с сердечной недостаточностью, ортопное часто встречается у пациентов ХОБЛ тяжелой степени, при выраженном ожирении, при параличе диафрагмы [35,44].

Если при параличе диафрагмы развитие ортопное связано с уменьшением объема легких во время вдоха за счет втяжения содержимого брюшной полости в полость грудной клетки (в связи с потерей функции диафрагмы и как помпы, и как фиксатора) [22], то точный механизм ортопное при других состояниях не совсем ясен. Так, у больных ХОБЛ функция диафрагмы практически не изменяется при переходе из сидячего в горизонтальное положение и мы не можем таким образом объяснить развитие ортопное [24]. С другой стороны, объяснением данного феномена может быть усиление сопротивления дыхательных путей и повышение работы дыхания в горизонтальном поло-

жении, так как сопротивление дыхательных путей увеличивается с уменьшением легочного объема [17], то снижение ФОЕ в горизонтальном положении [6] сопровождается повышением резистивной работы дыхания. Более того, появление или усиление ограничения воздушного потока в горизонтальном положении приводит к увеличению $PEEP_i$ и связанной с ним работы дыхания и появлению ортопноэ у больных.

Гипотеза связи ортопноэ и ограничения экспираторного потока (оценка при помощи метода *NEP*) явилась предметом изучения *Eltayara и соавт.* [16] в исследовании, включавшем 117 больных с ХОБЛ. Ортопноэ было выявлено у 79,5% больных, при этом у больных с ортопноэ по сравнению с пациентами без ортопноэ достоверно чаще наблюдалось ограничение воздушного потока ($1,6 \pm 0,7$ балла против $0,4 \pm 0,7$ балла; $p < 0,05$), множественный регрессионный анализ показал, что ограничение воздушного потока одновременно в положении сидя и лежа повышает риск развития ортопноэ в 32 раза. Таким образом, ограничение экспираторного потока является важнейшей причиной развития ортопноэ у больных ХОБЛ.

В исследовании *Duguet и соавт.* [13] также изучались механизмы развития ортопноэ, однако при другом состоянии — острой левожелудочковой недостаточности. Использование *NEP* позволило выявить ограничение воздушного потока в положении лежа у 9 из 12 больных, при этом в 7 случаях ограничение потока возникало или увеличивалось при переходе из положения сидя в горизонтальное положение, что в 6 случаях сопровождалось развитием ортопноэ. На основании данного исследования можно сделать заключение, что в генезе ортопноэ при сердечной недостаточности основную роль играет появление или усиление ограничения экспираторного потока в горизонтальном положении, приводящего к увеличению $PEEP_i$ и нагрузки на инспираторную мускулатуру.

И наконец, сходный механизм развития ортопноэ был выявлен и при таком патологическом состоянии, как массивное ожирение. В исследовании *Ferretti и соавт.* [18] ограничение воздушного потока было выявлено у 22% больных в положении сидя и 59% больных в положении лежа из 46 обследованных пациентов с патологическим ожирением (индекс массы тела (ИМТ) = 51 ± 9 кг/м²). Ортопноэ у данных больных было связано только с резервным объемом выдоха ($p < 0,05$) и ограничением воздушного потока ($p < 0,07$), в то время как не было выявлено никакой связи ортопноэ с массой тела больных, возрастом, ОФВ₁, ЖЕЛ и наличием обструктивного апноэ сна. В исследовании *Pankow и соавт.* [45] ограничение воздушного потока в положении лежа было обнаружено у 7 из 8 пациентов с выраженным ожирением (ИМТ = 44 ± 5 кг/м²), при этом переход больных из вертикального в горизонтальное положение сопровождался повышением $PEEP_i$ (от $1,4 \pm 0,6$ до $4,1 \pm 1,1$ см вод.ст.; $p < 0,05$). Таким образом, ограни-

чение экспираторного потока и увеличение $PEEP_i$ в горизонтальном положении отчасти является причиной ортопноэ у больных с патологическим ожирением.

Заключение

Метод *NEP* является простым и надежным при оценке ограничения воздушного потока как при спокойном дыхании, так и во время нагрузки. Кроме того, этот метод не требует дорогостоящего оборудования (бодиплетизмограф), не зависит от кооперации и усилий пациента, может применяться в любом положении больного (сидя и лежа, и т.д.), что позволяет оценивать состояние легочной функции у больных даже во время проведения респираторной поддержки. Появление метода *NEP* значительно улучшило наше понимание механизмов некоторых важнейших клинических симптомов — диспноэ и ортопноэ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких М.; ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: "Невский Диалект"; 1998. 249–274.
2. American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 152: S77–S120.
3. Appendini L., Patessio A., Zanaboni S. et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 1069–1076.
4. Armaganidis A., Stavrakaki-Kallergi K., Koutsoukou A. et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with and without tidal expiratory flow limitation. Crit. Care Med. 2000; 28: 3837–3842.
5. Boczkowski J., Murciano D., Pichot M.H. et al. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 752–757.
6. Briscoe W.A., DuBois A.B. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. J. Clin. Invest. 1958; 37: 1279–1285.
7. Broseghini D., Brandolese R., Poggi R. et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 138: 355–361.
8. Burrows B.A., Niden A.H., Barclay W.R., Kasik J.E. Chronic obstructive lung disease II: relationship of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 1965; 91: 665–678.
9. D'Angelo E., Robatto E., Calderini M. et al. Pulmonary and chest wall mechanics in anesthetized paralysed humans. J. Appl. Physiol. 1991; 70: 2602–2610.
10. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. Eur. Respir. J. 1997; 10: 934–941.
11. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. Eur. Respir. J. 1997; 10: 708–712.
12. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. Eur. Respir. J. 2001; 17: 1120–1127.
13. Duguet A., Tantucci C., Lozinguez O. et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute left heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 690–700.

14. Eissa N.T., Ranieri V.M., Corbeil C. *et al.* Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: Effects of flow, volume and time. *J. Appl. Physiol.* 1991; 70: 2719-2729.
15. Ellayara L., Becklake M.R., Volta C.A. *et al.* Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1726-1734.
16. Ellayara L., Ghezzi H., Milic-Emili J. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with stable COPD. *Chest* 2001; 119: 99-104.
17. Erwin W.S., Zolov D., Bickerman H.A. The effect of posture on respiratory function in patients with obstructive pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 94: 865-871.
18. Ferretti A., Giampiccolo P., Cavalli A. *et al.* Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001; 119: 1102-1108.
19. Fleury B., Murciano D., Talamo C. *et al.* Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Ibid.* 1985; 131: 822-827.
20. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic questions. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2884-2891.
21. Gottfried S.B. The role of PEEP in the mechanically ventilated COPD patient. In: Roussos C., Marini J.J., eds. *Ventilatory failure*. Berlin: Springer-Verlag; 1991. 392-418.
22. Green M., Moxham J. The respiratory muscles. *Prax. Klin. Pneumol.* 1988; 42: 827-835.
23. Grimby G., Stiksa J. Flow-volume curves and breathing patterns during exercise in patients with obstructive lung disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1970; 25: 303-313.
24. Hejdra Y.F., Dekhuijzen P.N.R., van Herwaarden C.L.A. *et al.* Effects of body position, hyperinflation, and blood gas tensions on maximal respiratory pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 452-458.
25. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 83: 676-683.
26. Ingram R.H.Jr., Schilder D.P. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow and volume relationships. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21: 1821-1826.
27. Jones N.G., Jones G., Edwards R.H.T. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Ibid.* 1971; 103: 477-494.
28. Kimball W.R., Leith D.E., Robins A.G. Dynamic hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 991-995.
29. Koulouris N.G., Dimopoulou I., Valta P. *et al.* Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 723-731.
30. Koulouris N.G., Rapakoulis P., Rassidakis A. *et al.* Dependence of FVC maneuver on time course of preceding inspiration in patients with restrictive lung disease. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 306-313.
31. Koulouris N.G., Valta P., Lavoie A. *et al.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 306-313.
32. Koutsoukou A., Armaganidis A., Stavrakaki-Kallergi K. *et al.* Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1590-1596.
33. Lourens M.S., Berg B.V.D., Hoogsteden H.C., Bogaard J.M. Detection of flow limitation in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1312-1320.
34. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1-2.
35. Mahler D.A. *Dyspnea*. Basel: Marcel Dekker; 1998. 243-246.
36. Milic-Emili J. Recent advances in spirometry and flow-volume loop. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 19: 309-316.
37. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 2000; 117: 219S-223S.
38. Mota S., Casan P., Drobnic F. *et al.* Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86: 611-616.
39. Murariu C., Ghezzi H., Milic-Emili J., Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998; 114: 965-968.
40. Murciano D., Pichot M.H., Boczkowski J. *et al.* Expiratory flow limitation in COPD patients after single lung transplantation. *Ibid.* 155: 1036-1041.
41. O'Donnell D.E., Bertley J.C., Shau L.L. *et al.* Qualitative aspects of external breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109-115.
42. O'Donnell D.E., Sanii R., Anthonisen N.R. *et al.* Effect of dynamic airway compression in breathing pattern respiratory sensation in severe chronic obstruction pulmonary disease. *Ibid.* 1987; 135: 912-918.
43. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351-1357.
44. O'Neill S., McCarthy D.S. Postural relief of dyspnea in severe chronic airflow limitation: relationship to respiratory muscle strength. *Thorax* 1983; 38: 595-600.
45. Pankow W., Podszus T., Gutheil T. *et al.* Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 1236-1243.
46. Pepe A.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Ibid.* 1982; 126: 166-170.
47. Pesenti A., Pelosi P., Rossi N. *et al.* Respiratory mechanics and bronchodilator responsiveness in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 78-83.
48. Petrof B.J., Lagare M., Golberg P. *et al.* Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary diseases. *Ibid.* 1990; 141: 281-289.
49. Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G. *et al.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Ibid.* 1993; 147: 5-13.
50. Rossi A., Ranieri M. Positive end-expiratory pressure. In: Tobin J.M., ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: McGraw Hill; 1998. 155-189.
51. Similowski T., Doré M.F., Marazzini L. *et al.* Expiration forcée. Quelques concepts actuels, 50 ans après Robert Tiffeneau. *Rev. Mal. Respir.* 1997; 14: 431-443.
52. Similowski T. Possibilités ouvertes par la pression d'expiration négative en exploration fonctionnelle respiratoire. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16: 3S100-3S104.
53. Stubbing D.G., Penegelly L.D., Morse J.L.C. *et al.* Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 511-515.
54. Valta P., Corbeil C., Lavoie A. *et al.* Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Ibid.* 1994; 150: 1311-1317.
55. Whitelaw W.A., Hajdo L.E., Wallace J.A. Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983; 62: 180-186.

Поступила 02.04.02

Н.П.Княжеская

МЕСТО ФОРАДИЛА (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТА) В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ, Москва

β_2 -Агонисты (синонимы: стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов, селективные β_2 -адреномиметики) занимают одно из ведущих мест в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Они обладают быстрым и выраженным бронхолитическим действием, поэтому они рекомендованы в качестве препаратов первого ряда для купирования острых симптомов бронхиальной обструкции [1,3–5,7,24,25].

Исследования последних лет показали, что β_2 -агонисты обладают широким спектром действия:

1. Бронходилатирующий эффект (воздействие на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
2. Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, так как в некоторой степени стабилизируют мембраны тучных клеток);
3. Влияние на функцию эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт);
4. Уменьшение синтеза лейкотриенов;
5. Снижение проницаемости капилляров [4–6,9,12].

В настоящее время в клинической практике широко используются такие селективные β_2 -агонисты короткого действия, как сальбутамол, фенотерол, тербуталин,

а также длительного действия (12-часового) — формотерол, сальметерол. Препараты применяются перорально, ингаляционно, а также парентерально, однако в пульмонологической практике наиболее распространенным и эффективным является ингаляционный путь доставки препаратов. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным (топическим) характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах. β_2 -Агонисты короткого действия являются препаратами для оказания быстрой помощи и не рекомендуются для базисной терапии БА. С другой стороны, в конце 70-х годов XX века было показано, что регулярный прием β_2 -агонистов короткого действия сопровождается снижением количества ингаляций по потребности и возрастанием пиковой скорости выдоха [8,18,19]. Таким образом, появилась необходимость в создании нового класса препаратов, свободных от недостатков, присущих β_2 -агонистам короткого действия, и обладающих доказанным длительным протективным и противовоспалительным действием на дыхательные пути. Были созданы и в настоящее время широко применяются β_2 -агонисты длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотеролом фумаратом и сальметеролом ксинафотом. В последние годы проведено большое количество

Таблица 1

Рекомендации по применению β_2 -адреностимуляторов при стабильном течении БА

- | | |
|----------|---|
| А | <p>β_2-Агонисты короткого действия не должны рекомендоваться для применения в качестве базисной терапии астмы</p> <p>Наличие у больного потребности в ежедневном применении β_2-агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии</p> <p>β_2-Агонисты длительного действия (в сочетании с глюкокортикостероидами) могут применяться в качестве базисной терапии при умеренном и тяжелом течении астмы</p> <p>На фоне применения β_2-агонистов длительного действия должен быть продолжен прием β_2-агонистов короткого действия для контроля над симптомами</p> <p>Применение β_2-агонистов длительного действия 2 раза в день более эффективно, чем использование препаратов короткого действия 4 раза в день</p> |
| В | <p>Не рекомендуется применять β_2-агонисты длительного действия для купирования острых приступов астмы (исключение — формотерол) и применять эти препараты в отсутствие противовоспалительной терапии</p> |
| С | <p>Пероральные β_2-агонисты следует рассматривать как препараты второго ряда по отношению к ингаляционным бронхолитикам</p> |

Рекомендации по применению β_2 -адреностимуляторов при лечении ХОБЛ

- A** β_2 -Агонисты эффективны при лечении обострений ХОБЛ и могут применяться для контроля над симптомами ХОБЛ при стабильном течении заболевания в виде монотерапии или в комбинации с ипратропиумом или теофиллином
- β_2 -Агонисты в виде дозированных аэрозолей со спейсером и через небулайзер при лечении ХОБЛ демонстрирует одинаковую эффективность
- β_2 -Агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс у больных ХОБЛ
- B** Для улучшения качества жизни больных при стабильном течении ХОБЛ могут применяться β_2 -агонисты длительного действия
- C** Комбинация β_2 -агонистов и М-холинолитиков более эффективна, чем применение этих препаратов по отдельности при терапии ХОБЛ стабильного течения, но не дает дополнительных преимуществ при лечении обострений

контролируемых клинических исследований β_2 -агонистов. Рекомендации, вытекающие из данных таких исследований, согласно принципам доказательной медицины, принято подразделять на несколько уровней (обозначаются латинскими буквами от A — наиболее доказанные положения до C — рекомендации, требующие дальнейшего изучения). В современных руководствах по терапии астмы и ХОБЛ рекомендовано добавление β_2 -агонистов длительного действия в качестве базисной терапии (табл.1, 2) [4].

Последние годы в терапии БА и ХОБЛ значительное место занимает формотерола фумарат — селективный β_2 -агонист пролонгированного действия.

Формотерол является одним из самых активных β_2 -агонистов длительного действия и встречается в двух лекарственных формах: Оксис и Форадил.

Рассмотрим применение формотерола у больных БА и ХОБЛ.

Форадил (формотерола фумарат) — это мощный β_2 -агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

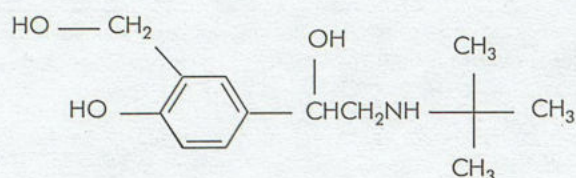
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин), что обуславливает возможность применения препарата для купирования острых симптомов бронхообструкции.
- продолжительность эффекта в течение 12 ч.
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенного влияния на их эффекты, что позволяет дополнительно использовать β_2 -агонисты короткого действия при базисной терапии форадилем.
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Имеются существенные различия между формотеролом и другим пролонгированным β_2 -агонистом сальметеролом, так как они принадлежат к разным химическим классам и обладают разной липофильностью (рис.1). Именно липофильность является тем важным фактором, объясняющим почему формотерол, обладая уникальной промежуточной липофильностью, действует и как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет продолжительности действия. Сальметерол, обладая высокой липофильностью,

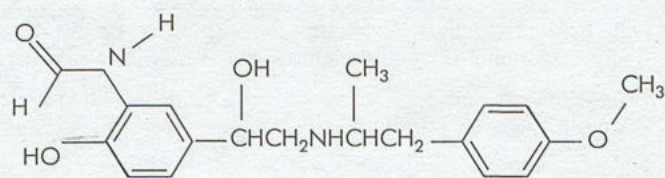
первоначально проникает в клеточную мембрану, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что хотя и обеспечивает длительное действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее. Сальбутамол, взаимодействуя через водную фазу, оказывает эффект быстрый, но непродолжительный. Формотерол использует оба этих механизма [2,8,9,20,21,23].

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, что позволяет ему быстро взаимодействовать с β_2 -рецептором, обеспечивая быстрое начало действия препарата. При этом препарат проникает во внутреннюю липофильную область клеточной мембраны, откуда он постепенно выделяется для повторного связывания с активным участком рецептора, поэтому действие препарата продолжается до 12 ч (рис.2).

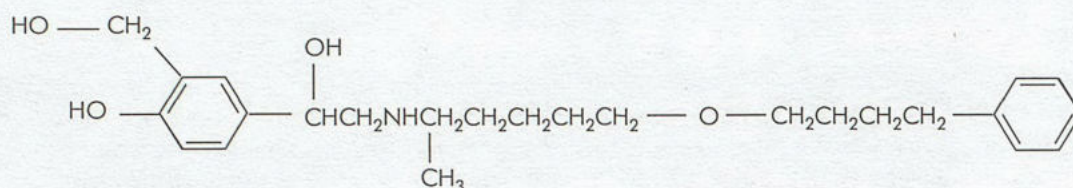
Высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата. Формотерол имеет высокие показатели безопасности и редко приводит к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q–T, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко. Контроль за безопасностью β_2 -агонистов должен включать контроль ЭКГ, особенно интервала Q–T, а также уровень калия в сыворотке крови. Безопасность формотерола изучалась в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с использованием различных доз препарата. Бы-



Сальбутамол



Формотерол



Сальметерол

Рис.1. Химическая структура β_2 -агонистов.

ла доказана высокая безопасность препарата для сердечно-сосудистой системы, в том числе при применении высоких доз (табл.3) [13].

Высокие показатели безопасности допускают применение форадила по потребности, а быстрое начало действия позволяет использовать его в качестве препарата, облегчающего симптомы (*rescue medication*). Таким образом, форадил может быть единственным бронходилататором, необходимым больному в любой ситуации.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия, в частности формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов. Проведенные исследования показали, что добавление формотерола к базисной терапии БА оказывает больший эффект, чем удвоение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [11,16,17,22].

Длительное лечение форадилом обеспечивает снижение потребности в системных глюкокортикостероидах, что показано в исследовании Hacki [15] — рис.3.

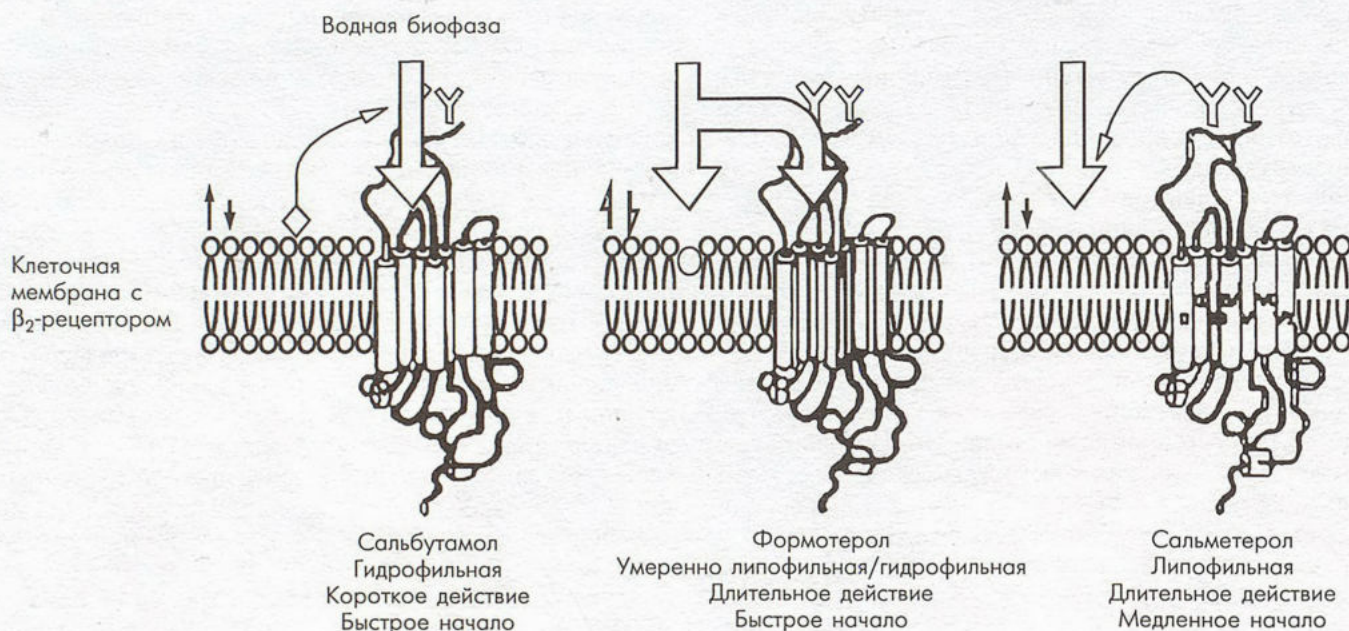


Рис.2. Теория диффузионной микрокинетики (по Anderson G.P., 1993).

Таблица 3

Безопасность высоких доз форадила для сердечно-сосудистой системы

Показатель	Доза форадила, мкг				Плацебо
	12	24	48	96	
ЧСС в 1 мин	69	71	72	77*	68
QT _c , мс	399,6	409,2	414,0	423,1*	406,0
САД, мм рт.ст.	140	140	140	144*	140
ДАД, мм рт.ст.	67	66	65*	64*	67
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,6	3,5*	3,5*	3,2*	3,7

Примечание. QT_c — QT соответственно ЧСС; САД, ДАД — систолическое и диастолическое давление; * — $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Таким образом, показаниями к применению формотерола у больных БА являются:

- использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикоидами,
- профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой,
- возможно использование препарата по потребности для облегчения симптомов острой обструкции.

Формотерол, как и другие препараты, обладающие пролонгированным симпатомиметирующим действием, нашел широкое применение в терапии ХОБЛ. Показано, что форадил (формотерол) обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение и продолжительный контроль, контролирует бронхиальную проходимость как при обратимой, так и при частично обратимой обструкции. Обладая воздействием на улучшение мукоцилиарного транспорта и противоотечным действием, препарат используется и у пациентов с необратимой обструкцией. Пациенты, страдающие ХОБЛ, отмечают хорошую переносимость лечения и эффективность (по данным анкетирования качества жизни). Пациенты ХОБЛ, как правило, люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем приобретает особое значение высокая кардиоваскулярная безопасность формотерола. В клинических исследованиях отмечен малый процент прекращения терапии формотеролом по причине нежелательных явлений или низкой эффективности терапии. Немаловажным аспектом является также улучшение комплаенса. При сравнении различных схем назначения пролонгированных бронхолитиков при ХОБЛ комбинация 40 мкг ипратропиума и 12 мкг формотерола вызывала наибольшее пиковое изменение ОФВ₁ ($335,2 \pm 24,6$ мл). Это значительно больше, чем при монотерапии ипратропиумом в дозе как 40 мкг, так и 80 мкг ($p \leq 0,05$ для обоих случаев).

Монотерапия формотеролом в дозе как 12 мкг, так и 24 мкг вызывала ответ со стороны ОФВ₁, не отличающийся значимо от вызванного комбинацией препаратов. И наоборот, ипратропиум в обеих дозах в виде монотерапии оказался менее эффективным, чем комбинация препаратов.

Безопасность и переносимость формотерола были удовлетворительными на протяжении всего исследования [14].

Таким образом, форадил улучшает контроль над течением заболевания, улучшает качество жизни при ХОБЛ, уменьшает количество "неблагоприятных дней", повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интервал между обострениями, способствует облегчению симптоматики заболевания.

Режим назначения

Препарат назначают как взрослым, так и детям в возрасте от 5 лет и старше.

Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг два раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принять 12–24 мкг в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю.

Детям в возрасте от 5 лет и старше форадил назначают в дозе 12 мкг 2 раза в день.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха, препарат следует назначать в дозе 12 мкг за 15 мин до ожидаемого воздействия.

Средство доставки форадила — аэролайзер

С 1990 г. формотерола фумарат используется в виде аэрозоля, а с 1994 г. существует в виде сухого порошка со средством доставки аэролайзер.

Аэролайзер — ингалятор сухой пудры низкого сопротивления.

- Активируется дыханием, не требует координации вдоха.

