

ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 5'2002

3

1753078



2002 № 5



*«Комбинированные препараты с различным механизмом и продолжительностью действия могут повышать степень бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов.*

*Комбинация бета-2 агониста короткого действия и антихолинергического препарата ипратропиума бромид при стабильной ХОБЛ приводит к более выраженному и более продолжительному увеличению ОФВ<sub>1</sub>, чем при использовании каждого препарата в отдельности, и не вызывает признаков тахифилаксии в течение 90 и более дней лечения (Уровень А).» \**



\* 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**

1753078

**® Н**

### **БЕРОДУАЛ®Н** **Дозированный аэрозоль**

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001

**Состав:** одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:

ипратропиума бромид 20 мкг,

фенотерола гидробромид 50 мкг,

пропеллент: 1,1,1,2 - тетрафторэтан (HFA 134a),

другие наполнители: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная, этанол.

#### **Фармакологические свойства**

Беродуал содержит два компонента, обладающие бронхолитической активностью: ипратропиума бромид - м-холиноблокатор, и фенотерола гидробромид - бета2-адреномиметик.

#### **Показания**

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма, и, в особенности, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой.

#### **Способ применения**

Дозу следует подбирать врачу рекомендуется пр  
Взрослые и дети с  
Лечение приступов

В большинстве случаев  
ционных доз аэрозоля.  
пило, можно повторить  
Если эффект отсутствует  
дополнительные ингаля  
цинской помощью к вра  
Длительная терапия и т

По 1-2 ингаляции на од  
ингаляции 3 раза в ден  
Дозированный аэрозоль  
назначению врача и по

имо правильно использовать

розоль в первый раз  
клапан аэрозоля.  
вался более трех дней,  
нажать на клапан до по-

тия, тахикардия; повышен  
иду, атропиноподобным веще  
ста.

струкции по медицинскому

XX»:

Для получения дополнительной информации по препарату

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1

тел: +7 095 788 61 40

факс: +7 095 788 61 41/42

E-mail: info@mos.boehringer-ingenelheim.com



**Boehringer  
Ingelheim**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 5'2002

Научно-практический журнал

Выходит 5 раз в год

Основан в 1990 году

### Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,  
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,  
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,  
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, 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



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](mailto: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 08.01.2003. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.

Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1300). Заказ 10.

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

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

1753078



## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционная колонка

#### Передовая статья

- Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Яцык Г.В., Меджидова А.А.,  
Парсегова Т.С., Туманова Е.Л. Острые респираторные  
вирусные заболевания и синдром внезапной смерти . . . .

6

#### Оригинальные исследования

- Филиппов В.П., Лебедев К.М., Черниченко Н.В., Сидорова  
Н.Ф., Евгущенко Г.В., Хачатрян Н.Х., Шумская И.Ю.  
Роль бронхологических исследований в диагностике экзо-  
генных аллергических альвеолитов . . . . . 10
- Королева Е.Г., Осидак Л.В., Милькинт К.К., Румель Н.Б.,  
Дринеvский В.П. Микоплазменная инфекция у детей с  
бронхиальной астмой . . . . . 13
- Яблонский П.К., Степаненко Т.А., Вишняков Н.И. Возмож-  
ности оптимизации медицинской помощи больным пульмо-  
нологического профиля в условиях мегаполиса . . . . . 16
- Ловицкий С.В., Новик А.А., Трофимов В.И., Ионова Т.И.,  
Цепкова А.А., Киштович А.В. Динамика показателей ка-  
чества жизни у больных хроническим бронхитом в про-  
цессе лечения . . . . . 25
- Кулаков Ю.В., Малышенко И.Ю., Коренбаум В.И. Возмож-  
ности комбинированной бронхофонографии в диагностике  
пневмоний . . . . . 29
- Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова  
Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной  
диагностике бронхиальной астмы у детей . . . . . 33
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Капранов Н.И. Маркеры  
воспаления у больных муковисцидозом . . . . . 39
- Любченко П.Н., Лебедин Ю.С., Винацкая Т.Е., Лисневская  
Е.А., Шабаров В.Л., Авдеева О.Е., Мазурин В.С., Мас-  
сарыгин В.В. Содержание альвеоломуцина в крови и кле-  
точный состав бронхоальвеолярных смывов у электросвар-  
щиков . . . . . 42
- Макарова С.И., Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Гавалов  
С.М., Рябова О.А., Ляхович В.В. Влияние возраста и по-  
ла на предрасположенность к бронхиальной астме детей с  
различными генотипами GSTM1, GSTT1 и NAT2 . . . . . 46
- Кузьмин А.З., Трофимов В.И. Морфофункциональные особен-  
ности бронхиальной астмы у больных различного возраста  
Мещеряков В.В., Сачкова А.Г., Кривцова Л.А., Конвай В.Д.  
Концентрация мочевой кислоты и показатели липоперок-  
сидации клеточных мембран при дыхательной гипоксии у  
детей с острыми бронхолегочными заболеваниями . . . . . 52
- Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Савичева А.М. Хламидийная  
инфекция и аспириновая бронхиальная астма . . . . . 58
- Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р., Богомыаков В.С.  
Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных  
формах бронхиальной астмы . . . . . 64
- Федосеева Л.С., Купаев В.И., Буцык Н.В., Сенкевич Н.Ю.  
Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях  
Ханова Ф.М., Ильина Н.И., Сенкевич Н.Ю., Кобякова О.С.,  
Сметаненко Т.Г. Качество жизни больных нестабильной  
бронхиальной астмой: влияние комбинированной терапии  
Соколов Е.И., Пухальский А.Л., Зыков К.А., Шмарина Г.В.,  
Матько Л.Ю., Демидов Ю.И., Кокаровцева С.Н., Ше-  
велев В.И. Иммуномодулирующие эффекты ингаляций  
ультра низких доз алкилирующего цитостатика мелфалана  
у больных бронхиальной астмой . . . . . 68

#### Обзоры

- Корабельников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и  
сопутствующие заболевания органов пищеварения . . . . .

87

## CONTENTS

### Editorial column

#### Editorial

- Nisevich L.L., Talalaye A.G., Yatsyk G.V., Medzhidova A.A.,  
Parsegova T.S., Tumanova E.L. Acute respiratory viral  
diseases and the sudden death syndrome in infants

#### Original studies

- Filippov V.P., Lebedev K.M., Chernichenko N.V., Sidorova N.F.,  
Yevgushenko G.V., Khachatryan N.Kh., Shumskaya I.Yu.  
A role of bronchological examination in diagnostics of exoge-  
nous alveolitis
- Koroleva E.G., Osidak L.V., Milkint K.K., Rumel N.B., Drinev-  
sky V.P. Mycoplasma infection in bronchial asthma children
- Yablonsly P.K., Stepanenko T.A., Vishnyakov N.I. Opportu-  
nities for medical aid optimization for pulmonary patients in  
megapolis
- Lovitsky S.V., Novik A.A., Trofimov V.I., Ionova T.I., Tsepkova  
A.A., Kishtovich A.V. A dynamics of quality of life in chronic  
bronchitis patients under the treatment
- Kulakov Yu.V., Malysheko I.Yu., Korenbaum V.I. Abilities of  
combined bronchophonography in the detection of pneumonia
- Geppe N.A., Malyshev V.S., Lisitsyn M.N., Seliverstova N.A.,  
Podenova T.A. Bronchophonography in a complex diagnos-  
tics of bronchial asthma in children
- Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. Inflammatory  
markers in cystic fibrosis patients
- Lyubchenko P.N., Lebedin Yu.S., Vinitskaya T.E., Lisnev-  
skaya E.A., Shabarov V.L., Avdeeva O.E., Masurin V.S.,  
Massarygin V.V. Alveolomucin amount in the blood and cell  
compound of bronchoalveolar washes in welders
- Makarova S.I., Vavilin V.A., Chasovnikova O.B., Gavalov S.M.,  
Ryabova O.A., Lyakhovich V.V. Effect of age and gender on  
susceptibility to bronchial asthma in children with different  
GSTM1, GSTT1 and NAT2 genotypes
- Kuzmin A.Z., Trofimov V.I. Morphofunctional peculiarities of  
bronchial asthma in different aged patients
- Mescheryakov V.V., Sachkova A.G., Krivtsova L.A., Konvay V.D.  
Uric acid concentration and cell membrane lipid peroxidation  
parameters in children with acute bronchopulmonary diseases  
and respiratory hypoxia
- Yevsiukova Ye.V., Fedoseev G.B., Savicheva A.M. Chlamydia  
and aspirin-induced asthma
- Volkova L.I., Budkova A.A., Budkov S.R., Bogomyagkov V.S.  
Morphological evaluation of bronchial mucosa in various  
forms of bronchial asthma
- Fedoseeva L.S., Kupayev V.I., Butsyk N.V., Senkevich N.Yu.  
Dispensary control of bronchial asthma
- Khanova F.M., Ilyina N.I., Senkevich N.Yu., Kobayakova O.S.,  
Smetanenko T.G. Quality of life of patients with brittle asth-  
ma: influence of combined therapy
- Sokolov E.I., Pukhalsky A.L., Zykov K.A., Shmarina G.V.,  
Matko L.Yu., Demidov Yu.I., Kokarovtseva S.N., Sheve-  
lev V.I. Immunomodulating effects of inhaled alkylating drug  
melphalan in asthmatic patients

#### Reviews

- Korabelnikov D.I., Chuchalin A.G. Bronchial asthma and co-  
existing digestive diseases



Малахов А.Б., Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Белова Т.А., Решетова Т.Г., Малахов М.А., Мацрко С.П. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе . . . . . 92

Яковлев С.В., Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение хронического бронхита: логика выбора оптимального антибиотика . . . . . 96

Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов . . . . . 102

#### Лекции

Антонов В.Б. Кандидоз органов дыхания у детей . . . . . 107

Коровкин В.С. Отек легких . . . . . 112

Карзилов А.И. Синдром госпитальной абстиненции в пульмонологической практике . . . . . 119

#### Рецензия

Пашкова Т.Л. Рецензия на монографию "Легочный кровоток и коррекция его нарушений при заболеваниях сердца и легких" . . . . . 126

#### Новости ERS

Malakhov A.B., Geppe N.A., Karpushkina A.V., Belova T.A., Reshetova T.G., Malakhov M.A., Mairko S.P. An assessment of cost-effectiveness of outpatients therapy for bronchial asthma or obstructive bronchitis exacerbation in children

Yakovlev S.V., Dvoretzky L.I. Infectious exacerbation of chronic bronchitis: a choice of optimal antibiotics

Zhdanov V.F. Anti-inflammatory treatment of chronic bronchitis

#### Lectures

Antonov V.B. Respiratory candidiasis in children

Korovkin V.S. The oedema of the lungs

Karzilov A.I. Hospital abstinence syndrome in pulmonology

#### Book review

Pashkova T.L. Book review "The blood flow in the lung and a correction of its disorders in lung and heart diseases"

#### ERS news

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

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

Тропарь, глас 4

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

Т.Л.Гончарова



С 11 по 15 ноября 2002 г. в Москве состоялся 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Конгресс проводился Всероссийским научным обществом пульмонологов, Минздравом РФ при участии Европейского респираторного общества, Немецкого научного общества пульмонологов, франкоязычного научного общества, НИИ пульмонологии МЗ РФ. Конгресс явился обобщающим завершением крупных региональных конгрессов пульмонологов, которые становятся традиционными. В течение 2002 г. были проведены конгрессы в Екатеринбурге, Волгограде, Барнауле, педиатрические конференции в Иванове, Москве. Всероссийское научное общество пульмонологов под руководством акад. РАМН *А.Г.Чучалина* направляет свои усилия на постоянную активную работу всех членов общества, сближение задач общества с международными сообществами (Европейское респираторное общество).

Важнейшее практическое значение для врачей имели школы, проведенные в рамках конгресса ведущими специалистами и посвященные актуальным проблемам пульмонологии. Были затронуты аспекты качества жизни больных с бронхообструктивными заболеваниями легких, интерстициальными заболеваниями легких, на стыке различных специальностей — вопросы фтизиопульмонологии, аллергических заболеваний, ХОБЛ, обсуждались вопросы вирусологии, онкологии, хирургии в пульмонологии, реабилитации, вакцинопрофилактики, фармакотерапии бронхолегочных заболеваний. Как и на предыдущих конгрессах, важное место занимали проблемы педиатрии, начиная с неонатального периода и включая подростков. Тесная взаимосвязь педиатрических и терапевтических проблем создает преемственность в изучении и ведении больных с выделением особенностей в различные периоды жизни человека.

Большой интерес вызвали школы Европейского респираторного общества. Обсуждались новые данные по лечению бронхиальной астмы, ХОБЛ, трансплантации легких, легочной гипертензии, рака легкого, программы реабилитации, профилактика курения, саркоидоз, длительная кислородотерапия, современные концепции диспноэ, тактика при хроническом полипозном риносинусите. Состоялся обмен опытом национальных программ по лечению бронхиальной астмы в странах Европы (Словакия, Болгария, Литве, России).

Руководство пульмонологического общества и оргкомитет конгресса продолжили совершенствование традиций междисциплинарного обсуждения проблем пульмонологического больного, углубленной информации о механизмах развития заболеваний, продолжение клинических исследований, современных технологий, получили дальнейшее развитие руководства и протоколы ведения больных.

Регулярно проводимые на конгрессах конкурсы молодых ученых показали в этом году повышение уровня исследований среди молодежи, большой интерес к научному анализу не только у аспирантов, молодых научных сотрудников, но и у практических врачей.

Информативность, высокий научный уровень, качество представленной информации в докладах на 12-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания позволили пополнить свои знания пульмонологом, терапевтам, педиатрам и другим специалистам. Конгресс завершился активными лекциями *Р.Диркесманна* (ФРГ) "Интерстициальные заболевания легких", *Н.А.Генне* "Современные подходы к диагностике бронхиальной обструкции", ассамблеей Всероссийского научного общества пульмонологов, награждением победителей конкурса молодых ученых.

Следующий 13-й Национальный конгресс состоится в Санкт-Петербурге. Мы желаем президенту этого конгресса профессору *В.И.Тимофееву* дальнейшего развития идей Всероссийского общества пульмонологов.

В заключение мы рады сообщить Вам, что, начиная с 2003 г., журнал "Пульмонология" будет выходить 1 раз в 2 мес. Помимо традиционных рубрик ("Оригинальные статьи", "Лекции", "Обзоры" и др.) появится страница Европейского респираторного общества (ERS), предоставившего журналу "Пульмонология" право на освещение своих новостей и официальных анонсов. Мы также приглашаем Вас чаще посещать сервер нашего журнала в сети Интернет [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru), где Вы сможете ознакомиться с публикациями прошлых лет, провести библиографический поиск по тематике и фамилиям авторов, познакомиться с новостями в области пульмонологии.

Пользуясь возможностью, мы хотим сердечно поблагодарить фармацевтические компании, оказывавшие поддержку журналу "Пульмонология" на протяжении ряда лет — "ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд.", "Берингер Ингельхайм Фарма Гмбх", "Авентис Фарма Интернейшнл" и согласившиеся продолжить с нами сотрудничество в 2003 г.

Мы благодарим Вас, наши дорогие читатели, за верность нашему журналу и надеемся оправдать Ваши надежды в будущем.

*Президент 12-го Конгресса, проф. Н.А.Генне*



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.2-02:578.826]-036.11-053.3-036.886

Л.Л.Нисевич, А.Г.Талалаев, Г.В.Яцык, А.А.Меджидова,  
Т.С.Парсегова, Е.Л.Туманова

## ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдром внезапной смерти (СВС) детей грудного и раннего возраста является одной из причин летальности в возрасте от 1 нед до 1 года.

В первый год жизни внезапно умирают больше детей, чем от разных причин (исключая несчастные случаи) в течение последующих 18 лет. Поэтому во многих странах СВС считается одной из важных проблем здравоохранения.

В соответствии с формулировкой, предложенной на II Международном конгрессе в 1968 г., к СВС относят такую смерть, которая наступила неожиданно, не могла быть предсказана, исходя из анамнеза, на фоне полного здоровья и при которой посмертное исследование не дает возможности выявить морфологические изменения, достаточные для адекватного объяснения причины летального исхода в отличие от скоропостижной смерти, которая наблюдается при угрожающих жизни состояниях, диагностируемых прижизненно или посмертно.

В большинстве случаев при патолого-анатомическом исследовании не выявляют значительной патологии, с которой можно было бы связать причину смерти. Тем не менее все же описываются изменения в ткани мозга, печени, легких, надпочечников, которые могут быть результатом хронической гипоксии [1].

Ряд исследователей [2,3,11] у детей с повышенным риском СВС выявили отставание антропометрических показателей и большинства индексов зрелости, темпов биологического созревания, а также дисгармоничность развития. Авторы считают, что отставание и дисгармоничность развития затрагивают не только процессы общесоматического созревания, но также темпы и сбалансированность функции созревания жизненно важных органов и систем. К ним относят дыхательный центр и центр регуляции функции сердца.

C.Shaw и соавт. [14], выявившие при СВС макроцефалию, предположили, что непропорционально быстрое увеличение размеров головного мозга в ран-

нем периоде может привести к нарушению центрального механизма регуляции сердечной и дыхательной систем. В таких условиях даже ОРВИ с минимальными клиническими проявлениями могут обусловить внезапную смерть [10].

Выдвигались различные гипотезы причин внезапной смерти, которые подробно рассматриваются в работах X.Альхофф [1] и R.Kurz [11]. В частности, наиболее часто упоминаемой гипотезой является замедленное созревание системы регуляции дыхания, парадоксальная реакция на снижение парциального давления кислорода во время сна, однако ни одна из гипотез в настоящее время не считается доказанной.

Частота СВС в разных странах мира колеблется в пределах от 0,6 до 3,0 на 1000 живорожденных детей. В нашей стране такие статистические данные отсутствуют, хотя исследования по СВС проводятся и многие авторы считают, что изучение СВС весьма актуально и необходимо.

В работе представлен анализ результатов патоморфологического и вирусологического исследования 23 случаев смерти детей в возрасте 17 дней — 2 лет, у которых в направлениях на вскрытие было указано: "найден мертвым в кровати", "внезапная смерть".

Вирусологические исследования проводили в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Использовали сыворотки, содержащие антитела к широкому набору вирусных антигенов, — краснуха, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, парагриппозные вирусы 1–3-го типов, аденовирусы 10 наиболее распространенных серотипов, вирусы гриппа А1, А2, В, С, кори, Коксаки А 26 серотипов, Коксаки В 6 серотипов; в 2 случаях — Echo-вирусы 34 типов. Для диагностики герпетической инфекции использовали моноклональные сыворотки, цитомегаловирусной инфекции — поли- и моноклональные сыворотки, а также быстрый культуральный метод. Всего исследовано 1700 отпечатков 103 органов умерших.



Среди умерших было 14 (60,9%) мальчиков и 9 (39,1%) девочек, из них 6 умерли до 2 мес жизни, 9 — в возрасте 2–4 мес, 4 — на 1-м году жизни и 4 — после 1-го года жизни. Все дети умерли ночью в промежутке от 11 до 8 ч. 14 (60,9%) детей умерли зимой, 5 — весной и 4 — осенью.

Время суток от 12 до 8 ч относят к окружающим факторам риска СВС. Зимой отмечается до 40% летальных исходов [1].

Из анамнестических данных следует, что 17,4% матерей имели низкий социально-экономический и образовательный уровень, проживали в общежитии, коммунальной квартире, отец ребенка — алкоголик. Ряд авторов отмечают, что риск СВС увеличивается именно в таких семьях. Имеются данные, что в группе умерших от СВС достоверно чаще семьи были неполными: мать в разводе, вдова, ребенок родился вне брака [3,7].

Восемь из 23 (34,8%) матерей были моложе 20 лет, повторные роды отмечены у 11 из 23 (47,8%).

Многие авторы указывают, что риск СВС выше у детей, родившихся от матерей в возрасте менее 20 лет, а также у детей от матерей с множественными родами. Частота СВС значительно ниже среди детей, родившихся первыми, и увеличивается при рождении 2–3-го ребенка [8]. *P.S.Spiers* [15] связывает это с тем, что короткие интервалы между беременностями приводят к уменьшению массы тела ребенка при рождении. Однако мы считаем, что здесь имеются некоторые противоречия: если возраст матери меньше 20 лет, то, как правило, это бывает первая беременность и первые роды, т. е. вряд ли среди них имеется большое число много рожавших.

У 22 из 23 был отягощенный акушерский анамнез, и настоящая беременность и роды протекали с осложнениями. Так, у 5 в анамнезе отмечались выкидыши, мертворождения, рождение детей с аномалиями развития. Настоящая беременность у 6 протекала с угрозой прерывания; во время беременности у 3 была анемия, у 8 — токсикоз первой и второй половины беременности, у 6 — нефропатия, у 6 — преэклампсия; у 6 в анамнезе имелись различные хронические заболевания и/или их обострение во время беременности (сахарный диабет, алкоголизм, пиелонефрит, сердечно-сосудистые заболевания и др.); стремительные роды, родовое излитие вод и длительный безводный промежуток; одна многоплодная беременность, тазовое предлежание. Одна женщина во время беременности перенесла полостную операцию, в 2 случаях роды были оперативными.

Восемь матерей перенесли во время беременности ОРЗ и грипп, из них 4 многократно; в одном случае мать болела краснухой во время беременности и одна имела контакт с больным краснухой в ранние сроки гестации. В 5 случаях ОРЗ и грипп, перенесенные незадолго до родов, вероятно, явились причиной преждевременных родов.

Одиннадцать из 23 (47,8%) родились преждевременно на 24–35-й неделе гестации, 3 из них имели

при рождении малую массу (менее 2500 г), 8 — очень малую массу (1500 г). У 4 родившихся в срок отмечены признаки незрелости, 1 ребенок, имевший при рождении массу тела 3400 г, к моменту смерти в 1 мес 25 дней весил всего 2100 г.

Одиннадцать из 23 умерших детей родились в асфиксии и/или имели синдром дыхательных расстройств и у 39,1% была отмечена низкая оценка по шкале Апгар.

По данным литературы, вышеперечисленные факторы, ведущие к гипоксии плода, относят к пре- и интранатальным факторам риска СВС. По данным *R.S.Naye* и соавт. [13], у внезапно умерших детей наблюдались более низкие показатели по Апгар, малая масса тела при рождении. Недоношенность увеличивает риск СВС в 7–10 раз, при рождении близнецов риск летальных исходов увеличивается [8,9,13].

Из анализа анамнестических данных следует, что хотя бы один из перечисленных факторов риска СВС отмечен во всех 23 случаях, два фактора и более (в среднем 5) отмечены у 19 из 23 (82,6%). Таким образом, также, как и другие исследователи, в каждой паре мать — ребенок мы выявили комплекс социальных и биологических факторов, которые являются универсальными с точки зрения общего неблагоприятного воздействия на организм плода в антенатальном периоде, а также являются факторами, ведущими к гипоксии плода.

При патоморфологическом исследовании у всех умерших были выявлены признаки врожденной генерализованной вирусной болезни смешанной этиологии (краснуха, герпес, цитомегаловирус, энтеровирусы).

В 16 случаях врожденная болезнь носила характер хронически протекающей вирусной инфекции с формированием фетодисплазий (тканевых пороков развития) и множественных неклассифицированных пороков развития органов. В 7 случаях при выявлении экссудативного воспаления, свидетельствующего об остротекущем инфекционном процессе, отмечены признаки альтерации и продуктивного воспаления, а также врожденные аномалии развития органов и фетодисплазии, которые могли развиваться в разные сроки гестации. Эти изменения могли возникнуть как при хроническом персистирующем характере внутриутробной моноинфекции, так и в результате смешанного (одновременного или последовательного) инфицирования разными возбудителями в разные сроки гестации.

Из поражений центральной нервной системы отмечены микро-, макро- и гидроцефалия, микрогирия, гипоплазия долей мозга, вентрикулоэктазия, глиоз вещества головного мозга, склероз мягких мозговых оболочек, атрофия головного мозга, атрофия зрительного нерва, ретинопатия, менингит, энцефалит.

Из поражений сердечно-сосудистой системы наблюдались декстропозиция сердца, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, открытый



артериальный проток, общий артериальный ствол, фиброэластоз эндокарда, укорочение и утолщение хордальных нитей, фибромиксоматоз створок митрального и трикуспидального клапанов; гипертрофия миокарда с миогенной дилатацией полостей сердца, интерстициальный продуктивный миокардит.

Отмечены поражения желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы: незавершенный поворот кишечника, общая брыжейка толстой и тонкой кишки, порталный гепатит, метаморфоз печени, вирусная трансформация нефротелия почек, дисплазия почек, поликистоз яичников, а также порок развития нижних конечностей, внутренняя косолапость. В 8 случаях был отмечен выраженный геморрагический компонент, у 8 умерших — отек мозга и у 6 — отек легких.

У 5 умерших антигены вирусов в отпечатках органов не были обнаружены используемым методом. Можно предположить, что по завершении периода репликации эти возбудители элиминировали из организма. Однако, несмотря на отрицательные результаты посмертного вирусологического исследования, в 1 случае 9-месячному ребенку был поставлен диагноз: "рубеолярная фетопатия" на основании данных анамнеза матери, которая перенесла краснуху в ранние сроки гестации. В другом случае диагноз врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции был поставлен на основании выявления продуктивного сиалоаденита (характерного для цитомегаловирусной инфекции) и цитомегаловирусного метаморфоза в органах умершего.

В трех случаях диагноз врожденной вирусной инфекции был поставлен без уточнения этиологии.

В последнее время рассматривается значение инфекционных факторов, которым отводится роль пускового механизма в развитии СВС. Наиболее важным моментом, приводящим к развитию парадоксальных реакций (апноэ во время сна), являются инфекции дыхательных путей. Острые инфекции носа и носоглотки приводят к затрудненному дыханию и гипоксии, а также к повреждению рецепторов дыхательных путей [2,5,10].

В трахее и легком у всех умерших детей отмечены морфологические изменения, характерные для острых респираторных заболеваний. В отпечатках трахеи и легкого методом РНИФ выявлены антигены респираторных вирусов и гриппа. Следует отметить, что признаки ОРЗ без температурной реакции были отмечены только у одного ребенка за 2 нед до смерти.

У 22 умерших детей выявлены острый трахеобронхит и пневмонии различного характера: трахеобронхит был выявлен у 6, острые вирусные пневмонии серозно-десквамативного характера — у 13, вирусно-бактериальные пневмонии — у 3, первичные атипичные пневмонии, более известные как интерстициальные — у 7, в одном случае была пневмония, вызванная грибами. У 5 умерших отмечены одновременно признаки острой вирусной, первичной атипичной и бактериальной пневмоний.

Фиброзирование межальвеолярных перегородок при наличии первичной атипичной вирусной пневмонии свидетельствует о давности процесса, что дает основание предполагать, что такая пневмония имела врожденный характер.

У 4 умерших детей пневмония развивалась на фоне различных врожденных аномалий развития бронхов и легких: морфологическая незрелость бронхов и легких, 2- и 4-долевое легкое, неполное разделение легких на доли.

Таким образом, несмотря на то что у всех умерших детей имела место врожденная генерализованная вирусная инфекция с множественными поражениями различных органов и систем, непосредственной причиной смерти были ОРВЗ и грипп с развитием пневмоний различного характера. Мы считаем, что ОВИ дыхательных путей являются не пусковым, а разрешающим фактором танатогенеза.

У 17 из 23 (74,3%) обследованных нами умерших детей были отмечены те или иные изменения в тимусе. В 7 случаях была выявлена аплазия и гипоплазия тимуса и у 10 — тимомегалия, при этом у 2 умерших с тимомегалией была отмечена и дисплазия тимуса.

Некоторые авторы [8] увеличенный тимус у детей раннего возраста расценивают как вариант нормы в этом возрасте, в то время как аплазия и гипоплазия тимуса могут выступать в качестве важной причины смерти. Если учесть, что у всех умерших детей была врожденная генерализованная хроническая вирусная инфекция, можно полагать, что выявленные нами изменения в тимусе (аплазия, гиподисплазия, тимомегалия) свидетельствуют о длительной антигенной стимуляции и являются реакцией тимуса на эту стимуляцию. Наши данные косвенно подтверждают результаты исследований *М.И. Мартыновой и соавт.* [4], которые у детей с перинатальной энцефалопатией и тимомегалией отмечали угнетение клеточного звена иммунитета. При этом снижение функциональной активности лимфоцитов сохранялось довольно длительное время после рождения. Анализ особенностей антенатального развития детей с тимомегалией показал наличие в 74% случаев различных неблагоприятных факторов, которые влияли на внутриутробное состояние плода. По мнению авторов, следствием этого является нарушение адаптации организма к любым дополнительным неблагоприятным факторам, неспособность поддерживать гомеостаз при воздействии различных факторов, а следовательно, повышается риск возникновения различных заболеваний.

Строго говоря, рассматриваемые нами случаи смерти детей, вероятно, нельзя отнести к понятию "внезапной смерти на фоне полного здоровья", которая не могла быть предсказана из анамнеза. Однако, если учесть тот факт, что у 11 из 23 умерших диагноз врожденной вирусной инфекции был поставлен только после проведения патоморфологического и вирусологического исследований, а при жизни врожденная инфекция не была диагностирована, надо



полагать, что по крайней мере у половины умерших не было угрожающего для жизни состояния. Это подтверждают представленные нами ранее данные [6], что диагностика врожденной вирусной инфекции при жизни часто бывает затруднительной.

Мы полагаем, что в ряде исследований, посвященных СВС, недооценивалась важность различных пренатальных факторов риска, ведущих к гипоксии плода. Кроме того, недоношенность, низкая масса тела при рождении, асфиксия, синдром дыхательных расстройств, низкая оценка по шкале Апгар, дисгармоничность развития, расцениваемые рядом авторов как факторы риска по СВС, по нашим данным, могут быть следствием врожденной вирусной или вирусно-бактериальной инфекции. Мы считаем, что таких детей никак нельзя отнести к здоровым детям. Впрочем, это признают и другие авторы. По данным В.К.Таточенко и соавт. [7], только 45% внезапно умерших детей были здоровыми. У 48% в анамнезе матерей отмечена патология беременности и родов.

Недоношенные новорожденные с низкой массой тела при рождении, низкой оценкой по шкале Апгар, синдромом дыхательных расстройств и врожденными аномалиями развития от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и неблагоприятно протекающими беременностью и родами должны постоянно находиться под особым наблюдением неонатологов и педиатров, так как эти дети впоследствии не могут адекватно реагировать на ОРВЗ и грипп, которые в результате и являются в большинстве случаев непосредственной причиной внезапной, неожиданной или скоропостижной смерти. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что дети с врожденной инфекцией являются группой риска по развитию СВС.

В связи с вышеизложенным нельзя не отметить некоторую нечеткость критериев распознавания СВС в общей совокупности случаев неожиданной смерти детей грудного и раннего возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтхофф Х. Синдром внезапной смерти у детей. М.: Медицина. 1983.
2. Воронцов И.М., Кельмансон И.А. Синдром внезапной смерти детей 1-го года жизни: биологическая зрелость и пограничные состояния. Педиатрия 1990; 11: 84-91.
3. Кельмансон И.А., Бelyшева Н.В., Кондратенко Е.В. и др. Клинико-эпидемиологические сопоставления различных вариантов неожиданного наступления смерти детей первого года жизни. Там же 1991; 5: 37-40.
4. Мартынова М.И., Шишацкая С.Н., Ваганов П.Д., Михеева И.Г. Влияние перинатальной энцефалопатии на состояние здоровья и некоторые иммунологические особенности детей раннего и старшего возраста с синдромом тимомегалии. Вopr. охр. мат. 1988; 1: 3-8.
5. Митяева Н.А. Микробиологические исследования при скоропостижной смерти детей раннего возраста. В кн.: Вопросы судебной медицины. М.; 1971. 111-115.
6. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти. Педиатрия 1999; 1: 4-10.
7. Таточенко В.К., Стерлигов Л.А., Гольберг Н.Д. и др. Об интерпретации причин внезапной смерти. Вopr. охр. мат. 1988; 1: 19-21.
8. Arscnault P.S. Maternal and antenatal factors in the risk of sudden infant death syndrome. Am. J. Epidemiol. 1980; 68: 1-9.
9. Black L., David R.J., Stroillette R.T. et al. Effect of birth weight and ethnicity on incidence of sudden infant death syndrome. J. Pediatr. 1986; 108: 208-214.
10. Franciosi R.A. Respiratory infection as a trigger for sudden infant death syndrome. Minn. Med. 1985; 68 (4): 443-446.
11. Kurz R., Kenner T., Haidmayer R. et al. Pathogenetische und praktische aspekte zum plotzlichen kinderstod (SIDS). Kinderärztl. Prax. 1986; 54 (5): 235-242.
12. Murphy M.F., Campbell M.J., Jenses M.J. Increased risk of sudden infant death syndrome in older infants. Br. Med. J. 1985; 293: 364-365.
13. Naye R.L., Xadis S., Drage J.S. Sudden infant death syndrome: a prospective study. Am. J. Dis. Child. 1976; 130: 1207-1210.
14. Shaw Ch.M., Siebert J.R., Haas J.E. et al. Megalencephaly in sudden infant death syndrome. J. Child Neurol. 1989; 4 (1): 39-42.
15. Spiers P.S. Previous fatal loss and risk of sudden infant death syndrome in subsequent offspring. Am. J. Epidemiol. 1976; 103: 355-361.

Поступила 05.12.01



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.235-002-056.3-07:616.233-07

*В.П.Филиппов, К.М.Лебедев, Н.В.Черниченко, Н.Ф.Сидорова, Г.В.Евгущенко,  
Н.Х.Хачатрян, И.Ю.Шумская*

## РОЛЬ БРОНХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКЗОГЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ АЛЬВЕОЛИТОВ

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва

A ROLE OF BRONCHOLOGICAL EXAMINATION IN DIAGNOSTICS OF EXOGENOUS ALVEOLITIS

*V.P.Filippov, K.M.Lebedev, N.V.Chernichenko, N.F.Sidorova, G.V.Yevguschenko,  
N.Kh.Khachatryan, I.Yu.Shumskaya*

### Summary

Eighty patients with exogenous allergic alveolitis (EAA) were examined. EAA was diagnosed using liquid (BALF) and histological (transbronchial) biopsies performed during bronchological examination.

Acute phase of alveolitis is accompanied by a high total cytosis (900 000–1 500 000 per 1 ml), lymphocytosis (up to 79%, in average 41.8%), eosinophilia up to 3.7% and morphological surprises, such as lung stroma edema, lymphoid and macrophageal infiltration, fibrin penetration in alveoli. Chronic course of exogenous alveolitis characterized by normal cytosis value, moderate BALF lymphocytosis (up to 22%) and morphological signs, such as interstitial fibrosis, vasculitis, fibroatelectases and patchy emphysema.

### Резюме

Обследовано 80 больных с экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Диагностика ЭАА осуществлена с помощью жидкостной (БАЛ) и тканевой (ТББЛ) биопсии при выполнении бронхологического обследования.

Острая фаза альвеолита характеризуется высоким цитозом (900 тыс. — 1,5 млн. в 1 мл), лимфоцитозом в цитограмме БАС (до 79%, в среднем — 41,8%), эозинофилией до 3,7% и морфологическими находками в виде отека стромы легких, лимфоидной и макрофагальной инфильтрации, пропотевания фибрина в альвеолы. При хроническом течении ЭАА цитоз нормальный, лимфоцитоз умеренный (до 22%), морфологически — интерстициальный фиброз, васкулит, фиброателектазы, участки эмфиземы.

Диффузные аллергические поражения легких — разнообразная группа заболеваний, объединенных общностью патоморфологических, в том числе гранулематозных изменений, приводящих в конечном итоге к развитию пневмосклероза, дыхательной недостаточности, легочного сердца. В этом и заключается наибольший риск аллергических поражений органов дыхания. Ключевая роль в развитии патологических изменений в легочной ткани принадлежит иммунологическому механизму: при развитии аллергии немедленного типа преобладает неспецифический воспалительный процесс; чем более выражена гиперчувствительность замедленного типа, тем чаще при возникшем альвеолите формируются гранулематозные изменения [1]. Исход этих изменений, как

правило, неблагоприятный — диффузный пневмосклероз, фиброз, редуцирующий дыхательные резервы. Восстановление легочной ткани происходит довольно редко. Это зависит, по-видимому, от характера аллергена, его экспозиции на органы дыхания и ответной реакции организма.

Частота диффузных аллергических поражений легких за последнее десятилетие возрастает. Неблагоприятные факторы экологического, в том числе лекарственного, воздействия на человеческий организм в настоящее время нарастают, увеличиваются, что и обеспечивает рост аллергических заболеваний.

Совершенствование диагностики диффузных аллергических заболеваний легких происходит в основ-



ном по двум направлениям: иммунологическому — с помощью серологических реакций на известный антиген (например, голубеводов, птицеводов и т.д.) и цитоморфологическому — с помощью исследования лаважной жидкости и биоптатов легких. Последние получают методами бронхоскопической биопсии: бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) и трансбронхиальной биопсией легких (ТББЛ). Характерным для аллергических поражений легких является лимфоцитарный альвеолит, поиск которого и осуществляется вышеуказанными методами.

Довольно нередко антиген не известен, и тогда возникает вопрос о дифференциации легочных изменений, чему способствует метод ТББЛ с дальнейшим морфологическим изучением биоптата легкого. Это позволяет исключить прежде всего такие заболевания диффузного характера, как диссеминированный туберкулез, большую группу редких заболеваний легких, метастатический опухолевый процесс и многое другое.

В настоящей работе проанализированы результаты инструментальной диагностики 80 больных с экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) в возрасте от 16 до 62 лет. Среди обследованных больных было 34 женщины и 46 мужчин. Из анамнеза известно, что 12 больных были владельцами декоративных домашних птиц, 11 человек работали на птицефермах, 23 человека являлись жителями села и, естественно, имели контакт с домашней птицей, древесными опилками, сеном и т.д.; 5 человек имели контакт с различными лакокрасочными материалами; у 10 больных возникновение альвеолита было связано с приемом лекарственных препаратов; у 9 характер возможного аллергена выявить не удалось.

На основании характера клинических симптомов к 1-й группе отнесены больные с острым течением заболевания (27 пациентов), ко 2-й группе — с хроническим течением (53 больных).

Больные 1-й группы впервые обратились в клинику с симптомами острого респираторного заболевания. Пациенты 2-й группы имели разный по длительности анамнез заболевания; ранее наблюдались и лечились в различных лечебных учреждениях (до 1 года).

По клиническим проявлениям, согласно классификации международного Европейского пульмонологического сообщества, в 1-й группе с острым течением заболевания больные распределялись следующим образом: у 14 пациентов был диагностирован острый бронхит, у 8 — интерстициальная пневмония, у 5 — бронхиальная астма с персистирующим течением.

Течение заболевания у больных 2-й группы характеризовалось симптомами хронического обструктивного бронхита — 29 человек; интерстициальной пневмонии — 9 пациентов и бронхиальной астмы — 15 больных, из них 6 с персистирующим течением и 9 средней тяжести.

Клинические симптомы у больных 1-й группы имели характер острого респираторного заболевания.

Это сильный или средней интенсивности кашель, фебрильная температура, интоксикационный синдром, одышка различной степени выраженности, дерматиты; у некоторых больных приступы удушья, имитирующие бронхиальную астму, особенно при лекарственном альвеолите.

Во 2-й группе больных симптомы заболевания были менее выражены и характеризовались умеренным кашлем, субфебрильной температурой или отсутствием ее, однако одышка у этой части больных была довольно выражена и обусловлена пневмофиброзом различной степени выраженности.

С диагностической целью всем больным была выполнена фиброbronхоскопия (ФБС) под местной анестезией.

Во время ФБС также всем больным производился диагностический бронхоальвеолярный лаваж и трансбронхиальная биопсия легкого.

На основании анализа клеточного состава бронхоальвеолярного смыва (БАС) можно констатировать следующее.

В 1-й группе с острым течением ЭАА количество клеток в 1 мл жидкости составило 900 тыс. (при норме 100–1500 тыс.), а у 7% обследованных доходило до 1 млн 200 тыс., жизнеспособность клеток была 95%; при хроническом течении ЭАА количество клеточных элементов в БАЛ снижалось до нормы (100 тыс. в среднем), жизнеспособность клеток также оказывалась ниже по сравнению с результатами в 1-й группе — 82%.

Ассоциация клеток в процентном отношении у больных двух групп распределялась следующим образом.

У больных с острым течением заболевания в 1-й группе отмечалось значительное снижение альвеолярных макрофагов (АМ) до 49,6%, т.е. почти в половину от нормы. У больных 2-й группы с хроническим вариантом течения также было зафиксировано снижение количества макрофагов, но не в такой степени, как в 1-й группе, и составило 69,9%. Выявлялось значительное увеличение количества лимфоцитов у больных 1-й группы — 41,7%, что почти в 6 раз выше нормы; во 2-й группе также было увеличено количество лимфоцитов до 22,7%, что превышает установленную норму в 2,5 раза.

Также отмечалось повышение количества нейтрофилов в 1-й и 2-й группах и составило соответственно 5 и 6%. Появление эозинофилов в 2-й группе отмечалось в 3,7% случаев, во 2-й группе — в 1,4%. Данный показатель свидетельствует о более высокой степени аллергизации пациентов с острым течением заболевания.

Таким образом, острая фаза ЭАА характеризуется высоким цитозом за счет повышенного количества лимфоцитов, что указывает на активность лимфоцитарного альвеолита. При хроническом течении ЭАА отмечается снижение цитоза до нормы с сохранением повышенного содержания лимфоцитов в жидкости БАЛ, но в значительно меньшей степени. Появление



нейтрофилов свидетельствует о переходе процесса в хроническую форму. Повышение количества эозинофилов в обеих группах свидетельствует о высокой аллергизации организма.

При патоморфологическом исследовании материала трансбронхиальной биопсии легкого получены следующие данные.

У больных 1-й группы с острой фазой ЭАА отмечается выраженная экссудативная реакция воспалительного процесса в легких, проявляющаяся макрофагальной и обильной лимфоидной инфильтрацией, интерстициальным отеком, различной степени выраженности васкулитами, начинающимся пропотеванием фибрина в альвеолярные структуры и иногда формированием гранулем.

У больных 2-й группы с хроническим течением ЭАА обнаружена иная морфологическая картина. Сохраняется лимфоидная инфильтрация, но менее выраженная, что является заключительной фазой экссудативной реакции на имеющийся воспалительный процесс, начинает появляться нарушение структуры легочной ткани, выявляется интерстициальный фиброз, формируются фиброателектазы, сопровождающиеся васкулитами, появляются участки эмфиземы.

Суммируя проанализированные данные материала БАС и ТББЛ, следует заключить, что при помощи вышеуказанных инструментальных бронхологических методик с последующим цитоморфологическим изучением полученного материала можно установить характер течения альвеолита, фазу заболевания, активность воспаления паренхимы легкого, определить степень выраженности патологических изменений в легочной ткани.

Анализ патоморфологических изменений у больных с острым течением ЭАА показал, что гистологическая картина характеризуется в основном экссудативной фазой воспаления в альвеолярных структурах. При хроническом течении морфологическая картина позволяет установить снижение активности воспалительного процесса в легочной ткани с появлением фиброзных изменений и эмфиземы легких.

При повторных контрольных бронхологических манипуляциях с дальнейшим цитоморфологическим исследованием полученного материала можно корректировать проводимую терапию ЭАА и с достаточной степенью вероятности прогнозировать дальнейшее течение и исход настоящего заболевания.

## Выводы

1. При остром течении экзогенного аллергического альвеолита клиническая картина характеризуется симптомами выраженного воспалительного процесса в бронхолегочной системе: фебрильной температурой, кашлем, бронхообструктивным синдромом. При хроническом течении альвеолита симптомы в значительной степени менее выражены (субфебрильная температура, кашель). У больных ЭАА 1-й группы диагностируется в основном острый бронхит или интерстициальная пневмония, при хроническом течении ЭАА — обструктивный бронхит.
2. Эндопульмональная цитограмма при остром течении альвеолита характеризуется цитозом (900 тыс. и более клеток в 1 мл), высокой жизненной активностью клеток (95–98%), повышением количества лимфоцитов до 41,8%, что указывает на лимфоцитарный характер альвеолита, появлением нейтрофилов до 5% и эозинофилов до 3,7%. Для хронического течения ЭАА характерно снижение цитоза до нормы (100 тыс. клеток в 1 мл), уменьшение активности клеток до 82%, падение лимфоцитоза до 22,7% и эозинофилии до 1,4%; содержание нейтрофилов повышается до 6%.
3. При морфологическом исследовании материала ТББЛ острое течение ЭАА характеризуется экссудативной фазой воспаления в альвеолярных структурах: обильной лимфоидной и макрофагальной инфильтрацией, интерстициальным отеком и васкулитом. При хроническом течении ЭАА морфологическая картина характеризуется нарушением структуры легочной ткани, интерстициальным фиброзом, фиброателектазами, участками эмфиземы.
4. При невозможности установить этиологическую причину возникновения ЭАА, т.е. выявить антиген, бронхологическое исследование с проведением БАЛ и ТББЛ является методом выбора в диагностике ЭАА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хоменко А.Г., Мюллер С.Т., Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит. — М.: Медицина, 1987.
2. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. — М.: Грант, 1998.

Поступила 01.06.99



Е.Г.Королева, Л.В.Осидак, К.К.Милькинт, Н.Б.Румель, В.П.Дринеvский

## МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

MYCOPLASMA INFECTION IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

E.G.Koroleva, L.V.Osidak, K.K.Milkint, N.B.Rumel, V.P.Drinevsky

### Summary

A comparative study of Mycoplasma infection (MI) course in 109 patients with bronchial asthma (BA) and 156 patients with not asthmatic bronchial injury was performed. More unfavourable course was found in BA children. A burdened effect of adenoviral infection on the clinical course was noted. A correction was found between a severity of MI clinical features and SIgA and specific serum and secretory antibodies' levels.