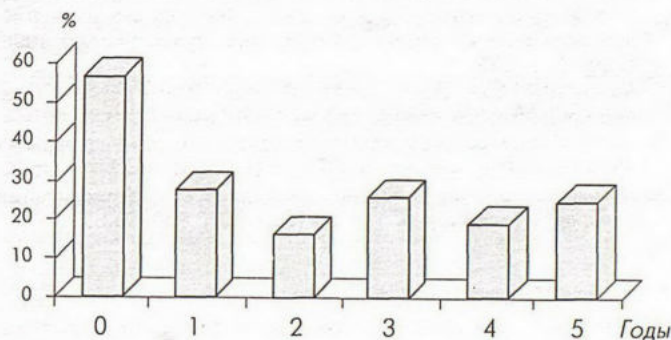


Рис. 3. Лечение форадилом обеспечивает снижение потребности в системных глюкокортикоидах; данные 5-летнего наблюдения ($p < 0,001$).

По оси абсцисс — длительность лечения; по оси ординат — пациенты, нуждающиеся в системных глюкокортикоидах.

- Ингалятор низкого сопротивления, поэтому требует меньшего усилия вдоха.
- Обеспечивает высокий процент попадания в легкие при "удобном" усилии вдоха.
- Низкая вариабельность доз обеспечивает точность дозирования.
- Интуитивная легкость применения и контроля (маленькие дети). Пациент слышит, как вращается капсула, ощущает ингаляцию порошка и видит опорожнение капсулы.
- Более 94% пациентов нуждаются всего в 1–2 ингаляциях для того чтобы опорожнить капсулу.
- Более 90% пациентов находят, что аэролайзер легок в применении.
- Простота дозирования может повысить клиническую эффективность [2,19].

Лекарственное взаимодействие

Специфические побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками.

β_2 -Блокаторы могут ослаблять действие формотерола.

Одновременное назначение ксантинов, кортикостероидов, диуретиков могут усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата.

При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы МАО или трициклические антидепрессанты, возможно усиление действия форадила на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание терапии формотеролом с применением хинидина, препаратов дигиталиса, дизопирамида, прокаидамида, фенотиазинов, антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов может сопровождаться удлинением интервала Q–T и повышением риска развития желудочковых аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института сердца, легких, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; Прил. 1: 1–165.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Там же 2001; 1:65–72.
3. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 [1 (120)]: 9–33.
4. Цой А.Н., Архипов В.В. Вопросы клинической фармакологии β_2 -адреностимуляторов. Там же [21 (140)]: 930–933.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. Пульмонология 2001; 4: 112–118.
6. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997; Т.1–2.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52 (26): 2145–2160.
9. Barnes P.J. Bronchodilators: basic pharmacology. Chronic obstructive pulmonary disease. London; 1995. 391–417.
10. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. Respir. Med. 2001; 95 (suppl. B): S12–S16.
11. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 210–215.
12. β_2 -agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. London; 2000.
13. Burgess C.D. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54 (2): 141–147.
14. Dahl R. et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled formoterol and ipratropium bromide in patients with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (suppl.): S489.
15. Hacki M.A. et al. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. Clin. Drug Invest. 1997; 14: 165–174.
16. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996–1001.
17. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A., Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. Ibid. 162; 1455–1461.
18. Molimard M. et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. Eur. Respir. J. 1998; 11: 583–588.
19. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204–1208.
20. Palmquist M. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 244–249.
21. Palmquist M. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484–2489.
22. Pauwels R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.
23. Politek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. Eur. Respir. J. 1999; 13: 988–992.
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (5): 78–121.
25. The British guidelines on asthma management. Thorax 1997; 52 (suppl.1): 1–21.

Поступила 18.02.02

О.С.Васильева, Г.А.Казакова, С.З.Батын

ЛАТЕКСНАЯ АЛЛЕРГИЯ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

В настоящее время на страницах медицинской печати широко обсуждается вопрос латексной аллергии, которую по темпам роста и масштабам охвата населения приравнивают к эпидемии [109].

Особенно остро встал вопрос об индивидуальной непереносимости латексных изделий после 1987 г., когда международные центры по контролю и профилактике заболеваемости выпустили инструкции по обязательному использованию хирургических перчаток с целью предупреждения распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди медперсонала [30,43].

Увеличение случаев аллергических реакций на латекс также обусловлено общей аллергизацией населения [73,75]. Первый случай острой аллергической кожной реакции у женщины, использующей бытовые резиновые перчатки, описал в 1979 г. A.F.Nutter на страницах "*British Journal of Dermatology*" [81].

За последнее 10-летие в США, Франции, Бельгии, Германии, Италии и других странах зарегистрировано более 1700 случаев латексной аллергии, вызванной контактом с такими резиновыми изделиями медицинского назначения, изготовленными из натурального латекса, как хирургические перчатки, кислородные маски, манжеты, интубационные трубки, жгуты, стетоскопы, системы для переливания крови, различные стоматологические материалы и пр. [100]. По данным Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии, насчитывается более 4000 медицинских изделий и более 40 000 наименований товаров широкого потребления, изготовленных из полимерных материалов, содержащих латекс (бандажи, спортивное снаряжение, одежда из лайкры, латексные детские игрушки, фурнитура мебели, обратная сторона ковров) [2,97]. Возросшую частоту аллергических реакций на латекс за последние годы среди медицинских работников (на 2,9–7,5%) и населения (на 0,8–1,5%) некоторые авторы объясняют, с одной стороны, возможным изменением технологии производства резины (добавление натурального латекса в состав синтетических каучуков), а с другой — широким использованием латексных перчаток [11,19,71]. За последние 10–15 лет в США количество используемых перчаток увеличилось с 785 млн до 4,5 блн пар [109].

Зарубежные авторы приходят к единому мнению, что группу повышенного риска аллергии к латексу составляют в первую очередь медицинский персонал

больниц и поликлиник, а также лица, контактирующие с латексным сырьем в процессе производства резиновых изделий. В частности, в США в настоящее время зарегистрировано более 250 000 медицинских работников, sensibilizированных к латексу [13, 14,19]. Интересные исследования провели S.M.Tarlo [98] и ряд других ученых, которые зарегистрировали у 67 из 81 работника резинового производства профессиональные аллергические заболевания, вызванные латексом [98].

Наряду с вышеперечисленными подвержены латексной сенсibilизации работники пищевой промышленности, технических и лабораторных служб, постоянно использующие резиновые перчатки [18,38, 40]. Среди населения в группу риска развития аллергии к латексу входят младенцы, сосущие латексные соски, и дети, имеющие игрушки, изготовленные из латекса, мужчины и женщины, использующие латексные противозачаточные средства и пр. Подвержены опасности развития аллергических заболеваний от латекса пациенты поликлиник и профильных стационаров различных клиник (гинекологических, хирургических, стоматологических), которым проводились манипуляции с помощью резиновых перчаток, катетеров, клизм, жгутов и других предметов медицинского назначения. По данным зарубежных ученых, высокий процент риска развития аллергии к латексу (от 18 до 34) имеют дети со *Spina bifida* и больные муковисцидозом [46,95,100]. E.Meeropol и соавт. [95] сообщают, что 34% детей со *Spina bifida* имеют специфический IgE к латексному аллергену с высокой корреляцией между положительным RAST и количеством предыдущих хирургических манипуляций.

Многочисленные исследования последних лет указывают на высокий процент развития аллергии к латексу у лиц с atopическим анамнезом. По данным K.Turjanmaa [99], 67% пациентов с латексной аллергией имели гиперчувствительные реакции к пыльцевым, пищевым, эпидермальным и другим аллергенам.

Во многих работах возраст и пол рассматриваются как факторы риска возникновения аллергии к латексу. Среди sensibilizированных лиц подавляющее большинство составляют женщины. По данным разных авторов, удельный вес женщин достигает 70–80% всех лиц, заболевших латексной аллергией [66]. Авторы объясняют это большим числом жен-

щин в общей популяции населения, а также частотой использования ими предметов из латекса.

Среди сенсibilизированных к латексу преобладают лица молодого возраста, по-видимому, в связи с их основной занятостью в профессиональных сферах, имеющих частый контакт с латексом. В своем сообщении *D.Jaeger и соавт.* [51,66] указывают, что средний возраст больных латексной аллергией составляет 33 года, объясняя это имеющейся корреляционной связью между физиологической выработкой общего IgE и молодым возрастом.

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) и профессиональной бронхиальной астмы (ПБА), вызванных контактом с латексом, по данным разных авторов, представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у работников резинового производства преобладают аллергические заболевания кожи, глаз и носоглотки, составляя от 9 до 28,7% заболевших лиц. Бронхиальная астма встречается в 6–9% случаев. Отдельно выделено производ-

ство перчаток, где число лиц с гиперчувствительностью (ГЧ) к латексному аллергену (ЛАГ) достигает 76,5%. Среди медицинских работников наиболее часто латексная аллергия встречается у работников лабораторной службы, стоматологов, персонала хирургических отделений и операционных блоков. Достаточно высокий процент аллергических заболеваний зарегистрирован среди медицинских сестер и врачей общей практики, куда входят работники процедурных кабинетов, врачи гинекологи и дерматовенерологи, регулярно использующие перчатки и другие материалы из латекса.

Наиболее часто у медицинских работников наблюдаются аллергические заболевания кожи, проявляющиеся в виде контактного дерматита, крапивницы и экземы, риносинусит, конъюнктивит, а также случаи латекс-индуцированной бронхиальной астмы. Особенно высок процент последней у работников лабораторной службы (24,6%) и врачей-стоматологов (5%). Для сравнения приводим в таблице данные о

Таблица

Распространенность АЗ и ПБА при контакте с латексом

Объект исследования	Число лиц	АЗ, %	ПБА, %	Авторы, год, страна
Работники резиновой промышленности	64	10,9	6,0	<i>Tarbo P.M., Wong L., Roos F., Booth N.</i> , 1990, США
	22	9,0	9,0	<i>Orfan N.A., Reed R., Dykewicz M.S., Crenz M.</i> , 1994, США
производство перчаток	17	76,5	5,9	<i>Zuskin E., Mustajbegovic J.</i> , 1998, Хорватия
другие изделия из латекса	270	10,0	7,8	<i>Е.Н.Сидоренко и соавт.</i> , 1989, Россия
	200	28,7	5,7	<i>В.М.Рукавишникова и соавт.</i> , 1988, Россия
Медицинские работники:				
лабораторная служба	512	36,9	24,6	<i>Turjanmaa K.</i> , 1987, Бельгия
персонал операционных блоков	71	5,6	–	<i>Bulak M.E., Reed C.E. и соавт.</i> , 1992, Бельгия
хирурги	54	7,4	2,0	<i>de Groot H., de Gong N.W. и соавт.</i> , 1998, Нидерланды
анестезиологи	101	9,9	–	<i>Arellano R., Brandly J.</i> , 1992, США
стоматологи	203	30,0	5,0	<i>Crautrin D., Infante-Rivard C.</i> , 1997, Канада
врачи и медсестры общей практики	273	4,7	2,5	<i>Gassin M.S., Licre M.B., Fisher T.J.</i> , 1994, США
	1472	30,9	3,3	<i>Vandenplas O., Delwiche J.P., Evard G. и соавт.</i> , 1995, Бельгия
Население:				
пациенты дерматологических клиник (контрольная группа)	207	0,8	–	<i>Leung R., Chan I. и соавт.</i> , 1997, Гонконг
пациенты аллергологических клиник (без атопии)	272	0,4	–	<i>Pecquel C., Heynadier F.</i> , 1990, Канада
пациенты аллергологических клиник (с атопией)	280	9,4	–	<i>Moneret-Vautrin B., Beaudonin E. и соавт.</i> , 1993, США
дети со <i>Spina bifida</i>	59	25,0	–	<i>Kanal H., Harfi H.A.</i> , 1999, Саудовская Аравия
	25	32,0	–	<i>Moneret-Vautrin B., Beaudonin E. и соавт.</i> , 1993, США
	93	37,6	–	<i>Slater J.E.</i> , 1994, США

распространенности латексной аллергии среди различных слоев населения, в частности у пациентов дерматологических и аллергологических клиник (0,4–9,4%). У лиц с атопией частота ГЧ реакций значительно выше, что объясняется развитием перекрестной аллергии с другими аллергенами (9,4% против 0,4%).

В России изучению вопроса латексной аллергии посвящены единичные работы.

В 50-х годах XX века отечественными учеными были выявлены аллергические поражения кожи у лиц, работающих с резиновыми изделиями, получившие название "каучуковая чесотка". Позже, в период с 1976 по 1989 г. проводились исследования на небольшом контингенте сотрудниками Киевского НИИ токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс, а также в ЦКВИ Москвы по изучению развития аллергических заболеваний у лиц, работающих с резиновыми смесями. Были показаны патогенные свойства латекса, его способность sensibilizировать лиц, занятых на производстве резиновых изделий и непосредственно контактирующих с латекс-сырцом. Описаны случаи профессионального заболевания рук при работе с латексом: аллергический дерматит, крапивница, экзема. При этом ученые подчеркивали многофакторность воздействия производственной среды на рабочих, которая приводила к снижению иммунных функций организма и возникновению гипогаммаглобулинемии и торможению антителообразования [1,3,4–9]. К сожалению, до настоящего времени дальнейшего развития эти исследования не получили.

Латекс — природный каучук, который получают из млечного сока каучукового дерева (*Hevea Brasiliensis*, род *Euphrbiales*, семейство *Euphorbiaceae*) и широко используют в производстве резиновых изделий бытового, медицинского и технического назначения.

Основу латекса составляет углеводород, полимер изопрена, окруженный коллоидной массой — цитозолом, содержащей в большом количестве протеины, липиды и фосфолипиды [37,50]. Латекс-сырец состоит на 30–40% из углеводородного вещества и 2–3% — из белков. Насчитывают до 250 различных высокомолекулярных белков в составе латекса. Международный союз иммунологических обществ утвердил номенклатуру латексных аллергенов от Nev b1 до Nev b11. Всего известно 11 ЛАГ, имеющих различные биологические функции, субклеточную локализацию и аллергенные свойства. Часть из них (Nev b1, Nev b2, Nev b3, Nev b5, Nev b6.01 и Nev b6.02) относятся к главным аллергенам, другие рассматриваются как малые аллергены или их аллергенное значение точно не установлено [12,41,47].

Главные белки являются высокоактивными аллергенами и вызывают гиперчувствительные реакции, преимущественно реактинового, I типа (по классификации *Gell* и *Coombs*) [67,87,94]. Доказана их способность индуцировать перекрестные аллергические ре-

акции с целым рядом других белковых веществ, содержащихся в пищевых продуктах (бананы, киви, томаты, картофель, яйца, яблоки, крабы и др.), что получило название "фруктово-латексный синдром" [22,23,29,39,49,58]. Кроме того, отмечена их способность давать перекрестные реакции с пыльцой некоторых растений из семейства сложноцветных [15].

Впервые резиновые изделия из латекса (обувь, мячи, флаги и др.) были изготовлены в XV веке. Первыми учеными, которые описали каучуконосное дерево *Hevea Brasiliensis* и послали образцы резины для изучения ее свойств в Париж, были *La Condamine* и *Fresneau* (1736–1747 г.). Широкое распространение латекса в Европе, как индустриального продукта, началось после открытия процесса вулканизации, улучшающего эластические свойства латекса с помощью добавления серы в натуральный каучук (1700 г.).

В настоящее время известно более 2000 видов каучуконосных растений (деревьев и кустарников), но несмотря на это 99% всего латекса, используемого в производстве, приходится на долю *Hevea Brasiliensis* [41,56]. В процессе производства резины латекс подвергается технической обработке: прессованию, коагуляции и вулканизации. Для придания резиновым изделиям прочности и эластичности к латексу добавляют целый ряд химических веществ: аммоний, антиоксиданты, оксид цинка, тиурам, каптакс, наполнители, пигменты, эмульсии, кислоты, соли металлов, серу и мн. др. В свою очередь эти ингредиенты при попадании на кожные покровы и слизистые оболочки способны оказывать раздражающее, токсическое и аллергенное действие с развитием ГЧ реакций III и IV типов [13,36,106]. Таким образом, развитие сенсibilизации к изделиям из латекса может быть результатом воздействия не только высокомолекулярных, но и низкомолекулярных агентов, входящих в состав резины, которые при встрече с белком-носителем в организме приобретают свойства полного антигена [111]. Возможно также совместное взаимоусиливающее влияние различных антигенов — высокомолекулярных и низкомолекулярных. Готовые резиновые изделия обрабатывают пудрой или антикоагулянтами, предохраняя их от повреждения. В качестве пудры используют кукурузный крахмал, тальк, нитрат кальция. Эти же вещества добавляют в сырую резину, обеспечивая тем самым ее прочность. На страницах зарубежной печати обсуждается вопрос о возможности частицами пудры абсорбировать на себе латексный антиген и при встраивании перчаток перед и после использования мигрировать в окружающую среду, приобретая тем самым свойства аэроаллергенов. Известны аллергенные свойства и кукурузного (маисового крахмала). Важным фактором является способность частиц пудры проникать в дыхательные пути за счет их размеров, соответствующих респиральной фракции [32,33].

Концентрация ЛАГ в зоне дыхания сотрудников операционных блоков, патолого-анатомических лабо-

раторий и других медицинских помещений варьирует от 13 до 136 нг/м³, в то время как в помещениях, где редко или вообще не пользуются латексными перчатками, уровень аэроаллергена не превышает 0,3–1,8 нг/м³ [18,66,96].

Клинические проявления аллергии к латексу носят как местный, так и системный характер. В зависимости от локализации и степени выраженности они могут быть в виде умеренной гиперемии кожных покровов, крапивницы, контактного дерматита (вплоть до развития глубоких повреждений кожи) и фатального анафилактического шока [26,44,45,70,91,107].

Условно выделяют 4 типа реакций на латекс.

- **Контактный дерматит от раздражения** (ирритативный дерматит). Причиной могут быть и латекс, и химические вещества, добавленные в изделие при производстве. Реакция возникает на руках или любой другой части тела после контакта с изделиями из латекса. В развитии этого заболевания принимают участие неаллергические (неиммунные) механизмы. Ирритативный дерматит появляется в связи с нарушениями водного баланса в коже, поэтому одним из наиболее характерных симптомов является сухость кожи; другие возможные признаки — зуд, изменение рисунка кожи, трещины, покраснение или высыпания [42].
- **Контактно-аллергический дерматит.** Экземоподобное заболевание. Аллергическая реакция замедленного типа, обычно на руках или любой другой части тела, возникающая и усиливающаяся в течение нескольких часов после контакта с изделиями из латекса. Причиной такой реакции может быть не только латекс, но и химические вещества, добавленные в изделие при производстве. Признаки контактно-аллергического дерматита — покраснение, высыпания на коже, зуд и отечность.
- **Контактная крапивница.** Аллергическая реакция в виде гиперемии, зуда, отека или волдырей, возникающая непосредственно (в течение 5–20 мин) после контакта с латексом. Может сочетаться с контактно-аллергическим дерматитом. Некоторые авторы отмечают, что такая форма аллергической реакции возникает у лиц в результате постоянного использования медицинских перчаток в течение от полугода до 20 лет [65,81,82].
- **Системные аллергические реакции.** Аллергические реакции, вызванные ингаляцией частиц латекса или кожным контактом с аллергенами. Признаками реакции может быть широкий диапазон симптомов — от зуда любой локализации, покраснения глаз, ринита, чувства першения в горле и приступов затрудненного дыхания до распространенной крапивницы и отека Квинке. В самом неблагоприятном варианте развивается анафилактический шок [20,57,64,112]. Анафилактический шок чаще развивается у пациентов во время проведения им хирургических операций. По данным

различных авторов, время начала анафилаксии на латекс является весьма вариабельным. Осложнение может проявиться во время вводного наркоза, при введении эндотрахеальной трубки, через 45 мин — 1 ч после начала операции или в середине ее (сразу после контакта брюшины с перчатками из латекса, через 5–10 мин после начала внутрибрюшинного этапа операции). Интраоперационный контакт хирургических перчаток из латекса с брюшиной, по-видимому, особенно опасен; так как при этом создаются условия для облегченной абсорбции аллергенов латекса брюшиной. Однако возможно и отсроченное развитие осложнения. Так, анафилактический шок на латекс может развиться через 4 ч после операции у больного с ранее имевшейся аллергией на латекс [14,77,92].

Кожные проявления могут одновременно сочетаться с ринореей, чиханием, зудом в носу, слезотечением, кашлем, затрудненным дыханием. Бронхиальная астма, как проявление латексной аллергии, встречается реже. Ее развитие возможно либо в результате попадания в дыхательные пути аэроаллергена, либо на фоне системной аллергии. Этот вопрос широко дискутируется на страницах зарубежной печати и требует всестороннего изучения [66,76,90,94,103].

В Интернете большое количество сайтов посвящено проблемам латексной аллергии, где отражены современные тенденции развития данной проблемы. Что касается диагностики, то она основана прежде всего на анкетном скрининге, аллерго- и иммунотестировании.

Анкетный скрининг проводится с помощью стандартизованных опросников и применяется с целью выявления распространенности и характера симптомов латексной аллергии [74,75].

Специфическая диагностика, о чем свидетельствуют ряд публикаций, проводится с помощью тестов *in vitro* и *in vivo* с ЛАГ [24,31,54,89].

К диагностическим тестам *in vivo* прежде всего относят кожное тестирование с ЛАГ. Этот метод диагностики особенно информативен при аллергических заболеваниях, обусловленных реакциями I-го типа (IgE-опосредованная реакция). Кожное тестирование, как и анкетный скрининг, используется чаще всего для массовой, первичной диагностики ГЧ к латексу [35,55].

Тесты *in vitro* направлены на выявление сыровоточного IgE к ЛАГ, а также на определение высвобожденного гистамина из базофилов цельной крови под воздействием ЛАГ (LHRT) [16,39,61,79,80]. Латекс-специфический IgE определяется в основном методами RAST (радиоаллергосорбентный тест) и иммуноферментного анализа (ELISA), которые особенно важны для выявления бессимптомной сенсибилизации к ЛАГ [62]. Однако, несмотря на свою высокую специфичность, серологические методы, по мнению ряда ученых [21,48,54,59], являются менее чувствительными по сравнению с кожными пробами.

Для выявления гиперреактивности бронхов и латекс-индуцированной бронхиальной астмы широко проводят бронхопровокационные тесты с метахолином, гистамином и ЛАГ [17,27,41]. Тесты с ЛАГ проводят в провокационной камере по методике, основанной на ингаляции дозированного аллергена в виде аэрозоля при помощи ультразвуковых ингаляторов [10,52,63,68,85,86]. В конце 80-х годов немецкими пульмонологами были проведены тесты с натуральным каучуком в виде пудры для диагностики профессиональной бронхиальной астмы у лиц, занятых на производстве резиновых изделий [34].

Динамическая пикфлоуметрия (PEF) как метод диагностики и мониторинга гиперреактивности бронхов и профессиональной бронхиальной астмы был впервые предложен P.Burge в 1970 г. [24,25]. Он также нашел широкое применение в диагностике аллергии дыхательных путей, вызванной контактом с ЛАГ [69].

В настоящее время с целью выявления аллергического воспаления в дыхательных путях, вызванного латексным аэроаллергеном, используют метод измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}), что позволяет предполагать участие ЛАГ в развитии бронхиальной астмы у больных, контактирующих с латексом [108].

В случаях отсутствия четкой корреляции между жалобами пациентов, клинической картиной заболевания и результатами специфической диагностики латексной аллергии, авторы [66,93,101] рекомендуют проведение тестов с реэкспозицией ЛАГ. Перчаточный тест впервые был предложен K.Turjanmaa в 1989 г. [101,102]. Данный метод заключается в контрольном ношении латексных перчаток в течение 1 ч и более до появления симптомов раздражения на коже, местных и системных аллергических реакций.

Наряду с перчаточным тестом рекомендуется также использование метода накожной аппликации лоскута резины, содержащей латекс, на предплечье площадью 1 см², который изготовлен из изделия, вызвавшего аллергическую реакцию [66].

В последние годы в западных странах создаются ассоциации и фонды врачей аллергологов-иммунологов, в задачи которых входят совместное изучение клинических проявлений аллергии к латексу, ее диагностика и разработка мер профилактики и лечения заболеваний.

В настоящее время разработаны меры профилактики и лечения латексной аллергии, что отражено во многих работах последних лет [88,105,109,110], заключающиеся прежде всего в устранении заболевшего от контакта с ЛАГ. Эффективным методом профилактики заболевания является также замена латексных перчаток виниловыми, нитриловыми, неопреновыми и другими, не содержащими ЛАГ [60,78,106]. Виниловые перчатки не вызывают аллергической реакции, но они проницаемы для вирусов СПИДа и гепатитов В и С [41,66].