### Резюме

Сравнительное изучение течения микоплазменной инфекции (МИ) у 109 больных с наличием бронхиальной астмы (БА) и у 156 больных с микоплазменной инфекцией и поражением бронхов без БА позволило выявить различия, представленные достоверно более длительным течением отдельных основных симптомов в группе детей с сопутствующей БА. Определено отягощающее влияние аденовирусной инфекции на клиническую картину. Выявлена корреляция между тяжестью и выраженностью симптоматики при МИ и содержанием SIgA, а также специфических антител как сывороточных, так и секреторных.

Известно, что одним из возбудителей поражения респираторного тракта является микоплазма, которая, по мнению ряда исследователей, может длительно персистировать в клетках эпителия, лимфоузлов, бронхов, способствовать развитию аллергии, обуславливать более тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких и являться причиной обострений хронической бронхолегочной патологии у взрослых [1,4-7,9].

Усугубляет течение процесса тот факт, что возбудитель *M.pneumoniae* (МП) оказывает цитопатическое действие и нарушает эвакуаторную функцию эпителия, а также приводит к изменению макромолекулярного биосинтеза и метаболической активности эпителиальных клеток [3,8,10].

Имеются единичные работы, свидетельствующие о том, что у детей, переболевших пневмонией микоплазменной этиологии, чаще, чем в других случаях, отмечались повторные инфекции дыхательных путей, протекающие с обструкцией, тенденцией к затяжному течению и рецидивированию [11].

Несмотря на то что в настоящее время роль МП в генезе бронхиальной астмы (БА) неясна, все-таки нельзя не учитывать факта высокой инфицированности организма детей этим возбудителем.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинического течения микоплазменной инфекции (МИ) у детей с БА.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 109 человек с атопической формой БА, средний возраст которых составил  $6,2 \pm 0,5$  года, экстренно госпитализированных в специализированное инфекционно-пульмонологическое отделение детской городской больницы им. Св.Ольги Санкт-Петербурга с типичным приступом удушья в период разгара острой респираторной инфекции (ОРИ). Заболевание началось остро с повышения температуры, катаральных явлений в носоглотке, выраженной экспираторной одышки, затруднения выдоха, частого непродуктивного кашля, вздутия и ригидности грудной клетки. До настоящего момента признаков проявления основного заболевания (БА) у этих детей, получавших базисную терапию, не наблюдалось в течение длительного времени, т.е. пациенты находились в стойкой ремиссии, подтверждаемой показателями суточного измерения максимального потока выдоха (МПВ), регистрируемого флуометром, и соответствовали возрастной норме. Верификация диагноза "бронхиальная астма" осуществлялась на основании анамнеза и записей в амбулаторных и диспансерных картах, эпикризов из специализированных стационаров.

Группа сравнения, состоящая из 156 детей того же возраста, с МП, и не имевших в анамнезе отягощенного преморбидного фона, была выделена среди



Таблица 1

## Удельный вес МИ в этиологии ОРИ у детей с БА\*

| Фон    | Число детей    | С положительным<br>результатом | В том числе с антигенами, % |      |      |        |     |     |      |     |       |      |      |
|--------|----------------|--------------------------------|-----------------------------|------|------|--------|-----|-----|------|-----|-------|------|------|
|        |                |                                | микоплазма пневмонии        |      |      |        |     |     | Ад   | Рс  | Ад+Рс | Др*  | отр. |
|        |                |                                | всего                       | моно | +Ад  | +Ад+Рс | +Рс | +Гр |      |     |       |      |      |
| БА     | 109            | 87,1                           | 64,2                        | 22,9 | 27,5 | 7,34   | 6,4 | 0   | 11,0 | 6,4 | 5,5   | 0    | 12,8 |
| Без БА | 2772           | 83,6                           | 10,8                        | 4,8  | 1,3  | 0,7    | 1,6 | 2,4 | 11,2 | 9,5 | 4,4   | 47,7 | 16,4 |
|        | <i>p</i> <0,05 |                                | +                           | +    | +    | +      | +   | +   |      |     |       | +    |      |

Примечание. \* — без МИ: грипп, парагрипп, коронавирусная инфекция (моно, микст).

2772 больных, госпитализированных с острыми поражениями бронхов.

Вирусная и микоплазменная этиология заболевания устанавливалась иммунофлюоресцентно — определением антигенов в эпителии носовых ходов, задней стенки глотки, миндалин и в трахеобронхиальных смывах со стандартными препаратами флуоресцирующих антител, в том числе и моноклональных, в реакции непрямой гемагглютинации с антителными диагностикумами и с помощью иммуноферментного анализа, а также серологически — реакция связывания комплекта и реакция непрямой гемагглютинации.

В динамике наблюдения определяли содержание секреторного иммуноглобулина А (SIgA), в том числе и специфического, в носовом секрете и уровень микоплазменных антител в крови [2].

## Результаты и обсуждение

Установлено, что удельный вес МИ среди различных возбудителей в этиологии ОРИ был значительно выше в группе больных с наличием БА и составлял

64,2% (из них мономикоплазменная инфекция определялась в 22,9%, а в ассоциации с аденовирусом (Ад) — в 34,9% случаев;  $p<0,001$ ). В сравниваемой группе активная МИ выявлялась лишь в 10,8% наблюдений: мономикоплазменная инфекция — в 4,8%, ассоциация МП+Ад — в 2% случаев ( $p<0,001$ ). Отрицательные результаты, а также частота участия Ад и Рс-вирусов и их сочетание были примерно в равных долях в сопоставляемых группах. Однако отмечено, что значительный процент случаев (47,7%), выявленный в группе детей без БА, приходился на вирусные инфекции без участия МП: грипп, парагрипп, коронавирусную инфекцию (моно, микст) (табл.1).

Течение острого бронхита обусловленного моноМИ (1-я группа) характеризовалось преимущественно острым началом, высокой лихорадкой и интоксикацией, но в ряде случаев (37%) наблюдалось постепенное начало с нормальной или субфебрильной температурой. У подавляющего числа обследованных был выражен катаральный синдром в виде слизисто-серозного ринита, сухого или влажного кашля разной интенсивности (нередко частый и навязчивый и даже присту-

Таблица 2

Продолжительность некоторых симптомов при МИ у детей с БА и при ОРИ микоплазменной этиологии без БА ( $M\pm m$ )

| Группа    | Фон      | Число детей | Продолжительность клинических симптомов в днях |                     |          |          |                   |
|-----------|----------|-------------|------------------------------------------------|---------------------|----------|----------|-------------------|
|           |          |             | Бос                                            | катаральный синдром |          | кашель   | всего заболевания |
|           |          |             |                                                | в носоглотке        | в легких |          |                   |
| 1-я       | МИ       | 138         | 2,8±0,2                                        | 6,8±0,4             | 6,9±0,3  | 11,2±0,4 | 13,2±0,3          |
| 2-я **    | МИ+БА    | 32          | 5,0±0,8                                        | 12,9±0,6            | 15,3±0,4 | 18,8±1,3 | 19,5±1,8          |
| 3-я *     | МИ+Ад    | 18          | 3,5±0,2                                        | 9,8±0,7             | 12,1±0,7 | 13,4±0,6 | 14,1 ±0,3         |
| 4-я #, ## | МИ+Ад+БА | 38          | 6,7±0,3                                        | 14,5±0,5            | 17,6±0,7 | 21,6±0,6 | 23,2±0,6          |

# —  $p<0,001$  при сравнении всех показателей у детей 4-й и 3-й групп. ## —  $p<0,05$  при сравнении всех показателей у детей 4-й и 2-й групп.

\* —  $p<0,001$  у детей 3-й и 4-й групп при сравнении катарального синдрома и кашля,  $p<0,05$ , при сравнении БОС и продолжительности заболевания.

\*\* —  $p<0,001$  при сравнении всех показателей у детей 2-й и 1-й групп.



пообразный), с появлением скудной слизистой, вязкой, трудно отделяемой мокроты. Поражения бронхов в 37% случаев сопровождались нарушением бронхиальной проходимости. Синдром бронхообструкции (Бос) у каждого 3-го больного МИ сохранялся  $2,83 \pm 0,2$  дня, ринит — в среднем в течение  $6,8 \pm 0,4$  дня, кашель —  $11,2 \pm 0,4$  дня. Продолжительность регистрации физикальных изменений в легких составляла в среднем  $6,9 \pm 0,3$  дня (табл.2).

Совместное присутствие с внутриклеточным патогеном Ад (3-я группа) оказывало влияние на клинику, отягощая ее: чаще отмечался Бос (у каждого 2-го больного) с достоверно продолжительным течением —  $3,5 \pm 0,2$  дня, длительное сохранялась температура —  $5,0 \pm 0,5$  дня (против  $3,6 \pm 0,1$  дня в 1-й группе) и интоксикация ( $5,0 \pm 0,4$  и  $3,4 \pm 0,7$  дня соответственно). Более продолжительно отмечался катаральный синдром в носоглотке и легких ( $p < 0,001$ ).

Наличие у больных МИ сопутствующего отягощенного преморбидного фона, представленного атопической формой БА в приступном периоде (2-я группа), способствовало затяжному, негладкому течению заболевания. Бос, фиксируемый в 100% случаев у больных данной группы, затягивался до  $5,0 \pm 0,8$  дня ( $p < 0,001$  по сравнению с его продолжительностью у детей 1-й и 3-й групп). Сохранение катаральных явлений в носоглотке и легких также достоверно отличалось от описываемых выше групп, составляя  $12,9 \pm 0,6$  и  $15,3 \pm 0,4$  дня соответственно. Кашель регистрировали на протяжении  $18,8 \pm 1,3$  дня. Продолжительность заболевания была в среднем  $19,5 \pm 1,8$  дня.

Определено отрицательное влияние совместного участия в этиологии ОРИ МИ и аденовирусной ин-

фекций, более выраженное в группе больных с наличием БА (4-я группа), по сравнению с детьми без нарушенного преморбидного фона (3-я группа;  $p < 0,001$ ) и с группой детей, страдающих МИ на фоне БА (2-я группа;  $p < 0,05$ ). Более длительными в группе больных с МИ+Ад+БА были симптомы Бос, катаральный синдром в носоглотке, кашель различной интенсивности и аускультативные изменения в легких, а также продолжительность всего заболевания ( $p < 0,001$ ).

В группах детей, где отягощающим фактором являлась БА, клиническая картина имела специфические особенности: длительно сохраняющийся Бос сопровождался более длительным, стойким нарушением вентиляции и бронхиальной проходимости (со снижением показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>), максимальной объемной скорости потока воздуха (МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), в зависимости от степени тяжести течения основного заболевания), признаками дыхательной недостаточности 1–3 степени.

Выявлена корреляционная связь между величиной содержания SIgA в носовом секрете и характером течения инфекции. У детей с низкой концентрацией SIgA ( $15,1 \pm 1,6$  мкг/мл) в 42,2% случаев наблюдалось негладкое затяжное течение заболевания, а у детей с более высокой концентрацией SIgA ( $36,8 \pm 2,35$  мкг/мл), в том числе и на фоне БА, заболевание имело в основном гладкое течение и довольно быстро заканчивалось выздоровлением.

При анализе особенностей клинического течения МИ в зависимости от величины исходных среднегеометрических титров специфических секреторных и сывороточных антител было показано, что облегче-

Таблица 3

**Клиническая характеристика МИ у детей в зависимости от исходных титров специфических антител в сыворотках крови и секретах полости носа**

| Исходные титры антител (обратные величины) |                         |    | Тяжелая форма заболевания, % | Продолжительность температуры в днях ( $M \pm m$ ) | Выраженная интоксикация, % | Продолжительность заболевания в днях ( $M \pm m$ ) |
|--------------------------------------------|-------------------------|----|------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| сывороточных                               | в секретах полости носа | n  |                              |                                                    |                            |                                                    |
| 0 ( $n=87$ )                               | 0                       | 17 | 47,0                         | $6,8 \pm 0,83$                                     | 52,9                       | $17,4 \pm 1,74$                                    |
|                                            | 2–4                     | 51 | 25,5                         | $4,7 \pm 0,36$                                     | 23,5                       | $17,3 \pm 0,62$                                    |
|                                            | 8 и более               | 19 | 10,5                         | $3,2 \pm 0,38$                                     | 10,5                       | $13,6 \pm 0,7$                                     |
|                                            | $p_{1-3} < 0,05$        |    | +                            | +                                                  | +                          | +                                                  |
|                                            |                         |    |                              |                                                    |                            |                                                    |
| 10 ( $n=30$ )                              | 0                       | 7  | 42,8                         | $6,0 \pm 1,25$                                     | 42,8                       | $17,8 \pm 1,28$                                    |
|                                            | 2–4                     | 18 | 11,1                         | $4,7 \pm 0,73$                                     | 16,6                       | $16,5 \pm 1,13$                                    |
|                                            | 8 и более               | 5  | 0                            | $2,5 \pm 0,85$                                     | 0                          | $11,2 \pm 2,5$                                     |
|                                            | $p_{1-3} < 0,05$        |    | +                            | +                                                  | +                          | +                                                  |
|                                            |                         |    |                              |                                                    |                            |                                                    |
| 20 и более ( $n=24$ )                      | 0                       | 8  | 25,8                         | $6,0 \pm 1,07$                                     | 25,0                       | $17,5 \pm 2,43$                                    |
|                                            | 2–4                     | 13 | 7,6                          | $4,0 \pm 0,58$                                     | 7,6                        | $13,5 \pm 1,03$                                    |
|                                            | 8 и более               | 3  | 0                            | $2,0 \pm 1,04$                                     | 0                          | $10,0 \pm 1,39$                                    |
|                                            | $p_{1-3} < 0,05$        |    | +                            | +                                                  | +                          | +                                                  |
|                                            |                         |    |                              |                                                    |                            |                                                    |



ние течения заболевания обусловлено сочетанным влиянием обеих групп антител; оно более выражено у детей с высоким уровнем тех и других в первые 3 дня заболевания (табл.3). Отмечено приоритетное влияние специфических секреторных антител в защите от возбудителя. При высоком содержании специфических секреторных антител значительно реже развивались или отсутствовали тяжелые формы заболевания, менее выраженными и более кратковременными были лихорадка и интоксикация, сокращалась общая продолжительность заболевания.

Напротив, наибольший процент тяжелых форм с затяжным течением наблюдался у детей с низкими титрами специфических секреторных антител независимо от фона ( $\leq 1:4$ ).

### Выводы

1. Выявлен более высокий удельный вес острой МИ у больных с наличием БА, составляющий 64,2%, по сравнению с группой детей без отягощенного фона, госпитализированных с острыми поражениями бронхов.
2. МИ у лиц с БА отличалась более тяжелым, продолжительным течением.
3. Определено отягощающее влияние одновременно участия микоплазменной и аденовирусной инфекций в этиологии ОРИ у детей, более выраженное у лиц с БА.
4. Выявлена коррелятивная связь между содержанием SIgA, а также специфических антител, как сывороточных, так и секреторных, и характером течения МИ, с приоритетным влиянием последних.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Горина Л.Г., Романова Р.Ю., Гончарова С.А. Микробные ассоциации при хронических заболеваниях респираторного тракта. Журн. микробиол. 1986; 4: 18–21.
2. Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. Иммунитет, иммунодефициты, иммуноориентированная терапия. СПб; 1997.
3. Климанская Е.В., Выренкова Н.Ю., Андрущенко Е.В., Капур Р.Н. Мукоцилиарный транспорт при хронической пневмонии у детей. Педиатрия 1994; 2: 21–25.
4. Николаевский В.В., Навроцкий В.В., Лебедева Т.Г. Этиологическая роль вирусов и микоплазмы пневмонии в развитии неспецифических заболеваний легких. В кн.: Этиология и патогенез инфекционного процесса при острых и хронических воспалительных заболеваниях легких: Сборник науч. трудов НИИ пульмонологии. Л.; 1982. 84–85.
5. Чеботкевич В.Н. Иммунологические механизмы патогенеза микоплазмы пневмонии инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1989.
6. Яковлева Н.В., Стельмах Л.В. О вирусных антигенах небных миндалин у детей с поражением лимфоидного кольца глотки. В кн.: Сборник материалов 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1998. 302.
7. Chernov V.M., Chernova O.A. The phenomenon of Mycoplasma infections and anthropogenic overloads. Biomed. Lett. 1994; 50: 275–277.
8. Daian C.M., Wolff A.N., Bielori L. The role of atypical organisms in asthma. Allergy Asthma Proc. 2000; 21 (2): 107–111.
9. Gerald W., Feruuld M.D. Immunologic mechanisms suggested in the association of M. pneumoniae infections and extrapulmonary disease. A review. Yale J. Biol. Med. 1983; 56: 447–479.
10. Grant C.C., Ingram R. Outpatient treatment of pneumonia. N. Z. Med. J. 2000; 113 (1104): 58–62.
11. Kawamoto M., Oshita Y., Yoshida H. et al. Two cases of hypoxemic acute bronchiolitis due to Mycoplasma pneumoniae. Kansenshogaku Zasshi 2000; 74 (3): 259–263.

Поступила 03.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002.2–07

П.К.Яблонский, Т.А.Степаненко, Н.И.Вишняков

## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

НИИ пульмонологии при СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова;  
кафедра социальной медицины, экономики и управления здравоохранением СПбГМУ  
им. акад. И.П.Павлова; Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург;  
Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии

OPPORTUNITIES FOR MEDICAL AID OPTIMIZATION FOR PULMONARY PATIENTS IN MEGALOPOLIS

P.K.Yablonsky, T.A.Stepanenko, N.I.Vishnyakov

### Summary

The experience of the Sankt-Petersburg scientific and clinical Center of intensive pulmonology and thoracic surgery in 1995–1998 is presented in the article. The Center's structure merges the outpatient department, the pulmonology department, the thoracic surgery department and the cardiorespiratory intensive care unit in a



single technological chain. Results of examination and treatment of 17 845 patients demonstrate advantages of such a form of specialized medical care.

The interaction between the outpatient and inpatient departments contributed to a reduction in the mean bed-day for therapeutic patients and a preoperative bed-day for thoracic surgery patients. The outpatient department allowed solving diagnostic and therapeutic problems in 92% of the patients without their hospitalization. While using this technique we managed to reduce a preoperative bed-day in the thoracic surgery department up to 2.3 days and to increase the operative activity up to 89%. The method offered is based on the idea of a closed cycle of the diagnostics and treatment starting from the primary consultation via the inpatient stage, if necessary, up to the outpatient rehabilitation period. The advantages and reserve of this method are discussed in the article.

#### Резюме

В статье представлен опыт работы Санкт-Петербургского научно-практического центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии за 1995–1998 гг., структура которого увязывала в единую технологическую цепочку амбулаторно-поликлиническое звено, пульмонологическое отделение, отделение торакальной хирургии и отделение кардиореспираторной реанимации. На материале обследования и лечения 17 845 пациентов показаны преимущества подобной формы оказания медицинской помощи профильным больным.

Взаимодействие амбулаторных и стационарных подразделений способствовало сокращению среднего койко-дня у терапевтических больных, предоперационного койко-дня у торакальных больных. Возможности амбулаторной службы позволили у 92% больных решить диагностические и лечебные вопросы, не прибегая к госпитализации. Предоперационный койко-день в отделении торакальной хирургии удалось сократить до 2,3 дня, а оперативная активность при использовании предложенной технологии достигла 89%. Обсуждаются преимущества апробированной формы работы и резервы предлагаемой технологии оказания пульмонологической помощи населению, в основе которой лежит идея замкнутого цикла комплексной диагностики и лечения от первичного обращения, при необходимости через стационарный этап, до восстановительного лечения в условиях поликлиники.

Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [5,9,12]. Результаты репрезентативных исследований свидетельствуют об истинном росте распространенности хронических неспецифических заболеваний легких в России [6]. В то же время сложившаяся система оказания медицинской помощи больным с заболеваниями органов дыхания не в полной мере соответствует значительным изменившимся в последние годы социально-экономическим условиям в стране и не всегда способна оперативно реагировать на появление новых технологий в обследовании и лечении больных. Так, несмотря на широкое внедрение в практику новейших методов лучевой и эндоскопической диагностики, различных способов получения биопсийного материала (с целью гистологической верификации диагноза), стереотипы рутинной диагностики по-прежнему преобладают [10].

В Санкт-Петербурге первым шагом на пути реформирования системы пульмонологической помощи стало создание в 1994 году по приказу Комитета по здравоохранению научно-практического центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии. Структура центра увязывала в единую технологическую цепочку усилия специалистов амбулаторно-поликлинического звена с работой многопрофильного пульмонологического стационара. К настоящему времени опыт работы Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии насчитывает уже пять лет. Анали-

зу этой работы и поиску резервов совершенствования специализированной помощи при болезнях органов дыхания посвящено настоящее исследование.

Задачи исследования предполагали анализ материалов статистической отчетности лечебных учреждений Санкт-Петербурга по болезням органов дыхания населения старше 14 лет и опыта работы Санкт-Петербургского научно-практического центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии за 1995–1998 гг.

В структуре центра (рис.1) было создано четыре ключевых звена: амбулаторная поликлиническая служба, отделение интенсивной пульмонологии (30 коек), отделение торакальной хирургии (25 коек), отделение кардиореспираторной реанимации (12 коек). Учитывая, что с 1994 г. и до выхода приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 307 от 20.10.97 "О мерах по совершенствованию организации пульмонологической помощи населению Российской Федерации" созданный центр не располагал собственным амбулаторно-поликлиническим кабинетом, его роль выполнял пульмонологический кабинет ГДКЦ № 1 (Городской диагностический консультативный центр № 1 — главный врач Г.В.Рюмина), впоследствии преобразованный в амбулаторное пульмонологическое отделение (зав. отделением Т.В.Рубаник). Создание подобной структуры предполагало изучение и внедрение в практическую работу Центра интенсивных методов диагностики и лечения больных пульмонологического



профиля; оказание высококвалифицированной помощи больным с патологией органов дыхания; обеспечение замкнутого цикла лечения пульмонологического больного от первичного обращения, при необходимости через стационарный этап, до восстановительного лечения с последующей диспансеризацией.

Амбулаторное пульмонологическое подразделение центра, располагающее современными неинвазивными диагностическими технологиями, позволяло уточнить наличие и характер обструктивного синдрома, оценить динамику течения воспалительных процессов, исключить опухоль как причину затяжной пневмонии, кровохарканья или верифицировать диагноз центрального рака, определить наличие, а иногда и характер диссеминированного процесса в легких (рис.2).

За 1995–1998 гг. сотрудниками Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии обследовано 17 845 пациентов (табл.1).

Консультативную, диагностическую и лечебную помощь амбулаторно получили 13 452 больных. Из них только 985 (7,3%) были направлены на госпитализацию.

В структуре госпитализированных больных они составили только 22,4%, тогда как 64% больных госпитализированы в плановом порядке по направлениям поликлиник, 13,6% — по неотложным показаниям. Показано, что из года в год соотношение госпитализированных больных от общего числа консультированных в амбулаторном кабинете оставалось стабильным (от 6,4% в 1995 г. до 8,8% — в 1996 г.).

Сравнение некоторых показателей работы центра и больничных учреждений Санкт-Петербурга представлено в табл.2.

На 30 пульмонологических койках Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии (5,5% всех пульмонологических коек) получали лечение 8–9,5% больных. При этом также было отмечено снижение среднего пребывания больного в стационаре (на 4,6 дня по сравнению с общегородскими), низкая летальность, большая интенсивность эксплуатации койки.