В последнее время при изготовлении латексных перчаток стали использовать новые технологии, уменьшающие содержание аллергенных белков. Это достигается благодаря использованию солевых растворов, хлорированию и применению полимерного покрытия в производственном процессе. Последним достижением в этой области является изготовление перчаток из поливинилхлорида и термопластических эластополимеров. Однако медицинские и другие изделия, не содержащие латекс, часто бывают недоступны из-за их дороговизны и недостаточного количества выпускаемых изделий. По существующим нормам, производители не обязаны давать информацию о содержании латекса в материале, что таит в себе опасность развития серьезных аллергических заболеваний при контакте с ним. Ситуация еще более осложняется тем, что употребление термина "гипоаллергенный" на этикетках изделий, содержащих латекс, подчас не соответствует реальности, а отражает лишь более высокую степень очистки резины от балластных веществ. Вследствие этого в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами потребовало от производителей исключить из описания латекс-содержащих изделий слово "гипоаллергенный". В настоящее время в мире появляются компании, выпускающие стерильные перчатки из других веществ, однако они не могут пока конкурировать с латексными, отличающимися эластичностью и удобством в выполнении тонких хирургических и технических манипуляций. Поиски создания безаллергенной резиновой продукции продолжаются.

Американский ученый физиолог растений K.Cornish предложила технологию добычи латекса из каучуконосного кустарника *Why-YOU-lee* путем отделения в смесителе низкомолекулярных белков от высокомолекулярных, что избавляет латекс от его высокоаллергенных свойств. Полученный таким способом латекс при испытаниях *in vivo* и *in vitro* не вызывал никаких аллергических реакций даже у людей, ранее сенсибилизированных к ЛАГ. К сожалению, длительный процесс созревания кустарника не позволяет наладить массовое производство резиновых изделий с гипоаллергенными свойствами [28,41].

В настоящее время за рубежом (Франция, США, Германия) дополнительно применяется специфическая иммунотерапия ЛАГ [72]. Широко используются образовательные программы для медицинских работников и населения по вопросам аллергии к латексу. Составляются индивидуальные планы занятий для каждого пациента с анализом прогноза заболеваний и последующими рекомендациями [83,84,104].

Учитывая особенности аллергии к латексу — нарастание симптомов и прогрессирование болезни в условиях продолжающегося воздействия ЛАГ, весьма актуальным является вопрос о рациональном трудоустройстве больных. Трудоустройство может быть временным (на период обострения заболевания) или по-

стоянным (в случаях нарастания и прогрессирования симптомов аллергии). В настоящее время рассматривается вопрос о внесении заболеваний, развившихся вследствие профессионального контакта с латексным материалом, в перечень профессиональных болезней.

На наш взгляд, предметом дальнейших научных исследований в данной области, должна стать разработка принципиальных подходов к профилактике и лечению заболеваний, вызванных контактом с латексом, в частности разработка специфической иммунотерапии ЛАГ. Ряд ученых отмечают также необходимость совершенствования различных методов диагностики латексной аллергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кругликов Г.Г. К механизму развития аллергического воспаления в слизистой полости носа при воздействии химических аллергенов. Вестн. оторинолар. 1981; 5: 32-35.
2. Мельников А. Аллергия в перчатках. Медицина сегодня 1997; 2: 3-5.
3. Подрез З.Г., Мухаметова Г.М. Вопросы профессиональной патологии у рабочих производства резинотехнических изделий. В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда профпатологии. Уфа; 1975. 92-95.
4. Рабен А.С., Антоньев А.А. Профессиональная дерматология. М.; 1975.
5. Рукавишников В.М., Стоянов Б.Г. Гиперкератические и опухолевидные изменения кожи у рабочих резиновой промышленности. В кн.: Пролиферативные изменения кожи. Минск; 1988. 45-50.
6. Рукавишников В.М. Заболевания кожи у рабочих резинотехнического производства. В кн.: Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда дерматовенерологов. М.; 1985; ч. 1: 196.
7. Сидоренко Е.И., Козинцева П.В. Сенсibilизация к химическим веществам у рабочих резиновой промышленности. Врач. дело 1986; 6: 109-111.
8. Сомов Б.А. и др. К вопросу о профилактике дерматозов у рабочих резинотехнических предприятий. Вестн. дерматол. 1976; 5: 68-70.
9. Шумская Н.И. и др. Методические подходы к изучению гипосенсибилизирующих свойств резиновых изделий в эксперименте на лабораторных животных. В кн.: Проблемы аллергологии и токсикологии. М.: Медицина; 1982. 41-45.
10. Aas K. The bronchial provocation test. Springfield: C.Thomas Publ.; 1975.
11. Alenius H., Kalkkinen N., Turjanmaa K. Significance of the rubber elongation factor as a latex allergen. Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 109: 362-368.
12. Alenius H., Kalkkinen N., Lukka M. Prohevein from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) is a major latex allergen. Clin. Exp. Allergy 1995; 25: 659-665.
13. Alenius H., Turjanmaa K., Palosuo T. Surgical latex glove allergy: characterization of rubber protein allergens by immunoblotting. Int. Arch. Allergy Immunol. 1991; 96: 376-380.
14. Anibarro B., Garcia-Ara M.C. Associated sensitization to latex and chestnut. Allergy 1993; 48: 130-131.
15. Axelsson I.G.K., Johanson S.G.O. Characterization of allergenic components in sap extract from the weeping fig (*Ficus benjamina*). Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1990; 91: 130-135.
16. Babakhin A., Nolte H., DuBuske L. Effect of misoprostol on the secretion of histamin from basophils of whole blood. Ann. Allergy Immunol. 2000; 84: 361-365.
17. Baur X., Hufer H. Relation between OA case history, bronchial methacholine challenge and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. J. Industr. Med. 1998; 33 (2): 114-122.
18. Baur X., Jaeger D. Airborne antigens from latex gloves. Lancet 1990; 335: 912.
19. Beaudouin E., Pupil P., Jacson F. Allergie professionnelle au latex. Allergologie 1990; 30: 157-167.
20. Binkley K., Cheema A. et al. Generalized allergic reactions during anesthesia. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 768-774.
21. Boyle K.T., Anderson M.C., Kenimer J.G. Specific IgE to latex extracts. Ibid. 224.
22. Blanco C., Carrillo T. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. Ann. Allergy 1994; 73: 309-314.
23. Brehler R., Theissen U. "Latex-fruits syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. Allergy 1997; 52: 404-410.
24. Burge P. Problems in the diagnosis of occupational asthma. Chest 1987; 81: 105-109.
25. Burge P. Diagnosis of occupation asthma. Clin. Exp. Allergy 1989; 19: 649-652.
26. Carillo T., Cuevas M., Munoz T. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. Contact Dermatit. 1986; 15: 69-72.
27. Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. Eur. Respir. J. 1994; 7: 153-160.
28. Cary B., Hastind I. Vital science health and med. news. Health 1997; 5-6: 15.
29. Ceuppens J.L., Van Durme P. Latex-allergy in patients with allergy to fruit. Lancet 1992; 339: 493.
30. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in healthcare settings. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 1988; 37: 377-382, 387-388.
31. Chambeyron M., Dry J., Leynadier F. Study of the allergenic fractions of latex. Allergy 1992; 47: 92-97.
32. Charous B.L. Passive dispersion of latex aeroallergen in a healthcare facility. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85 (4): 285-290.
33. Crippa M., Pasolini G. Allergic reactions due to glove-lubricant-powder in healthcare workers. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 1997; 70 (6): 399-402.
34. Cloutier Y., Lagier F. et al. New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form. Eur. Respir. J. 1989; 2 (8): 769-777.
35. Corder W.T., Wilson N.W. Comparison of three methods of epicutaneous skin testing. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1995; 75: 434-438.
36. Czuppon A.B., Chen Z., Rennert S. The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 690-697.
37. Dennis M.S., Light D.R. Rubber elongation factor from *Hevea brasiliensis*. Identification, characterization, and role in rubber biosynthesis. J. Biol. Chem. 1989; 264: 18608-18617.
38. Dewitte J.D., Chan-Yeung. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. Eur. Respir. J. 1994; 7: 969-980.
39. DuBuske L., Babakhin A. Clinical assessment of latex allergy among hospital health care providers. Int. Arch. Allergy Immunol. 1999; 118: 253-254.
40. Fabry G. The prevention of occupational asthma in industries. J. Allergol. Clin. Immunol. 1997; 7 (5): 377-379.
41. Ebo D. IgE-mediated allergy from natural rubber latex. Brusselss; USB institute of allergy; 2000.
42. Fay M.F. Hand dermatitis. AORN 1991; 54: 451-467.
43. Fay M.F., Beck W.C. Квинтэссенция 1996; 1: 62-64.
44. Fisher A.A. Allergic contact reactions in health personnel. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 90: 729-738.
45. Fisher A.A. Contact-urticaria and anaphylactoid reaction due to cornstarch surgical glove powder. Contact Dermatit. 1987; 16: 244-245.

46. Gold M., Braude B.M., Swartz J.S. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 268.
47. de Groot U., de Jong N.W. Prevalence of natural rubber latex allergy (type I and type IV) in laboratory workers in the Netherlands. *Contact Dermatit.* 1998; 38 (3): 159-163.
48. Hamilton R.G., Adkinson N.F.Jr. Natural rubber latex skin testing reagents: safety and diagnostic accuracy of nonammoniated latex, ammoniated latex, and latex rubber glove extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 872-883.
49. Holme S.A. Asthma, latex hypersensitivity and potatoes. *Contact Dermatit.* 2000; 43 (1): 54.
50. Jehel P.A., Hartmann J.B.H., Beintma J.J. The primary structure of heveamine, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *Eur. J. Biochem.* 1991; 200: 123-130.
51. Jaeger D., Kleinhans D. Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial and systemic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 759-768.
52. Ihre E., Axelsson I.G.K., Zetterstrom O. Late asthmatic reactions and bronchial variability after challenge with low doses of allergen. *Clin. Allergy* 1988; 18: 557-567.
53. Kelly K.J. Skin testing in the diagnosis of latex allergy. *Allergy* 1993; 48: 68-91.
54. Kelly K.J., Kurup V., Zacharisen M. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91 (6): 1140-1145.
55. Kelly K.J., Kurup V.P. The diagnosis of natural rubber latex allergy. *Ibid.* 1994; 93: 813-816.
56. Kekwick R. The modification of polypeptides in *Hevea brasiliensis* latex resulting from storage and processing. *Clin. Allergy* 1993; 11: 339-353.
57. Kim K.T. Relation of latex-specific jejiter and symptoms in patients allergic to latex. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (4): 671-677.
58. Kim K.T. Prevalence of food allergy in latex-allergic patients. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (2): 95-97.
59. Kim K.T., Safadi G.S. Diagnostic evaluation of type I latex allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80 (1): 1-5.
60. Kotilainen H., Brinker J., Avato J., Gantz N. Latex and vinyl examination gloves. *Ann. Intern. Med.* 1989; 149: 2749-2753.
61. Kurup V.P., Kelly K.J., Resnick A. et al. Characterization of latex antigen and demonstration of latex-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with latex hypersensitivity. *Allergy Proc.* 1992; 13: 329-334.
62. Kwitten P.L., Pawlowski N.A., Douglas S.D., Campbell D.E. Measurement of human IgE to natural latex proteins: comparison of flow cytometry and enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 225.
63. Lam S., Wong R., Chan-Yeung M. Non-specific bronchial reactivity in occupational asthma. *Ibid.* 1979; 63: 28-34.
64. Lagier F., Badier M., Charpin D. Latex as aeroallergen. *Lancet* 1990; 336: 516-517.
65. Lagier F., Verloet D., Lhermet I. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 319-322.
66. Levy D. Allergy to latex. *Allergy* 1992; 47: 579-587.
67. Lee H., Broekaert W.F., Raikhel N.V. Co- and posttranslational processing of the hevein preproprotein latex of the rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *J. Biol. Chem.* 1991; 24: 15944-15948.
68. Lee K.G., Klaustemeyer W.B., Kim K.T. Latex provocation challenge and latex allergy. [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 160.
69. Liss G.M., Tarlo S.M. Peak expiratory flow in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100 (1): 63-69.
70. Leynadier F., Pecquet C., Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia* 1989; 44: 547-550.
71. Leynadier F., Pecquet C., Dry J. Allergie vaginale au latex d'un preservatif masculin. *Fr. Allergol.* 1989; 29: 99.
72. Leynadier F., Herman D. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (3): 585-590.
73. Makinen-Kiljunen S., Turjanmaa K., Palosuo T. Characterization of latex antigens and allergens in surgical gloves and natural rubber by immunoelectrophoretic methods. *Ibid.* 1992; 90: 230-235.
74. Malo J.L. The case for confirming occupational asthma: why, how much, how far? *Ibid.* 103-108.
75. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 528-532.
76. Marcos C., Lazaro M., Fraj J. et al. Occupational asthma due to latex surgical gloves. *Ann. Allergy* 1991; 67: 319-323.
77. Morales C., Basomba A., Carreira J., Sastre A. Anaphylaxis produced by rubber glove contact: case report and identification of the antigen involved. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 425-430.
78. Moneret-Vautrin D., Beaudouin E., Widmer S. et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92: 668-677.
79. Nolte H. The role of mast cells and basophils in immunoregulation. *Allergy Asthma Proc.* 1996; 17: 17-21.
80. Nolte H. The clinical utility of basophil histamine release. *Allergy Proc.* 1993; 14: 251-254.
81. Nutter A.F. Contact urticaria to rubber. *Br. J. Dermatol.* 1979; 101: 597-598.
82. Palosuo T. Natural rubber latex allergens. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 51 (32): 18.
83. Paggiaro P., Vagaggini B., Bacci E. et al. Prognosis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 761-767.
84. Phillips V.L. Health care worker disability due to latex allergy and asthma: a cost analysis. *Am. J. Publ. Hlth* 1999; 89 (7): 1024-1028.
85. Pisati G. et al. Bronchial provocation testing in the diagnosis of occupational asthma due to latex surgical gloves. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 332-336.
86. Poley G.E., Slater I. Latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1054-1062.
87. Posch A., Chen Z., Raulf-Heimsoth M., Baur X. Latex allergens. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 134-140.
88. Safadi G.S., Corey E.C., Taylor J.S. et al. Latex hypersensitivity in emergency medical service providers. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77: 39-42.
89. Sainte-Laude J., Vallon C., Guerin J.C. Diagnosis of latex allergy: comparison of histamine release and flow cytometric analysis of basophil activation. *Inflammat. Res.* 1996; 45 (suppl. 1): 35-36.
90. Seaton A., Cherie B., Turnbull J. Rubber glove asthma. *Br. Med. J.* 1988; 296: 531-532.
91. Siegal J.F. Latex allergy and anaphylaxis. *J. Anesthesiol. Clin.* 1993; 31 (1): 141-145.
92. Slater J.E. Rubber anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1126-1130.
93. Slater J.E. Latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 139-149.
94. Slater J.E., Mostello L.A., Shaer C., Honsinger R.W. Type I hypersensitivity to rubber. *Ann. Allergy* 1990; 65: 411-414.
95. Slater J.E., Mostello L.A., Shaer C. Rubber specific IgE in children with spina bifida. *J. Urol. (Baltimore)* 1991; 146: 578-579.
96. Swanson M.C., Bubak M.E., Hunt L.W., Reed C.E. Occupational respiratory allergic disease from latex. [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 227.
97. Tarlo S.M. Natural rubber latex allergy and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (1): 27-31.
98. Tarlo S.M., Wong L., Roos J., Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 626-631.
99. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatit.* 1987; 17: 270-275.
100. Turjanmaa K., Alenius H., Makinen-Kiljunen S. et al. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602.
101. Turjanmaa K., Reunala T., Rasanen L. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatit.* 1989; 19: 241-247.

102. *Turjanmaa K., Reunala T., Alenius H. et al.* Allergens in latex surgical gloves and glove powder. *Lancet* 1990; 336: 1588.
103. *Venables K.M.* Epidemiology and the prevention of occupational asthma (Editorial). *Br. J. Industr. Med.* 1987; 44: 73–75.
104. *Van der Meeren H.L.M., Van Erp P.E.L.* Life-threatening contact urticaria from glove powder. *Contact Dermatit.* 1986; 14: 323–324.
105. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Evrard G. et al.* Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 54–60.
106. *Vandenplas O.* Occupational asthma caused by natural rubber latex. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1957–1965.
107. *Warpinski J.P., Folger J.F., Cohen M., Bush R.K.* Allergic reactions to latex: a risk factor for unsuspected anaphylaxis. *Allergy Proc.* 1991; 12: 95–102.
108. *Wechsler M.E.* Exhaled nitric oxide in patients with asthma. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2043–2047.
109. *Woods J.A., Lambert S.* Natural rubber latex allergy: spectrum, diagnostics approach and therapy. *J. Emerg. Med.* 1997; 15 (1): 71–85.
110. *Yassin M.S., Lierl M.B., Fisher T.J. et al.* Latex allergy in hospital employees. *Ann. Allergy* 1994; 72: 245–249.
111. *Yunginger J.W., Jones R.T., Fransway A.F. et al.* Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 836–842.
112. *Zenarola P.* Rubber latex allergy: Unusual complication during surgery. *Contact Dermatit.* 1989; 21: 197–198.

Поступила 08.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 618.3–06:616.248–085/234

Н.А.Распопина, И.О.Шугинин, С.А.Витушко, Н.В.Бирюкова, А.А.Ефанов

БЕНАКОРТ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии,
кафедра пульмонологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова

По утверждению ряда авторов, патология органов дыхания относится к наиболее неблагоприятным сопутствующим заболеваниям при беременности и приводит к большому количеству осложнений как в период беременности, так и в родах [3–5,11,14]. Долгое время медикаментозная терапия, применяемая для контроля этих заболеваний, была столь агрессивная, что женщинам, страдающим хроническими заболеваниями органов дыхания, в том числе и бронхиальной астмой (БА) тяжелого течения, рекомендовали прерывание беременности [2,5]. Развитие науки и фармацевтической промышленности привело к появлению целого ряда лекарственных средств, которые оказывают минимальное системное действие и позволяют эффективно контролировать течение БА [1,3,6,9].

Бенакорт (будесонид) — современный ингаляционный глюкокортикостероидный препарат (фирма "Пульмомед", Россия). В отличие от беклометазона, рекомендуемого для базисной терапии БА при беременности, бенакорт наряду с высокой противовоспалительной активностью (сродство к глюкокортикостероидным рецепторам 9,4) имеет низкую системную биодоступность (1,0). Ингалятор не содержит фреона и может использоваться с малой кратностью — 2 раза в сутки [1,6,10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности применения бенакорта при лечении БА в период беременности.

Нами обследовано 25 женщин в возрасте от 22 до 34 лет (средний возраст $25 \pm 2,7$ года), которым потребовалась медикаментозная противовоспалитель-

ная терапия БА во время беременности. Из них 8 больных страдали БА персистирующего легкого течения и 17 — средней степени тяжести БА. Три женщины получали бенакорт в дозе 200–400 мкг/сут постоянно в связи с наличием симптомов БА еще до наступления беременности, 7 препарат впервые был назначен с 8–12-й недели беременности в связи выраженностью приступов удушья и необходимостью проведения базисной терапии и 15 пациенткам — с 14–25-й недели беременности — во время ухудшения течения или обострения БА. Эффективность проводимой терапии оценивали по данным функции внешнего дыхания (ФВД) (Пульмонент-2, Сенсор-Теком, Украина) каждые 2–4 нед по параметрам ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ, МОС_{25–75} и кривой мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью ежедневной пикфлоуметрии (*Mini-Wright, "Clement Clarke"*). Учитывались суточная потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия и динамика клинической картины БА. Безопасность терапии контролировали оценкой состояния фетоплацентарного комплекса, включавшего ультразвуковое исследование плода (*Acuson 128 XP10, США*) с доплерометрией кровотока в маточных артериях, грудном отделе аорты плода, средне-мозговой артерии плода; оценку сердечной деятельности плода по данным фетального кардиомонитора *Team Care "Oxford"*; определение уровня гормонов (кортизола, плацентарного лактогена, эстриола) и альфа-фетопротеина с помощью стандартных радиоиммунологических методом на гамма-счетчике *1275-Minigamm LKB* (Швеция). Исследования про-

водились до назначения бенакорта, через 2 нед лечения высокими дозами препарата, а также при переходе на поддерживающую базисную терапию при полном контролируемом течении БА. Доза назначаемого препарата определялась тяжестью состояния пациентки, и в период выраженных симптомов астмы была от 600 до 1200 мкг/сут. При достижении полного контроля за симптомами БА доза бенакорта снижалась до 200–400 мкг/сут.

Контрольную группу составили 42 беременные с БА, которые по тем или иным причинам, несмотря на наличие регулярных симптомов БА, не проводили какой-либо противовоспалительной базисной терапии. Из них 27 имели БА персистирующего легкого течения и 15 — средней степени тяжести. Женщины были в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $23 \pm 3,8$ года).

Основанием для назначения базисной противовоспалительной терапии бенакортом у наших пациенток было появление малопродуктивного кашля, регулярных приступов удушья, преимущественно экспираторной одышки при физической нагрузке, увеличение количества ежедневного потребления β -агонистов короткого действия, у части больных наблюдались ночные приступы удушья. При пикфлоуметрическом мониторинге ПСВ у всех пациенток отмечалась высокая гиперреактивность бронхов, которая характеризовалась значимой разницей между величинами ПСВ в течение суток. Доза бенакорта зависела от степени тяжести основного заболевания. При легкой степени БА препарат назначали в дозе 600–800 мкг/сут, а при средней степени тяжести — 1000–1200 мкг/сут. При этом все больные для купирования приступов бронхообструкции применяли сальбутамол — аэрозоль для ингаляций. Пациенткам со средней степенью тяжести БА в первые 7–10 дней назначали пролонгированные бронходилататоры (выбор зависел от состояния желудочно-кишечного тракта, переносимости

того или иного препарата, ритма и частоты сердечных сокращений). Всем больным проводили исследование ФВД до начала лечения бенакортом, через 2 нед и при достижении контролируемого течения БА.

Как видно из табл.1, на фоне противовоспалительной терапии у больных практически нормализовались показатели ФВД, снизилась гиперреактивность бронхов, улучшилась бронхиальная проходимость. Начиная с 10–14-го дня терапии бенакортом у всех пациенток снизилась потребность в β -агонистах короткого действия, прекратились приступы ночной астмы, повысилась толерантность к физической активности. После отмены пролонгированных бронходилататоров (как правило, через 10–14 дней) постепенно была снижена доза бенакорта до поддерживающей (200–400 мкг/сут).

Однако у 5 женщин после достижения полного контроля за течением заболевания в сроке 30–34 нед беременности вновь было отмечено усиление симптомов БА. У 2 из них это было связано с самостоятельной быстрой отменой всех противоастматических средств, у 2 — с развитием инфекции верхних дыхательных путей. Установить причину обострения заболевания у 1 больной не удалось, возможно, это связано с неадекватно низкой дозой базисной терапии БА и наличием постоянного контакта с триггерными факторами бронхообструкции. Эти данные позволяют утверждать, что ингаляционный бенакорт является эффективным средством лечения БА при беременности.

Бенакорт (будесонид) не является новым противовоспалительным препаратом, опыт применения будесонида при беременности существует, однако в литературе недостаточно данных о влиянии этого препарата на развитие плода и течение беременности [2,9,12,14], в связи с чем нами проведен ряд исследований, позволяющих оценить влияние бенакорта на течение беременности, развитие плода, состояние фетоплацентарного комплекса, уровень кортизола, целесообразность и безопасность применения препарата при беременности в качестве базисной противовоспалительной терапии БА. Причин для возникновения различных осложнений в период беременности много и не всегда они связаны с наличием сопутствующих хронических заболеваний [5,12,13]. К патологии беременности, наиболее часто встречающейся при заболеваниях органов дыхания, относятся угроза прерывания беременности в разные сроки, гестозы, развитие внутриутробного страдания плода (гипотрофия, синдром задержки развития, гипоксия и асфиксия во время рождения) [4,11,12]. Высока частота оперативного родоразрешения [4,5,13]. В табл.2 представлены осложнения, которые были выявлены у наших пациенток контрольной и основной групп.

Как видно из табл.2, у беременных, страдающих БА, большое количество различных осложнений. Однако при сравнении этих показателей у беременных контрольной группы (нелеченая БА) и пациенток основной группы видно, что лечение БА во время беремен-

Таблица 1

Показатели ФВД у беременных ($M \pm m$)

Показатели ФВД	До назначения бенакорта	На фоне терапии бенакортом
ЖЕЛ	75,01 $\pm$ 3,62	98,97 $\pm$ 5,13*
ФЖЕЛ	73,99 $\pm$ 7,45	100,4 $\pm$ 9,86*
ОФВ ₁	64,13 $\pm$ 6,48	90,36 $\pm$ 8,87*
ИТ	83,99 $\pm$ 5,64	89,63 $\pm$ 4,86
МОС ₂₅	57,1 $\pm$ 8,22	82,1 $\pm$ 9,43*
МОС ₅₀	48,71 $\pm$ 10,37	66,44 $\pm$ 14,5
МОС ₇₅	44,99 $\pm$ 12,26	58,99 $\pm$ 16,01
ПСВ	70,91 $\pm$ 5,44	90,49 $\pm$ 7,37*

Примечание. Данные в таблице даны в процентном отношении к должным величинам, * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Осложнения течения беременности у больных бронхиальной астмой

Осложнения беременности	Частота осложнений беременности	
	БА без базисной терапии (n=42)	БА с бенакортон (n=25)
Угроза прерывания:		
I триместр	11 (26,2%)	6 (24,0%)
II триместр	10 (23,8%)	4 (16,0%)
III триместр	1 (2,4%)	—
Гестозы	16 (38,1%)	5 (20%)
Оперативное родоразрешение	9(21,4%)	3 (12,0%)

ности даже с использованием глюкокортикостероидов снижает частоту осложнений. Такие же данные получены и при неоднократных исследованиях, проведенных пока преимущественно за рубежом [7,8,11,12,14].