Анализ данных работы торакального отделения центра и других отделений города (табл.3) показал, что на 8% коечного фонда торакального профиля Санкт-Петербурга проводится лечение 14,5–17,5% больных, что подтверждалось хорошими показателями эксплуатации коек.

Торакальные операции в Санкт-Петербурге выполняются в стационарах, имеющих разные профили хирургических коек: онкологический, фтизиатрический и торакальный. Среди отделений торакальной хирургии так называемые “большие” операции выполнялись крайне редко, несмотря на большое количество “малых” вмешательств. В этой связи вряд ли корректно сравнение результатов работы отделений центра с этими стационарами, ограничившими поле своих интересов малой хирургией. С другой стороны, работа остальных отделений, занимающихся проблемами торакальной хирургии, характеризовалась преобладанием одного вида патологии (туберкулез,

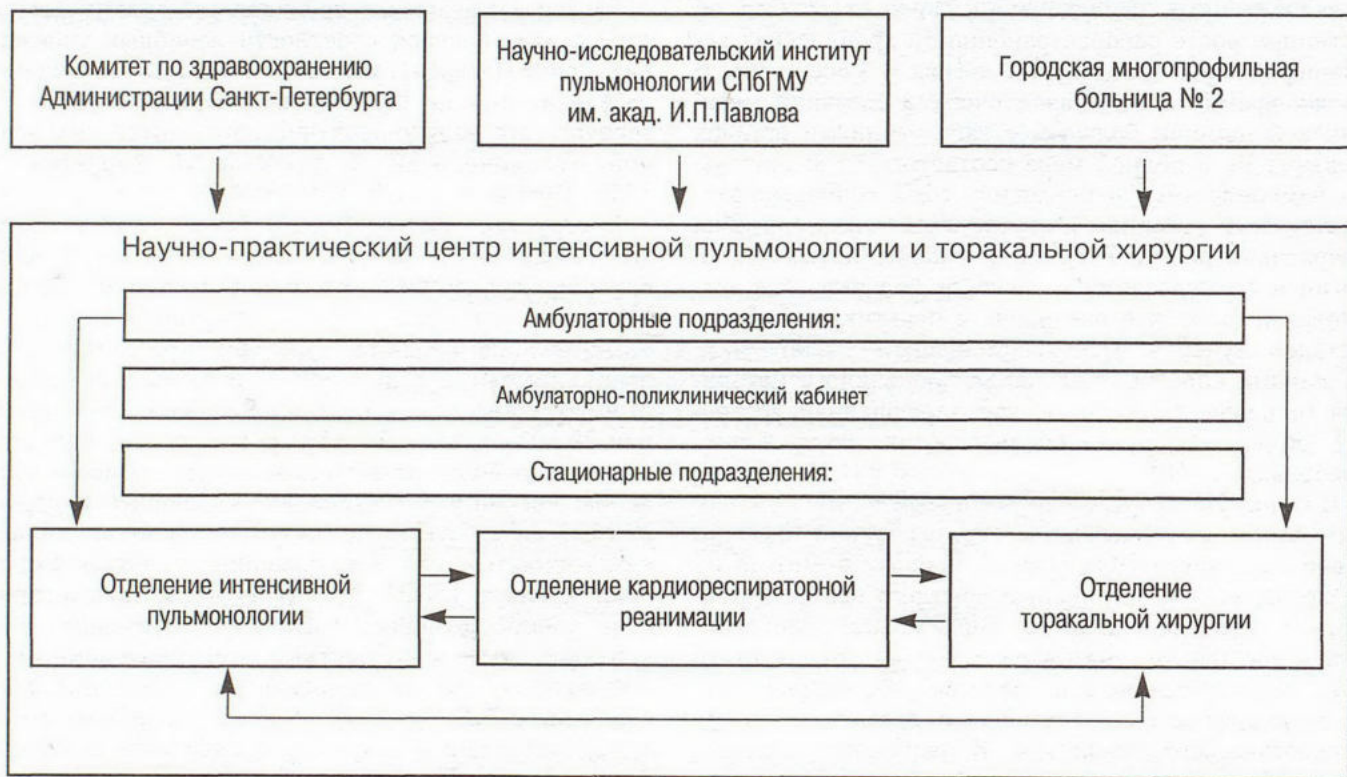


Рис.1. Структура Санкт-Петербургского центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии.





Рис.2. Алгоритм обследования больных на амбулаторном этапе.

рак легкого), отсутствием видеоторакоскопических оперативных вмешательств, тогда как только за 1997 г. в центре их было выполнено 55 (что составило 14,7% от всех выполненных в Центре операций).

Характеризуя работу амбулаторно-поликлинического кабинета центра, следует отметить, что объем консультативной работы постоянно нарастал: в 1995 г. помощь была оказана 1907 больным, в 1998 г. — 4457. Значительно увеличилось и число посещений с 2351 до 7527. Около 40% пациентов консультированы повторно после дообследования в диагностических подразделениях. Консультация торакального хирурга на амбулаторном этапе потребовалась 865

(6,8% от общего числа проконсультированных) больным, при этом по годам доля пациентов торакального хирурга увеличилась с 5,5 до 7,9%.

По нашим данным, для установления окончательного диагноза у большинства больных было достаточно знакомства с медицинской документацией и осмотра больного квалифицированным пульмонологом. Необходимость в дополнительных диагностических исследованиях возникала меньше чем у половины пациентов. Наиболее востребованной диагностической процедурой явилось рентгеномногографическое исследование (22–41% больных). Исследование функции внешнего дыхания выполнялось в 17,1–31% наблю-

Таблица 1

**Характеристика обследованных контингентов в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии в 1995–1998 гг. (в абсолютных числах)**

|                                                               | 1995 г. | 1996 г. | 1997 г. | 1998 г. | Всего |
|---------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Обследовано амбулаторно                                       | 1907    | 2166    | 4922    | 4457    | 13452 |
| Обследовано стационарно                                       | 578     | 1168    | 1276    | 1371    | 4393  |
| Направлено на госпитализацию после амбулаторного этапа центра | 123     | 191     | 359     | 312     | 985   |
| Госпитализировано из поликлиник в плановом порядке            | 357     | 803     | 721     | 928     | 2809  |
| Экстренная госпитализация                                     | 98      | 174     | 196     | 131     | 599   |



Таблица 2

Характеристика основных показателей работы пульмонологического отделения вентра и учреждений пульмонологического профиля для взрослых Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

| Показатели                 | 1995 г.  | 1996 г. |          | 1997 г. |          | 1998 г. |
|----------------------------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|
|                            | стац. КЗ | центр   | стац. КЗ | центр   | стац. КЗ | центр   |
| Пролечено больных          | 9327     | 742     | 9410     | 785     | 9486     | 888     |
| Летальность, %             | 3,2      | 0,5     | 3,5      | 0,1     | 3,5      | 1,8     |
| Количество коек            | 661      | 30      | 541      | 30      | 541      | 30      |
| Проведено всего койко-дней | 175 026  | 11 522  | 177 042  | 11 134  | 174 860  | 12 230  |
| Средний койко-день         | 19,0     | 15,0    | 18,8     | 14,2    | 18,4     | 13,8    |
| Оборот койки               | 16,1     | 25,6    | 18,4     | 26,1    | 19,3     | 30,2    |
| Работа койки               | 306,5    | 384,1   | 346,5    | 371,1   | 355,4    | 407,7   |

дений. Необходимость выполнения компьютерной томографии возникала в 1,8–3,6% случаев. Фибробронхоскопия оказалась более востребованной процедурой на амбулаторном этапе и выполнялась в 3,8–9,4% случаев.

Основную массу среди консультированных составили больные бронхиальной астмой, хроническим бронхитом (табл.4). Несмотря на то, что абсолютное количество больных с этими заболеваниями преобладает, направляется на госпитализацию не более

2% от обследованных. В то же время пациенты с онкопатологией, диссеминированными процессами в легких, абсцессами легких, бронхоэктазами госпитализировались в 10–14% случаев.

В общей сложности, число госпитализированных больных за все годы работы не превышало 9% от общего числа обратившихся.

Как уже упоминалось, амбулаторно-поликлинический кабинет центра был не единственным источником поступления больных на стационарное лечение.

Таблица 3

Хирургическая деятельность стационаров в Санкт-Петербурге в 1996–1998 гг.

|                                                  | Операции на органах дыхания |      |      |                |      |      | "Большие операции" <sup>1</sup> |      |      |                |      |      |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|------|------|----------------|------|------|---------------------------------|------|------|----------------|------|------|
|                                                  | выполнено операций          |      |      | умерло больных |      |      | выполнено операций              |      |      | умерло больных |      |      |
| Годы                                             | 1996                        | 1997 | 1998 | 1996           | 1997 | 1998 | 1996                            | 1997 | 1998 | 1996           | 1997 | 1998 |
| Всего больных                                    | 3684                        | 3487 | 4361 | 63             | 66   | 157  | 684                             | 746  | 857  | 47             | 43   | 29   |
| <b>Стационары, имеющие онкологические койки</b>  |                             |      |      |                |      |      |                                 |      |      |                |      |      |
| НИИО <sup>2</sup>                                | 116                         | 70   | 97   | 3              | —    | 5    | 76                              | 48   | 76   | 3              | —    | 3    |
| ГОД <sup>3</sup>                                 | 199                         | 217  | 225  | 13             | 9    | 3    | 167                             | 206  | 187  | 12             | 9    | 3    |
| <b>Стационары, имеющие фтизиатрические койки</b> |                             |      |      |                |      |      |                                 |      |      |                |      |      |
| ПТБ № 2                                          | 192                         | 231  | 254  | 10             | 12   | 2    | 120                             | 159  | 186  | 8              | 12   | 2    |
| НИИФТ <sup>4</sup>                               | 119                         | 112  | 182  | 6              | 3    | 4    | 96                              | 94   | 156  | 6              | 3    | 4    |
| <b>Стационары, имеющие торакальные койки</b>     |                             |      |      |                |      |      |                                 |      |      |                |      |      |
| ГМПБ № 2                                         | 274                         | 346  | 359  | 12             | 17   | 12   | 75                              | 111  | 89   | 6              | 6    | 6    |
| ГБ № 26                                          | 139                         | 88   | 230  | 13             | 13   | 13   | 16                              | 34   | 30   | 5              | 9    | 6    |
| МСЧ № 7                                          | 672                         | 586  | 635  | 31             | 28   | 26   | 3                               | 4    | 8    | 1              | 1    | 1    |
| СПбГМУ <sup>5</sup>                              | 109                         | 62   | 74   | 2              | 1    | 2    | 57                              | 26   | 27   | 1              | 1    | 2    |

1 — "Большие" операции — пневмонэктомии, лобэктомии и сегментэктомии; 2 — НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова; 3 — городской онкологический диспансер; 4 — НИИ фтизиопульмонологии; 5 — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова



Таблица 4

## Структура основных диагнозов у обследованных и госпитализированных больных амбулаторно-поликлинического подразделения

| Диагноз       | 1995 г. |     |       |     | 1996 г. |     |       |     | 1997 г. |     |       |     | 1998 г. |     |       |     |
|---------------|---------|-----|-------|-----|---------|-----|-------|-----|---------|-----|-------|-----|---------|-----|-------|-----|
|               | конс.   |     | госп. |     | конс.   |     | госп. |     | конс.   |     | госп. |     | конс.   |     | госп. |     |
|               | абс.    | %   | абс.  | %   | абс.    | %   | абс.  | %   | абс.    | %   | абс.  | %   | абс.    | %   | абс.  | %   |
| БА            | 597     | 31  | 43    | 35  | 1020    | 47  | 55    | 29  | 2603    | 53  | 120   | 33  | 2038    | 46  | 143   | 46  |
| ХБ            | 313     | 16  | 6     | 5   | 454     | 21  | 9     | 5   | 1284    | 26  | 23    | 6,4 | 689     | 15  | 18    | 6   |
| Пневмонии     | 241     | 13  | —     | —   | 257     | 12  | —     | —   | 552     | 11  | —     | —   | 379     | 8,5 | 3     | 1   |
| Другие НЗЛ    | 153     | 8   | 44    | 36  | 281     | 13  | 55    | 29  | 356     | 7   | 69    | 19  | 560     | 13  | 49    | 16  |
| Онкопатология | 134     | 7   | 20    | 16  | 317     | 15  | 57    | 29  | 419     | 8,5 | 107   | 30  | 347     | 8   | 55    | 18  |
| ДПЛ*          | 58      | 3   | 7     | 6   | 62      | 3   | 7     | 4   | 216     | 4,4 | 22    | 6   | 259     | 6   | 44    | 14  |
| Туберкулез    | 21      | 1   | —     | —   | 32      | 1,5 | —     | —   | 131     | 2,7 | —     | —   | 185     | 4,2 | —     | —   |
| Всего ...     | 1907    | 100 | 123   | 100 | 2166    | 100 | 191   | 100 | 4922    | 100 | 359   | 100 | 4457    | 100 | 312   | 100 |

\* ДПЛ — диссеминированные процессы в легких.

В течение года получили стационарное лечение 1276 больных. Среди госпитализированных в плановом порядке 33,2% больных были направлены из амбулаторно-поликлинического кабинета Центра. При этом в торакальное отделение поступили 47,7% больных по направлениям амбулаторно-поликлинического кабинета, а в пульмонологическое — только 24,5%. Среди госпитализированных 61,5% больных лечились в пульмонологическом отделении, а 38,5% — в отделении торакальной хирургии. Однако дальнейший анализ пролеченных больных показал, что 25% всех пациентов нуждались в комплексном лечении с участием и терапевтов-пульмонологов, и хирургов.

Нами было предпринято детальное исследование преимуществ предлагаемой технологии обследования и лечения пульмонологических больных по сравнению с общепринятой. С этой целью было проведено сравнительное исследование некоторых показателей у 985 больных, прошедших два этапа обследования в центре — амбулаторный и стационарный. Во вторую группу (1000 пациентов) вошли больные, пролеченные в нашем стационаре и направленные на госпитализацию прямо из поликлиник.

Спектр обследованных больных был достаточно разнообразным в обеих группах, но в 1-й группе средний показатель практически при всех нозологиях был короче на 1–3 койко-дня (табл.6). При увеличении доли пациентов, предварительно обследованных амбулаторно, можно достичь реального сокращения длительности пребывания больного в стационаре и в некоторых случаях избежать необходимости в госпитализации. В группе больных, проходивших обследование и лечение только в условиях стационара, показатели госпитализации были практически такими же, как общегородские. Более детальный анализ данных предоперационного обследования был проведен у оперированных больных с новообразованиями легких (табл.7).

В 1-й группе 25 радикально оперированных пациентов были полностью обследованы амбулаторно, а у 23 из них диагноз был верифицирован на амбулаторном этапе. У 13 из них выполнена пневмонэктомия на 1–4-й день после госпитализации. Остальные нуждались в предоперационной подготовке, включающей кардиотоническую терапию и лечение бронхообструктивного синдрома. Именно этот факт объясняет некоторое удлинение среднего предоперационного койко-дня.

Таблица 5

## Структура госпитализации в стационар Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии

|                      | Поликлиники | Амбулаторный кабинет Центра | Стационары города | Скорая помощь | Итого |
|----------------------|-------------|-----------------------------|-------------------|---------------|-------|
| Торакальная хирургия | 177         | 194                         | 36                | 84            | 491   |
| Пульмонология        | 486         | 165                         | 22                | 112           | 785   |
| Всего ...            | 663         | 359                         | 58                | 196           | 1276  |



Таблица 6

Сравнение показателей госпитализации больных при различных заболеваниях, пролеченных по разным технологическим цепочкам в центре за 1 год

| Диагноз                                | Количество выписанных |     |     | Средний койко-день |      |      |
|----------------------------------------|-----------------------|-----|-----|--------------------|------|------|
|                                        | всего                 | А   | Б   | общий              | А    | Б    |
| ХБ                                     | 107                   | 23  | 84  | 12,7               | 11,5 | 13,0 |
| БА                                     | 470                   | 120 | 350 | 13,3               | 12,6 | 13,6 |
| Бронхоэктатическая болезнь             | 45                    | 16  | 29  | 14,9               | 12,6 | 16,2 |
| Экзогенный аллергический альвеолит     | 5                     | 2   | 3   | 16,8               | 16,5 | 17   |
| Абсцесс легкого                        | 37                    | 8   | 29  | 23,4               | 22,9 | 23,6 |
| Идиопатический фиброзирующий альвеолит | 6                     | 3   | 3   | 25,7               | 18   | 33,3 |
| Саркоидоз                              | 21                    | 12  | 9   | 17,8               | 16,4 | 19,7 |
| Рак легкого                            | 185                   | 107 | 78  | 21,1               | 19,8 | 22,9 |

Примечание. А — пациенты, направленные из амбулаторно-поликлинического кабинета центра и обследованные на амбулаторном и стационарном этапах; Б — пациенты, направленные из поликлиник и обследованные только в условиях стационара.

Стандарт диагностики при периферических новообразованиях легких, принятый в нашей клинике, включал необходимость дооперационной верификации диагноза путем чрезбронхиальной или трансторакальной биопсии, что удлиняло предоперационный койко-день на 4–8 дней. В то же время, как можно видеть, предоперационный койко-день в группе больных, обследованных в условиях стационара, был в 2–3 раза больше.

Основные показатели работы отделения торакальной хирургии центра, в зависимости от примененной технологии обследования и лечения, представлены в табл.8.

Показано, что в целом показатели работы отделения торакальной хирургии центра значительно превосходят среднегородские. В то же время даже в рамках одного отделения эти показатели можно значительно улучшить, используя так называемый “технологический подход”. Действительно, как видно из табл.8, дооперационный койко-день удалось снизить до 2,3 дня, а оперативная активность достигла 89%, что в первую очередь обусловлено возможностями обследования больных и подготовки к операции на амбулаторном этапе или в отделении пульмонологии. Этот факт особенно примечателен, так как оперативная активность торакальных отделений города не превышает 23%.

Таблица 7

Сведения о специальном предоперационном обследовании пациентов, прошедших амбулаторно поликлиническое отделение центра (1-я группа), и направленных на госпитализацию из районных поликлиник (2-я группа)

| Диагноз                    | Оперировано | Из них радикально | Средний дооперационный койко-день при радикальной операции | Амбулаторное обследование          |           |                                      |
|----------------------------|-------------|-------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|--------------------------------------|
|                            |             |                   |                                                            | рентгеномографическое обследование | КТ легких | гистологическая верификация диагноза |
| 1-я группа                 |             |                   |                                                            |                                    |           |                                      |
| Центральный рак            | 34          | 25                | 6,2*                                                       | 25                                 | 21        | 23                                   |
| Периферические образования | 31          | 30                | 6,9**                                                      | 30                                 | 13        | 0                                    |
| 2-я группа                 |             |                   |                                                            |                                    |           |                                      |
| Центральный рак            | 15          | 8                 | 14,25                                                      | 6                                  | 1         | 0                                    |
| Периферические образования | 10          | 10                | 10,2                                                       | 10                                 | 5         | 0                                    |

\*  $p < 0,01$  — в сравнении со 2-й группой — центральный рак, \*\*  $p < 0,05$  — в сравнении со 2-й группой — периферические образования.



Таблица 8

**Сравнение основных показателей хирургической работы отделения торакальной хирургии центра с общегородскими данными**

| Основные показатели           | Всего по центру | Технологический подход* | Общегородские |
|-------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| Операции на органах дыхания   | 346             | 81                      | 3487          |
| Количество "больших" операции | 111             | 22                      | 746           |
| Дооперационный койко-день     | 8,3             | 2,3                     | 10,1          |
| Послеоперационная летальность | 4,8             | 0                       | 5,8           |
| Оперативная активность, %     | 62,7            | 89                      | 23            |

\* Больные полностью обследованы амбулаторно и госпитализировались сразу для оперативного лечения.

Развитие новых диагностических технологий, внедрение в широкую клиническую практику современных методов лучевой и функциональной диагностики болезней органов дыхания выдвигают в разряд первоочередных задач организационную и структурную перестройку системы оказания пульмонологической помощи населению. Исторически сложившееся в нашей стране разделение пульмонологической службы на амбулаторную и стационарную привело к приоритетности стационарной службы. Уровень госпитализации в России составил в 1997 г. 20,5 госпитализаций на 100 человек населения [2]. В Санкт-Петербурге средняя продолжительность лечения больного в стационаре в 1997 г. составила 16,9, а частота госпитализации — 16,2 на 100 человек [9].

При этом известно, что средняя продолжительность госпитализации в США в три раза меньше, чем в России, и составляет 6 дней [3]. Расчеты показали, что если бы соотношение стационарной и амбулаторной помощи в США было бы то же, что и у нас, то их затраты на медицину увеличились бы в 2,5 раза [13].

Все это свидетельствовало о необходимости реорганизации системы оказания медицинской помощи при болезнях органов дыхания. В основе приказа Минздрава Российской Федерации № 307 от 20.10.97 "О мерах по совершенствованию организации пульмонологической помощи населению Российской Федерации" лежат представления об этапности, преемственности и специализации медицинской помощи больным пульмонологического профиля [7]. В отличие от действовавшего приказа Минздрава СССР № 117 от 22.01.86, ориентированного на развитие специализированных больничных учреждений,

приоритеты отданы преемственности в оказании помощи профильным больным. Преимущества подобного подхода очевидны. Так, по нашим данным, более половины направленных на консультацию больных вообще не нуждались в дополнительных обследованиях. В то же время привлечение квалифицированного пульмонолога и укрепление диагностической базы амбулаторного консультативного кабинета позволило решить все диагностические проблемы еще у 30% консультированных пациентов. В результате на стационарное лечение было направлено только 7,3% больных от общего числа консультированных. Эти данные хорошо согласуются с результатами работы Красноярского пульмонологического центра, согласно которым в госпитализации нуждается не более 8–10% всех обследованных больных [11]. Подобный подход позволил практически исключить напрасные госпитализации, число которых, по данным Государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ в 1997 г., составило около 30% [2].

В начале 90-х годов XX-го века в России были созданы диагностические центры, оказывающие в первую очередь диагностическую и консультативную помощь. Причинами их создания стали недостаточная оснащенность и квалификация специалистов в поликлиниках, высокий процент ошибочных и не уточненных диагнозов [8]. В диагностических центрах концентрировались лаборатории, консультативные кабинеты, отделения лучевой и эндоскопической диагностики.

Диагностические центры позволили свести к минимуму число обследований, для проведения которых ранее требовалась госпитализация [8]. Но очевидными недостатками этих центров были отрыв от стационаров использования инвазивных методов диагностики, что представляется принципиально важным в настоящее время.

Изучение маршрута больных с патологией органов дыхания выявило порочность ситуации с диагностикой заболеваний органов дыхания различной природы. Большинство из них при наличии каких-либо изменений последовательно обследовались в поликлинике, противотуберкулезном, онкологическом учреждении, в каждом из которых исключалась "своя" патология. Это привело к увеличению сроков обследования больных, поздней диагностике рака и диссеминированных процессов легких, таких как идиопатический фиброзирующий альвеолит, удлинению сроков госпитализации и нерациональному использованию пульмонологических, фтизиатрических и онкологических коек [15].