При динамическом наблюдении за состоянием плода по данным ультразвукового обследования с доплерометрией кровотока в маточных артериях, грудном отделе аорты плода, среднемозговой артерии плода и по данным фетального кардиомонитора какого-либо негативного влияния проводимая терапия БА не оказала. В среднем у 18,8% беременных обеих групп выявлено нарушение фетоплацентарного кровотока. Коррекция этих состояний проводилась по принятым в акушерской практике методикам. Прием ингаляционного бенакорта у наших пациенток не оказал какого-либо существенного влияния на проводимую терапию и не усугубил, имеющиеся изменения.

У 56,4% больных контрольной и 51,3% основной групп до начала базисной терапии БА отмечено от-

клонение от нормы показателей уровня гормонов сывороточного кортизола, плацентарного лактогена, эстриола, альфа-фетопротеина, что свидетельствовало о нарушении состояния фетоплацентарного комплекса и о страдании плода. Утверждать, что эти нарушения связаны только с неконтролируемым течением БА, с нашей точки зрения, несправедливо. Однако серьезное соматическое заболевание внесло свой вклад, что видно из результатов, полученных нами при исследованиях, проведенных после купирования обострения заболевания, и достижения контролируемого течения БА (табл.3).

Если частота нарушений уровня гормонов и специфического белка беременности (альфа-фетопротеин) до начала терапии БА в обеих группах была практически одинакова, то по мере купирования обострения БА, восстановления бронхиальной проходимости и исчезновения приступов удушья количество нарушений достоверно уменьшается, что свидетельствует о нормализации фетоплацентарной системы. Во время неконтролируемого течения БА у большинства женщин выявлен высокий уровень кортизола, и подобная тенденция сохраняется у пациенток контрольной группы на протяжении всей беременности. У больных, получающих базисную терапию бенакортон и при достижении контроля за течением БА, уровень кортизола нормализовался. У 2 пациенток этой группы в последние недели беременности уровень кортизола оказался низким: у одной это совпало с обострением БА, неоднократным введением преднизолона парентерально, другая пациентка в связи с наличием антифосфолипидного синдрома, длительно на протяжении почти всей беременности, принимала небольшие дозы метилпреднизолона.

Все наблюдаемые нами пациентки родили живых доношенных детей. Двум беременным проведена операция кесарева сечения по акушерским показаниям, не связанным с БА. Каких-либо пороков развития у новорожденных не было. Средний вес родившихся детей составил 3224 ± 54 г, рост — $49,5 \pm 9$ см. Ха-

Таблица 3

Показатели уровня гормонов и альфа-фетопротеина у беременных с бронхиальной астмой

Показатели	Контрольная группа (n=42)	Больные БА до лечения (n=25)	Больные БА на фоне лечения (n=25)
Общее количество нарушений уровня гормонов ФПК	24 (57,1%)	13 (52,0%)	11 (44,0%)
Плацентарный лактоген	16 (38,1%)	8 (32%)	6 (24%)
Эстриол	19 (45,2%)	12 (48,0%)	10 (40,0%)
Кортизол	26 (61,9%)	9 (36,0%) (повышение)	2 (8%) (снижен)
Альфа-фето-протеин	22 (52,4%)	13 (52,0%)	12 (48,0%)

Таблица 4

Показатели перинатальной заболеваемости у беременных с бронхиальной астмой

Вид заболеваемости	БА без лечения (n=42)	На фоне лечения БА (n=25)
Перинатальная заболеваемость	18 (42,9%)	10 (40,0%)
Нарушение мозгового кровообращения	2 (4,8%)	1 (4,0%)
Гипоксия	8 (19%)	2 (8,0%)
Гипотрофия	3 (7,1%)	2 (8,0%)
Внутриутробная инфекция	4 (9,5%)	2 (8,0%)

рактеристика перинатальной заболеваемости у обследованных больных представлена в табл.4.

Главной причиной развития патологии у беременных, страдающих БА, по-видимому, является гипоксемия, которая развивается при выраженном и стойком бронхообструктивном синдроме. Наша работа, как и многие исследования, направленные на определение степени риска медикаментозного лечения БА при беременности, показывает, что даже при агрессивной, но позволяющей контролировать течение БА и не допускающей развития гипоксемии терапии количество осложнений во время беременности и в родах значительно ниже чем в тех случаях, когда эта терапия не проводится [3,9,14].

Заключение

Медикаментозная базисная терапия персистирующей БА в период беременности обязательна. Это позволяет снизить риск развития осложнений у матери и плода в различные периоды гестации. При выборе базисной терапии необходимо отдавать предпочтение ингаляционным формам введения препаратов, что снижает риск развития побочных проявлений. Бенакорт (будесонид) является эффективным и безопасным средством для контроля за симптомами БА во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Ингаляционные глюкокортикостероиды при обструктивных болезнях легких. Consilium Medicum 2001; 3 (3): 121–127.

2. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. Приказ МЗ РФ №302 п. VIII, прил. 2 от 28.12.1993.
3. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А., Шугинин И.О. Бронхиальная астма при беременности. Врач 2001; 11: 12–15.
4. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. 1999; 1: 46–48.
5. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина; 1999; Т.2.
6. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность. Рос. мед. журн. 2001; 5: 182–185.
7. Cousins L., Calanzarite V.A. Fetal oxygenation, acid-base balance, and assessment of well-being in the pregnancy complicated by asthma or anaphylaxis. In: Schatz M., Zeiger R.S., Claman H.N., eds. Asthma and immunologic diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker Inc.; 1998. 27.
8. Demisse K., Breckenridge M.B., Rhoads G.G. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1091–1095.
9. Dombrowski M.P. Pharmacologic therapy of asthma during pregnancy. Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 1997; 24 (3): 74.
10. Greenberger P.A., Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. Ann. Intern. Med. 1983; 98: 478–480.
11. Jana N., Vasishla K., Saha S.C., Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. J. Obstet Gynaecol. 1995; 3: 227.
12. Mabie W.C., Barton J.R., Wasserstrum N., Sibal B. M. Clinical observations on asthma in pregnancy. J. Matern. Fetal Med. 1992; 1: 45–50.
13. Minerbir Codish I., Fraser D., Avnun L. et al. Influence of asthma in pregnancy on labor and the newborn. Respiration 1998; 65: 130–135.
14. Perlow J.H., Montgomery D., Morgan M.A. et al. Severity of asthma and perinatal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 167: 963–967.

Поступила 02.04.02

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24–002–085.217

В.Е.Ноников, О.В.Макарова, А.А.Бурова, В.Е.Маликов

РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента России

Течение и исход пневмоний во многом определяются выбором антибактериального средства для исходной терапии. Для того чтобы антибактериальная терапия была эффективной и рациональной, идеальным является назначение антимикробного препарата, наиболее активного в отношении установленного возбудителя.

Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся достоверно расшифровать этиологию, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры или определение антител в парных сыворотках). Поэтому почти всегда выбор антибиотика 1-го ряда осу-

ществляется эмпирически. Врач принимает решение, основываясь на знании аллергологического анамнеза, эпидемиологической и клинической ситуации, спектра действия антибиотика.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных пневмоний являются пневмококки, стрептококки, гемофильные палочки. С 70-х годов объективной реальностью стало возрастание эпидемиологической значимости таких ранее малоизвестных агентов, как легионелла, микоплазма, хламидия, пневмоцисты, различные микобактерии и грибы [1–3, 5]. Серьезной проблемой является возрастающая приобретенная резистентность к антибиотикам многих микроорганизмов. У молодых лиц пневмонии чаще вызываются моноинфекцией, а у лиц старше 60 лет — ассоциациями возбудителей, 3/4 которых представлены сочетанием грамположительной и грамотрицательной флоры. Частота микоплазменных и хламидийных пневмоний значительно варьирует (4–20%) в зависимости от эпидемиологической ситуации. Этим инфекциям более подвержены молодые люди.

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто вызваны пневмококками, грамотрицательными микроорганизмами (гемофильные палочки, моракселла), а также микоплазмой и хламидиями.

При выборе антибактериальных средств следует учитывать региональные особенности приобретенной резистентности к антибиотикам, которая во многом обусловлена традициями антибактериальной терапии, доступностью препаратов и шаблонностью их применения. При внебольничных пневмониях обычно назначается монотерапия β -лактамами антибиотиками или макролидами. Ранее при лечении бронхолегочных инфекций широко применяли офлоксацин и цiproфлоксацин, обладавшие невысокой активностью в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков и стрептококков, что снижало их эффективность при лечении внебольничных бронхолегочных инфекций.

В последние годы значительный интерес проявляется к фторхинолонам последних генераций, к которым относятся разрешенные к применению в России левофлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин. Эти фторхинолоны, получившие название респираторных, в отличие от фторхинолонов предшествующих генераций эффективно подавляют грамположительные микроорганизмы. Левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин [5,7] высоко активны в отношении грамположительных микроорганизмов: стрептококков, пневмококков, стафилококков, листерий, коринебактерий и в меньшей степени способны подавлять энтерококки. Антибактериальные препараты этой группы обладают также высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий: гемофильных палочек, моракселлы, ацинетобактера, энтеробактера, цитробактера, гонококка. Несколько ниже эффективность этих препаратов в отношении синей и кишечной палочек и клебсиеллы.

Респираторные фторхинолоны высоко активны в отношении внутриклеточных микроорганизмов — легионелл, микоплазм, хламидий. Они также подавляют микобактерии туберкулеза и некоторые анаэробы.

Современные программы антибактериальной терапии определили их место в первом ряду средств, применяемых при лечении внебольничных пневмоний. Левофлоксацин и моксифлоксацин рекомендуются [5] для амбулаторного и стационарного лечения внебольничных пневмоний. Имеется позитивный опыт применения этих фторхинолонов и при лечении внутрибольничных пневмоний, развившихся в первые дни пребывания в стационаре.

Фторхинолоны новых генераций [4,5] хорошо всасываются и обладают высокой биодоступностью (левофлоксацин до 99%, моксифлоксацин до 92%). При этом создаются высокие концентрации препаратов в слизистой оболочке бронхов, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, превышающие концентрации в сыворотке крови, что немаловажно для лечения бронхолегочных инфекций.

Левофлоксацин и моксифлоксацин обычно хорошо переносятся. Им в меньшей степени, чем другим фторхинолонам [4,5], свойственны гепато- и фототоксичность, удлинение QT-интервала. По данным J.Bartlett [5], лечение спарфлоксацином чаще сопровождается побочными эффектами и этот препарат врачи отменяют в 2 раза чаще, чем левофлоксацин и моксифлоксацин. Наиболее частыми (7–12%) побочными эффектами фторхинолонов новой генерации являются проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диспепсия).

Рассматриваемые лекарственные средства не должны назначаться лицам с указаниями на аллергию к любым хинолонам, больным эпилепсией, беременным, кормящим матерям и детям. Существенно, что особенности фармакокинетики препаратов позволяют их применять 1 раз в сутки.

Левофлоксацин зарегистрирован в России в парентеральной и пероральной формах, что позволяет его использовать в двух режимах терапии. При лечении внебольничных пневмоний (как амбулаторно, так и в условиях стационара) легкого и средней тяжести течения левофлоксацин назначают перорально по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 (в среднем 10) дней. В условиях стационара, при лечении пневмоний тяжелого течения используется режим ступенчатой терапии. В таких случаях левофлоксацин назначают внутривенно капельно по 500 мг каждые 24 ч. Препарат применяется внутривенно в течение 1–3 дней, а затем продолжается пероральная терапия левофлоксацином по 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 7–14 дней.

Моксифлоксацин применяется по 400 мг 1 раз в сутки. Эффективные сроки терапии: 10 дней при лечении внебольничных пневмоний, 7 дней при остром синусите, 5 дней при обострении хронического бронхита. В настоящее время проводятся клинические

исследования лекарственной формы моксифлоксацина для внутривенного введения, что дает возможность использовать этот препарат при лечении пневмоний тяжелого течения в режиме ступенчатой терапии.

Применение антибактериальных химиопрепаратов в режиме ступенчатой терапии позволяет обеспечить эффективную терапию, которая экономически более рентабельна по сравнению с парентеральным применением антибиотиков.

Спарфлоксацин назначается в дозе 300 мг/сут при лечении инфекций легкого течения и по 600 мг/сут при лечении пневмоний средней тяжести. Общая продолжительность терапии 10–14 дней.

Сравнительные данные о лечении обострений хронического бронхита респираторными фторхинолонами, полученные в 42 центрах США [6], показали, что эффективность препаратов равноценна. Эффективность 7-дневного курса левофлоксацина составила 94%, а 5-дневная терапия моксифлоксацином обеспечила эффект у 93% больных.

Опубликованы данные [8] о применении моксифлоксацина при лечении внебольничных пневмоний и обострений хронического бронхита у 16 007 больных. Эффективность терапии составила 96,3%, а частота побочных эффектов — 2,3%. При лечении 2188 больных внебольничными пневмониями моксифлоксацин применялся [9] по 400 мг каждые 24 ч на протяжении 10 сут. Излечение констатировано у 93,4% пациентов. Побочными эффектами обычно (2,7%) были желудочно-кишечные нарушения и кожная сыпь.

Представляет интерес результат [10] многоцентрового исследования (48 центров в 20 странах) по оценке эффективности лечения 411 внебольничных (предположительно пневмококковых) пневмоний легкого и средней тяжести течения моксифлоксацином по 400 мг каждые 24 ч в сравнении с пероральной терапией амоксициллином по 1,0 г каждые 8 ч. Группы сравнения были практически равноценны и клинические результаты лечения не различались — терапия была эффективной у 87,8% больных в каждой их сравниваемых групп. Можно отметить, что эрадикация пневмококка при использовании моксифлоксацина составила 89,6%, а в группе, получавшей высо-

кие дозы амоксициллина, она была 84,8%. Таким образом, клинически и лабораторно доказано, что применение моксифлоксацина не менее эффективно, чем использование традиционных для лечения пневмококковой инфекции β-лактамов антибиотиков в высоких дозах.

В Центральной клинической больнице проведено исследование по изучению эффективности и переносимости моксифлоксацина (авелокс, "Байер", Германия) при лечении внебольничных пневмоний. Микробиологическая часть работы заключалась в определении чувствительности (метод наложения дисков) к антибиотикам микрофлоры, выделенной из мокроты больных пневмонией при поступлении в стационар. В отношении моксифлоксацина зоны подавления роста культуры оценивались следующим образом: ≤14 мм — флора резистентна, 15–17 мм — чувствительность промежуточная, ≥18 мм — флора чувствительна к препарату. В отношении сравниваемой панели антибиотиков использовался стандартный метод оценки. Результаты приведены в табл.1.

Хорошо видно, что штаммы пневмококков лучше всего подавлялись цефотаксимом и моксифлоксацином. Этим препаратам несколько уступал доксициклин. Ципрофлоксацин и эритромицин были активны в отношении половины культур пневмококка, а ампициллин обеспечивал подавление лишь трети культур этого частого возбудителя. Другие стрептококки, выделяемые из мокроты, так же часто, как и пневмококки, надежно подавлялись (100%) моксифлоксацином. Менее эффективным в отношении этой флоры оказался цефотаксим. Доксициклин, ампициллин, эритромицин и ципрофлоксацин были малоэффективны в отношении стрептококков. Ограниченное (17) количество штаммов гемофильных палочек с наибольшей частотой подавлялось доксициклином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином и цефотаксимом. Эритромицин и ампициллин не подавляли большинство штаммов гемофильных палочек.

Таким образом, микроорганизмы, наиболее часто выделяемые из мокроты больных пневмонией, чаще всего чувствительны к цефотаксиму и моксифлоксацину, причем последний отличается высокой активностью по отношению к стрептококкам.

Таблица 1

Чувствительность микроорганизмов, выделенных из мокроты, к некоторым антибиотикам

Микроорганизм	Число штаммов	Чувствительны к антибиотикам					
		ампи	клаф	докс	эрит	ципр	мокс
Пневмококк	49	16 (33)	48 (98)	42 (86)	28 (57)	22 (45)	47 (96)
Стрептококк	48	19 (40)	38 (79)	25 (52)	18 (38)	17 (35)	48 (100)
Гемофильная палочка	17	3	15	17	1	16	16

Примечание. Ампи — ампициллин, клаф — цефотаксим, докс — доксициклин, эрит — эритромицин, ципр — ципрофлоксацин, мокс — моксифлоксацин, в скобках — процент.

В отделении пульмонологии Центральной клинической больницы моксифлоксацин применялся при лечении 30 больных внебольничными пневмониями (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст 39 лет). Во всех случаях диагноз пневмонии подтвержден рентгенологически. Пациенты поступили в стационар в среднем на 5-й день болезни, что обусловлено безуспешной антибактериальной терапией на догоспитальном этапе у 13 из 30 наблюдавшихся. Амбулаторная терапия была неэффективной при использовании макролидов у 6, аминопенициллинов у 3, цефалоспоринов у 2 больных. Безрезультатным было и амбулаторное применение гентамицина и бисептола (по одному пациенту).

При поступлении в отделение состояние больных оценено как тяжелое у 1, средней тяжести у 8, удовлетворительное у 21 больного. Температура тела была лихорадочной у 8, субфебрильной у 16, нормальной у 6 поступивших в отделение. Кашель сопровождался отделением мокроты у 23 больных, а у 7 сохранялся непродуктивным весь период болезни. Лейкоцитарная формула при поступлении у большинства больных характеризовалась лейкоцитозом (максимально 18,4) и нейтрофилезом.

В отделении пульмонологии проводилось лечение моксифлоксацином (авелокс, "Байер", Германия) перорально по 400 мг каждые 24 ч. Применялись также муколитики, а у половины больных — бронхорасширяющие средства. Температура тела нормализовалась в среднем на 3-й день лечения. Применение моксифлоксацина продолжалось 9,8 дня. Позитивная динамика клинических данных представлена в табл.2. На 3–5-й день после завершения терапии моксифлоксацином у части больных сохранялся кашель с отделением мокроты и выслушивались сухие хрипы. Эти симптомы наблюдались у больных, у которых пневмония развилась на фоне хронического бронхита. Рентгенологическое разрешение пневмонии отмечено у всех 30 больных на 14-й день пребывания в стационаре. Таким образом, выздоровление

констатировано у 30 наблюдавшихся. Необходимо отметить, что у 3 больных сохранялся продуктивный кашель, что было обусловлено наличием у этих пациентов многолетнего хронического бронхита.

Бактериологическая оценка эффективности проводимой терапии свидетельствовала об эрадикации возбудителя у 17 больных, персистенция флоры отмечена у 2, появление новой флоры в мокроте без признаков клинического ухудшения зафиксировано у 1 пациента. Бактериологическая оценка была невозможна у 10 больных, из которых у 7 на протяжении болезни кашель был непродуктивным, а у 3 при бактериологическом исследовании мокроты роста микрофлоры не получено. Отсутствие микрофлоры в мокроте, вероятно, является следствием антибактериальной терапии на догоспитальном этапе.

Переносимость моксифлоксацина была хорошей у 27 из 30 пациентов, а у 3 — удовлетворительной (с незначительными побочными эффектами). Из побочных эффектов у двух пациентов отмечались диарея и боли в животе.

Широкий спектр антибактериальной активности, высокая биодоступность, особенности фармакокинетики и распределения в органах дыхания, хорошая переносимость фторхинолонов новых генераций допускает возможность перорального назначения моксифлоксацина по 400 мг каждые 24 ч для лечения внебольничных пневмоний легкого и средней тяжести течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е. Атипичные пневмонии. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (6): 32–37.
2. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 923–929.
3. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 569–573.
4. Яковлев С.В., Мохов О.И. Моксифлоксацин — препарат нового поколения фторхинолонов для лечения инфекций дыхательных путей. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 2 (4): 104–109.
5. Bartlett J. Pocket book of infectious disease therapy. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.
6. Hautamak D., Bruya T., Kurishi A. et al. Short-course (5-day) moxifloxacin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Today's Ther. Trends 2001; 19 (2): 117–136.
7. Krasemann C., Meyer J., Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. Clin. Infect. Dis. 2001; 32 (suppl. 1): 551–561.
8. Landen H., Moller M., Tillotson G. et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. J. Intern. Med. Res. 2001; 29 (2): 51–60.
9. Landen H., Bauer T. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia. Clin. Drug Invest. 2001; 21 (12): 801–811.
10. Petipretz P., Arvis P., Marel M. et al. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild to moderate, community-acquired. Suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001; 119: 185–195.

Поступила 09.04.02

Таблица 2

Клинические данные при лечении моксифлоксацином 30 больных внебольничной пневмонией

Клинические проявления	Частота симптомов	
	до лечения	3–5-й день после лечения
Озноб	10	Нет
Плевральная боль	12	2
Одышка	12	1
Кашель	30	12
Отделение мокроты	23	3
Локальные влажные хрипы	30	5
Сухие диффузные хрипы	16	4

Я.В.Марченков

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Рост роли индустриальных факторов наряду с табакокурением и загрязнением окружающей среды выводит заболевания органов дыхания на одно из ведущих мест среди хронических болезней человека по заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов.

Статистика последних лет показывает, что 25% больных, которые ежегодно обращаются к врачам, имеют патологию дыхательных путей (острый ринит, ларинготрахеит, фарингит); около 1% пациентов переносят пневмонию. Показатели смертности также неутешительны: уровень летальности больных с тяжелыми пневмониями превышает 10%.

Все это создает предпосылки для более глубокого понимания роли патологии дыхательных путей в структуре заболеваемости человека и делает актуальным более тщательное и целенаправленное обследование пациентов с этой группой заболеваний.

Одним из наиболее важных моментов при обследовании пациента, у которого предполагается бронхолегочная патология, является сбор анамнеза заболевания и правильная оценка его жалоб.

В этой связи нельзя не отметить, что наиболее частой жалобой пациентов является кашель, а правильность и глубина понимания этого симптома — залог корректного диагноза и эффективного лечения.

Кашель относится к наиболее часто встречающимся симптомам сердечно-легочных нарушений. В физиологическом плане это защитный рефлекс, который направлен на удаление из дыхательных путей избыточного секрета, пыли или дыма. Он представляет собой быстрый сильный выдох, в результате которого трахеобронхиальная трубка очищается от слизи и инородных тел.

Несмотря на то что кашель часто ассоциируется у пациентов с патологией бронхолегочной системы, он может встречаться при целом ряде заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения.

В частности, кашель встречается при патологии ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, метаболических расстройствах, а также при диффузных заболеваниях соединительной ткани и при приеме ряда лекарств.

Для более глубокого понимания роли кашля следует детально остановиться на анатомии и физиологии кашлевого рефлекса.

Дуга кашлевого рефлекса состоит из 5 компонентов: 1) кашлевые рецепторы, 2) афферентные нервы,

3) кашлевой центр, 4) эфферентные нервы, 5) дыхательные мышцы.

Кашлевые рецепторы расположены между клетками эпителия преимущественно в задней стенке глотки, гортани, трахеи, области карины (зоны разделения крупных и долевых бронхов, бронхиальных шпор).

Выделяют 2 типа кашлевых рецепторов: ирритантные рецепторы (расположены проксимально и возбуждаются под действием экзогенных раздражителей — механических, химических, термических; С-волокна (расположены дистально и возбуждаются под влиянием эндогенных раздражителей — медиаторы воспаления).

Афферентные нервы — это чувствительные окончания *n.vagus*, *n.trigeminus*, *n.glossopharyngeus*, *n.phrenicus*.

Кашлевой центр расположен в продолговатом мозге *Medulla oblongata*. *Pons*.

Эфферентные нервы: *n.vagus*, *n.phrenicus*, *n.intercostalis*, *n.lumbalis*, *n.trigeminus*, *n.facialis*, *n.hypoglossus*.

Дыхательные мышцы: диафрагма, интеркостальные мышцы, мышцы живота, мышцы гортани, трахеи, бронхов, вспомогательные дыхательные мышцы.

После описания кашлевого рефлекса необходимо рассмотреть физиологический механизм кашля.

Выделяют 3 фазы кашлевого рефлекса [4]: инспираторная фаза, компрессионная фаза, экспираторная фаза.

Как следует из вышесказанного, кашель начинается с появления раздражителя, вслед за которым развивается глубокий вдох. Затем закрывается голосовая щель, расслабляется диафрагма, а скелетная мускулатура сокращается, создавая тем самым высокое положительное внутригрудное давление, которому противостоит закрытая голосовая щель.

Положительное внутригрудное давление приводит к сужению трахеи за счет прогибания внутрь ее наиболее податливой части — задней мембраны.

При открытии голосовой щели значительная разность давления в дыхательных путях и атмосферного давления приводит к созданию потока воздуха, скорость которого близка к скорости звука.

Возникающие при этом на внутренней поверхности трахеи силы способствуют удалению слизи и инородных тел.

В этой связи необходимо отметить, что кашель может возникать при воспалительном, механическом, химическом, термическом раздражении кашлевых рецепторов рефлексогенных зон.

Большое количество заболеваний, сопровождающихся кашлем, делает актуальным проведение дифференциальной диагностики.

На протяжении многих лет шли дебаты, что брать за основу при дифференцировании разных вариантов кашля. Обсуждалась роль продуктивности кашля, время появления, связь с приемом пищи и т.д.

Важно, что для четкого дифференцирования разных вариантов кашля необходима корректная оценка этого симптома.

Для оценки кашля существуют субъективные и объективные методы.

Субъективные методы

Среди субъективных методов наиболее распространены визуальная аналоговая шкала (ВАШ), балльная оценка кашля (БОК) и ведение кашлевого дневника пациента. Наиболее простым методом является ВАШ, когда пациент субъективно определяет выраженность кашля и отмечает соответствующим значением на шкале.

В случае кашлевого дневника пациент фиксирует кашлевые толчки в дневнике.

В современных условиях наибольшее распространение получили 2 шкалы БОК — 4- и 6-балльная. Каждому баллу соответствует описание кашля по частоте и интенсивности. Пациент сам определяет балл наиболее близкий его состоянию за определенный период времени [1]. В последних исследованиях было показано, что наибольшую корреляционную связь с объективными показателями имеет 6-балльная шкала, а наименьшую — ВАШ [7].

Объективные методы

Методы объективной оценки кашля получили развитие по мере внедрения новых технологий. Первые попытки регистрации кашля были магнитофонная запись кашлевых звуков в палате пациента и регистрация кимографом колебаний особым образом сконструированной кровати, приходящей в движение от кашлевых толчков с последующей механической расшифровкой. В дальнейшем стали использовать компактные магнитофоны, позволяющие пациенту передвигаться за пределами палаты и компьютерную расшифровку записи, однако эти методы имели большие неточности в силу ошибочного восприятия сходных акустических явлений в качестве кашля. Существенный прогресс достигнут в конце 80-х годов прошлого века, когда одновременно с магнитофонной записью кашлевых звуков стали регистрировать электромиографическую активность диафрагмы и других мышц, участвующих в кашлевом акте [13]. Кроме того, стали использовать адаптированный Холтеровский монитор. Данное нововведение и применение высокочастотных звуковых фильтров позволило до минимума снизить ошибку в регистрации

кашлевых толчков, а суточное мониторирование давало развернутую картину кашля.

В отечественных работах, выполненных на базе Воронежской медицинской академии, метод мониторинга кашля получил название туссографии и был применен для выявления особенностей кашля при различных патологических состояниях [2,3]. Было показано, что кашель при хроническом бронхите, раке легкого и трахеобронхиальной дискинезии имеет различия по интенсивности, частоте и "залповости" кашлевых толчков.

Другой важной характеристикой, которая используется для оценки кашля, является величина кашлевого порога.

Кашлевой порог отражает возбудимость кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева и в ряде случаев имеет индивидуальные различия по возрасту и полу, а также может меняться у одного и того же человека в различные фазы течения болезни [9,10,20].

Чувствительность кашлевых рецепторов определяется путем ингаляции провоцирующих кашель агентов, чаще всего в качестве провокатора используют экстракт жгучего перца — капсаицин, а также лимонную кислоту или гипотонический раствор хлорида натрия. Известно, что лимонная кислота раздражает быстроадаптирующиеся ирритантные рецепторы, локализованные в верхних дыхательных путях и гортани, и поэтому отражает гиперчувствительность кашлевых рецепторов этих зон (острые вирусные заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) [8]. Капсаицин воздействует на С-волокна, которые расположены в более дистальных отделах дыхательных путей, и его применение показано в диагностике таких заболеваний, как хронический бронхит и бронхиальная астма. Техника провокационного кашлевого теста подобна таковой при исследовании гиперреактивности бронхов. Пациент ингалирует возрастающие концентрации индуктора кашля через небулайзер с дозатором. Кашлевой порог рассчитывается по минимальной дозе, способной вызвать 2 или 5 кашлевых толчков.

Необходимо отметить, что для получения достоверных результатов важно, чтобы в течение всего исследования работа проводилась одним и тем же исследователем, использовался один и тот же небулайзер как средство доставки, а также один и тот же дозиметр.

В норме кашлевой порог для вызывания 2 кашлевых толчков составляет 10 мкМ, а 5 кашлевых толчков — 30 мкМ капсаицина. Снижение кашлевого порога ниже 10 мкМ наблюдается при респираторных вирусных инфекциях, воспалительных заболеваниях дыхательных путей (хронический бронхит, бронхиальная астма), приеме ингибиторов АПФ и большинстве других состояний, вызывающих хронический кашель, за исключением воспалительных заболеваний носоглотки.

Доказана высокая корреляция между уровнем воспаления в бронхиальном дереве и возрастанием чувствительности кашлевых рецепторов [16]. В частности, в ряде работ было показано, что имеется четкая

связь между обострением бронхиальной астмы и чувствительностью кашлевых рецепторов [11,18,19]; кашлевой порог значительно снижен в острый период заболевания [6,14,15].

На основании результатов провокационного кашлевого теста с капсаицином появляется возможность оценки различий кашлевого порога при ряде заболеваний, сопровождающихся симптомом кашля, что очень важно в дифференциальной диагностике нозологических форм [8].

В частности, в исследованиях было показано, что пациенты, страдающие ХОБЛ и бронхиальной астмой, имеют схожую чувствительность к капсаицину, но демонстрируют большую чувствительность по сравнению со здоровыми добровольцами [11].

Необходимо отметить, что кашлевой порог служит диагностическим маркером воспаления дыхательных путей и используется для контроля эффективности терапии [16].

В частности, порог понижается при простудных заболеваниях, когда кашель возникает от незначительных причин.

При повышении кашлевого порога, что может быть у ослабленных больных, а также при алкогольной интоксикации, кашлевые толчки не возникают при той стимуляции, которая ранее индуцировала кашель.

В ряде центров проведены исследования зависимости ответной реакции на капсаицин от пола пациентов. Было доказано, что женщины имеют более низкий кашлевой порог по сравнению с мужчинами [9,12].

Это может быть объяснено большей чувствительностью рецепторного аппарата в женской популяции больных.

Исследования, касающиеся интерстициальных заболеваний легких, также показали зависимость данной патологии от кашлевого рефлекса.

Кашлевой рефлекс, исследуемый с использованием капсаицина, значительно повышен у больных, страдающих криптогенным фиброзирующим альвеолитом.

В клинике для постановки точного диагноза необходимо ответить на ряд вопросов, которые являются ключевыми в оценке симптома кашля.

В частности, важно определить является кашель острым или хроническим. Принято считать, что если продолжительность кашля менее 3 нед — он расценивается как острый, в то время как продолжительность более 3 нед соответствует хроническому кашлю.

Острый кашель чаще является симптомом банальной простуды [5], хронический кашель часто связан с несколькими сопутствующими заболеваниями [21].

Ряд авторов указывают, что в группе некурящих пациентов всех возрастов в 93,6% случаев причиной хронического кашля являются 3 заболевания [17]: синдром постназального затека (*postnasal drip syndrome*), бронхиальная астма, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Однако этими заболеваниями далеко не ограничивается тот перечень нозологических форм, который должны помнить клиницисты при оценке кашля.

В этой связи необходимо отметить роль таких болезней, как хронический бронхит, бронхоэктазы, рак легкого, кашель на фоне приема ингибиторов АПФ, психогенный кашель, кашель при ряде интерстициальных заболеваний легких, а также при сердечной недостаточности.

Как уже упоминалось выше, это далеко не полный перечень заболеваний, при которых может быть симптомом кашля, однако это те из них, которые встречаются в повседневной практике клинициста особенно часто, что придает им соответствующую значимость.

Итак, в практической медицине существует множество методов оценки симптома кашля, которые могут быть основой в проведении дифференциального диагноза, однако какой из вышеприведенных методов наиболее уместен в данной ситуации, решает врач-клиницист в зависимости от собственного опыта и состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В. Методологические подходы к диагностике и терапии хронического кашля: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
2. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прицепов Ю.Д. и др. Клиническая оценка эффективности кашля у больных с неспецифическими заболеваниями легких на основе туссографии и времени экспекторации. Пульмонология 1992; 2: 49–51.
3. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прицепов Ю.Д. и др. Туссограф-устройство для мониторингирования кашлевых толчков. Мед. техника 1992; 5:28–31.
4. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Рязань; 2000. 5–9.
5. Braman S.S., Corrao W.M. Cough: differential diagnosis and treatment. Clin. Chest Med. 1987; 6: 177–188.
6. Carrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N. Engl. J. Med. 1979; 300: 633–637.
7. Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed and child-completed diary cards vs an objective method. Eur. Respir. J. 1998; 11:462–466.
8. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. Ibid. 1992; 5: 296–300.
9. Fujimura M., Kasahara K., Kamio Y. et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. Eur. Respir. J. 1996; 9: 1624–1626.
10. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y. et al. Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. Thorax 1990; 45: 633–634.
11. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y., Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. Eur. Respir. J. 1992; 5: 291–295.
12. Fuller R.W. Pharmacology of inhaled capsaicin in humans. Respir. Med. 1991; 85: 31–34.
13. Hsu J.Y., Stone R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. Ibid. 1994; 7: 1246–1253.
14. Johnson D., Osborn L.M. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. J. Asthma 1991; 28: 85–90.
15. O'Connell E.J., Rojas A.R., Sachs M.I. Cough-type asthma: a review. Ann. Allergy 1991; 66: 279–282.
16. O'Connell F., Thomas V.E., Pride N.B. et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 374–380.
17. Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E. et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999; 116: 279–284.

18. Rees P.J., Barms M.J. Nedocromil sodium and citric acid-induced cough in normal and in asthmatic and bronchitic patients. *Thorax* 1991; 46: 761.
19. Stone R.A., Barnes P.J. Patients with cough are sensitized to low chloride solution and capsaicin compared with normal volunteers and patients with asthma. *Respir. Med.* 1991; 86: 78.
20. Stone R., Barnes P.J., Fuller R.W. Contrasting effects of prostaglandin E₂ and F_{2alpha} on the sensitivity of the human cough reflex. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73: 649–653.
21. Stone R. Chronic cough: mechanisms and management. *Respir. Med.* 1993; 87: 249–251.

Поступила 16.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–053.9–085.234

*А.Л.Верткин, Л.С.Намазова, И.С.Элькис, Ф.А.Вилковыский, В.Л.Бараташвили,
М.А.Верткин, Е.В.Кривцова, Н.В.Ваганова, С.В.Устинова,
А.В.Мкртычян, Т.Т.Торихоева*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней
Московского государственного медико-стоматологического университета;
станция скорой и неотложной медицинской помощи, Москва;
Национальное научно-практическое общество скорой
и неотложной медицинской помощи

Бронхиальная астма (БА) в пожилом и старческом возрасте является серьезной проблемой современной пульмонологии, поскольку в популяции людей 60 лет и старше отмечается ее высокая распространенность [4,9,18]. Так, по данным *С.Я.Батагова и соавт.* [1], среди больных БА доля пациентов пожилого и старческого возраста составляет 43,8%.

Как правило, первой медицинской инстанцией, куда обращаются больные с приступом БА, является скорая медицинская помощь (СМП). По данным станций СМП за последние 3 года число вызовов по поводу приступов БА в России имеет тенденцию к росту. Так, в Москве с 1998 по 2000 г. количество вызовов увеличилось с 50 519 до 55 906, в Брянске — с 3068 до 3185, в Нальчике — с 2279 до 2608, в Пятигорске — с 768 до 812 по данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи. Следует отметить, что 2/3 вызовов СМП по поводу БА приходится на лиц пожилого и старческого возраста [5]. С учетом изменения демографической ситуации и перераспределения возрастной структуры населения за счет увеличения количества людей старше 60 лет в ближайшем 10-летию этот показатель будет прогрессивно увеличиваться [7,8,18].

Известно, что с возрастом уменьшается чувствительность β_2 -рецепторов бронхов [2,3], что требует большей концентрации бронхолитика для купирования приступа БА. Это достигается с помощью небулайзерной терапии [11,14,15]. Ее эффективность, безопасность и экономичность общеизвестны [6,10,12,16]. Малоизученным остаются вопросы методики использования небулайзерной терапии и оценка ее эф-

фективности у больных БА пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе. Это и предопределило цель этой работы.

Для решения поставленных в исследовании задач с 1.03.2000 г. на 23 подстанциях скорой и неотложной медицинской помощи (СиНМП) Москвы был начат проект по внедрению небулайзерной терапии на СМП, который включал следующие этапы: подготовка, выпуск и распространение методических рекомендаций для врачей ССиНМП Москвы "Догоспитальная помощь больным бронхиальной астмой"; оснащение бригад ССиНМП небулайзерами, пикфлоуметрами и лекарственными формами бронхолитиков, предназначенными для ингаляций через небулайзер; обучение врачей ССиНМП современным алгоритмам оказания помощи больным с приступом БА и технике небулайзерной терапии, знакомство с протоколом исследования, методикой работы с пикфлоуметрами; мониторинг эффективности внедрения проекта путем непосредственного общения с персоналом бригад ССиНМП и анализа специально разработанных для этой цели карт, заполняемых врачом бригады СМП на вызове; разработка и анализ анкет-опросников, заполняемых ретроспективно по телефону в течение 48 ч после вызова бригады СМП; оказание постоянной методической помощи бригадам ССиНМП по внедрению небулайзерной терапии; координация работы по внедрению проекта с организаторами здравоохранения, главными специалистами, заведующими подстанциями и компаниями, представляющими различные модели небулайзеров и лекарственные препараты.

Исследование проведено у 2843 больных старше 60 лет, обратившихся по поводу обострений БА на СМП. Среди них было 1830 (64,4%) женщин и 1013 (35,6%) мужчин. Средний возраст составил $71,5 \pm 1,8$ года. При распределении больных БА по возрастным группам была использована классификация ВОЗ. К пожилым относились пациенты от 60 до 74 лет — 1912 (67,3%) больных, в том числе 676 (35,4%) мужчин и 1236 (64,6%) женщин; к старческому возрасту — от 75 до 89 лет (941; 32,7%), в том числе 337 (35,8%) мужчин и 594 (63,1%) женщины.

Диагноз БА на догоспитальном этапе ставился на основании жалоб, анамнеза заболевания и клинического обследования.

Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии (табл.1). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания, сопутствующей патологии и проводимой амбулаторной терапии. 1-ю группу составили 1352 пациента, получавших традиционное лечение: 2,4% раствор эуфиллина в дозе 10,0 — 20,0 мл внутривенно (в/в) — 1316 больных, преднизолон в дозе 60 —

90 мг в/в — 760, их сочетание — 724 человека. Кроме того, 139 (10,3%) пациентов в этой группе получали дополнительную терапию: антигистаминные препараты (димедрол 1% — 1,0 мл внутримышечно (в/м), супрастин — 2,0 мл в/м) — 36 (2,7%) человек, 62 (4,6%) больным вводили сердечные гликозиды (коргликон — 0,06% — 1,0 мл в/в, строфантин 0,05% — 0,5 мл в/в), 13 (0,9%) — спазмолитики (но-шпа — 2,0 мл в/м и др.).

Небулайзерная терапия беродуалом и сальбутамолом проводилась 1491 пациенту старше 60 лет, составившим 2-ю группу.

Среди них у 818 пациентов применялся комбинированный препарат беродуал ("Берингер Ингельхайм", Германия) во флаконах по 20 мл, содержащий селективный β_2 -агонист короткого действия фенотерол и М-холинолитик ипратропиума бромид в дозе от 1 до 6 мл [(преимущественно — 1 мл (453 человека) и 2 мл (207 человек)]. 673 пациента получали селективный агонист β_2 -адренорецепторов — сальбутамола, из них вентолин ("ГлаксоВелком", Великобритания) в небулах по 2,5 мг 635 человек и

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой

Показатели	Традиционная терапия (1-я группа)						Небулайзерная терапия (2-я группа)					
	всего (n=1352)		60-74 года (n=908)		старше 75 лет (n=444)		всего (n=1491)		60-74 года (n=1004)		старше 75 лет (n=487)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	531	39,3	344	37,9	187	42,1	482	32,3	332	33,1	150	30,8
Женщины	821	60,7	564	62,1	257	57,9	1009	67,7	672	66,9	337	69,2
Сопутствующие заболевания:												
хронический бронхит	1146	84,7	805	88,7	341	76,8	1344	90,1	914	91,0	430	88,3
АГ	813	60,1	575	63,3	238	53,6	1107	74,2	767	76,4	340	69,8
ИБС	513	42,4	382	42,1	191	43,0	911	61,1	643	64,0	268	55,0
сахарный диабет	55	4,0	23	2,5	32	7,2	133	8,9	92	9,2	41	8,4
Степень тяжести обострения БА:												
1	772	57,2	527	58,0	245	55,2	646	43,3	430	42,8	216	44,4
2	452	33,4	293	32,3	159	35,8	612	41,1	419	41,7	193	39,6
3	127	9,3	87	9,6	40	9,0	230	15,4	152	15,2	78	16,0
4	1	0,07	1	0,1	—	—	3	0,2	3	0,3	—	—
Амбулаторная терапия:												
β_2 -агонисты	1012	74,8	674	74,2	338	76,1	1120	75,1	740	73,7	380	78,0
метилксантины	486	35,9	336	37,0	150	33,8	572	38,4	396	39,4	176	36,1
ГКС	316	23,4	205	22,6	111	25,0	440	29,5	312	31,1	128	26,3
холинолитики	10	0,7	8	0,9	—	—	49	3,3	37	3,7	11	2,3

сальгим в дозе 2,5 мг 38 больных. Причем у 1382 человек использовали монотерапию β_2 -агонистами с помощью небулайзера. У 109 (7,3%) из 1491 пациента применялась комбинация с глюкокортикостероидами (ГКС).

Тяжесть состояния и эффективность терапии оценивалась с учетом клинических данных и показателей пиковой объемной скорости выдоха (ПОСВ).

Клиническую эффективность оценивали в баллах на основании анализа специально разработанных клинических карт, заполняемых врачом на вызове, которые содержали следующую информацию: ФИО, возраст, рост, адрес, телефон больного, диагноз, сопутствующие заболевания, причина ухудшения, предшествующая терапия, лечение по СМП, тяжесть состояния до и после лечения (речь, одышка, хрипы, ЧД, АД, ЧСС, ПСВ) и результат вызова (улучшение состояния больного, госпитализация, побочные действия, оценка лечения врачом и пациентом). Свободная речь, одышка при нагрузке и умеренные в небольшом количестве сухие хрипы соответствовали 1 баллу; речь фразами, одышка при разговоре, громкие сухие хрипы на выдохе — 2 баллам; речь словами, одышка в покое, сухие хрипы на вдохе и выдохе — 3 баллам; отсутствие речи, тяжелая степень одышки и отсутствие хрипов — 4 баллам.

У госпитализированных больных отдельно анализировали сопроводительные листы, использовали информацию, полученную при анкетировании больных по телефону в течение 48 ч после вызова.

По данным ретроспективного анкетирования, проведенного по телефону у 432 пациентов, дополнительно было уточнено, что среди пациентов 1-й группы наследственность по БА была отягощена у 84 (19,4%) больных, курили 63 (14,6%) человека, профессиональные вредности были у 67 (15,5%) пациентов; аллергическими заболеваниями (поллиноз, дерматиты) страдали 82 (18,9%) человека, аллергия на домашнюю пыль, животных, пыльцу, пищевые продукты, лекарства отмечалась у 237 (54,9%) больных.

Продолжительность БА до 5 лет отмечали 66 (15,2%) человек, от 5 до 10 лет — 143 (33,1%), 11–15 лет — 149 (34,5%), 16–20 лет — 25 (5,8%), более 20 лет БА страдали 49 (11,3%) пациентов. 94 (21,8%) больных отмечали при этом положительную динамику заболевания, 246 (56,9%) — отрицательную, остальные затруднялись ответить. 338 (78,2%) больных состояли на учете по БА; 354 (82%) пациента лекарства получали бесплатно, 29 (6,7%) — покупали, 49 (11,3%) больных получали бесплатно и покупали.

Частота обострений за год в среднем составила $20 \pm 1,3$ случая ($p < 0,001$). Из опрошенных пациентов 272 (62,9%) вызывали СМП от 1 до 5 раз в год, 76 (17,6%) — от 6 до 10 раз, 67 (15,5%) — 11–20 раз и 17 (4%) человек — более 20 раз в год. Частота госпитализаций за год в среднем составила: 1 раз — 182 (42,1%) человека; 2 раза — 80 (18,5%); 3 раза — 37

(8,6%); более 3 раз — 43 (10%) человека. Не госпитализировались за последние 3 года 90 (20,8%) пациентов.

По данным анкетирования небулайзерная терапия впервые проводилась 294 (68,1%) пациентам, изначально недоверие к ней испытывали 62 (14,4%) больных.

Во время наблюдения за больными регистрировали ЧД, ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, функциональные показатели (ПСВ). Эффективной считалась терапия при уменьшении одышки, ЧСС, АД, возбуждения, количества сухих хрипов в легких, нормализации речи, увеличении ПСВ на 60 л/мин ($>15\%$).

Для проведения небулайзерной терапии на 7 подстанциях СиНМП применяли сальбутамол с помощью 18 небулайзеров "Pari boi" ("PARI GmbH, Германия) и 10 небулайзеров "Бореал" ("FLAEM NUOVA", Италия). На других 16 использовали бередуал с помощью 23 небулайзеров "Pari boi", 11 — "Бореал", 21 — "Omron CX" ("OMRON", Япония), 3 — "Этон" ("ЭТОН", Россия), 4 — "ИНГпорт" ("Изо-мед", Россия). Общее количество небулайзеров на всех подстанциях составило 90. Их технические характеристики отвечают международным требованиям, предъявляемым к небулайзерам. Стерилизация загубников и масок для небулайзеров осуществлялась паровой обработкой в автоклаве "Гетенге" (Швеция) при температуре 120°C и 1,1 атм в течение 20 мин (ОСТ 12-2102-85). Помимо небулайзеров подстанции были оснащены стандартными портативными пикфлоуметрами (90 штук) Mini-Wright Peak Flow meter фирмы "Clement Clark International Ltd." (Великобритания) для определения ПОСВ. Все пикфлоуметры соответствовали критериям точности Европейского респираторного общества и Американского торакального общества и позволяли измерять ПОСВ в диапазоне 60–800 л/мин. Исследования выполняли на дому у больных с обострением БА во время вызова бригады СМП. ПОСВ определяли при выполнении обследуемым маневра форсированного выдоха (не менее 3 раз — выбиралось лучшее значение из 3 попыток). Определяли ПОСВ до назначения небулайзерной терапии (ПСВ_{исх}) и через 20 мин после проведения лечения (ПСВ₂₀). Полученные результаты сравнивали с должными или наилучшими для каждого индивидуума (ПСВ должн, %).

Показаниями для госпитализации являлись тяжелое обострение астмы, отсутствие ответа на бронходилатационную терапию, высокий риск смерти от БА, угроза остановки дыхания, неблагоприятные бытовые условия.

При проведении фармакоэкономического анализа мы учитывали цены на лекарственные препараты в декабре 2000 г. по данным информационного бюллетеня "Медицина" №51 (277) (информационное агентство "Мобиле"). 1 ампула (10 мл) 2,4% эуфиллина стоила 2 руб. 47 коп., 1 ампула преднизолона (30 мг)

— 17 руб. 40 коп., 1 небула вентолина (2,5 мг) — 11 руб. 15 коп., 1 флакон беродуала (20 мл) — 102 руб.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере ПК IBM PC/AT (программа *Microsoft Excel*) методами вариационной статистики.

На фоне традиционного лечения (1-я группа) приступ удушья был купирован у 1202 (89%) больных (табл.2), из них в возрасте 60–74 лет — у 813 (89,5%) больных, старше 75 лет — у 392 (88,3%). У 150 (11,1%) пациентов лечение было неэффективным.

Самая низкая эффективность отмечалась при тяжелом приступе — у 100 человек из 127 (78,7%), в том числе у 71 из 87 (82,1%) больных в возрасте 60–74 лет и у 29 из 40 (72,1%) пациентов старше 75 лет ($p<0,001$); при среднетяжелом — у 86,2, 87,7 и 83,2% и при легком — у 92,4, 91,8 и 93,8% соответственно.

У пациентов 1-й группы в случае хорошего эффекта (89%) нормализовалась речь ($1,78\pm0,03$ до и $1,09\pm0,02$ после лечения; $p<0,001$), уменьшилась одышка (соответственно $24,7\pm0,3$ и $20,0\pm0,2$ в 1 мин; $p<0,001$), количество хрипов над легкими. Уровень САД снизился с $151,4\pm1,5$ до $141,4\pm1,1$ мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАД — с $87,8\pm0,6$ до $83,5\pm0,5$ мм рт.ст. ($p<0,001$) соответственно. ЧСС снизилась в 1,04 раза — с $87\pm0,8$ до $82,4\pm0,4$ в 1 мин ($p<0,001$).

ПОСВ, измеряемая до и после лечения, достоверно увеличилась ($p<0,001$) с $134,4\pm9,2$ до $217,7\pm11,5\%$ (в среднем на 62,0%), в том числе у больных пожилого возраста на 61%, старческого — на 64,2%.