Рациональность комплексного подхода сказалась и на стационарном этапе. Прежде всего удалось исключить дублирование лабораторных и рентгенологических исследований, а процесс лечения начать с первого часа после госпитализации. В результате, как было показано выше, достигнуто значительное снижение длительности пребывания больного в стационаре и улучшение показателей работы койки.



Аналогичные данные были получены и другими исследователями [1,4,11,14].

Таким образом центр явился оптимальной формой оказания медицинской помощи больным пульмонологического и торакального профиля. Взаимодействие амбулаторных и стационарных подразделений способствовало сокращению среднего койко-дня у терапевтических больных, предоперационного койко-дня у торакальных больных. Возможности амбулаторной службы позволили у 92% больных решить диагностические и лечебные вопросы, не прибегая к госпитализации.

Позитивным оказалось и сотрудничество пульмонологов и торакальных хирургов. Прежде всего помощь торакальных хирургов оказалась необходимой при дифференциальной диагностике различных заболеваний, что составило более 25%, и благодаря которой терапевты получили возможность верифицировать диагноз во всех случаях при диссеминированных процессах в легких, пневмониях, плевритах. Профессиональная оценка резервных возможностей больных, тщательная предоперационная подготовка, послеоперационное лечение позволили выполнять операции даже больным повышенной категории анестезиологического риска. Значительно улучшились показатели работы отделения торакальной хирургии. Оперативная активность торакального отделения центра превысила городские показатели в 2 раза, а использование предложенной технологии работы подняло этот показатель до 89%. Эти данные значительно превосходили результаты работы Красноярского пульмонологического центра, оперативная активность в торакальном отделении которого не превышала 59% [11].

Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах апробированной технологии и значительных резервах предлагаемой формы оказания пульмонологической помощи населению, в основе которой лежит идея замкнутого цикла комплексной диагностики и лечения от первичного обращения, при необходимости через стационарный этап, до восстановительного лечения в условиях поликлиники.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин А.Б., Тюков Ю.А., Ползик Е.В. и др. Управление госпитализацией — один из путей повышения эффективности использования коечного фонда. Пробл. соц. гиг., здравоохр. и история мед. 1999; 1: 43–45.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1997 году. Здравоохр. Рос. Федерации 1999; 1: 3–18, 33–44; 2: 7–26.
3. Демидов Н.А., Архангельская Е.Ф. Здоровье и здравоохранение. (К концепции развития здравоохранения). Там же 1997; 5: 23–25.
4. Кириллов М.М., Савинов В.А., Косыгина А.М. Проблемы областной пульмонологической службы. В кн.: Организация пульмонологической помощи взрослому населению и подросткам. Л.: ВНИИП; 1991. 47–50.
5. Крылов А.А. Основные тенденции динамики заболеваемости населения Санкт-Петербурга. Здравоохр. Рос. Федерации 1995; 6: 21–24.
6. Леишуквич Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1996.
7. Леишуквич Ю.В. Организация специализированной медицинской помощи пульмонологическим больным. В кн.: Заболевания органов дыхания. СПб: Нордмед-Издат; 1998. 9–54.
8. Манукян Л.М., Барт Б.Я., Стадченко Н.А., Акимова Л.Г. Диагностический центр в системе практического здравоохранения. Пробл. соц. гиг. и история мед. 1995; 1: 36.
9. Павлов Ю.В., Красильников И.А. Здравоохранение Санкт-Петербурга в годы реформ: Статистический обзор. СПб: Человек; 1999.
10. Павловский Ю.В. Современные медицинские технологии, их роль и возможности внедрения. Пробл. соц. гиг., здравоохр. и история мед. 1999; 2: 31–32.
11. Раппопорт Ж.Ж., Пучко Е.А. Структура пульмонологической службы Красноярского края. В кн.: Основные пути совершенствования пульмонологической помощи населению. Л.: ВНИИП; 1990. 61–64.
12. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6–22.
13. Шевченко Ю.Л., Гуров А.Н. Организация медицинского страхования в мире. В кн.: Экономика медицинского обеспечения. СПб; 1998. 122–135.
14. Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Ворошилина Е.Н. и др. Как улучшить диагностику болезней органов дыхания? (Опыт организации диагностических служб в Свердловском пульмонологическом центре). Тер. арх. 1986; 58 (12): 9–12.
15. Яблонский П.К., Степаненко Т.А. Пути совершенствования помощи больным с заболеваниями органов дыхания и средостения в условиях мегаполиса. В кн.: Тезисы докл. «Туберкулез как глобальная проблема здравоохранения на рубеже XXI века». СПб; 1999. 25.

Поступила 17.05.2000



*С.В.Ловицкий<sup>2</sup>, А.А.Новик<sup>1</sup>, В.И.Трофимов<sup>2</sup>, Т.И.Ионова<sup>1</sup>,  
А.А.Ценкова<sup>1</sup>, А.В.Киштович<sup>1</sup>*

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

<sup>1</sup>Межнациональный центр исследования качества жизни;

<sup>2</sup>Российская военно-медицинская  
академия, кафедра госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

### **A DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS UNDER THE TREATMENT**

*S.V.Lovitsky, A.A.Novik, V.I.Trofimov, T.I.Ionova, A.A.Tsepkova, A.V.Kishtovich*

#### **Summary**

The aim of the work was to study a dynamics of quality of life (QoL) in chronic bronchitis (CB) patients under the treatment. The study involved 69 chronic bronchitis patients admitted to a therapeutic hospital of the I.P.Pavlov medical university in Sankt-Petersburg. The QoL was assessed using a Russian version of the questionnaire MOS SF-36. The patients filled in the questionnaire independently at the cut points according to a stage of the disease and a phase of the treatment: before the treatment when admitted to the hospital at the exacerbation stage (the 1<sup>st</sup> cut-point); in 21 day starting the therapy at the reducing exacerbation stage (the 2<sup>nd</sup> cut-point); in 2 months starting the therapy at the stable condition (the 3<sup>rd</sup> cut-point).

The study showed that the QoL parameters, mostly role functioning parameters (as physical as emotional fields) decreased at the exacerbation stage. At whole the physical health parameters were lower than psychological ones. The disease deteriorated all the vital activities: physical, emotional, role, psychological and social fields compared with a control group. The 2-month standard therapy of CB significantly improved some QoL parameters excluding those of physical functioning and pain which were still lower after 2 months of the treatment compared with the controls. So, the CB exacerbation considerably deteriorated the QoL. All the parameters of the SF-36 questionnaire had statistically lower values compares with the controls. The physical functioning of the patients with the CB exacerbation was disordered more than psychological one. The 1-month standard therapy improved the total QoL and this tendency have been maintaining after 2 months of the treatment. The QoL parameters of the CB patients in 2 months starting the therapy became equal with those of healthy persons excluding the parameters of physical functioning and pain.

#### **Резюме**

Целью данной работы явилось изучение динамики показателей качества жизни (КЖ) у больных хроническим бронхитом (ХБ) в процессе лечения. В исследование включено 69 больных ХБ, находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Оценку КЖ больных проводили с помощью русской версии опросника MOS SF-36. Больные самостоятельно заполняли опросник SF-36 в точках, которые определяли с учетом фазы заболевания и этапа лечения: до начала лечения в момент поступления больных в стационар в фазу обострения заболевания (1 точка), через 21 день после начала лечения в фазу затихающего обострения (2 точка), через 2 мес после начала лечения в фазу ремиссии (3 точка).

Исследование КЖ больных ХБ с помощью общего опросника SF-36 показало, что при обострении заболевания показатели КЖ больных значительно снижены. В большей степени страдает ролевое функционирование как физическое, так и эмоциональное. Показатели физического здоровья в целом хуже, чем психологического. При сравнении показателей КЖ больных ХБ с группой контроля было установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, оказывая влияние на все сферы жизнедеятельности: физическое, эмоциональное, ролевое, психологическое, социальное функционирование. Проведение стандартной терапии значительно улучшает ряд параметров КЖ через 2 мес после начала лечения. Не имеют тенденции к улучшению только показатели физического функционирования и боли, значения которых у больных ХБ после 2 мес лечения остаются более низкими, чем в контрольной группе.



Исследование качества жизни (КЖ) широко применяется в пульмонологии у больных с хроническими нарушениями бронхиальной проходимости [2,6]. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) сопровождаются нарушением толерантности к физической нагрузке. Палитра нарушений у больных достаточно разнообразна: дефицит энергии, снижение жизнеспособности, ощущение беспокойства, возрастание зависимости от других людей, ряд других психологических и социальных проблем, включая утрату трудоспособности [4]. Исследование КЖ дает представление о физическом, психологическом и социальном функционировании больного и позволяет оценить влияние заболевания на состояние больных [2,3,7]. Сравнивая показатели КЖ больных ХОЗЛ с показателями КЖ здоровых людей, можно получить представление о характере и выраженности влияния заболевания на КЖ больного. Имеются результаты исследования КЖ, свидетельствующие о том, что по сравнению с общей популяцией у больных ХОЗЛ более низкий уровень энергии, физической активности и более выражены нарушения сна [5]. Программы терапии ХОЗЛ, как правило, направлены на уменьшение симптомов заболевания и улучшение КЖ [6]. В связи с этим при ХОЗЛ наряду с широко применяемыми методами оценки симптомов (например, шкала оценки одышки) становится актуальной оценка общего КЖ больного. Исследование КЖ до лечения и во время его проведения дает информацию о том, как изменилось КЖ больных в процессе лечения и служит дополнительным критерием оценки эффективности лечения.

Целью данной работы было исследование влияния заболевания на КЖ больных хроническим бронхитом (ХБ) и изучение динамики показателей КЖ больных ХБ в процессе лечения.

В исследование включено 69 больных ХБ, находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Среди больных преобладали мужчины (79,7%), средний возраст составил 61 год ( $SD \pm 4,6$ ). Все больные страдали ХБ не менее 5 лет и поступили в стационар в фазу выраженного обострения заболевания. За время стационарного лечения все больные получали

стандартную терапию (антибиотики, отхаркивающие препараты, эуфиллин, ингаляционные бронходилататоры). С целью объективизации жалоб больных было решено воспользоваться балльными оценками основных клинических проявлений: 1) кашель, 2) одышка, 3) выделение мокроты. 3 балла соответствовали максимальной выраженности этих проявлений; 0 — отсутствие данного проявления болезни. Учитывалось количество вдохов бронходилататора за сутки. Данные, характеризующие особенности клинических проявлений у больных в различных точках обследования, приведены в табл.1.

Группу контроля составили 80 здоровых жителей Санкт-Петербурга [3], которая соответствовала группе больных ХБ по полу и возрасту.

Дополнительными критериями отбора больных были следующие: 1) отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих лечения, 2) отсутствие психических заболеваний, 3) возраст старше 18 лет, 4) согласие больного принимать участие в исследовании КЖ.

У всех больных определяли клинические показатели (ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ), продолжительность заболевания и учитывали социально-демографические характеристики (пол, возраст, образование, занятость).

Оценку КЖ больных проводили с помощью русской версии опросника MOS SF-36 [1]. Это общий опросник, пригодный к использованию у больных хроническими заболеваниями, в том числе у больных ХБ [2,3,7]. Опросник состоит из 36 вопросов и 8 шкал. Характеристика опросника представлена в табл.2.

Результаты исследования КЖ с помощью опросника SF-36 выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал опросника (после проведения специальной перекодировки необработанных данных в баллы). Чем выше балл по шкале, тем лучше показатели КЖ.

Больные самостоятельно заполняли опросник SF-36 в точках, которые определяли с учетом фазы заболевания и этапа лечения:

- до начала лечения в момент поступления больных в стационар в фазу обострения заболевания (1 точка),
- через 21 день после начала лечения в фазу затихающего обострения (2 точка),

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХБ (n=69) в динамике

| Признак                                                  | 0 точка<br>(фаза обострения) | Через 21 день | Через 2 мес | Различий между 1 и 2 | Различий между 1 и 2 |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|-------------|----------------------|----------------------|
| Кашель                                                   | 2,9±0,1                      | 2,6±0,2       | 1,2±0,4     | $p>0,05$             | $p<0,05$             |
| Одышка                                                   | 2,4±0,2                      | 2,1±0,3       | 0,9±0,1     | $p>0,05$             | $p<0,05$             |
| Выделение мокроты                                        | 2,8±0,1                      | 1,8±0,3       | 0,8±0,3     | $p<0,05$             | $p<0,01$             |
| Количество вдохов бронходилататора<br>в среднем за сутки | 7,2±1,1                      | 6,2±1,3       | 4,3±1,7     | $p>0,05$             | $p<0,05$             |



## Характеристика шкал опросника SF-36

| Шкалы SF-36                                  | Преобладание корреляций шкал с физическим или психологическим суммарными компонентами здоровья | Характеристика шкалы                                                                                                  |                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |                                                                                                | при самом высоком возможном балле                                                                                     | при самом низком возможном балле                                                                                  |
| Физическое функционирование (ФФ)             | С физическим компонентом                                                                       | Выраженные ограничения в выполнении любой физической деятельности, включая прием ванны или одевание                   | Выполнение всех видов физической активности, включая самые тяжелые, без ограничений со стороны здоровья           |
| Рольное физическое функционирование (РФФ)    | С физическим компонентом                                                                       | Проблемы при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за физических проблем                          | Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью                                                       |
| Боль (Б)                                     | С физическим компонентом                                                                       | Очень сильная и приводящая к выраженным ограничениям боль                                                             | Нет боли или ограничений из-за боли                                                                               |
| Общее здоровье (ОЗ)                          | С физическим компонентом и в меньшей степени с психологическим                                 | Оценка собственного здоровья как плохого и ощущение того, что оно ухудшится                                           | Оценка собственного здоровья как отличного                                                                        |
| Рольное эмоциональное функционирование (РЭФ) | С психологическим компонентом                                                                  | Проблемы при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за эмоциональных проблем                       | Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью                                                       |
| Психологическое здоровье (ПЗ)                | С психологическим компонентом                                                                  | Ощущение нервозности и депрессии все время                                                                            | Ощущение спокойствия, счастья и умиротворенности все время                                                        |
| Социальное функционирование (СФ)             | С психологическим компонентом и в меньшей степени с физическим                                 | Выраженные и частые ограничения в выполнении обычной социальной деятельности из-за физических и эмоциональных проблем | Выполнение обычной социальной деятельности без ограничений, связанных с физическими или эмоциональными проблемами |
| Жизнеспособность (Ж)                         | С психологическим компонентом и в меньшей степени с физическим                                 | Чувствует себя усталым и измученным все время                                                                         | Чувствует себя бодрым, полным сил и энергии все время                                                             |

• через 2 мес после начала лечения в фазу ремиссии (3 точка).

Статистический анализ проводился путем вычисления средних значений и стандартных отклонений показателей шкал. Различия показателей между группами больных считали достоверными, если значение  $p$  по  $t$ -критерию было меньше 0,05. Для определения корреляционных взаимосвязей показателей КЖ с возрастом и продолжительностью заболевания использовался непараметрический метод Пирсона.

Для оценки надежности опросника SF-36 использовали коэффициент Кронбаха. В данном исследовании коэффициент Кронбаха для всех шкал КЖ, за исключением РФФ и РЭФ, был выше 0,70.

#### Динамика показателей КЖ в процессе лечения обострения заболевания

Показатели КЖ больных ХБ в процессе лечения обострения заболевания представлены на рисунке. Самые низкие показатели КЖ по всем шкалам опросника отмечали до начала лечения. В большей степени

было снижено рольное функционирование: физическое и эмоциональное (РФФ = 18,8 и РЭФ = 23,1). Наиболее высокие показатели соответствовали шкалам психологического здоровья (ПЗ) и социального функционирования (СФ) (42,3 и 36,7 соответственно), имевшим устойчивую корреляцию с психологическим компонентом здоровья. В целом при обострении заболевания шкалы физического компонента здоровья имели более низкие показатели, чем психологического.

Через 21 день после начала лечения статистически значимо улучшались все показатели КЖ ( $p < 0,01$ ). В наибольшей степени положительная динамика была характерна для шкал РФФ и РЭФ (увеличение в 3 раза по сравнению с исходным уровнем). В целом показатели шкал физического компонента здоровья (ФФ, Б, РФФ) на 21-й день лечения существенно улучшались, не уступая показателям ПЗ, за исключением шкалы ОЗ, по которой был получен самый низкий показатель (39,6).

Через 2 мес после начала лечения показатели КЖ сохраняли тенденцию к улучшению. Статистически



значимые изменения по сравнению с предыдущей точкой обследования (через 21 день после начала лечения) были получены по всем шкалам ( $p < 0,01$ ; по шкале ПЗ —  $p < 0,05$ ), кроме шкал ОЗ и РЭФ.

Таким образом, в процессе лечения было получено достоверное улучшение всех показателей КЖ. В большей степени на фоне терапии улучшались показатели ролевого функционирования (РФФ и РЭФ), которые через 2 мес после начала лечения достигли максимального значения (80,4 и 80,1 соответственно), а также показатель шкалы ФФ (увеличился в 2 раза). В меньшей степени в процессе лечения положительная динамика касалась показателя общего здоровья, который через 21 день и через 2 мес лечения оставался самым низким среди всех параметров КЖ.

#### *Сравнение показателей КЖ у больных ХБ и контрольной группы*

С целью оценки выраженности влияния ХБ на КЖ больных их показатели сравнивали с показателями КЖ контрольной группы. При обострении заболевания показатели КЖ оказались существенно ниже таковых у здоровых людей. Статистически достоверные различия были получены по всем шкалам опросника SF-36. Как видно из табл.2, в большей степени страдало ролевое функционирование. Показатели шкал ролевого физического и эмоционального функционирования были значительно ниже, чем в контрольной группе. В процессе лечения существенно улучшалось ролевое, психологическое и социальное функционирование больных, и через 2 мес после начала лечения показатели жизнеспособности (Ж), психического здоровья (ПЗ), социального функционирования (СФ) и общего здоровья (ОЗ) становились соизмеримыми с показателями КЖ здоровых людей. Ролевое функционирование, особенно показатель РФФ, превышал аналогичный параметр в группе здоровых (р < 0,05). Тем не менее показатели физического функционирования и боли (ФФ и Б) через 2 мес после начала лечения оставались более низкими по сравнению с контрольной группой (ФФ —  $p < 0,001$  и Б —  $p < 0,01$ ).

Оценка функции внешнего дыхания показала что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в целом по группе в начале исследования было  $74,8 \pm 6,8\%$  должной, в конце исследования —  $85,9 \pm 8,1\%$  должной; жизненная емкость легких в начале исследования  $68,3 \pm 9,8\%$  должной, в конце исследования  $71,4 \pm 8,6\%$  должной.

Таким образом, исследование КЖ больных ХБ с помощью общего опросника SF-36 показало, что при обострении заболевания показатели КЖ больных значительно снижены. В большей степени страдает ролевое функционирование как физическое, так и эмоциональное (РФФ и РЭФ). Показатели физического здоровья в целом хуже, чем психологического. При сравнении показателей КЖ больных ХБ с группой контроля было установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, оказывая влияние на все сферы жизнедеятельности: физическое, эмоциональное, роле-

вое, психологическое, социальное функционирование. Проведение стандартной терапии значительно улучшает ряд параметров КЖ через 2 мес после начала лечения. Не имеют тенденции к улучшению только показатели физического функционирования и боли, значения которых у больных ХБ после 2 мес лечения остаются более низкими, чем в контрольной группе.

Таким образом, исследование КЖ при ХБ дает важную дополнительную информацию о влиянии заболевания и лечения на состояние больного. Сравнение показателей КЖ больных со здоровой группой позволяет оценить выраженность влияния ХБ на физическое, психологическое и социальное функционирование больного. Исследование показателей КЖ в динамике позволяет расширить круг стандартных параметров оценки результативности терапии и более точно и обоснованно судить об эффективности проводимого лечения.

#### **Выводы**

1. Обострение ХБ существенно ухудшает показатели КЖ больных. Все шкалы опросника SF-36 у больных имеют статистически достоверно более низкие значения в сравнении с контрольной группой.
2. Физическое функционирование больных ХБ при обострении заболевания страдает в большей степени, чем психологическое.
3. Проведение стандартной терапии в течение 1 мес приводит к улучшению общего КЖ больных; через 2 мес тенденция к улучшению показателей КЖ сохраняется.
4. Показатели КЖ больных через 2 мес после начала лечения становятся соизмеримыми с таковыми у здоровых людей, за исключением показателей физического функционирования и боли.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ионова Т.И., Новик А.А., Гандек Б. и др. Качество жизни здорового населения Санкт-Петербурга. В кн.: Исследование качества жизни в медицине: Материалы конф. Санкт-Петербург, 4–6 июня 2000. СПб: 2000. 54–57.
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб: ЭЛБИ; 1999.
3. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школа) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). Пульмонология 1997; 3: 18–21.
4. Alonso J., Prieto L., Ferrer M. et al. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 health survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51(11): 1087–1094.
5. Bowling A. Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. Buckingham: Open University Press; 1996.
6. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. Why quality of life should be used in the treatment of patients with respiratory illness. Monaldi Arch. Chest Dis. 1994; 49(1): 79–82.
7. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.

Поступила 21.11.01



*Ю.В.Кулаков, И.Ю.Малышенко, В.И.Коренбаум*

## **ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИЙ**

Кафедра внутренних болезней №3 Владивостокского государственного  
медицинского университета, лаборатория инструментальных методов гидрофизики  
Тихоокеанского океанологического института ДВО РАН

ABILITIES OF COMBINED BRONCHOPHONOGRAPHY IN THE DETECTION OF PNEUMONIA

*Yu.V.Kulakov, I.Yu.Malyshenko, V.I.Korenbaum*

### **Summary**

The method of combined bronchophonography (BPG), which provides sound selection of air and structural voice conduction to a chest wall, was applied in 74 patients with bacterial pneumonia. A control group involved 55 healthy subjects. All the persons underwent the BPG 2 to 3 times at intervals. The results were compared with clinical and radiological findings. A pneumonic focus situated corresponding to radiological and physical data was detected in 69 pneumonia patients (the sensitivity was 0.93). The acoustic focus revealed had a reinforced structural sound conduction and a weakened air sound conduction, was placed asymmetrically and disappeared over time according to the patient's recovering. False positive results were obtained in 3 controls (the specificity was 0.94). Therefore, the BPG can be used as an additional objective method for the diagnostics of pneumonia and monitoring the dynamics of a pneumonic focus.

### **Резюме**

Методом комбинированной бронхофонографии (КБФГ), обеспечивающей разделение звуков воздушного и структурного проведения голоса на грудную стенку, обследованы 74 больных с бактериальной пневмонией. Контрольную группу составили 55 здоровых лиц. Всем обследованным КБФГ проводили в динамике 2-3 раза, результаты сопоставляли с клинико-рентгенологическими данными. Пневмонический очаг, соответствующий по локализации рентгенологическим и физикальным данным, диагностирован у 69 больных пневмонией (чувствительность 0,93). Выявленный акустический очаг характеризовался усилением структурного и ослаблением воздушного звукопроводения в нем, асимметричностью расположения и исчезновением в динамике параллельно выздоровлению больного. Ложноположительный результат в контрольной группе получен у 3 человек (специфичность 0,94). Таким образом, КБФГ может быть использован в качестве дополнительного объективного метода для диагностики пневмоний и динамического мониторинга изменений в пневмоническом очаге.