У пациентов с сопутствующим хроническим бронхитом эффективность традиционной терапии составила 89,3%; при артериальной гипертонии — 88,7%; при ИБС — 88,8%, при сахарном диабете — 89,1%.

В 1-й группе было госпитализировано 197 (14,6%) человек, в том числе 137 (15,1%) в возрасте 60–74 лет; 60 (13,5%) — старше 75 лет.

В этой группе бригаду СМП повторно вызывали 45 (3,2%) пациентов, в том числе 24 (2,6%) в возрасте 60–74 лет, 21 (4,7%) старше 75 лет.

При проведении традиционной терапии побочные эффекты отмечались у 581 (43%) пациента, из них 342 (37,6%) в возрасте 60–74 лет и 239 (52,8%) старше 75 лет, в виде тахикардии — у 138 (10,2%) больных, аритмии — у 131 (9,7%), тремора рук — у 207 (15,3%), головокружения — у 105 (7,8%).

Таким образом, при относительно высокой эффективности традиционной терапии (88,9%) в 52,7% случаев потребовалось одновременное парентеральное введение двух препаратов, а в 10,4% — трех и более, в 43% случаев были зарегистрированы побочные эффекты, количество госпитализаций достигло 14,6%, а в 3,2% случаев пациенты вызывали СМП повторно. При сравнении результатов лечения в зависимости от возраста в худшем положении были лица старше 75 лет. У них почти в 2 раза чаще наблюдались побочные действия и повторные вызовы СМП.

В результате небулайзерной терапии (2-я группа) приступ был купирован у 1390 (63,0%) пациентов, в том числе у 940 (63,0%) человек от 60 до 74 лет, у 450 (30,2%) старше 75 лет.

При легком приступе эффективность небулайзерной терапии составила 94,7%, при среднетяжелом — 92,5% и при тяжелом — 91,7%. У 101 (6,8%) пациента 2-й группы лечение была неэффективным (табл.3).

В клинической картине у большинства пациентов 2-й группы (93,2%) в результате проводимой небулайзерной терапии нормализовалась речь ($1,98\pm0,03$ балла до лечения и $1,1\pm0,02$ после лечения; $p<0,001$); уменьшились одышка, количество сухих хрипов над легкими. Уровень САД снизился с $144,9\pm1,1$ до $134,4\pm0,8$ мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАД — с $86,3\pm0,7$ до $81,7\pm0,6$ мм рт.ст. ($p<0,001$) соответственно. После небулайзерной терапии ЧДД уменьшилась в 1,3 раза (с $25,6\pm0,3$ до $19,7\pm0,2$ в 1 мин;

Таблица 2

Эффективность лечение (в %) обострения бронхиальной астмы на догоспитальном этапе

Степень тяжести обострения	Традиционная терапия			Небулайзерная терапия		
	всего больных (n=1352) (1)	60–74 лет (n=908) (2)	старше 75 лет (n=444) (3)	всего больных (n=1491) (4)	60–74 лет (n=1004) (5)	старше 75 лет (n=487) (6)
Легкая (I)	92,4*	91,8	93,8*	94,7	94,7	94,9
Среднетяжелая (II)	86,2**	87,7	83,2	92,5#	93,3##	90,7##
Тяжелая (III)	78,7***	82,1***	72,1***	91,7#	92,5##	90,6##
Итого с эффектом	88,9	89,5	88,3	93,2	93,6	92,4
Итого без эффекта	11,1	10,5	11,7	6,8	6,4	7,6

Примечание. * — $p<0,05$ достоверность различий между I и II; ** — $p<0,05$ достоверность различий между II и III; *** — $p<0,05$ достоверность различий между I и III; # — $p<0,01$ достоверность различий между 1 и 4; ## — $p<0,05$ достоверность различий между 2 и 5, 3 и 6.

Таблица 3

**Эффективность небулайзерной терапии (в %)
вентолином в зависимости от дозы**

Доза	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
2,5 мг однократно (n=523) (I)	95,1	93,7	94,2
5 мг и более (n=112) (II)	95,3*	97,8*	96,0*

* $p < 0,05$ — достоверность различий между I и II.

$p < 0,001$), ЧСС снизилась в 1,1 раза с $90,6 \pm 0,8$ до $82,5 \pm 0,6$ в 1 мин ($p < 0,001$).

ПОСВ, измеряемая до и после ингаляции, достоверно увеличилась с $126,0 \pm 5,6$ до $221,6 \pm 7,7\%$ (в среднем на 75,9%, $p < 0,001$), в том числе у больных в возрасте 60–74 лет на 75,9%, старше 75 лет — на 75,8%.

У пациентов с сопутствующим хроническим бронхитом эффективность небулайзерной терапии составила 93,8%, при артериальной гипертензии — 93,5%, при ИБС — 93,5%, при сахарном диабете — 92%.

Во 2-й группе госпитализировано 196 (13,5%) человек, в том числе 138 (13,7%) в возрасте от 60 до 74 лет, 58 (11,9%) старше 75 лет.

В течение 3 ч после лечения только 27 (1,8%) больных 2-й группы вызвали бригаду СМП повторно, в том числе 15 (1,5%) в возрасте 60–74 лет, 12 (2,4%) — старше 75 лет.

При применении небулайзерной терапии побочные эффекты отмечены у 55 (3,7%) больных, из них 48 (4,8%) в возрасте 60–74 лет, 7 (1,5%) — старше 75 лет, в виде тахикардии (1,2%), аритмии (0,5%), тремора рук (0,7%), головокружения (0,7%), сухого кашля, першения в горле (0,5%). Это были пациенты, получившие от 4 до 25 ингаляций β_2 -агонистов через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) и пероральные формы метилксантинов в течение 1–4 ч до приезда СМП. У 81,3% из них было сочетание БА с сердечно-сосудистой патологией (ИСБ, АГ).

Для выявления оптимальной дозы для купирования приступа БА разной степени тяжести у 635 больных пожилого и старческого возраста анализировалась разная доза вентолина: 2,5 мг однократно — у 523 больных, 5 мг и более — у 112 больных (табл.3).

В связи с высокой эффективностью при всех степенях тяжести обострения БА дозы 2,5 мг (95,1, 93,7, 94,2% соответственно) ее можно считать достаточной в пожилом и старческом возрасте. При среднетяжелом приступе она может вводиться повторно. Только при тяжелом приступе исходная доза может быть увеличена до 5 мг.

У 818 больных 2-й группы анализировалась разная доза беродуала: 1 мл однократно получили 454 больных, 1,5 мл — 34 человека, 2 мл — 207, 2,5 мл — 92 человека (табл.4).

Таким образом, при легкой степени тяжести приступа БА достаточно эффективной является доза 1,5 мл однократно, при среднетяжелой и тяжелой — 2,5 мл.

По результатам анкетирования положительную оценку небулайзерной терапии дали 81,7% опрошенных. Одышка исчезла у 80 (18,5%) больных, значительно уменьшилась у 234 (54,2%), уменьшилась незначительно у 67 (15,5%), не уменьшилась у 51 (11,8%) пациента; улучшилось отхождение мокроты в 75,7% случаев.

С момента возникновения приступа до приезда СМП 411 (95,1%) больных применяли самостоятельно ингаляционные β_2 -агонисты с помощью ДАИ от 4 до 25 раз. Хороший, но короткий эффект от ингалятора отмечали 64,5% пациентов; слабый и короткий — 31,4%; 4,1% отмечали его неэффективность. Эффект от небулайзерной терапии по сравнению с дозированным ингалятором оценили как более быстрый 45,5%, более эффективный 60,6%, более длительный 39,2% больных.

Большинству (88,9%) пациентов для купирования приступа потребовалось от 10 до 20 мин и только 11,1% больных — более 20 мин.

Таким образом, небулайзерная терапия характеризовалась высокой эффективностью (93,2%) и переносимостью (3,7% побочных действий) у больных БА как в пожилом, так и в старческом возрасте. Количество госпитализаций составило 13,1%, повторных вызовов — 1,8%.

Фармакоэкономический анализ медикаментозной терапии БА на догоспитальном этапе подтвердил экономическую целесообразность применения небулайзерной терапии для купирования обострения БА у лиц пожилого и старческого возраста. Расходы на одного больного при традиционном лечении составили 22,1 руб., при небулайзерной терапии — 13,7 руб. (табл.5).

Таким образом, небулайзерная терапия беродуалом и вентолином оказалась высокоэффективной и

Таблица 4

**Эффективность небулайзерной терапии (в %)
беродуалом в зависимости от дозы**

Доза	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
1 мл (n=454) (I)	94,4	89,8**	88,1**
1,5 мл (n=34) (II)	100*	91,7***	90,9***
2 мл (n=207) (III)	94,5	92,3#	89,7#
2,5 мл (n=92) (IV)	88,9	97,6	95,6

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями I и II, ** — $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями I и IV, *** — $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями II и IV, # — $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями III и IV.

Таблица 5

Фармакоэкономический анализ применения небулайзерной и традиционной терапии бронхиальной астмы на догоспитальном этапе

	Традиционная терапия (n=1352)				Небулайзерная терапия (n=1491)			
	эуфиллин 2,4% — 10,0	преднизолон 30 мг — 1,0	коргликон 0,06% — 1,0	димедрол 1% — 1,0 (супрастин, тавегил)	но-шпа 40 мг — 2 мл (папаверин)	вентолин — небулы	беродуал — раствор для ингаляций	преднизолон 30 мг — 1,0
Упаковка	10 амп.	3 амп.	10 амп.	10 амп.	25 амп.	20	1 флакон 20 мл	3 амп.
Цена упаковки, руб.	24,70	52,20	20,70	7,30	50,00	223,0	102,00	52,20
Средняя доза	1 амп.	2 амп.	1 амп.	1 амп.	1 амп.	1,2	1,68 мл	2 амп.
Всего использовано	1316 амп.	1520 амп.	62 амп.	36 амп.	13 амп.	794	68,5 флакона	218 амп.
Стоимость, руб.	3250,52	26 448,00	128,34	26,30	26,00	8853,10	6989,60	3793,20
Общая стоимость лечения, руб.		29 879				19 635,90		
Стоимость на 1 человека, руб.		22,10				13,17		

хорошо переносимой у больных пожилого и старческого возраста. Причем у большинства больных — 1314 из 1491 (88,1%) — эффект наступал при однократном введении β_2 -агонистов в течение 20 мин. Только в 11,9% наблюдений потребовалось повторное введение растворов бронхолитиков.

Проведенный сравнительный анализ показал, что эффективность небулайзерной терапии в пожилом и старческом возрасте была выше традиционной (93,2 и 88,9% соответственно; $p < 0,001$). Полученные данные подтверждаются результатами ретроспективного анкетирования (в 81,7% случаев дана положительная оценка). Особенно значимо различие в эффективности небулайзерной и традиционной терапии при тяжелом (91,7 и 78,7% соответственно; $p < 0,001$) и среднетяжелом приступах (92,5 и 86,2% соответственно; $p < 0,001$).

При сравнении эффективности небулайзерной и традиционной терапии в зависимости от сопутствующей патологии результативность небулайзерной терапии оказалась достоверно выше при всех сопутствующих заболеваниях. Так, при хроническом бронхите эффективность небулайзерной и традиционной терапии составила 93,8 и 89,3%, при АГ — 93,5 и 88,7%, при ИБС — 93,5 и 88,8%, при сахарном диабете — 91 и 89,1% соответственно.

Полученная высокая эффективность небулайзерной терапии в пожилом и старческом возрасте связана с потерей чувствительности β_2 -адренорецепторов, появляющейся с возрастом, и необходимостью использования высоких концентраций препаратов.

После применения небулайзерной терапии статистически достоверно увеличивается ПОСВ ($p < 0,001$). С возрастом исходная ПОСВ уменьшается, что связано с уменьшением ЖЕЛ в связи с развитием эм-

физемы легких и потерей эластичности легочной ткани [13]. В группе, где применялась традиционная терапия, возрастание ПОСВ также статистически достоверно, однако ее увеличение ниже, чем при небулайзерной терапии ($p < 0,001$). Прирост ПОСВ при небулайзерной терапии был достоверно выше, чем при традиционном лечении (75,9 и 62% соответственно; $p < 0,001$).

Применение небулайзерной терапии по сравнению с традиционной дает меньше побочных эффектов (тремор рук, тахикардия, экстрасистолия) — 3,7 и 43% соответственно. Эта закономерность прослеживается с возрастом больных. Столь большое количество побочных проявлений при традиционной терапии, очевидно, связано с отрицательным действием на миокард эуфиллина, особенно после неадекватной предшествующей ингаляционной терапии β_2 -агонистами или на фоне постоянного применения метилксантинов, что повышает возможность развития различных нарушений ритма.

При традиционном лечении наблюдалось большее количество повторных вызовов СМП — 3,2 и 1,8% соответственно ($p < 0,05$) — и госпитализаций — 14,6 и 13,5% соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, небулайзерная терапия обострения БА у больных пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе обладает большими преимуществами по сравнению с традиционной за счет высокой эффективности и безопасности проводимого лечения, удобства, неинвазивности методики введения, возможности доставки больших доз лекарственных препаратов. Небулайзерная терапия позволяет уменьшить количество повторных вызовов и госпитализаций больных, что обеспечивает, помимо клинического, и фармакоэкономический эффект.

Выводы

1. Обострение БА является частой причиной обращения больных в скорую медицинскую помощь, и число этих обращений увеличивается ежегодно на 3–4%. Более 60% вызовов осуществляется к больным пожилого и старческого возраста.
2. Принятая на догоспитальном этапе традиционная терапия обострения БА у больных пожилого и старческого возраста, помимо необоснованной полипрагмазии у половины пациентов, вызывает побочные действия, способствует росту госпитализаций, повторных вызовов и экономически невыгодна.
3. Небулайзерная терапия в отличие от традиционной инвазивной является высокоэффективным, безопасным и экономически оправданным методом догоспитальной помощи больным БА пожилого и старческого возраста. Ее применение купирует обострения БА у 93,2% больных, уменьшает частоту побочных действий на 39,3%, сокращает количество госпитализаций и повторных вызовов на 1,5 и 1,4% соответственно. При этом расходы на 1 больного в 1,7 раза ниже, чем при традиционном лечении (13,17 и 22,1 руб. соответственно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Батагов С.Я., Немцов В.И., Качанова Т.Л. Атопическая бронхиальная астма и возраст больных. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Национальная конф. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, 1-я: Сборник трудов. М.; 1997. 675.
2. Батагов С.Я. Возрастные и другие особенности бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб; 1996. 207–212.

3. Батагов С.Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1999.
4. Бронхиальная астма. Глобальная инициатива. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
5. Верткин А.Л. Догоспитальная помощь больным бронхиальной астмой: Метод. рекомендации. М.; 2000.
6. Верткин А.Л., Элькис И.С., Кривцова Е.В. Небулайзерная терапия у больных бронхиальной астмой на догоспитальном этапе. Неотлож. тер. 2001; 1: 28–35.
7. Дворецкий Л.И. Проблемы геронтологии и гериатрии в современном обществе. Мед. помощь 1997; 1: 18–21.
8. Комаров Ф.И., Анисимов В.Н., Лихницкая И.И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы. Клин. геронтол. 1995; 4: 3–6.
9. Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм ХНЗЛ у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 57–62.
10. Лещенко И.В., Бушуев А.В., Науменко А.В. Клин. мед. 1997; 12: 55–56.
11. Лещенко И.В., Улыбин И.Б., Бушуев А.В. Клиническая эффективность небулайзерной терапии в условиях оказания скорой медицинской помощи больным с обострением бронхиальной астмы. Тер. арх. 2000; 8: 13–16.
12. Сидорова Л.Д., Герман Е.Ю., Логвиненко А.С., Короленко Л.П. Использование небулайзера как нового метода доставки лекарственных препаратов для купирования приступов удушья у больных бронхиальной астмой. Там же 1999; 3: 17–18.
13. Сницаренко В.Ю. Лечение бронхиальной обструкции при НЗЛ у лиц старше 60 лет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
14. Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Опыт применения ингаляций β_2 -симпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы. Пульмонология 1995; 4: 51–53.
15. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. М.; 2000.
16. Хмелькова Н.Г., Мелентьева Е.М. Применение небулайзера при лечении хронической обструктивной болезни легких. Тер. арх. 2000; 3: 50–55.

Поступила 23.04.02

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., 2002

УДК 616.24–002–085.33

А.И.Синопальников

ЛЕВОФЛОКСАЦИН В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства образования РФ

Основная идея современных рекомендаций по ведению взрослых больных с внебольничной пневмонией (ВБП) — оказание высокоэффективной высококачественной медицинской помощи наиболее экономичным путем. При этом следует принимать во внимание, что материальные ресурсы здравоохранения в основном расходуются на ведение больных ВБП в стационаре. Так, например, в США около 80% пациентов получают лечение в домашних условиях, однако в структуре

суммарных затрат (8,4 млрд долларов в год) на долю госпитализированных больных ВБП приходится 89,5%.

Отсюда, очевидно, что особую актуальность приобретают ответы на следующие вопросы: кого лечить в стационаре, как лечить в стационаре (имея в виду способ введения лекарственных средств) и чем следует лечить в стационаре.

Ответ на первый вопрос эксперты пытаются найти в результатах исследований, изучающих факторы

риска неблагоприятного исхода ВбП (в частности, исследование *PORT* [5]). Однако при этом следует принимать во внимание очевидные ограничения этой прогностической шкалы: не учитываются социальный и медицинский аспекты (возможность ухода в домашних условиях, обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний); изначально шкала *PORT* разрабатывалась для оценки прогноза, а не для решения вопроса о месте лечения; ввиду существующих различий в оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях далеко не всегда возможно определение "лабораторной составляющей" шкалы *PORT* на догоспитальном этапе (рН, остаточный азот мочевины, Na^+ , глюкоза, гематокрит, p_aO_2 артериальной крови). В этой связи обсуждается более широкий круг показаний к госпитализации [7]:

- возраст старше 65 лет,
- сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхоэктазия, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, сниженное питание, цереброваскулярные заболевания, состояние после спленэктомии),
- предшествующая госпитализация по поводу ВбП в течение последнего года,
- тахипноэ ($> 30/\text{мин}$),
- гипотензия ($\text{АД}_{\text{диаст}} < 60$ или $\text{АД}_{\text{систолическое}} < 90$ мм рт.ст.),
- тахикардия (> 125 в 1 мин),
- гипотермия ($< 35^\circ\text{C}$) или гипертермия ($> 40^\circ\text{C}$),
- лейкоциты периферической крови $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$ или $> 30 \cdot 10^9/\text{л}$ или нейтрофилы $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$,
- p_aO_2 артериальной крови < 60 мм рт.ст. или p_aCO_2 артериальной крови > 50 мм рт.ст.,
- мультилобарная инфильтрация, деструкция легочной ткани/абсцедирование, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации на 50% и более в течение ближайших 48 ч), плевральный выпот,
- сепсис, органная дисфункция, метаболический ацидоз, коагулопатия,
- $\text{pH} < 7,35$.

Ответ на второй вопрос, как лечить в стационаре, звучит более определенно: это ступенчатая терапия¹ (рис.1). Ступенчатая терапия характеризуется очевидными преимуществами, а именно, сокращением продолжительности госпитального периода лечения и переходом на лечение в домашних условиях, психологически более комфортных; минимизацией риска нозокомиальных инфекций; снижением затрат, связанных с меньшей стоимостью оральных антибиотиков; отказом от дополнительных расходов на вве-

дение лекарственного средства в парентеральной форме.

Очевидно, что ступенчатая антибактериальная терапия это не просто механическая замена парентерального лекарственного средства на оральное. Прежде всего, с учетом клинической целесообразности, должны быть определены соответствующие сроки этой замены. При этом основными условиями безопасного перехода на пероральную терапию являются тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой, требующее помещение в ОИТР, что исключает переход на прием антибиотика внутрь; нормальная гастроинтестинальная абсорбция, а переход на пероральный антибиотик должен осуществляться в сроки, когда удастся убедительно продемонстрировать адекватные клинический и лабораторный "ответы" на начатую парентеральную (как правило, внутривенную) терапию. Обычно к числу последних относят апирексию, уменьшение кашля и выраженности других респираторных симптомов, существенное снижение количества лейкоцитов периферической крови и т.д. Так, в частности, одними из популярных критериев перехода на пероральную антибактериальную терапию респираторных инфекций *J.A.Ramirez* [9] — считает следующие: а) уменьшение кашля, других респираторных симптомов; б) нормальную температуру тела при измерении ее с 8-часовым интервалом; в) тенденцию нормализации количества лейкоцитов периферической крови; г) отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции.

Отвечая на третий вопрос, чем следует лечить в стационаре, необходимо, очевидно, сформулировать перечень требований, предъявляемых к "идеальному" антибиотику для ступенчатой терапии ВбП.

1. Антибиотик активен в отношении всех потенциальных возбудителей ВбП, требующей госпитализации.

Степень тяжести заболевания



Рис.1. Принципиальная схема ступенчатой антибактериальной терапии.

¹ Ступенчатая терапия — 2-этапное применение антибиотиков с переходом с парентерального, как правило, на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки [1].

Активность левофлоксацина *in vitro* против потенциальных возбудителей ВБП [3]

Таблица

Возбудитель	МПК ₉₀ , мкг/мл*
Грамположительные микроорганизмы:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> **	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS) ***	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78
Грамотрицательные микроорганизмы:	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,06
Атипичные микроорганизмы:	
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>	0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03

Примечание. * — минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов; МПК-чувствительных к левофлоксацину штаммов $\leq 2,0$ мкг/мл (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США [NCCLS, 1997]); ** — независимо от чувствительности пневмококков к пенициллину и/или макролидам; *** — метициллиночувствительный *S.aureus*.

2. Антибиотик доступен в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь.
3. Оптимальный режим дозирования: прием антибиотика 1–2 раза в сутки.
4. Высокая биодоступность при приеме внутрь.
5. Приемлемый профиль безопасности.
6. Минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Всем этим требованиям наилучшим образом отвечают антипневмококковые или так называемые респираторные фторхинолоны (например, левофлоксацин). Во-первых, левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии, включая *Streptococcus pneumoniae* (независимо от их чувствительности к пенициллину и/или макролидам), атипичные возбудители и грамотрицательные бациллы (см. таблицу):

Во-вторых, левофлоксацин характеризуется привлекательными фармакокинетическими параметрами: практически абсолютная биодоступность при приеме внутрь $\geq 99\%$ (рис.2); достижение высоких и предсказуемых концентраций в слизистой бронхов, жидкости, эпителии выстилающем бронхи, альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных лейкоцитах, превосходящих концентрацию в сыворотке крови. В-третьих, левофлоксацин доступен в лекарственных формах для

внутривенного введения и приема внутрь, назначается 1 раз в сутки. И наконец, левофлоксацин имеет приемлемый профиль безопасности, сопоставимый с таковым препаратов сравнения. Так, левофлоксацин характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома Р-450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий), при приеме левофлоксацина не установлены удлинение корригированного интервала $Q-T$, клинически значимая гепатотоксичность. С момента регистрации левофлоксацина в США в 1997 г. (в Японии он применяется с 1993 г.) во всем мире накоплен огромный опыт успешного клинического применения данного антибиотика, охватывающий более 150 млн больных. Данное обстоятельство представляется особенно важным, поскольку индивидуальные проблемы отдельных фторхинолонов (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, клинафлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин) могли создать всему классу имидж "токсических антибиотиков".

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства близкой или превосходящей клинической и(или) микробиологической эффективности левофлоксацина в сравнении с другими антибиотиками в рамках ступенчатой терапии ВБП, полученные в ходе хорошо организованных контролируемых исследований. Так, в частности, клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии левофлоксацином, назначавшимся в том числе и в рамках ступенчатой терапии, оказалась достоверно выше традиционных схем лечения ВБП (цефтриаксон±цефуросим аксетил±эритромицин или доксициклин) при сопоставимой частоте нежелательных явлений (рис.3).

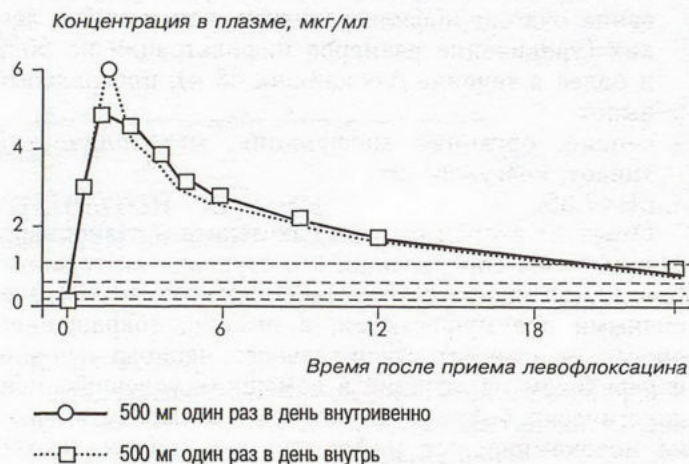


Рис.2. Динамика концентрации левофлоксацина в плазме при его внутривенном введении и приеме внутрь [6].

МПК₉₀ левофлоксацина, мкг/мл: *S.pneumoniae* —1,0, *E.coli* —0,12, *M.pneumoniae* —0,5, *M.catarrhalis* —0,06, *C.pneumoniae* —0,5, *H.influenzae* —0,03, *S.aureus* —0,25, *L.pneumophila* —0,03, *K.pneumoniae* —0,25.

Показательны и результаты недавно проведенного многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, ставившего своей целью изучить клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина и цефтриаксона в комбинации с эритромицином у больных внебольничной пневмонией с высоким риском неблагоприятного исхода [8]. Свидетельством исходно тяжелого состояния больных являлась соответствующая оценка по шкале *APACHE II*, составившая в группе больных, получавших левофлоксацин, $15,9 \pm 6,29$ балла, а в группе сравнения — $16,0 \pm 6,65$ балла.

Больным, получавшим левофлоксацин (132 человека), препарат первоначально вводился внутривенно в дозе 500 мг 1 раз в сутки (≥ 24 ч), а затем в пероральной лекарственной форме (500 мг 1 раз в сутки) в течение 7–14 дней. В группе сравнения 137 больным внутривенно или внутримышечно вводился цефтриаксон (1–2 г 1 раз в сутки) и внутривенно эритромицин (500 мг 4 раза в сутки) с последующим переходом на прием внутрь амоксициллина/клавуланата (875 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки).

Интегральная клиническая (случаи излечения и клинического улучшения) и микробиологическая эффективности оказались сопоставимыми в обеих группах (рис.4).

Итак, такие свойства левофлоксацина, как возможность введения препарата в парентеральной и оральной лекарственных формах, доказанная клиническая эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, практически абсолютная биодоступность, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий, хорошая переносимость при приеме внутрь, длительный интервал дозирования, создают образ "идеального" антибиотика для ступенчатой терапии ВБП. В проведенных к настоящему времени исследованиях, включавших в том числе и больных с тяжелым и(или) прогностически неблагоприятным

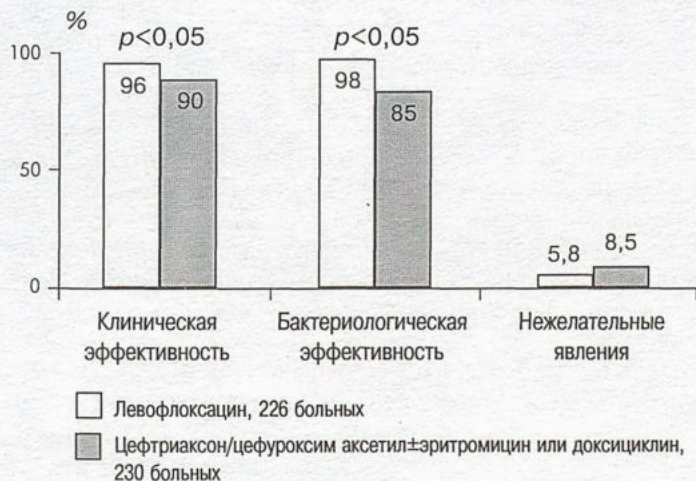


Рис.3. Эффективность и безопасность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП [4].



Рис.4. Эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП с высоким риском неблагоприятного исхода [8].

течением заболевания, были получены убедительные данные превосходящей или по крайней мере сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии левофлоксацином по сравнению с традиционным комбинированным лечением (цефалоспорины+макролиды). Это обстоятельство, а также прекрасный профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой, очевидные экономические преимущества монотерапии объясняют присутствие левофлоксацина в современных схемах лечения ВБП, особенно в условиях стационара [2,7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. Клин. фармакол. и тер. 1997; 6: 15–24.
2. Bartlett J.G. Respiratory tract infections. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 677–700.
4. File T.M., Sergeti J., Player R. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965–1972.
5. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250.
6. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin. Pharmacokinet. 1997; 32: 101–119.
7. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
8. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality [abstract P115]. In: Abstracts of 7th International Symposium on New Quinolones. Edinburgh, UK; 2001. 45.
9. Ramirez J.A. Switch therapy in community-acquired pneumonia. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1995; 22: 219–223.

Поступила 15.05.02

А.К.Письменный, И.М.Федорин, Е.В.Мурышкин

ПНЕВМОТОРАКС ПРИ ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Самарский областной противотуберкулезный диспансер

Причины пневмоторакса многочисленны. По частоте с травматическим пневмотораксом конкурирует спонтанный, сопровождающий большую часть заболеваний легких и плевры. Ведущую роль в развитии спонтанного пневмоторакса играют буллезная эмфизема легких, острые и хронические воспалительные процессы в органах дыхания, пневмосклероз. Среди редких причин отмечена бронхиальная астма, приводятся единичные клинические наблюдения [4]. Иглоорефлексотерапия — широко известный метод лечения бронхиальной астмы, однако в специальной литературе имеются лишь единичные работы по анализу осложнений иглоукалывания [2]. Возможность пневмоторакса описана при чрезмерной глубине прокола в точке, расположенной на передней поверхности грудной клетки во втором межреберье [1]. В доступной литературе нами обнаружено лишь одно описание такого осложнения [3]. В связи с этим и мы решили поделиться собственным опытом.

При анализе историй болезни 649 больных пневмотораксом за последние 9 лет бронхиальная астма как фоновое заболевание выявлена у 45 (6,9%) человек, из них у 30 (67%) пациентов пневмоторакс спонтанно развился в состоянии покоя, у 8 (18%) — во время кашля или приступа бронхоспазма, у 2 (4%) — вследствие травмы при неудачной катетеризации подключичной вены. У 5 (11%) пациентов пневмоторакс возник в результате сеанса иглоорефлексотерапии. Приводим описание последних случаев.

Больной К., 55 лет, поступил в стационар 20.02.92 с выраженной дыхательной недостаточностью. Страдает бронхиальной астмой 12 лет. Находился в санатории, когда развился астматический статус. Для купирования статуса помимо медикаментозного лечения применено иглоукалывание. Во время сеанса при введении иглы в области спины ощутил резкую боль в грудной клетке справа. На рентгенограмме обнаружен тотальный правосторонний пневмоторакс, по поводу чего направлен в наш стационар. Выполнено дренирование плевральной полости, легкое расправилось на 5-е сутки.

Больной Б., 53 лет, поступил 29.04.93 с умеренно выраженными признаками дыхательной недостаточности. Бронхиальной астмой болеет с детства. По поводу данного заболевания находился на стационарном лечении. В плановом порядке проводилась акупунктура. Сразу после очередного сеанса возникли боль и чувство тяжести в грудной клетке справа. Рентгенологически выявлен ограниченный

пневмоторакс справа. Доставлен в наш стационар. Легкое расправлено с помощью плевральных пункций в течение 17 дней.

Больной Х., 33 лет, поступил 02.12.93. В течение 4 лет состоял на учете с диагнозом бронхиальной астмы, инфекционно-аллергической формы. Амбулаторно проходил курс иглоорефлексотерапии. Во время проведения очередного иглоукалывания развился тотальный напряженный пневмоторакс слева. Доставлен с выраженной дыхательной недостаточностью. Выполнено дренирование левой плевральной полости. Легкое полностью расправлено в 1-е сутки.

Больная Б., 32 лет, страдает астмой 7 лет, доставлена 18.12.94 с тяжелой дыхательной недостаточностью из городской больницы, где находилась на лечении с диагнозом: эндогенная бронхиальная астма, средней тяжести, гормонозависимая. В комплексе лечебных мероприятий использовалась акупунктура. После одного из сеансов отметила некоторое ухудшение самочувствия. Постепенно нарастала одышка. Через 6 дней выполнена рентгенография грудной клетки. Диагностирован тотальный пневмоторакс слева. После перевода в легочно-хирургическое отделение больной выполнен дренаж левой плевральной полости. Легкое полностью расправилось в 1-е сутки.

Больная Н., 47 лет, поступила 22.04.96 с тотальным пневмотораксом слева. Патология выявлена на 4-й день после сеанса иглоукалывания по поводу бронхиальной астмы. Выполнено дренирование плевральной полости. Легкое расправилось через 4 дня.

Возникает вопрос о патогенезе пневмоторакса. Наиболее вероятными механизмами являются 3: прямая травма, внезапное повышение внутрибронхиального давления, рефлекторный компонент. Методика выполнения акупунктуры и минимальный диаметр игл позволяют усомниться в прямом повреждении висцеральной плевры во всех приведенных случаях. Это косвенно подтверждается анамнезом больных, не страдавших легочными заболеваниями: у одного пациента тотальный коллапс легкого развился после спинальной пункции, еще у одного — после подкожной инъекции вакцины в подлопаточную область. Повышение внутригрудного давления из-за напряжения дыхательных мышц отмечается не только при уколе иглой, но и при любом приступе кашля и бронхоспазма, однако спонтанный пневмоторакс у других больных астмой при таких обстоятельствах выявлен реже всего.

Таким образом, не обнаружено прямой зависимости развития пневмоторакса при иглоорефлексотера-

при бронхиальной астмы от механических факторов. Это может свидетельствовать о существовании патологического рефлекса. Гипотетический характер последнего утверждения является поводом для дальнейшего исследования этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иглоукалывание/Под общ. ред. Хоанг Бао Тяу, Ла Куанг Ниеп; Пер. с вьет. М.: Медицина; 1988.
2. Муллер В.П. Об осложнениях рефлексотерапии при лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Новые методы диагно-

стики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких: Тезисы к респ. конф. М.; Барнаул; 1985; Т.2: 128–129.

3. Уша Л.А. Случай развития спонтанного пневмоторакса у больного во время сеанса иглоукалывания. В кн.: Строев Ю.И. (ред.) Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях: Сборник науч. трудов. Л.; 1988. 136–138.
4. Чухриенко Д.П., Даниленко М.В., Бондаренко В.А., Бельский И.С. Спонтанный (патологический) пневмоторакс. М.: Медицина; 1973.

Поступила 11.07.2000

Юбилейные даты

"ЗОЛОТОЙ ГИППОКРАТ" — РОССИЙСКОМУ УЧЕНОМУ



12 мая 2002 года в г. Хайфа (Израиль) состоялась торжественная церемония присуждения международной премии по терапии — "Золотой Гиппократ". Премия, учрежденная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), поддержанная Нобелевским комитетом, а также инициативной группой Ассоциации врачей-терапевтов Израиля, была вручена известному российскому ученому Александру Григорьевичу Чучалину — академику РАМН, профессору, заслуженному деятелю науки РФ, директору Института

пульмонологии МЗ РФ и заведующему кафедрой внутренних болезней РГМУ.

Этим актом международная медицинская общественность достойно оценила многолетний организационный, научный и клинический вклад академика Александра Григорьевича Чучалина в российскую и мировую медицину. Он основоположник современной российской пульмонологии. С его именем связано признание пульмонологии самостоятельным медицинским направлением в России, появление среди прочих равных врачебных специальностей специальности врача-пульмонолога. Это позволило открыть в поликлиниках первые пульмонологические кабинеты и пульмонологические отделения в стационарах. В настоящее время эта служба общепризнана и является неотъемлемой частью отечественной медицины.

В последние десятилетия отечественная пульмонология ярко освещена общественным и организационным талантом Александра Григорьевича. Им создано (1986 г.) научное общество пульмонологов России, руководителем которого он является. Им основан (1991 г.) и регулярно издается фундаментальный научно-практический журнал "Пульмонология", хорошо известный как в России, так и за рубежом. Александр Григорьевич является инициатором создания (1991 г.) Института пульмонологии МЗ РФ, открытия его филиалов в различных регионах страны, он возглавляет фонд "Здоровье населения России".

Начиная с 1990 года под руководством А.Г.Чучалина ежегодно проводится Национальный конгресс по болезням органов дыхания, неизменно вызывающий большой интерес среди российских и зарубежных специалистов в области пульмонологии.

Академик А.Г.Чучалин — организатор, научный руководитель и бессменный президент ежегодного

общероссийского конгресса "Человек и Лекарство". Научная и образовательная программа конгресса, включающая в себя актовые лекции, пленарные заседания, симпозиумы, дискуссии за круглым столом, общественные семинары, клинические разборы и лекции для практикующих врачей, школы молодых специалистов, конкурсы молодых ученых и студенческих научных работ, стала подлинным праздником для участвующих в них представителей всех медицинских специальностей. Именно поэтому очередной 10-й конгресс, который состоится в 2003 г., врачи России, стран СНГ и зарубежные ученые ждут с нетерпением.

Александр Григорьевич — страстный пропагандист нового в образовании и обучении врачей. По его инициативе была создана отечественная формулярная система — информационно-методическая доктрина, предназначенная для развития социально-ориентированного здравоохранения в условиях рыночных отношений. В 2002 году вышло ее 2-ое издание, редактором и автором которого является Александр Григорьевич. У себя в клинике при обучении молодых врачей, слушателей курсов повышения квалификации по пульмонологии он использует один из новейших методов современного обучения — интерактивный класс.

Перу Александра Григорьевича принадлежат 24 учебника и монографии, большое количество методи-

ческих руководств, он автор 31 открытия и изобретения. Академик А.Г.Чучалин — научный консультант 51 успешно защищенной докторской и научный руководитель 173 кандидатских диссертаций.

Интенсивная научная деятельность Александра Григорьевича многократно отмечалась премиями. У него самый высокий в мире рейтинг по уровню цитируемых работ в области пульмонологии (система *MedLine*) — 157. В 1997 г. библиографические центры США, Англии и России назвали А.Г.Чучалина "Человеком Года", а в 1999 г. ему присужден "Оскар" (США) за особый вклад в развитие цивилизации в уходящем тысячелетии.

Академик Александр Григорьевич Чучалин — вице-президент Европейского респираторного общества. Он достойно представляет Российскую медицину на всех высоких форумах за рубежом.

Поздравляем Главного пульмонолога Российской Федерации, академика Александра Григорьевича Чучалина с присуждением почетной премии — "Золотой Гиппократ" (2002 г.), желаем ему здоровья и творческого долголетия!

*Институт пульмонологии МЗ РФ
Всероссийское общество пульмонологов
Кафедра внутренних болезней РГМУ
Редакция журнала "Пульмонология"*

АЙВАР КАРЛОВИЧ СТРЕЛИС (к 60-летию со дня рождения)



26 января 2002 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет лечебной, научной, педагогической, административной и общественной деятельности декану лечебного факультета, заведующему кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Сибирского государственного медицинского университета (СГМУ), доктору медицинских наук (1978), профессору (1980), члену-корреспонденту АМН СССР (1988), а затем РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации (2000), лауреату Томской области в сфере образования и науки (1997), отличнику здравоохранения СССР (1982) Айвару Карловичу Стрелису. Кроме того, Айвар Карлович избран академиком Российской академии естественных наук (РАЕН), академиком государственной академии наук латвийской Республики (иностранный член), академиком Международной академии информатизации (МАИ), также он является членом Европейской респираторной ассоциации (ERS) и Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями (*JUATLD*).

А.К.Стрелис родился в Талсинском районе Латвии. Однако вся творческая деятельность, становление

врача, педагога, ученого связаны с сибирским Томском, где его учителями были доктор мед. наук фтизиохirurg В.Ф.Фишер и фтизиопульмонолог акад. РАМН Д.Д.Яблоков. Сегодня А.К.Стрелис является известным специалистом (фтизиатрия, пульмонология, бронхология, фтизиохirurgия), получившим признание не только в России, СНГ, но и в мире. Будучи практическим врачом, он стал кандидатом наук ("Хирургическое лечение больных с впервые выявленным туберкулезом легких"), а в возрасте 34 лет представил к защите докторскую диссертацию "Комплексная диагностика бронхиальной патологии и ее значение в клинике, течении, исходах вторичного туберкулеза легких".

А.К.Стрелис автор 450 работ (425 в соавторстве), в том числе 12 монографий (11 в соавторстве), одного практического руководства для врачей, 3 учебно-методических руководств для студентов. В зарубежных изданиях опубликовано 20 его работ. Основными направлениями научно-практической деятельности А.К.Стрелиса являются проблема комплексной диагностики бронхолегочной патологии, новые технологии химиотерапии лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции, патоморфоз заболеваний органов дыхания, бронхиальная астма и туберкулез, реабилитация больных при консервативном и хирургическом лечении туберкулеза, эпидемиологический мониторинг туберкулеза и медико-социальные аспекты совершенствования фтизиатрической помощи населению России.

При научном руководстве или консультации А.К.Стрелиса его учениками выполнены и защищены 5 докторских и 21 кандидатская диссертации. Проф. А.К.Стрелисом создана томская школа фтизиатров, известная своими успехами в борьбе с туберкулезом в СССР, России, мире. Так, при научном руководстве и участии А.К.Стрелиса в Томском объединении "Фтизиатрия" уже 7 лет, начиная с 1994 г., ведутся многоступенчатые международные проекты ("Туберкулез в Томской области и реструктуризация противотуберкулезной службы", Стратегия DOTS и DOTS+ при туберкулезе", "Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез") под патронажем ВОЗ совместно со специалистами Великобритании (организация "МЕРЛИН"), США (Нью-Йоркский институт общественного здравоохранения, Гарвардская медицинская школа, лабораторный институт микробиологии штата Массачусетс). В 2001 г. достигнуто соглашение о совместной работе и финансировании международных программ по туберкулезу в Томске в последующие годы институтом Открытое общество (США) при фонде Д.Сороса.

Сегодня в Томской области достигнута стабилизация ряда эпидемиологических показателей по туберкулезу как в гражданском секторе, так и в учреждениях УИН, результаты лечения больных существенно выше общенациональных показателей по России, а по эффективности работы служба стабильно занимает

первое место в Сибири. Итоги международных программ одобрены на всемирных и европейских научных конгрессах (Лондон, Париж, Мадрид, Варшава, Рига, Нью-Йорк, Денвер, Нью-Арк, Будапешт, Бухарест), высоко оценены экспертами ВОЗ, а ее "Комитет Зеленого Света" разрешил выполнение нового пилотного проекта "Мультирезистентный туберкулез" с предоставлением финансовых льгот по приобретению новейших лекарств у фармацевтических компаний мира.

А.К.Стрелису принадлежит приоритет в разработке научно-практических направлений: физические методы в комплексном лечении туберкулеза, пелоидотерапия во фтизиатрии, биомеханика дыхания при туберкулезе бронхолегочной системы, климатотерапевтическое лечение туберкулеза в сочетании с ХНЗЛ, туберкулез и описторхоз, остро прогрессирующий туберкулез.

Коллективом СГМУ оказана проф. А.К.Стрелису высокая честь быть на протяжении 21 года еще и деканом ведущего факультета — лечебного, открытого еще в 1888 г. в составе Императорского университета в Томске.

Много душевных сил, умения и энергии Айвар Карлович Стрелис отдает научно-организаторской и общественной деятельности. Он является председателем докторского Ученого совета лечебного факультета СГМУ, областного научно-практического общества фтизиатров, Томского культурного общества Российских латышей, заместителем председателя Межведомственного научного совета по туберкулезу, гранулематозным заболеваниям легких РАМН, членом Международного консультативного совета по организации борьбы с туберкулезом в системе УИН Минюста РФ, Правления Международной научно-медицинской ассоциации фтизиатров СНГ, проблемной комиссии СО РАМН по инфекционным заболеваниям, редакционных советов журналов "Проблемы туберкулеза", "Бюллетень СО РАМН".

Член-корр. РАМН А.К.Стрелис 60-летие встречает в расцвете духовных сил, полный энергии и творческих замыслов. Особенностью Айвара Карловича является яркий профессионализм, помноженный на высокий интеллектуальный потенциал в сочетании с огромной работоспособностью. Он снискал уважение человеческой порядочностью, простотой и доступностью, готовностью конкретным делом помочь людям. Профессорско-преподавательский состав и студенты СГМУ, фтизиатры Томской области сердечно поздравляют Айвара Карловича с юбилеем, желают ему личного счастья и новых свершений в его многогранной деятельности.

*Сибирский государственный
медицинский университет (Томск)
Правление Томского областного НПОФ
Член-корр. РАМН В.В.Новицкий
Зам. председателя Томского областного НПОФ
канд. мед. наук Г.В.Янова*

ФОРУМ НА ОСТРОВЕ КОС: ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

14–17 ноября 2001 г. в Греции на острове Кос прошла Глобальная конференция по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) "Устанавливаем стадии".

Дайджест всех основных докладов представляет проф. А.А.Визель КГМУ МЗ РФ.

На родине Гиппократов собрались 1200 пульмонологов из 50 стран мира. Россия была представлена 12 делегатами из Москвы (7), Санкт-Петербурга (2), Екатеринбурга (1), Челябинска (1) и Казани (1). В качестве спонсора выступила фармацевтическая компания "Boehringer Ingelheim", хорошо известная в России своими препаратами для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы — беродуал, беротек, атровент, лазолван — и их растворами для небулайзеров.

Открыл конференцию проф. *Николас Сиафакас*, который определил ХОБЛ как заболевание, характеризующееся необратимым, прогрессирующим нарушением проходимости дыхательных путей. Согласно данным ВОЗ, в 2000 г. было зарегистрировано 2,74 млн смертей вследствие этого заболевания. В 1998 г. ХОБЛ занимала 4-е место среди причин смерти в США. Лектор отметил, что с 1965 к 1998 г. доля смертей от коронарной болезни сердца снизилась на 59%, от инсульта — на 64%, от других сердечно-сосудистых заболеваний — на 35%, тогда как от ХОБЛ возросла на 163%. В Англии частота обращений к семейным врачам по поводу ХОБЛ составляет 50 на 1000 населения. Проф. *Сиафакас* констатировал, что ХОБЛ не убивает внезапно, как инфаркт миокарда, не поражает юных и молодых людей, как бронхиальная астма, встречается часто среди людей с низким социальным статусом, преимущественно среди курящих людей, и чаще всего среди лиц 50 лет и старше, т.е. в конце "продуктивного" периода жизни.

Проф. *Питер Джеффри* (США) блестяще осветил патологическую анатомию этого заболевания. Данные бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии, сканирующей электронной микроскопии при ХОБЛ и бронхиальной астме легли в основу изложения. Лектор отметил, что при легкой степени ХОБЛ и астмы воспаление и перестройка дыхательных путей различны, однако в период обострения заболевания приобретают сходство. При ХОБЛ в большей степени страдают мелкие дыхательные пути и паренхима легких, ведущую роль играют нейтрофилы, лейкоциты CD8 и макрофаги, а при бронхиальной астме — гиперреактивность бронхов, лейкоциты CD4 и эозинофилы.

Проф. *Лопез-Видриеро* (Великобритания) посвятила свой доклад особенностям патологии легких у женщин. Она отметила, что еще в 1846 г. *Джон Хатчинсон* отметил различия в дыхательных движениях у мужчин и женщин. Позднее было установлено, что в период созревания плода у девочек легкие созревают на 1,5 нед быстрее. Это связано с гормональными факторами, поскольку эстрогены и пролактин стимулируют созревание легких, а тестостерон замедляет этот процесс. В пренатальном периоде различий между полами нет. Известно, что у девочек легкие меньше, чем у мальчиков. У взрослых женщин специфическая резистентность дыхательных путей ниже, чем у мужчин, тогда как поток форсированного выдоха выше. Женщины способны развивать меньшее давление выдоха, а индекс Тиффно и отношение ОО/ОЕЛ у них выше в сравнении с мужчинами. Согласно результатам кожного тестирования частота атопии ниже у женщин до 25 лет, а уровень IgE ниже у женщин любого возраста (в сравнении с мужчинами). На частоту заболеваний органов дыхания у женщин влияют факторы окружающей среды и социально-экономические факторы. Так, в Голландии 21% подростков курят ежедневно,

а 50% — время от времени. Некоторый рост курения среди тинейджеров отмечен и в США. В то же время смертность от ХОБЛ среди мужчин растет незначительно, тогда как среди женщин она увеличилась почти в 3 раза. В 2001 г. в США зафиксировано 165 тыс. преждевременных смертей женщин от заболеваний, связанных с курением; 30% американок с высшим образованием курят; с 1960 г. на 600% возросла частота фатального рака легких у женщин. Все это лектор охарактеризовала как эпидемию курения среди женщин. Число курящих мужчин в США снижается, а женщин растет. В 2000 г. по курению они обогнали мужчин. При развитии ХОБЛ у женщин чаще встречается симптом одышки и реже — мокрота. В Великобритании также отмечен рост ХОБЛ преимущественно среди женщин, особенно в возрасте после 65 лет. Лектор отметила, что женщины чаще возобновляют курение, попытки бросить курить встречаются реже, периоды без курения короче. При использовании дозирующих ингаляторов их сразу верно применяют 43% мужчин и только 4% женщин. Дыхательная гимнастика в меньшей степени влияет на качество жизни женщин в сравнении с мужчинами. В заключение проф. *Лопез-Видриеро* констатировала, что курение увеличивает распространенность ХОБЛ среди женщин, учащает случаи госпитализации, увеличивает смертность.