Уровень диагностических ошибок при использовании традиционных методов исследования легких по-прежнему остается достаточно высоким [7]. В этих условиях актуальным является разработка новых информативных неинвазивных методов диагностики пневмоний, которые могли бы использоваться на амбулаторно-поликлиническом этапе лечебно-диагностического процесса [6,7].

Одним из перспективных направлений считается изучение возможности применения в клинической практике акустических методов исследования легких (бронхофонография, пневмофонография), позволяющих объективно оценить параметры звуковых сигналов на поверхности грудной клетки [1,4,5]. Интенсивные исследования в этой области проводятся и за рубежом [8,9,12]. В то же время работ по изучению звукопроводения в легких при очаговых процессах

не много [12]. Одной из причин этого, возможно, является взаимная маскировка звуков, проводимых на грудную стенку по воздушным каналам и структуре легких [5]. Метод, основанный на разделении звуков воздушного и структурного проведения голоса на грудную стенку, далее называемый комбинированной бронхофонографией (КБФГ), был предложен в работах [2,10] и получил подробное акустическое обоснование в статье [3].

Цель исследования состояла в разработке критериев акустической диагностики очага у больных пневмонией и оценке диагностических возможностей метода КБФГ в сравнении с рентгенографией и аускультацией.

Обследованы 74 больных бактериальной пневмонией (37 мужчин и 37 женщин), от 17 до 70 лет, средний возраст 46,3 года. В первые 3 сут от начала



заболевания обратились 59 больных, остальные — на 4–7-е сутки. У 57 человек наблюдалось легкое течение пневмонии, у 16 — течение средней тяжести и у 1 — тяжелое течение. Все пневмонии были внебольничными, очаговыми и неосложненными.

Рентгенологически инфильтрация легочной ткани была выявлена у 84% больных со средними размерами пневмонического очага 3–4 см; локальные перибронхиальные и периваскулярные изменения — у 12% больных. У 3 (4%) пациентов пневмония была установлена клинически. Распространение воспалительного процесса в пределах одного сегмента легких наблюдалось у 52,7% больных, двух сегментов — у 39,2%, трех сегментов — у 8,1% больных.

При физикальном обследовании учитывалась асимметричность симптомов над областью проекции очага пневмонии на грудную стенку. Отставание грудной клетки в акте дыхания на стороне поражения определялось у 23% больных, изменение голосового дрожания — у 27% больных (усиление у 14,9%, ослабление у 12,1% больных). Укорочение перкуторного звука обнаружено у 33,8% больных. Аускультативно изменение характера основного дыхательного шума было выявлено у 44,6% больных (ослабленное везикулярное дыхание у 25,7%, жесткое дыхание у 18,9% больных), выслушивались хрипы у 29,7% больных (влажные мелкопузырчатые хрипы у 27%, сухие у 2,7% больных). Бронхофония была изменена у 40,5% больных (усилена у 21,6%, ослаблена у 18,9% больных).

Пневмония локализовалась в правом легком у 55,4% больных, в левом легком у 39,2% больных. В 5,4% случаев пневмония была двусторонней. В нижних долях очаг находился у 50% пациентов, в средней доле и в языковых сегментах — у 32,4%, в верхних долях (в 1–3-м сегментах) — у 17,6% больных.

По этиологии пневмонии были в 35,7% случаев пневмококковыми, в 17,9% — стрептококковыми, в 14,8% возбудителем являлась гемофильная палочка, а в 32,1% случаев возбудитель не идентифицировался.

Контрольную группу составили 55 практически здоровых некурящих человек (25 мужчин и 30 женщин), от 19 до 26 лет (средний возраст 21,3 года).

КБФГ проводилась по следующей методике. Двухканальный акустический датчик [3] устанавливался врачом последовательно в каждое межреберье, по всем топографическим линиям грудной клетки, по задней, боковым и передней ее поверхностям. При обследовании пациент произносил фразу "три — три". Во время исследования пациент находился в положении сидя, режим дыхания обычный. Сигналы, принятые датчиком, усиливались на 30 дБ, фильтровались в полосе частот от 100 до 1000 Гц и записывались на измерительный магнитофон. На компьютере проводилась взаимоспектральная обработка сигналов, поступающих по каналам датчика [3]. Интерпретация спектров в каждой точке обследования проводилась в соответствии с критериями отклонения

акустических сигналов от нормы [2,10]. Результат отображался в тональностях серого цвета на карте проекции легких (см. рисунок).

КБФГ больным проводилась в динамике (2–3 раза) параллельно с рентгенологическим исследованием. Здоровым лицам КБФГ проводилась 1–3 раза. Среднее количество анализируемых точек у одного пациента 64.

Для оценки повторяемости данных КБФГ 32 человека из контрольной группы были обследованы 2–3 раза в один день и/или в течение 3–5 дней. Повторяемость результатов в каждой из исследуемых точек у одного и того же обследуемого в среднем составила 86,4%. Не было выявлено влияния на показания КБФГ толщины подкожного жирового слоя, а также частичного смещения датчика на костные структуры грудной клетки.

Нормальный вид взаимных спектров КБФГ и критерии отклонения от нормы подробно описаны ранее [2,10]. В нашем исследовании в качестве основных критериев использовались: ослабление воздушного проведения (критерий 1), усиление структурного проведения (критерий 2), ослабление структурного проведения (критерий 3). Кроме того, наблюдались сочетания этих критериев друг с другом и с нормой (см. рисунок).

При анализе акустических сигналов на поверхности грудной клетки у здоровых лиц выявлено, что вид взаимного спектра не зависит от антропометрических данных, однако имеются различия в спектре в зависимости от пола. Так, у всех мужчин наблюдаются 3 хорошо выраженных спектральных пика в областях частот: 110–130, 230–270, 350–400 Гц. У женщин первый и третий из указанных пиков выражены слабее или не наблюдаются вовсе.

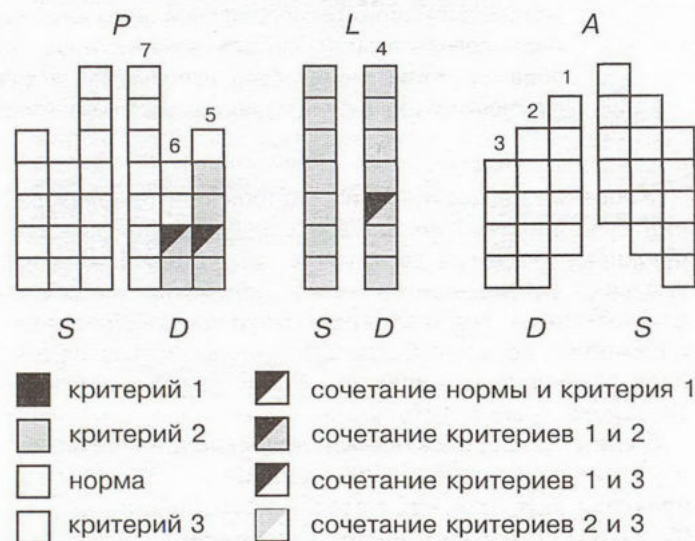


Рис. Карта КБФГ обследования больного И., 36 лет, с локализацией пневмонии в нижней доле справа (8-й и 9-й сегменты) на 3-и сутки от начала заболевания.

A — передняя поверхность, P — задняя поверхность, L — боковые поверхности, D — правая сторона, S — левая сторона.



Были выявлены также спектрально-топографические закономерности звукопроведения в легких. Соотношение воздушной и структурной составляющих звукопроведения изучалось над нижними (10, 9, 8-й сегменты), средними (4, 5 и 6-й сегменты) и верхними (1, 2 и 3-й сегменты) поясами легких. Данные зоны были выбраны с учетом их симметричного расположения справа и слева и соответственно степени приближенности к источнику структурного звука (трахея и главные бронхи). Так, на частотах первого пика звукопроведения в норме остается чисто воздушным. Исключение составляет лишь надключичная область. На частотах второго и третьего пиков в верхних поясах легких доминирует структурное проведение, что объясняется их близким расположением к источнику структурного звука. В средних отделах легких на этих частотах также преобладает структурное проведение, однако доля его уменьшается при смещении от окологрудинной линии в сторону околопозвоночной. В нижних отделах легких здесь наблюдается воздушное проведение, что объясняется их максимальной удаленностью от источника структурного звука, а также наибольшей воздухонаполненностью в сравнении с другими отделами легких. Данное проведение хорошо согласуется с предсказаниями теоретической модели [3]. Вместе с тем у отдельных лиц встречаются и индивидуальные вариации в сторону некоторого преобладания воздушности или, наоборот, структурности в звукопроведении, наблюдаемые над всей поверхностью грудной клетки. У всех обследованных здоровых лиц наблюдалось практически одинаковое соотношение воздушной и структурной составляющих звукопроведения в симметричных участках на поверхности грудной клетки. Последнее примечательно в связи с тем, что объективные характеристики традиционного варианта звукопроведения у здоровых, по данным [11], обладают значительной асимметрией.

При исследовании контрольной группы обнаружено, что у 91% человек на общем фоне акустической нормы имеются точки с критериями отклонения от нормы. Эти точки чаще расположены одиночно и асимметрично, что может быть связано и с метрологическими погрешностями. При появлении групп точек (до 3) они расположены симметрично, что указывает на индивидуальный характер звукопроведения, являющийся скорее всего вариантом нормы.

С целью разработки диагностических критериев пневмонического очага, выявляемого методом КБФГ, мы проанализировали особенности взаимных спектров, количество лежащих рядом точек с критериями отклонения от нормы, их локализацию и качественную структуру (по критерию патологии) у здоровых лиц и больных пневмонией и оценили достоверность различий между этими двумя группами.

Взаимным спектрам больных присущи в основном те же свойства, что и взаимным спектрам здоровых лиц. Одной из отличительных особенностей больных было расширение частотных спектров звукопроведения над всей поверхностью грудной клетки или

над пневмоническим очагом в высокочастотную область до 600–700 Гц, что является проявлением усиления структурного проведения (у здоровых не более 400 Гц). Появление этих признаков у больных пневмониями связано, очевидно, с воспалительным отеком и уплотнением стенок бронхов и, следовательно, с лучшим и более распространенным проведением звуковых колебаний по ним, особенно если они прилежат непосредственно к очагу воспаления. По мере выздоровления данные признаки исчезают. У части больных (67,6%) отмечалось также существенное снижение частоты второго резонансного пика до диапазона 170–220 Гц ( $p < 0,001$ ,  $t$ -критерий).

В отличие от здоровых у больных пневмонией встречаемость точек с критериями отклонения от нормы оказалась в 3 раза выше; эти точки были расположены асимметричными группами, в области проекции очага пневмонии на грудную стенку. Акустически над областью пневмонического очага у всех больных наблюдалось резкое изменение соотношения воздушной и структурной составляющих звукопроведения, описываемые критериями 1–3. Локализация акустического очага соответствовала рентгенологическим и физикальным данным.

Методом КБФГ акустический очаг был выявлен у 93,2% больных пневмонией (чувствительность 0,93). Отличительной особенностью качественной структуры обнаруженных акустических очагов было обязательное наличие в них точек с критериями отклонения от нормы 1 и/или 2, сочетаний 1 и 2 (см. рисунок). Эти акустические изменения в очаге пневмонии в виде ослабления воздушного и усиления структурного звукопроведения согласуются с предсказаниями модели [3] и традиционными представлениями о патоморфологии воспалительного процесса в легких: зона снижения пневматизации (синдром уплотнения легочной ткани), обтурация (полная или частичная) секретом подводящего воздуховода. Кроме того, у всех больных в области периферии пневмонического очага располагались также точки с критерием 3. Акустически это характеризует увеличение затухания в воздуховоде, что может быть обусловлено изменением диаметра просвета бронха (скопление секрета, отек слизистой оболочки).

Количество точек с критериями отклонения от нормы в акустическом очаге у больных варьировало от 4 до 16 точек, составляя в среднем ( $M \pm \sigma$ )  $6,72 \pm 2,85$  (исключены 5 пациентов, у которых очаг не был выявлен акустически). В группе здоровых количество точек в ложноположительном очаге составило  $2,14 \pm 0,36$ . В качестве порогового числа точек с критериями отклонения от нормы в акустическом очаге, отделяющего истинный очаг от ложноположительного, была выбрана величина 3. Различия между группами больных и здоровых по данному признаку высокодостоверны ( $p = 3,7 \cdot 10^{-21}$ ,  $t$ -критерий). С учетом данного порога ложноположительный результат КБФГ был получен у 3 человек из группы здоровых (специфичность 0,94).



Достоверность выявленного акустически очага у всех больных верифицировалась его положительной динамикой в виде постепенного уменьшения в размерах и исчезновения в согласии с клинико-рентгенологическими изменениями.

Напомним, что рентгенологически пневмония идентифицирована у 95,9% больных, а изменения бронхофонии над областью проекции очага пневмонии на грудную стенку выявлялись у 40,5% пациентов. Таким образом, метод КБФГ не только позволяет объективизировать параметры принимаемых с поверхности грудной клетки звуковых сигналов, но и более чем в 2 раза превосходит по чувствительности (приближаясь по этому параметру к рентгенографии) субъективную оценку звукопроводения голоса на грудную стенку. Интересно отметить, что при среднем размере очага рентгенологически 3–4 см, физикальные изменения распространялись на значительно большую площадь — 2–3 сегмента. Размеры же выявляемого нами акустического очага занимали промежуточное значение, указывая на более высокую разрешающую способность метода КБФГ, по сравнению с его субъективным аналогом. Достижение разрешения, характерного для рентгенографии, акустическим методом принципиально невозможно. Однако важным достоинством КБФГ является отсутствие лучевой нагрузки на пациента.

Ложноотрицательные результаты КБФГ были получены у 5 больных с локализацией пневмонии в средних поясах легких. При этом рентгенологически у всех больных определялась инфильтрация легочной ткани, а физикально пневмонию можно было заподозрить лишь у одного больного. По-видимому, сложность выявления пневмонии данной локализации, что часто имеет место в клинической практике, можно объяснить не только характеристиками самого очага (глубиной залегания и размерами), но также и особенностями звукопроводения в этих поясах легких. Близость верхних и средних поясов к источнику структурного звука создает хорошие условия для усиленного проведения звуковых волн. Акустически здесь в норме определяется преобладание структурного механизма звукопроводения над воздушным. Поэтому в данном случае структурный механизм как бы маскирует очаг уплотнения легочной ткани.

Метод КБФГ перспективен для динамического мониторинга пневмонического очага. Наблюдалась даже суточная динамика состояния больного [2], согласующаяся с клиническими данными. В случае прогрессирования воспалительного процесса акустический очаг увеличивается в размерах, а при благоприятном течении — постепенно уменьшается в размерах. Однако полное восстановление акустической

картины в легких наступает раньше, чем рентгенологической. В частности, при рентгенологической картине, характерной для стадии разрешения пневмонии, по данным КБФГ определяется акустическая норма.

## Выводы

1. Метод КБФГ имеет высокие операционные характеристики (чувствительность 0,93, специфичность 0,94) и может быть использован в качестве объективного дополнительного метода диагностики пневмоний.
2. Физиологичность метода КБФГ, безвредность, простота в применении и доступность для пациента обуславливают возможность его использования как в амбулаторных, так и стационарных условиях.
3. Метод перспективен для динамического мониторинга пневмонического очага с целью снижения лучевой нагрузки на пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клебанов М.А. Фонареспирография и перспективы ее использования. Тер. арх. 1969; 41 (3): 57–63.
2. Коренбаум В.И., Кулаков Ю.В., Малышенко И.Ю., Тагильцев А.А. Некоторые возможности наблюдения за течением легочных заболеваний методом комбинированной бронхофонографии. Вестн. новых мед. технол. 1997; 4 (3): 79–81.
3. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. Особенности передачи звука голоса человека на стенку грудной клетки. Акуст. журн. 1998; 44 (3): 380–390.
4. Медведев М.Л., Тартаковский М.Б., Березный Е.А., Минкин Р.Б. Применение фонареспирографического метода в диагностике рака легкого. Вopr. онкол. 1968; 14 (3): 60–67.
5. Немеровский Л.И. Пульмофонография. М.: Медицина; 1981. 29–73.
6. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмонии. М.: Медицина; 1987. 47–171.
7. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины. Пульмонология 1997; 1: 75–91.
8. Dalmay F., Antonini M.T., Marquet P., Menier R. Acoustic properties of the normal chest. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1761–1769.
9. Gavriely N., Nissan M., Cugell D.W., Rubin A.H. Respiratory health screening using pulmonary function tests and lung sound analysis. Ibid. 1994; 7: 35–42.
10. Korenbaum V.I., Kulakov Yu.V., Tagiltsev A.A. A new approach to acoustical evaluation of human respiratory sounds. Biomed. Instrum. Technol. 1998; 32 (2): 147–156.
11. Pasterkamp H., Patel S., Wodicka G.R. Asymmetry of respiratory sounds and thoracic transmission. Med. Biol. Eng. Comput. 1997; 35: 103–106.
12. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 974–987.

Поступила 18.07.01



*"При использовании  
фармакодинамически обоснованных  
критериев оказывается, что 100%  
штаммов H. influenzae устойчивы  
к макролидам..."*

*... накопленных данных достаточно  
для исключения макролидных  
антибиотиков из терапии острого  
отита и синусита, при которых  
H.influenzae является одним  
из ведущих патогенов."*

С.В. Сидоренко

"Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей". Consilium Medicum, 2002, том 4, № 1, стр. 4-10.

Для получения дополнительной информации  
обращайтесь в представительство  
GlaxoSmithKline по адресу:

117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61  
Тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901



GlaxoSmithKline

# АУГМЕНТИН®

амоксциллин/клавуланат

▲ Единственный антибиотик,  
активный в отношении всех  
наиболее частых возбудителей  
инфекций ЛОР-органов

▲ Подавляет активность пенициллиназ  
«проблемных» возбудителей

▲ Непревзойденная клиническая  
эффективность

▲ Специальная лекарственная  
форма для детей —  
сироп





**Только**  
**Флуимуцил®**  
**(N-ацетилцистеин)**  
**выдержал экзамен...**



**Единственный муколитик**  
**с доказанными\***  
**антиоксидантными**  
**свойствами**



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

## СПИРОМЕТРЫ: ОТ ПРОСТОГО К СЛОЖНОМУ

- ✓ Ручные, портативные и стационарные
- ✓ Турбинный датчик, не требующий калибровки
- ✓ 1 - 44 показателя, включая возраст легких и интерпретацию
- ✓ Кривые поток/объем, объем/время
- ✓ Динамика показателей до - и после приема бронхолитических препаратов
- ✓ Должные значения для детей и взрослых
- ✓ Специализированная программа с "жевательной резинкой" для детей
- ✓ Оценка бронхиального сопротивления
- ✓ Функция памяти и возможность подключения к ПК



Гарантийное и постгарантийное  
сервисное обслуживание,  
обучение, ремонт

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





# БЕКЛОФОРТЕ

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

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

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

Пять доз Бекотида в одной ингаляции



## Это сильно!

### БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

#### Состав препарата и форма выпуска

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

#### Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

#### Показания к применению препарата

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

#### Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

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

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

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

#### Побочные эффекты

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

#### Противопоказания

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

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



GlaxoSmithKline



*Н.А.Геппе, В.С.Малышев, М.Н.Лисицын, Н.А.Селиверстова, Т.А.Поденова*

## **БРОНХОФОНОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Клиника детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

BRONCHOPHONOGRAPHY IN A COMPLEX DIAGNOSTICS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*N.A.Geppe, V.S.Malyshev, M.N.Lisitsyn, N.A.Seliverstova, T.A.Podenova*

### **Summary**

Bronchophonography (BPG) is a functional diagnostic method for the breathing pattern assessment. It is based on an analysis of frequency-peak parameters of the breathing sound spectrum. The method allows to fix a temporary acoustic curve arising during the respiration with the subsequent mathematical processing of the data. The breathing sound fluctuation amplitude ranges within 0–12.4 kHz that permits to calculate an acoustic breathing work equivalent the lung work aimed to the breathing. Hardware-software complex displays the fixed breathing sounds and evaluates their parameters not revealed during the physical examination. The high-frequency range (5.0–12.4 kHz) corresponds to wheezing.

We examined 76 bronchial asthmatic children aged from 1 to 14 years. The control group involved 48 children with no lung pathology. The examination included clinical, spirometry and BPG testing.

The BPG method contributes to the routine lung functional testing and allows evaluating the bronchial asthma severity in children.

### **Резюме**

Бронхофонография — метод оценки дыхательного паттерна. Данный метод основывается на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов. Метод позволяет зафиксировать временную кривую акустического шума, возникающего при дыхании, с последующей математической обработкой. Частота колебаний дыхательных шумов определяется в пределах от 0 до 12,4 кГц с последующим расчетом "акустической" работы дыхания как эквивалента работы легких, затрачиваемой на совершение акта дыхания. Компьютерный комплекс позволяет отображать фиксируемые дыхательные шумы на экране монитора, а также объективно оценивать характеристики дыхательных шумов, которые не выявляются при физикальном обследовании. Зона высоких частот (выше 5 кГц) коррелирует со звуковыми характеристиками сухих хрипов.

Было обследовано 76 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 1 года до 14 лет. Контрольная группа включала 48 детей без патологии легких. Проводились клиническое обследование и запись данных методом бронхофонографии и спирографии (пневмотахометрии).

Метод бронхофонографии позволяет расширить функциональную оценку легких, получаемую рутинными методами обследования, а также точно оценить тяжесть течения бронхиальной астмы.

В диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА) особую роль в объективизации физикальных данных несет процесс изучения функции внешнего дыхания (ФВД) с измерением показателей скорости потока воздуха по бронхам, легочных объемов и других параметров [1–3,5]. В настоящее время наиболее распространенными стандартными методами изучения ФВД являются спирография, пневмотахометрия и пикфлоуметрия [6,8,9].

Исследование ФВД является обязательным для оценки состояния бронхолегочной системы у детей при различных заболеваниях и состояниях [12,16]. У детей первых пяти лет жизни практически отсутствуют возможности объективной оценки ФВД [12,13].

Именно в этом возрасте начинается БА у 60–80% больных, появляются первые признаки хронических бронхолегочных заболеваний. С увеличением частоты выявления БА у детей раннего возраста все чаще встает вопрос о получении точных функциональных данных у детей в этой возрастной группе, у которых невозможно проведение вышеуказанных методов обследования. Своевременная оценка ФВД имеет важное диагностическое значение и является крайне необходимой для мониторинга состояния пациента и терапии заболевания, так как возникающие в легких обструктивные изменения могут сопровождаться изменчивыми звуками [15,18]. Звуки, возникающие при движении воздуха в легких человека, характеризуют-



ся ослаблением или усилением. Кроме того, возникают аномальные шумы, дополнительные звуки, например хрипы. Лаэннек предложил использовать дыхательные шумы в диагностике заболеваний легких более полутора веков тому назад (1821, 1838 гг.), а для их оценки использовать специальные приспособления — стетоскоп и позднее фонендоскоп. Если проводить тщательный анализ легочных звуков, то ключ к разгадке изменений в дыхательных путях может быть получен задолго до появления хрипов [11]. Вполне очевидно, что механизм возникновения звука существенно зависит от типа воздушного потока, возникающего при его движении по бронхам [10,11]. Для объяснения механизма, посредством которого звук образуется в дыхательных путях, необходимо рассмотреть типы воздушных потоков. Поток через систему воздухоносных путей может относиться к одному из трех типов.