Проф. *М.Фридман* (США) подчеркнул экономическое бремя, которое создает для общества ХОБЛ, поскольку является 4-й ведущей причиной смерти в США, а ВОЗ в 2000 г. зафиксировано 2,74 млн смертей от этой болезни. Клиническая картина этого заболевания с 1987 к 2000 г. изменилась: снизился возраст больных, достоверно возросло количество женщин и снизилось — мужчин. В 1997 г. ХОБЛ была причиной визита в офис врача в 13,4 млн случаев. Средние медицинские расходы на 1 случай ХОБЛ составили 6469 долларов США в год. Автор отметил, что наименьшее число дней пребывания в стационарах было у больных, получавших ингаляторно-бронходилататор бромид, а наибольшее — альбутерол (сальбутамол). Проф. *Фридман* представил результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого изучения эффективности нового антихолинергического препарата тиотропиума в дозе 18 мкг однократно в сутки в комплексном лечении больных ХОБЛ. Применение нового препарата привело к снижению продолжительности пребывания больных в стационаре на 49%, а стоимость лечения — на 1043 доллара США на 1 случай в течение года.

В настоящее время специалисты многих стран разработали национальные руководства по диагностике и лечению ХОБЛ. Проф. *И.Фукуши* (Япония) сопоставил существующие руководства. Он отметил единство в понимании и определении ХОБЛ как нозологии. Патогенез заболевания строится на обструкции мелких дыхательных путей, изменениях легочной паренхимы, развитии оксидативного стресса, воспаления, снижении антипротеиназной активности. В Японии было проведено целенаправленное изучение эпидемиологии ХОБЛ. Было отмечено, что пассивно выявлялось только 10% случаев этого заболевания. При сравнении критериев деления ХОБЛ по тяжести выявилась существенная разница. Согласно критериям Японского респираторного общества (JRS, 1999), стадия 1 характеризовалась снижением ОФВ₁ до 50% от должного, стадия 2 — 50–35% и стадия 3 — менее 35%. Амери-

канское торакальное общество (ATS, 1995) точно также приводит эти градации, а Европейское респираторное общество (ERS, 1995) — до 70%, 70–50% и менее 50% соответственно. Последние рекомендации GOLD 2001 разделяют ХОБЛ на стадию 0 (риск), стадию 1 — до 80% от должного, стадию 2 — 80–30%, в которой выделяют 2А (80–50%) и 2В (50–30%), а также 3 стадия — тяжелая — менее 30%. При сравнении рекомендаций по лечению лектор отметил, что мнения о необходимости бронхорасширяющей терапии, реабилитации и длительной оксигенотерапии совпадают, тогда как по применению теофиллинов и гормонов различаются. Проф. Фукуши сопоставил результаты крупных исследований применения ингаляционных кортикостероидов при ХОБЛ, на основании которых нельзя высказать окончательного суждения. В то же время в последнем руководстве GOLD применение системных оральных кортикостероидов не рекомендуется.

Проф. М.Рудольф продолжил тему стандартов диагностики и лечения. Он подчеркнул, что нет сомнений по таким вопросам, как роль спирометрии в постановке диагноза, важности прекращения курения, необходимости применения ингаляционных бронхолитиков, как препаратов первой линии, ограниченной эффективности ингаляционных стероидов, малой потребности в применении муколитиков. К сожалению, применение спирометрии при диагностике ХОБЛ остается недостаточным, хотя за последние 20 лет частота объективизации вентилиционной способности легких и возросла почти в 3 раза.

Такие различия связаны с разным пониманием врачей основных концепций заболевания, с разными средствами влияния на внедрение руководств.

Проф. Виллиам Бейли (США) в докладе "Руководства: от теории к практике" отметил, что ХОБЛ, также как и СПИД, входит в небольшой перечень заболеваний, смертность от которых продолжает расти. Диагноз ХОБЛ строится на наличии хронического кашля с мокротой (преимущественно в дневное время); одышки, которая нарастает при нагрузке, при инфекционном обострении и прогрессирует со временем; воздействия факторов риска, таких как курение, профессиональный контакт с пылью или раздражающими веществами, пассивное курение, постоянное приготовление пищи на газе или жидком топливе. При наличии большинства из этих признаков проведение спирометрии может быть решающим фактором в постановке диагноза. Докладчик указал на сложность внедрения в практику современных рекомендаций, поскольку это требует единства мнения среди врачей, поддержки органов управления здравоохранением, хорошего сотрудничества больных с медработниками.

Доктор Ирвин Цимент (США) представил впечатляющую презентацию "От народных средств до создателей молекул: история респираторной фармакотерапии", в которой отметил, что на греческом острове Кос зародились многие основы современной медицины, прежде всего принцип не навредить больному. В то же время древние греки с осторожностью относились к атропинсодержа-

щим растениям, которые у них имели репутацию волшебных и даже опасных. Благодаря открытию в древнем Китае бронхорасширяющих свойств кустарника ма хуанг (эфедры) в 20-е годы XX столетия человечество обрело первый оральный бронходилататор эфедрин. Появлению атропиноподобных бронхолитиков мы обязаны древним египтянам, которые хорошо знали растение *Atropa belladonna*, содержащее гиосциамин, превращающийся при экстракции в атропин. В древнем Риме использовали белладонну для приготовления ядов. Самуэль Ганеманн — отец гомеопатии рекомендовал ее в малых дозах для лечения скарлатины. В Греции впервые научились смешивать вино с белладонной и опиумом, достигая состояния, которое они называли анестезией. Позднее для хирургической анестезии стали применять комбинацию скополамина с морфином. В древней Индии атропинсодержащие растения и экстракты из них использовали при магических и религиозных церемониях. В XIX веке в Англии больным бронхиальной астмой назначали курение сигарет, содержащих *Datura stramonium*. Атропин был выделен как самостоятельное соединение в 1931 г. и вскоре он стал средством лечения астмы. Современная эра антихолинергической терапии астмы и ХОБЛ началась в 1968 г., когда в практике появился ипратропиума бромид. Создание тиотропиума становится новым шагом в этом направлении, шагом не только эффективным, но и безопасным, поскольку мы по-прежнему верны клятве Гиппократа.

Немецкий ученый Бернд Диссе посвятил свое выступление оценке тонуса бронхов и воздействию бронхолитиков при ХОБЛ. Он отметил, что просвет бронхов меняется в течение суток. Он наибольший к 16-и часам и наименьший к 4-м часам утра. При бронхиальной астме особенно сильно выражена вариация ОФВ₁. При ХОБЛ также имеются циркадные колебания, но они выражены в меньшей степени. Симпатическое влияние на тонус бронхов определяется циркулирующими в крови катехоламинами, однако только у больных бронхиальной астмой с выраженной гиперреактивностью бронхов применение бета-блокаторов приводит к бронхоспазму. Холинергический механизм оказывает влияние на тонус бронхов как в норме, так и при заболеваниях. Антихолинергические средства снижают тонус бронхов у здоровых добровольцев. При ХОБЛ длительное применение ипратропиума не только улучшало бронхиальную проходимость, но и снижало частоту обострений. Тед Витэк (США) продолжил эту тему на примере тиотропиума — антихолинергического препарата длительного действия. Он отметил растущее значение в клинике пролонгированного адреномиметика сальметерола, адреномиметика немедленного и пролонгированного действия формотерола. По его мнению, тиотропиум (спирива) может занять достойное место в ряду бронхолитиков длительного действия, прежде всего при ХОБЛ, когда повышена холинергическая активность. Антимускариновые средства не только расширяют бронхи, но снижают патологически повышенную гиперсекрецию, подавляют выброс медиаторов воспаления макрофагами и клетками эпителия.

Таблица

Частота назначения препаратов при лечении ХОБЛ в 2000 г. (в %)

Препараты	Англия	Франция	США	Канада	Бразилия	Япония
Отхаркивающие	7,6	24,3	7,1	9,6	15,9	52,9
Антибиотики	5,6	9,2	10,3	4,9	8,5	13,4
Системные стероиды	0	4,6	0	0	11,1	0
Ингаляционные кортикостероиды	21,7	16,2	13,3	26,4	0	0
β-Адреномиметики длительного действия	6,4	14	7,1	6,6	1,9	0
Ксантины	5,5	5,7	7,2	5,2	26,8	15,3
Антихолинергические	17,2	9,2	20,9	23,3	3,6	4,2
β-Адреномиметики короткого действия	29,6	7,5	26,8	19,5	19,9	9,7

Один из ведущих специалистов по хроническому обструктивному бронхиту и ХОБЛ проф. *Питер Барнес* выступил с блестящей обзорной лекцией по лечению этой патологии. Современный арсенал фармакотерапии ХОБЛ включает в себя новые бронхолитики, антагонисты медиаторов, ингибиторы протеаз, новые противовоспалительные средства, средства восстановления альвеол. К новым бронходилататорам он отнес сальметерол, формотерол, тиотропиум и визоан (бета-2-Д2-агонист). Он отметил, что сегодня значимым становится влияние на выработку фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-8. Борьба с оксидативным стрессом, усиливающим воспаление, протеолиз и резистентность к стероидам, также занимает существенное место. Воспалительная реакция при ХОБЛ существенно отличается от таковой при бронхиальной астме, прежде всего своей резистентностью к воздействию гормонов коры надпочечника. Антиоксиданты перспективны в лечении ХОБЛ. Преимущественно нейтрофильное воспаление может быть подавлено ингибиторами фосфодиэстеразы. Недавно появился препарат этой группы циломиласт. Выступлением проф. *Барнеса* завершился первый рабочий день.

На следующий день утреннее заседание было посвящено проблеме состояния внешнего дыхания при ХОБЛ. *Бартоломе Чели* (США) констатировал, что ключевым моментом в постановке диагноза ХОБЛ является снижение ОФВ₁. ХОБЛ мы определяем как состояние, при котором проба с бронхолитиками слабо меняет ОФВ₁, но в то же время по ОФВ₁ определяем тяжесть болезни и влияние длительной терапии. Значения ОФВ₁ тесно коррелируют с выживаемостью, с общим состоянием здоровья, частотой обострений, инвалидностью. В то же время лучше использовать мультивариантные системы оценки, включающие параметры оксигенации и качества жизни.

Тему развил *Джеймс Донохью* из университета Северной Каролины (США). Он напомнил, что положительным ответом на бронхолитик принято считать увеличение ОФВ₁ более чем на 200 мл и на 12% от исходного. Несмотря на то, что необратимость снижения ОФВ₁ при ХОБЛ считается одним из диагностических признаков, 67% больных ХОБЛ в США имеют обратимую обструкцию. Специально проведенное исследование показало, что 2/3 больных ХОБЛ имеют прирост ОФВ₁ на 15% и более после ингаляций изопротеренола. При использовании сочетания сальбутамола с атровентом частота положительных реакций еще выше. 6-месячное лечение сальметеролом привело в среднем к увеличению ОФВ₁ на 138 мл в сравнении с плацебо, а при лечении тиотропиумом — на 215 мл. ФЖЕЛ при этом возросло на 222 и 387 мл соответственно. Все это свидетельствует о наличии заметного обратимого компонента бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Дональд Малер (США) в сообщении, посвященном одышке, констатировал, что 79% больных ХОБЛ имели этот признак несколько дней в течение недели, 58% — ежедневно, а 48% — отделение мокроты. Он привел примеры стандартных опросников и шкалы оценки результатов, позволяющих оценивать тяжесть одышки и ее изменения во времени. При использовании стандартной шкалы *TDI* применение тиотропиума позволяло предупредить прогрессирование одышки у больных ХОБЛ, тогда как у больных, ингалировавших сальметерол и плацебо, тяжесть одышки со временем увеличивалась.

Денис О'Доннел из Королевского университета Онтарио (Канада) продолжил обсуждение одышки при ХОБЛ. Снижение тяжести одышки, по его мнению, возможно при применении бронхо-

литиков, кислорода и физической реабилитации, тренировок. Он отметил, что длительное применение антихолинергических бронхолитиков способно уменьшить выраженность одышки и улучшить параметры внешнего дыхания, повысить толерантность к физической нагрузке. На фоне лечения тиотропиумом удавалось также достичь уменьшения гиперинфляции легких, что отражалось в снижении ОО. *Хельго Магнуссен* (Германия) коснулся проблемы переносимости физических нагрузок при ХОБЛ. Из его исследования следовало, что при оценке состояния аппарата дыхания этой группы больных необходимо использовать параметры вдоха, параметры изменений вентиляции после ингаляции солевого раствора. *Ричард Касабури* (США) привел результаты исследований препарата спирива при ХОБЛ и отметил, что этот препарат в сочетании с оксигенотерапией и применением тестостерона (у мужчин) может улучшить переносимость физической нагрузки у больных тяжелой ХОБЛ.

Пол Джонс (Великобритания) остановился на вопросе о качестве жизни при ХОБЛ. Больные в 52% случаев отмечали расстройства сна, 55% затруднения при умывании, 59% — при прибирании постели, 65% — при домашней работе, 68% — при прогулке за пределами дома, 75% — при работе в саду, 79% — при подъеме по лестнице. Он подчеркнул, что термин "качество жизни" относится к индивидууму, а "жизненный статус" — к популяции. *Ричард Зу Валлак* (США) провел оценку влияния фармакотерапии на качество жизни на основании опросника *SGRQ*. Он отметил, что сальметерол и ипратропиум в равной степени эффективно улучшали качество жизни больных ХОБЛ при сравнении с плацебо. Достоверное улучшение жизненного статуса было отмечено при сочетании сальметерола с теофиллином. Монотерапия тиотропиумом была также высокоэффективна при оценке улучшения качества жизни, при этом результат был достоверно лучше, чем при использовании ипратропиума. При сравнении с сальметеролом и плацебо тиотропиум оказывался при ХОБЛ вне конкуренции. *Питер Келверли* (Великобритания) изложил результаты комплексного клинического изучения препарата "Спирива®" в клинике ХОБЛ и также констатировал преимущества этого антихолинергического бронхолитика длительного действия перед сальметеролом и плацебо.

Бартоломе Чели блестяще представил резюме проведенной конференции. Он отметил, что ее участники теперь точно знают, что Кос — это родина Гиппократ и что греки реже всего болеют ХОБЛ. Он подчеркнул важность сближения существующих национальных руководств, среди которых на первое место выходит стратегия *GOLD*, одобренная ВОЗ. В настоящее время появилась реальная надежда, что ХОБЛ можно предотвратить, а при возникновении эффективно лечить.

По окончании Глобальной конференции акад. *А.Г.Чучалин* собрал российскую делегацию и провел локальный семинар по ХОБЛ в России. Он определил стратегию отечественных пульмонологов и поставил задачи перед учеными. Лейтмотивом его выступления было максимальное сближение отечественных подходов со стратегией *GOLD* и проведение активных эпидемиологических исследований по ХОБЛ. Каждому из собравшихся он дал поручение на текущий год.

Следует ожидать, что на Национальном конгрессе пульмонологов в Москве в 2002 г. проблема ХОБЛ и ее решение на основании *GOLD* будут иметь новое звучание. На сегодня тиотропиум зарегистрирован только в одной стране — Нидерландах.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИВАНА ПАВЛОВИЧА ЗАМОТАЕВА



13 октября 2001 г. на 82-м году жизни скончался заслуженный деятель науки РФ, проф. Иван Павлович Замотаев.

Начало трудовой деятельности И.П.Замотаева совпало с началом Великой Отечественной войны. В июне 1941 г., будучи студентом I ММИ, он добровольно вступил в Советскую Армию и был зачислен слушателем военного факультета при II ММИ. С августа 1942 г. по сентябрь 1946 г. И.П.Замотаев был в рядах действующей армии на Воронежском, Сталинградском, Западном, 3-м Белорусском и 1-м Дальневосточном фронтах в качестве начальника санитарной службы, старшего врача полка, начальника армейской станции переливания крови. И.П.Замотаев награжден орденом Отечественной войны I степени, двумя орденами Отечественной войны II степени, орденом Красной Звезды, медалями. После окончания ординатуры с 1949 по 1968 г. работал ассистентом, затем доцентом Свердловского медицинского института на кафедрах общей терапии, госпитальной терапии и факультета усовершенствования врачей. В 1955 г. защитил кандидатскую, а в 1968 г. — докторскую диссертации. С 1969 по 1977 г. был главным терапевтом 4-го Главного управления Мин-

здрава РСФСР. Одновременно с 1969 г. работал профессором II кафедры терапии ЦОЛИУВ, с 1971 г. по 1989 г. возглавлял кафедру II терапии ЦОЛИУВ. До настоящего времени продолжал плодотворно трудиться в должности профессора кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последиplomного образования, проводил консультативную работу на базе Центральной клинической больницы Министерства путей сообщения Российской Федерации.

Клинический подход, ориентация на запросы практического здравоохранения характеризуют основные направления научной и педагогической деятельности И.П.Замотаева. Он автор фундаментальных научных исследований в области острых и хронических неспецифических заболеваний легких, первичной и вторичной профилактики бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний, клинической фармакологии, методических основ диспансеризации и последиplomного усовершенствования врачей. Результаты его исследований представлены в 3 монографиях, 2 руководствах, более чем в 350 научных работах. Он автор 6 изобретений, 14 рационализаторских предложений и многочисленных учебных пособий и методических рекомендаций, утвержденных Минздравом СССР. Под его руководством выполнены 28 кандидатских и 2 докторские диссертации, он был консультантом при выполнении еще 3 докторских диссертаций.

При изучении заболеваний легких И.П.Замотаев одним из первых показал значение сопоставления кожных аллергических проб с бактериальными антигенами, бактериологического исследования мокроты; для выявления начальных признаков дыхательной недостаточности предложил методику стенозированного дыхания и определения сдвигов газообмена при смене стереотипа труда и отдыха; разработал тест-пробу определения венозного давления при задержке дыхания без натуживания для разграничения легочной и легочно-сердечной недостаточности; обосновал значение антиоксидантной терапии и место игло-рефлексотерапии при хронических неспецифических заболеваниях легких, роль психотерапии и разгрузочно-диетической терапии при бронхиальной астме; изучил особенности патогенетических механизмов бронхиальной обструкции при острых пневмониях. Широко известны работы И.П.Замотаева по дифференцированной тактике применения антибиотиков, отхаркивающих средств и бронхолитиков. Проведен-

ные им исследования способствовали формированию в кругу врачей современных представлений об этиологии, патогенезе и лечении острых и хронических заболеваний легких и послужили основой для методических рекомендаций по диспансеризации больных. Большой популярностью у практических врачей пользуются монографии И.П.Замотаева: "Легочно-сердечная недостаточность" (1978 г.), "Клиническая фармакология в пульмонологии" (1993 г.), глава, посвященная пневмониям в Руководстве по болезням органов дыхания (1990 г.)

Клинико-функциональный подход и ориентация на разработку дифференцированной тактики первичной и вторичной профилактики характеризуют работы И.П.Замотаева и его учеников в области кардиологии. И.П.Замотаев одним из первых показал значение гипербарической оксигенации при лечении сердечной недостаточности и нарушений ритма сердечной деятельности; продемонстрировал регресс гипертрофии левого желудочка на фоне длительной гипотензивной терапии, обосновал важность разгрузочно-диетической терапии при гипертонической болезни; предложил использование велоэргометрической нагрузки для раннего выявления гипертонической болезни и контроля за адекватностью антигипертензивной терапии; разработал оригинальные способы ранней диагностики недостаточности сердца и гипертензии малого круга кровообращения, зарегистрированные в качестве изобретений. Повышению качества лечения больных способствовали разработанные схемы дифференцированного лечения ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердечной деятельности, гипертонических кризов и вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии, а также создал новый стетофонендоскоп.

Под руководством И.П.Замотаева коллектив кафедры успешно развивал исследования по клинической фармакологии, начатые акад. АМН СССР Б.Е.Вотчалом, и внес значительный вклад в дело становления клинической фармакологии как врачебной специальности. На кафедре проведена клиническая апробация более 300 лекарственных средств, разработано более 10 методов объективизации действия лекарств и оценки адекватности фармакотерапии, разработаны способы диагностики побочных действий лекарственных средств. Кафедре принадлежит приоритетная

роль в проведении циклов тематического усовершенствования по клинической фармакологии как для практических врачей, так и для профессорско-преподавательского состава. Лекции и учебные пособия И.П.Замотаева, основанные на личном опыте талантливого клинициста и педагога, развивают клиническое мышление, необходимое для индивидуального лечения конкретного больного, что является основным фактором, определяющим эффективность фармакотерапии. Совершенствованию системы последипломного образования врачей в значительной мере способствовало также создание под его руководством первой унифицированной программы последипломной подготовки врачей по терапии, разработка профессионально-должностных требований и квалификационной тестовой программы по пульмонологии, предложена методика оценки эффективности обучения по результатам внедрения полученных навыков в практику.

Авторитет проф. И.П.Замотаева как клинициста и ученого отражает и его научно-общественная деятельность. И.П.Замотаев являлся членом Президиума Всероссийского и членом правления Московского научных обществ терапевтов, руководителем секции "Клиническая фармакология". В течение ряда лет он был заместителем редактора раздела "Пульмонология" БМЭ (3-е издание), членом Научного совета по проблеме "Туберкулез и патология органов дыхания", секции "Клиническая антибактериальная химиотерапия", Проблемной комиссии "Патология органов дыхания", работал рецензентом ВАК СССР, журналов "Советская медицина" и "Терапевтический архив".

За трудовые успехи и вклад в развитие отечественного здравоохранения и медицинской науки И.П.Замотаев был награжден орденом Трудового Красного Знамени, значком "Отличнику здравоохранения", значком "Изобретатель СССР", серебряной и бронзовой медалями ВДНХ, значком "Почетный железнодорожник" за оказание медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта. В 1981 г. ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

Коллектив РМАПО и сотрудники кафедры клинической фармакологии и терапии глубоко скорбят по поводу кончины проф. И.П.Замотаева, выражают искренние соболезнования родным и близким. Светлый образ учителя, блестящего клинициста на долгие годы сохранится в наших сердцах.

Коллектив кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.



ТАВАНИК

(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

WWW.TAVANIC.RU

Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол/флутиказона пропионат

Подписной индекс - 73322

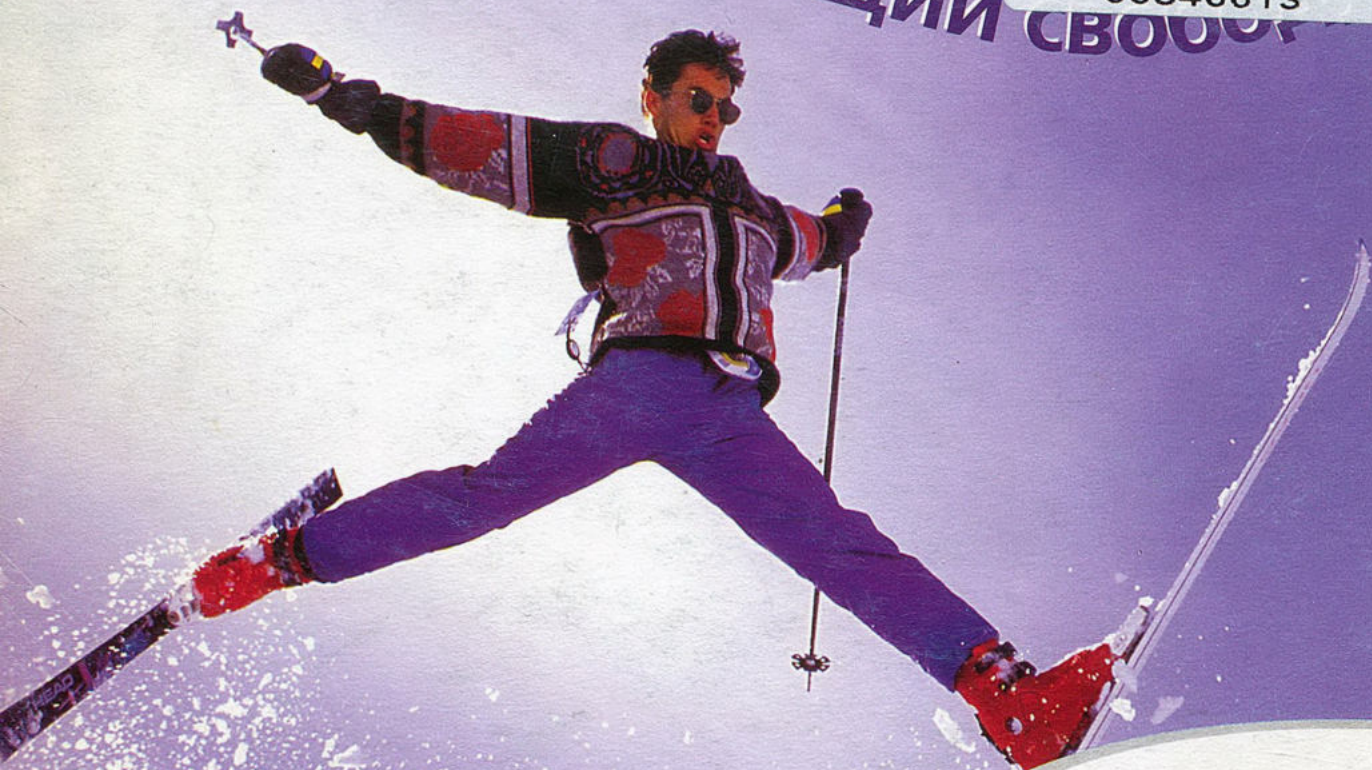
Для организаций 80642

Контроль астмы

дающий свободу



00346613



- 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