**Ламинарный поток**, направление движения которого — ось потока параллельна оси бронха — характеризуется слоями движущегося потока воздуха, параллельными как друг другу, так и стенкам воздухоносных путей (рис.1, а). Ламинарный поток преобладает при низких скоростях и описывается законом Пуазейля.

**Турбулентный поток** газа вдоль воздухоносного пути (рис.1, б) преобладает при высоких объемных скоростях. Давление турбулентного потока пропорционально квадрату его скорости. Будет ли поток через систему воздухоносных путей турбулентным или ламинарным определяется так называемым числом Рейнольдса — безразмерной величиной, связывающей среднюю скорость потока, плотность и вязкость газа, а также радиус пути.

**Переходный поток**, также относящийся к турбулентному, характеризуется завихрениями, возникаю-

щими на "турбулизаторе" практически любого типа, в частности в месте бифуркации трубки (рис.1, в). В условиях дихотомического разветвления трахеобронхиального дерева переходный поток является важным паттерном потока воздуха в легких. В сочетании с бифуркацией бронхиального дерева изменения воздухоносных путей, возникающие при патологических состояниях, приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и как следствие к образованию низко- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания. Анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей бронхов за счет увеличения ригидности стенок бронхов или за счет уменьшения внутреннего диаметра бронхов, лег в основу метода бронхофонографии (БФГ). Процедура оценки ФВД при БФГ основана на регистрации (сканировании) респираторного цикла с целью обнаружения специфических акустических признаков изменений в дыхательных путях. Метод был разработан для использования его при диагностике легочных заболеваний [4,10,11]. Впервые в клинической практике группой авторов в педиатрической пульмонологической клинике была использована компьютерная система получения паттернов дыхания у детей с различными формами хронических неспецифических заболеваний легких (Каганов С.Ю., Астахов Н.В., Полухин В.Ф., Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Бергер Э.Ф. А.с. №904661, 1982 г. — Способ регистрации высокочастотных дыхательных шумов, В.С.Малышев и соавт., патент РФ № 5062396, бюл. № 18, 1995 г.).

Параметры, оцениваемые с помощью БФГ: амплитуда колебаний; длительность выдоха; длительность вдоха; длительность респираторного (дыхательного) цикла; наличие высокочастотных колебаний; "акустическая" работа дыхания (итоговая интегральная характеристика, получаемая при анализе БФГ, пропорциональная физической работе легких, затрачиваемой на совершение акта дыхания, рассчитывается как площадь под кривой на БФГ во временной области; единицы измерения — джоули (Дж). При увеличении сопротивления в дыхательных путях для осуществления акта дыхания затрачивается большая работа; мощность дыхания (площадь под кривой в частотной области).

### Характеристика диагностического комплекса

Для оценки паттерна дыхания используется аппаратный комплекс, принцип работы которого основан на фиксировании и последующей оценке амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов. Комплекс состоит из датчика, аналого-цифрового преобразователя (встраиваемая плата для персонального компьютера) и позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания, часто не выявляемые при физикальном обследова-

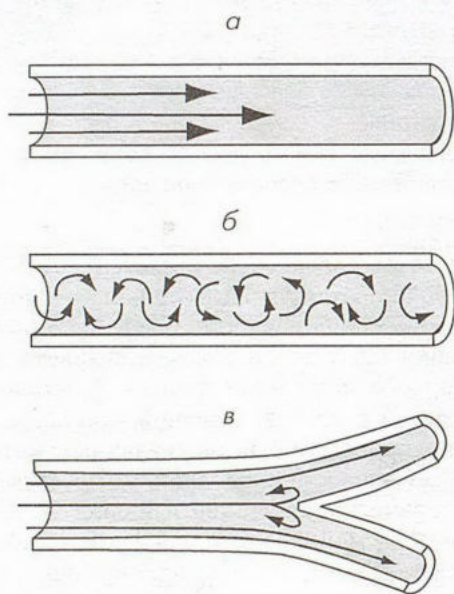


Рис.1. Типы потока воздуха по трубкам. а — ламинарный, б — турбулентный, в — переходный.



нии. Датчик, снабженный специальным загубником, помещается в ротовую полость пациента и с достаточной точностью передает все особенности дыхания.

Непосредственная регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе воспринимаемых частот, включая те частоты, которые не фиксируются при выслушивании традиционным стетофонендоскопом. В аппаратную часть комплекса также входит набор специальных фильтров, предназначенных для формирования частотного спектра, который содержит информацию о специфических акустических феноменах, возникающих во время респираторного цикла. Известно, что кардиальные шумы, обусловленные работой сердца, являются в акустическом плане наиболее интенсивными. С целью исключения их маскирующего влияния предусмотрен набор специальных отсекающих низкочастотных фильтров. По этой причине сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне от 100 до 12 600 Гц. Результаты компьютерной обработки данных сканирования отображаются на экране персонального компьютера. Полученное таким образом графическое изображение бронхофонограммы получило название "паттерн дыхания".

Возраст обследуемых детей может быть различен — с рождения до 15 лет. Процедура записи дыхательных шумов производится в положении сидя, при спокойном дыхании, в течение короткого промежутка времени (не более 5–10 с), чувствительный элемент датчика направлен в сторону гортани, носовое дыхание перекрывается с помощью зажима.

В целях повышения достоверности диагноза в конфигурацию включен канал индивидуального сканирования паттерна дыхания. Врачу предоставлена возможность акустического контроля дыхания пациента (через наушник) и сравнения индивидуальных знаний и опыта врача с результатами компьютерной обработки.

Обзорная бронхофонограмма (рис.2), представленная на экране компьютера в трехмерном изображении, разделена по оси частот курсором, который выделяет зону высокочастотных колебаний ( $>5$  кГц).

С помощью диагностического комплекса регистрируются специфические (высокочастотные) акусти-

ческие феномены, возникающие при заболеваниях бронхолегочной системы и претерпевающие определенные изменения под воздействием заболевания. Присутствие колебаний в высокочастотном спектре (справа от разделительного курсора) коррелирует с наличием у обследуемого пациента признаков бронхиальной обструкции [10].

В состав диагностического комплекса наряду с аппаратной частью, предназначенной для регистрации специфического акустического эффекта, возникающего при прохождении воздушного потока по воздухоносным путям, входит пакет прикладных программ, который включает:

- программу "Pattern" — обработка и визуализация результатов регистрации специфического акустического феномена,
- программу "Pattern Analyzer" для подготовки файла данных для расчета количественных характеристик, характеризующих респираторный цикл,
- программу-шаблон "Work", предназначенную для непосредственного расчета конечных характеристик.

Диагностический комплекс позволяет исследовать диагностические зоны различных нозологических форм заболеваний бронхолегочной системы; проводить послойный анализ бронхофонограмм и выявлять характерную часть акустического паттерна ("зону интереса") в зависимости от формы, характера, тяжести процесса бронхолегочного заболевания; получить количественную оценку характеристик дыхательных шумов как в целом по паттерну, так и дифференцированно (по диагностическим зонам, первая из которых охватывает частотный диапазон 1200–5000 Гц, вторая — 5000–12 600 Гц).

Характеристики акустического паттерна являются лишь частью комплексного исследования параметров ФВД. Сочетание данных акустического паттерна со скоростными и временными параметрами ФВД дает более полную картину вентиляционных нарушений у детей с бронхолегочными заболеваниями, свойственных обструктивной и (или) рестриктивной патологии легких. Возможность применения комплекса для анализа результатов функциональных тестов с бронхолитическими препаратами позволяет выявить степень обструктивных нарушений.

### Проведенные клинические исследования

При проведении обследования дети с БА были разделены на 2 возрастные группы — дети раннего возраста (от 1 года до 5 лет) и старшего возраста (с 6 до 14 лет). Такое разделение было предпринято в связи с тем, что, начиная с 6-летнего возраста, возможна объективная оценка ФВД с помощью метода спирографии (пневмотахметрии) с проведением маневра форсированного выдоха.

Таким образом, детям проводились функциональные тесты:

- регистрация бронхофонограммы при спокойном дыхании,

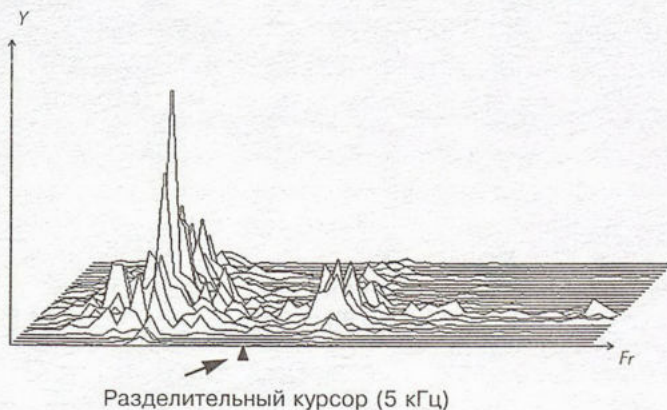


Рис.2. Обзорная бронхофонограмма (трехмерное изображение).



Таблица

## Распределение обследованных детей по возрасту

| Возраст, годы | Число пациентов | Число БФГ |
|---------------|-----------------|-----------|
| 1-3           | 23              | 30        |
| 4-6           | 44              | 57        |
| 7-9           | 17              | 32        |
| 10-12         | 18              | 33        |
| 13-15         | 19              | 37        |

- оценка ФВД методом спирографии на компьютерном пневмотахографе *Spirosift 3000* (у детей старше 6 лет).

Функциональные тесты проводились именно в такой последовательности, особенно у детей с тяжелой формой БА, так как БФГ проводится при спокойном дыхании, а спирография — с маневром форсированного выдоха, что может усилить явления бронхоспазма. При необходимости проводилась функциональная проба с бронхолитиком и последующая оценка повторных бронхофонограмм и данных ФВД. Детям раннего возраста проводились только регистрация и анализ бронхофонограммы. У всех детей (старшего и раннего возраста) регистрировали аускультативные данные до и после проводимой терапии. Всего было обследовано 124 ребенка различного возраста (193 бронхофонограммы) (см. таблицу).

Среди всех обследованных девочек было 35%, мальчиков — 65%.

Контрольную группу составили 48 человек из всех возрастных групп без острых и хронических заболеваний, из школ и детских дошкольных учреждений Юго-Западного округа Москвы.

## Результаты собственных исследований

Был проведен анализ в 4 группах больных БА детей.

Пациенты (1-я группа) с аускультативно выявленными сухими рассеянными хрипами и выраженной

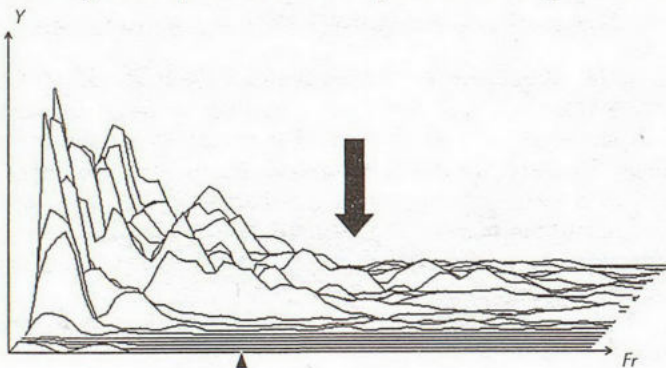


Рис.3. Бронхофонограмма ребенка с сухими рассеянными хрипами и выраженной бронхиальной обструкцией по данным спирографии.

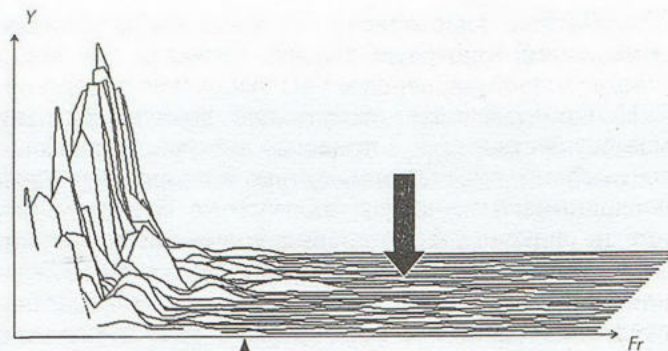


Рис.4. Бронхофонограмма ребенка без аускультативных изменений в виде хрипов, бронхиальная обструкция выявлялась только по данным спирографии.

бронхиальной обструкцией по данным спирографии ( $n=13$ ). На бронхофонограмме были выявлены колебания выраженной амплитуды в высокочастотной ( $>5$  кГц) области (рис.3).

По данным спирограмм у детей данной группы было отмечено значительное снижение скоростных показателей. Так, у пациентки Н., 12 лет, с тяжелой БА, в приступном периоде (БФГ представлена на рис.3) на исходной спирограмме были зафиксированы следующие показатели: FVC 92%, FEV<sub>1</sub> 55%, FEV<sub>1</sub>/FVC 58%, FEF<sub>25-75%</sub> 36%, PEF 43%, MEF<sub>75%</sub> 22%, MEF<sub>50%</sub> 30%, MEF<sub>25%</sub> 54%.

2-я группа состояла из пациентов ( $n=15$ ), у которых отсутствовали аускультативные изменения в виде хрипов, а бронхиальная обструкция выявлялась только по данным спирографии, а также соответствующие изменения наблюдались на БФГ (рис.4)

У пациента А., 9 лет, с БА средней степени тяжести в межприступном периоде (БФГ на рис.4) по данным спирограммы была выявлена незначительная обструкция: FVC 96%, FEV<sub>1</sub> 101%, FEV<sub>1</sub>/FVC 103%, FEF<sub>25-75%</sub> 84%, PEF 85%, MEF<sub>75%</sub> 65%, MEF<sub>50%</sub> 77%, MEF<sub>25%</sub> 122%.

У 3-й группы пациентов ( $n=14$ ) полностью отсутствовали аускультативные изменения, бронхообструктивный синдром был скрытым и выявлялся только при проведении бронхолитических проб. На спирограммах у таких больных выявлялось значимое повышение скоростных показателей ( $>10-12\%$ ) после приема бронхолитического препарата: FVC 96/96%, FEV<sub>1</sub> 92/101%, FEV<sub>1</sub>/FVC 94/103%, FEF<sub>25-75%</sub> 75/85%, PEF 79/86%, MEF<sub>75%</sub> 59/65%, MEF<sub>50%</sub> 71/77%, MEF<sub>25%</sub> 88/122% (пациент Б., 10 лет, БА средней степени тяжести, межприступный период). По данным БФГ также отмечалось уменьшение высокоамплитудных колебаний в высокочастотном диапазоне (рис.5, а, б).

У всех больных 1-й группы по данным БФГ были выявлены колебания в высокочастотном спектре и отчетливая зависимость наличия этих изменений от периода заболевания и степени выраженности бронхиальной обструкции. В 3-й группе больных определение акустических характеристик дыхательных шумов проводилось до и после проведения пробы с



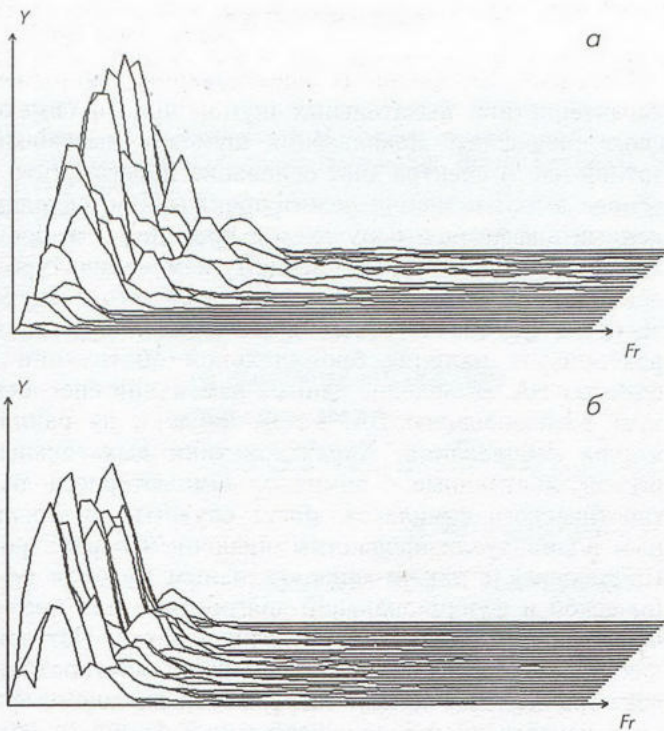


Рис.5. Бронхофонограмма больного Б. а — исходная бронхофонограмма, б — бронхофонограмма после приема бронхолитика.

вентолином для выявления влияния бронхолитика на характер турбулентности выдыхаемого воздушного потока. Анализ показал, что назначение бронхолитических лекарственных средств приводит к уменьшению хрипов и интенсивности дыхательных шумов. Акустическая реакция в ответ на прием препаратов свидетельствовала о спазме бронхиальной мускулатуры при возникновении высокочастотных дыхательных шумов у детей, больных БА. После ликвидации острых проявлений бронхиальной обструкции (2-я группа), аускультативных проявлений заболевания интенсивность дыхательных шумов коррелировала со степенью выраженности сохраняющейся бронхиальной обструкции по данным ФВД, оставаясь всегда в высокочастотном диапазоне. Этот акустический феномен особенно был выражен в период приступа, но обнаруживался и в межприступный период. У 19 детей, обследованных в периоде ремиссии, по данным БФГ выявлялись изменения в высокочастотном спектре в 87% случаев, из них большинство сочетались с

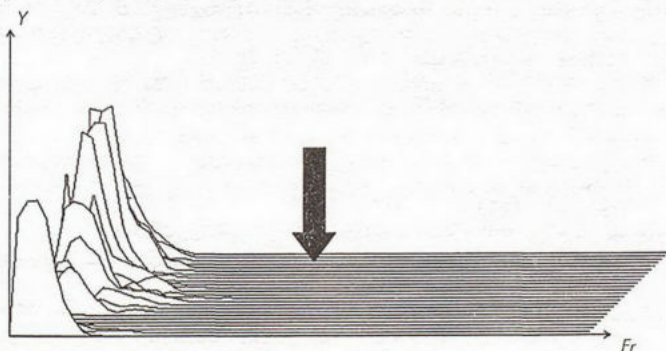


Рис.6. Бронхофонограмма пациента контрольной группы.

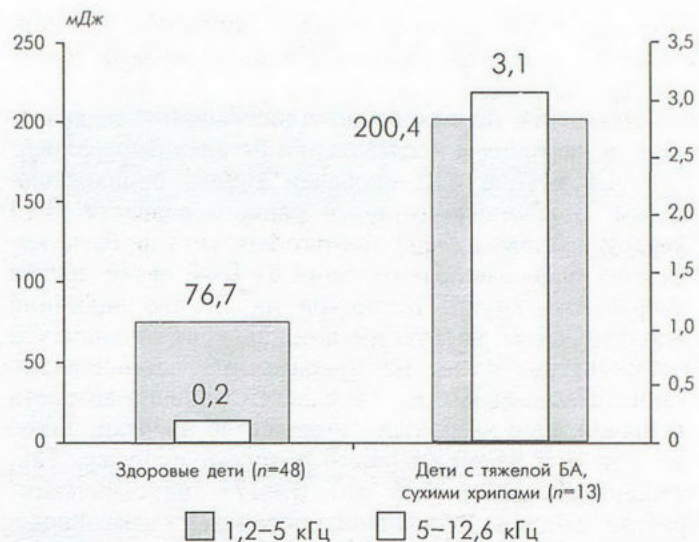


Рис.7. "Акустическая" работа дыхания у здоровых и детей с БА в высокочастотном (>5 кГц) и в низкочастотном (<5 кГц) диапазонах.

бронхиальной обструкцией, выявляемой по обратимости (>10-12%) показателей ФВД после ингаляции  $\beta_2$ -агонистов. У здоровых детей различного возраста изменений на БФГ в высокочастотной области (>5 кГц) не отмечалось (рис.6).

Данные, полученные при анализе бронхофонограмм по акустической работе дыхания, показали, что у здоровых детей 6-14 лет показатели "акустической" работы дыхания в высокочастотном диапазоне 5-12,6 кГц находятся в пределах 0,3 мДж. У детей с БА эти показатели значительно выше и зависят от тяжести заболевания и выраженности бронхиальной обструкции и иногда достигали 3,1 мДж (рис.7) При наличии сухих хрипов, выраженной обструкции показатели БФГ и "акустической" работы дыхания были наиболее яркими.

При проведении бронхолитических проб у детей с выявленной бронхиальной обструкцией показатели

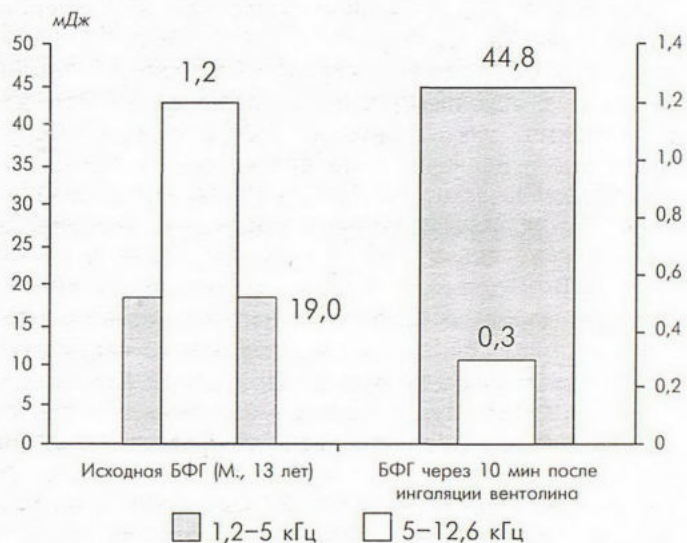


Рис.8. "Акустическая" работа дыхания до и после бронхолитической пробы.



"акустической" работы легких снижались до нормальных, а иногда достигали и более низких значений (рис.8).

Изменения, происходящие в низкочастотном диапазоне, в настоящем исследовании не анализировались.

В 4-й группе был проведен анализ бронхофонограмм, полученных у детей раннего возраста (1–5 лет). У здоровых детей данного возраста не было выявлено существенных отличий от БФГ детей других возрастных групп. Несмотря на то что величина "акустической" работы дыхания зависит от диаметра бронхов, вероятно, на преодоление относительно узких дыхательных путей у детей раннего возраста затрачивается адекватное количество энергии, такое же как и у детей старшего возраста в норме. Так, у здоровых детей 1–5 лет ( $n=17$ ) "акустическая" работа дыхания, проанализированная в высокочастотной области (5–12,6 кГц), составила в среднем  $0,17 \pm 0,07$  мДж. А у детей 6 лет и старше ( $n=23$ ) тот же показатель существенно не отличался и был равен  $0,29 \pm 0,12$  мДж. Можно предположить, что и при возникновении обструктивных изменений данные БФГ будут адекватно отражать нарушения у детей данной возрастной группы. Таким образом, у детей раннего возраста без клинических признаков бронхиальной обструкции при выявлении патологических изменений на БФГ можно диагностировать наличие обструктивного синдрома, уточнять тяжесть течения БА.

В литературе встречается описание различных методов исследования дыхательных шумов. Описаны такие методы, как пневмофонография — исследование дыхательных шумов с определением амплитуды и частоты спектра параллельно тяжести бронхолегочного процесса, туссография — метод, позволяющий на основе анализа звука кашлевого толчка оценивать изменение плотности легочной ткани для дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний, трахеофонография, при которой проводится анализ шума над трахеей, возникающего при выполнении пациентом маневра форсированного выдоха [7], методика *CORSA* (*Computerized Respiratory Sound Analysis*) по данным [14,17], а также другие методы. Необходимо отметить, что при БФГ в отличие от других методов проводится анализ гораздо более широкого спектра частот (от 100 до 12 600 Гц). Большинство методов регистрирует дыхательные шумы в диапазоне не более 1–2 кГц. Также можно указать, что при БФГ для регистрации дыхательного шума используется только исходящий из гортани звук с использованием специально разработанного загубника, в котором находится датчик. При других методиках часто анализируется дыхательный шум на поверхности грудной клетки. Принцип регистрации шума при БФГ позволяет исключить наложение на полезный сигнал кардишумов и влияние различной толщины подкожной жировой клетчатки у разных пациентов и в связи с этим затрудненную стандартизацию условий фиксации полезного сигнала.

## Заключение

Согласно проведенному исследованию, частотные характеристики дыхательных шумов при БА имеют свою специфику. Локализация шумов в высокочастотной части спектра дает основание полагать, что в основе этих изменений лежит бронхоспазм, обусловленный диффузным нарушением проходимости бронхов, приводящим к существенному изменению турбулентности воздушного потока выдыхаемого воздуха. Наличие высокочастотных дыхательных шумов характеризует наличие бронхиальной обструкции у больных БА. Выявление данных изменений способствует распознаванию БА, в том числе и на ранних этапах заболевания. Характеристики дыхательных шумов, полученные с помощью компьютерного диагностического комплекса, могут служить интегральным индивидуализированным оценочным параметром (паттерном), а также дополнительным методом клинической и функциональной диагностики при хронической бронхолегочной патологии у детей. Паттерн, как важный инструмент развернутой диагностики, дает значительно больше информации лечащему врачу в качественной и количественной форме (в виде величины, определяемой по максимальной интенсивности дыхательных шумов) и помогает отслеживать динамику патологического процесса. Простота и неинвазивность БФГ, проведение исследования при спокойном дыхании позволяют применять данную методику у детей с первых месяцев жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абилова А.А. Вентиляционная функция легких в межприступном периоде при бронхиальной астме у детей. Педиатрия 1984; 1: 12–13.
2. Бреслав И.С. Физиология дыхания. СПб.: Изд-во "Санкт-Петербург"; 1994.
3. Бреслав И.С. Физиология респираторной системы: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во "Санкт-Петербург"; 1997.
4. Дементьева Г.М., Малышев В.С. Акустические характеристики дыхательных шумов у здоровых доношенных детей в течение раннего неонатального периода. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1996; 4: 22–27.
5. Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания. Пульмонология 2000; 2: 7.
6. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации. СПб; 1993.
7. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. Акустические эффекты в системе дыхания человека при форсированном выдохе. Акуст. журн. 1997; 43 (1): 78.
8. Лукина О.Ф., Куприянова О.О. Современные методы функциональной диагностики в педиатрии. Рус. мед. журн. 1999; 7 (4): 6–7.
9. Лукина О.Ф. Функциональные параметры бронхолегочной системы у детей в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
10. Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Каганов С.Ю. и др. Способ регистрации дыхательных шумов. Пат. РФ № 5062396. Бюл. изобрет. 1995; № 18.
11. Малышев В.С., Дементьева Г.М., Рюмина И.И. и др. Компьютерный диагностический комплекс "Pattern". В кн.: Тезисы докл. Международной науч.-техн. конф. "Физика и радиоэлектроника в медицине и биотехнологии". Владимир; 1996. 36–37.



12. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1-166.
13. Союз педиатров России. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения. Профилактика". М.; 1997.
14. Aeries J.E., Cheetham B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (77): 586-590.
15. Dalmy F., Antonini M. T., Marquet P., Menier R. Acoustic properties of normal chest. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1761-1769.
16. Enright P.L. Physiologic measures: pulmonary function tests. Tucson, US: Asthma outcome, Respiratory Sciences Center, University of Arizona College of Medicine; 1994.
17. Pasterkamp H. Lung sound spectra at standardized air flow in normal infants, children and adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (2, pt 1): 424-430.
18. Schreur H.J., Vanderschoot J., Zwinderman A.H. et al. Abnormal lung sounds in patients with asthma during episodes with normal lung function. Chest 1994; 106: 91-99.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24-003.4-092

*А.Л.Пухальский, Г.В.Шмарина, Н.И.Капранов*

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

### INFLAMMATORY MARKERS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

*A.L.Pukhalsky, G.V.Shmarina, N.I.Kapranov*

#### Summary

Inflammatory markers dynamics in 75 cystic fibrosis (CF) patients during a treatment of lung disease exacerbation has been investigated. As a rule, a clinical improvement is associated with decrease in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 levels in the sputum specimens. The neutrophil elastase (NE) activity assay is of special interest. It is the single inflammatory marker, which reflects the disease severity. Thus, CF patients with relatively good lung function (FVC and FEV<sub>1</sub>>70%) demonstrated lower NE activity. In contrast, the subjects with poor lung function (FVC and FEV<sub>1</sub><70%) show the higher NE activity in the sputa. Though successful antibacterial therapy usually resulted in a decrease in the sputum elastase activity some severe CF patients demonstrate its elevation. This paradoxical result may be associated with neutrophil death and NE deliberation in the CF lung. It is very difficult to find the signs of systemic inflammation in peripheral blood of CF patients. However, our experience shows that the change of the peripheral blood lymphocytes sensitivity to the corticosteroid (dexamethasone) antiproliferative effect can inform a physician about the inflammatory process activation and an antibacterial treatment efficacy. Malon dialdehyde (MDA) plasma concentration is another parameter, which can show paradoxical results in CF subjects. During acute lung exacerbation some patients who were treated with enzymes during hospitalization period only in spite of the pancreatic insufficiency demonstrated marked increase in plasma MDA level. Authors postulate that such the increase does not reflect the activation of the infection but results from the systemic oxidative stress. The latter is a consequence of the improvement in fat absorption and of increase in the number of free radical targets.

#### Резюме

Исследование динамики маркеров воспаления у 75 больных муковисцидозом (МВ) показало, что клиническое улучшение, как правило, сопровождалось снижением в мокроте концентрации фактора некроза опухолей-α и интерлейкина-8. Особый интерес представляет исследование активности нейтрофильной эластазы (НЭ), поскольку это единственный показатель, отражающий тяжесть течения заболевания. Так, у больных с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>>70%) обнаруживалась и более низкая активность эластазы в мокроте. У больных с худшими показателями внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub><70%) активность эластазы в мокроте была выше. Хотя успешная антибактериальная терапия обычно приводила к заметному снижению активности НЭ, у некоторых больных с тяжелым течением МВ данный показатель повышался. Этот парадоксальный результат может быть связан с массовой гибелью нейтрофилов в легких и освобождением НЭ. Несмотря на то что у больных МВ в периферической крови трудно обнаружить признаки воспаления, исследование чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона может дать объективную информацию о состоянии очага воспаления и эффективности антибактериальной терапии.



Еще одним параметром, измерение которого у больных МВ может давать парадоксальные результаты, является уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме. У группы больных наблюдалось повышение уровня МДА на фоне интенсивной антибактериальной терапии. Больные этой группы, несмотря на выраженную недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, начинали получать заместительную терапию только в стационаре. Авторы полагают, что повышение уровня МДА не связано с обострением инфекционного процесса, а является свидетельством развития оксидативного стресса, так как улучшение всасывания жиров, связанное с назначением ферментов, ведет к резкому увеличению числа мишеней для свободных радикалов.

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее известных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, встречающихся в странах Европы и Северной Америки с частотой 1 на 2000–3000 [1]. Первичный генетический дефект МВ связан с мутацией в гене, который кодирует белок клеточной мембраны, принимающий участие в образовании канала для ионов хлора. Этот дефект приводит к нарушению электролитного транспорта между клетками и межклеточной жидкостью, в результате чего всасывание натрия и воды клетками эпителия увеличивается в 2–3 раза. Потеря воды повышает вязкость клеточных секретов, что, в свою очередь, нарушает функцию бронхолегочной системы, поджелудочной железы, кишечника, урогенитального тракта [5,6]. Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных МВ оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Существенное повышение вязкости секрета эпителия бронхов нарушает мукоцилиарный клиренс, что облегчает бактериальную адгезию и способствует развитию инфекционного процесса. Легочная инфекция вызывает у больных МВ выраженный иммунный ответ, который характеризуется интенсивной миграцией нейтрофилов, продуцирующих значительные количества свободных радикалов и протеолитических ферментов (эластазы). В бронхиальном секрете таких больных обнаруживаются повышенные количества провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и лейкотриена В<sub>4</sub> [7]. Присоединение синегнойной инфекции (например, *Pseudomonas aeruginosa*) существенно ухудшает прогноз [3,4].

Методы лечения МВ постоянно совершенствуются, в результате чего увеличивается продолжительность и качество жизни больных. Внедрение в практику лечения МВ новых лекарственных препаратов требует разработки объективных критериев эффективности их применения. Традиционные методы оценки такой эф-

фективности, основанные на показателях функции внешнего дыхания, рентгенологическом исследовании грудной клетки, а также на изменениях весо-ростового индекса, сопряжены с необходимостью длительного наблюдения. Можно ожидать, что результаты лабораторных исследований помогут врачу своевременно провести необходимую коррекцию терапии [2].

В течение трех лет у больных МВ, наблюдававшихся в отделении муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН, исследовали различные маркеры воспаления, которые сопоставлялись с клиническими показателями. Всего было обследовано 75 больных с верифицированным диагнозом "муковисцидоз". Исследования проводились в динамике: каждый пациент обследовался от 2 до 5 раз. Больные получали базисную терапию (панкреатические ферменты, поливитамины, высококалорийную диету, муколитики). При обострении бронхо-легочного процесса назначались антибиотики. Характер антибактериальной терапии зависел от результатов микробиологического исследования мокроты.

Все изучавшиеся маркеры воспаления можно разделить на две группы: 1-я — маркеры, характеризующие течение воспалительного процесса *in situ* (в дыхательных путях) и 2-я — маркеры, отражающие системный ответ организма на наличие в легких очага воспаления. В 1-ю группу входило исследование содержания в мокроте провоспалительных цитокинов и активности нейтрофильной эластазы (НЭ). Ко 2-й группе относилось исследование чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона, а также определение в плазме малонового диальдегида (МДА).

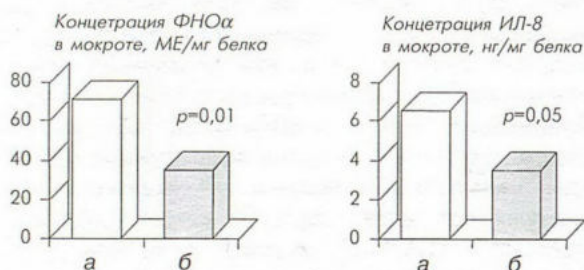


Рис. 1. Содержание провоспалительных цитокинов в мокроте больных муковисцидозом в ходе лечения кларитромицином.

а — до лечения, б — после лечения.

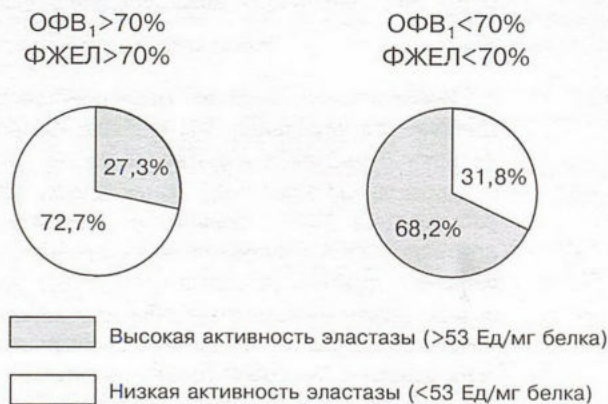


Рис. 2. Активность нейтрофильной эластазы и тяжесть течения муковисцидоза.



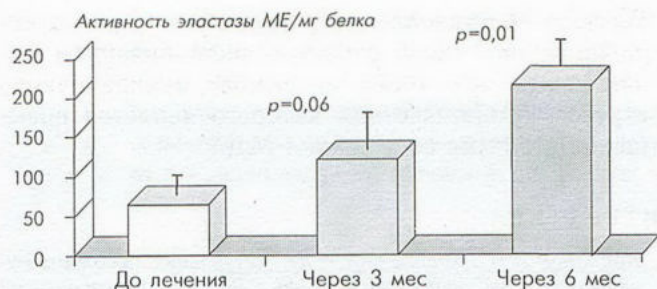


Рис.3. Изменение активности нейтрофильной эластазы в мокроте больных муковисцидозом на фоне клинического улучшения.

У многих больных клиническое улучшение сопровождалось уменьшением содержания в мокроте фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), а также снижением активности НЭ (рис.1). Особый интерес представляют показатели активности НЭ, так как их значения в наибольшей степени зависят от тяжести течения МВ, в частности от длительности колонизации *P.aeruginosa*. Так, у большинства больных с незначительным снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) активность эластазы в мокроте была низкой (<53 Ед/мг белка). Напротив, высокая активность НЭ значительно чаще обнаруживалась в мокроте больных с более выраженными нарушениями показателей внешнего дыхания (рис.2). В то же время у ряда больных с тяжелым течением МВ (низкие показатели функции внешнего дыхания, длительная колонизация синегнойной инфекцией) интенсивная антибактериальная и противовоспалительная терапия приводила к существенному повышению активности НЭ в мокроте на фоне явного клинического улучшения (рис.3). Такое, на первый взгляд парадоксальное, нарастание активности НЭ может быть связано с массивной гибелью нейтрофилов в результате лечения и является свидетельством затухания процессов воспаления в бронхах. Этот вывод косвенно подтверждается одновременным снижением уровня ФНО $\alpha$  у этих больных.

У больных МВ в периферической крови трудно обнаружить признаки воспаления. Однако исследование чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона может дать объективную информацию о состоянии очага воспаления и эффективности антибактериальной терапии [8,9]. Известно, что глюкокортикоидные гормоны способны подавлять пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА за счет подавления синтеза мРНК для ИЛ-2. Лимфоциты, активированные в очаге воспаления, оказываются резистентными к действию глюкокортикоидов, так как в этих клетках уже произошло образование мРНК для ИЛ-2 (рис.4). В крови больных МВ до начала курса антибактериальной и противовоспалительной терапии лимфоциты периферической крови демонстрируют относительную резистентность к антипролиферативному действию дексаметазона, что указывает на присутствие большого количества активированных лимфоцитов. После окончания курса лечения чувствительность лимфоцитов заметно повышается. Преобладание в крови покоящихся лимфоцитов является свидетельством затухания очага воспаления (рис.5).



Рис.4. Схема активации лимфоцитов в очаге воспаления.

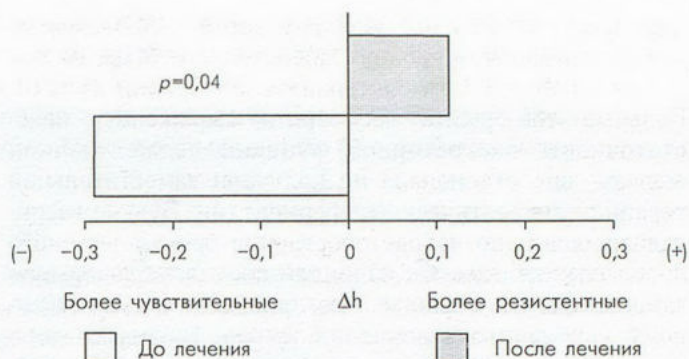


Рис.5. Изменение чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона (динамика показателя  $\Delta h$  в ходе лечения кларитромицином).

Еще одним показателем, оценка которого, наряду с определением активности НЭ в мокроте, может давать парадоксальные результаты, является уровень сыровоточного МДА, представляющего собой промежуточный продукт перекисного окисления липидов. Повышенные количества МДА в крови больных с хронической инфекцией обычно расцениваются как признак обострения.

Еще одним показателем, оценка которого, наряду с определением активности НЭ в мокроте, может давать парадоксальные результаты, является уровень сыровоточного МДА, представляющего собой промежуточный продукт перекисного окисления липидов. Повышенные количества МДА в крови больных с хронической инфекцией обычно расцениваются как признак обострения.



Рис.6. Изменение концентрации малонового диальдегида (МДА) в ходе успешной терапии обострения легочного процесса. Группа А — больные с недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы, регулярно получавшие заместительную терапию; группа Б — больные с недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы, получавшие заместительную терапию только с момента поступления в стационар.



ния процесса. Мы наблюдали у детей с МВ существенное повышение уровня сывороточного МДА на фоне интенсивной антибактериальной терапии (рис.6). Больные этой группы, несмотря на выраженную недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, вне стационара не получали заместительной терапии панкреатическими ферментами. Будучи госпитализированы по поводу обострения бронхо-легочного процесса, эти больные начинали получать адекватную заместительную терапию, что приводило к существенному улучшению всасывания жиров. В результате в крови резко возрастал уровень липидов и полиненасыщенных жирных кислот. Ослабленные антиоксидантные системы таких больных не в состоянии предотвратить окисление возросшего числа мишеней для свободных радикалов. Таким образом, повышение уровня МДА у этой группы больных не связано с обострением инфекционного процесса, а является свидетельством развития оксидативного стресса.

### Выводы

1. Активность НЭ в мокроте представляет собой единственный лабораторный показатель, объективно отражающий тяжесть течения бронхо-легочного процесса у больных МВ.
2. Комплексное изучение маркеров воспаления в мокроте и периферической крови может помочь объективно оценить динамику воспалительного процесса и эффективность антибактериальной терапии.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности НЭ в мокроте, что является свидетельством массовой гибели нейтрофильных лейкоцитов в дыхательных путях.

4. Быстрое восстановление всасывания жиров в кишечнике пациентов с пониженным питанием может стать причиной системного оксидативного стресса, свидетельством которого является повышение в плазме содержания МДА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7-16.
2. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40-46.
3. Fick R.B.J., Sonoda F., Hornick D.B. Emergence and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis airway. Semin. Respir. Infect. 1992; 7: 168-178.
4. Govan J.R.W., Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Microbiol. Rev. 1996; 60: 539-574.
5. Graham A., Hasani A., Alton E.W. et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1243-1248.
6. Hoiby N., Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. Thorax 1990; 45: 881-884.
7. Konstan M.W., Hillard K.A., Norvell T.M., Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 448-454.
8. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmac. 1990; 12: 657-663.
9. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediat. Inflamm. 8: 159-167.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233-008.8-076.5+616.153.939.6-074]-057

П.Н. Любченко, Ю.С.Лебедин, Т.Е.Виницкая, Е.А.Лисневская, В.Л.Шабаров,  
О.Е.Авдеева, В.С.Мазурин, В.В.Массарыгин

### СОДЕРЖАНИЕ АЛЬВЕОЛОМУЦИНА В КРОВИ И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ У ЭЛЕКТРОСВАРЩИКОВ

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

#### ALVEOLOMUCIN AMOUNT IN THE BLOOD AND CELL COMPOUND OF BRONCHOALVEOLAR WASHES IN WELDERS

P.N.Lyubchenko, Yu.S.Lebedin, T.E.Vinitskaya, E.A.Lisnevskaya, V.L.Shabarov,  
O.E.Avdeeva, V.S.Masurin, V.V.Massarygin

#### Summary

The article demonstrates results of study of alveolomucin 3EG5, oncomarkers CA-125 and CA-15.3 in the blood and cell compound of bronchoalveolar washes in 40 welders. Among them 18 patients were diagnosed



pneumoconiosis, 6 patients suffered from chronic bronchitis, 2 patients had vibration disease and the others exposed to the welding aerosol have not got any occupational diseases. An increased level of alveolomucin was found in 23% of the patients with various diseases including those without pulmonary clinical signs. This fact evidences the hyperplasia of alveolocyt type 2 and moderate interstitial pulmonary fibrosis, sometimes of latent course, in workers exposed to the welding aerosol. The cell compound of the bronchoalveolar washes suspected neutrophil alveolitis in the welders.

#### Резюме

В статье приведены результаты исследования альвеоломуцина 3EG5, онкомаркеров СА-125 и СА-15.3 в крови, клеточном составе бронхоальвеолярных смывов у 40 электросварщиков, из них у 18 диагностирован пневмокониоз, у 6 — хронический обструктивный бронхит от воздействия сварочного аэрозоля, у 2 — вибрационная болезнь, у остальных, экспонированных к сварочному аэрозолю, профзаболеваний не выявлено. Повышенное содержание альвеоломуцина было выявлено у 23% больных с различными заболеваниями, в том числе без клинических проявлений легочной патологии. Эти данные свидетельствуют о том, что при воздействии сварочного аэрозоля у рабочих наблюдается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и умеренно активный интерстициальный фиброз, в ряде случаев латентного течения. Цитологический состав бронхоальвеолярного смыва указывает на наличие у электросварщиков нейтрофильного альвеолита.

Профессии электросварщика свойственны многие вредные факторы, но основным из них является сварочный аэрозоль, содержащий пыль, металлы, в том числе токсичные, аллергенные и канцерогенные (железо, марганец, хром, никель), раздражающие газы (фтор, оксиды азота и углерода, озон) [4]. При длительной ингаляции сварочного аэрозоля у рабочих развивается пневмокониоз — пылевой фиброз легких, а также хронический обструктивный бронхит, реже — бронхиальная астма. Особенностью пневмокониоза от воздействия сварочного аэрозоля является обратное развитие процесса, которое, по данным разных авторов, наблюдается у 5–24% больных [9,5]. Причина различного исхода при пневмокониозе электросварщика — прогрессирование, стабилизация или обратное развитие — не совсем ясна. Если регресс вышеуказанные авторы связывают с рассасыванием рентгеноконтрастных железосодержащих узелков, то генез прогрессирования интерстициального фиброзного процесса остается недостаточно изученным. В связи с этим представляют интерес данные *M.R.Schuyler и соавт.* [21] об увеличении количества пневмоцитов 2-го типа в бронхоальвеолярных смывах при силикозе. По мнению авторов, гиперплазия пневмоцитов 2-го типа является косвенным доказательством постоянного наличия в легких биологически активного материала в течение многих лет после прекращения контакта с силицием. Альвеолоциты 2-го типа являются основными секреторными клетками, которые продуцируют компоненты сурфактанта, муцины и другие продукты [2,17]. При интерстициальных легочных фиброзах повышается проницаемость аэрогематического барьера, на фоне альтерации альвеолоцитов 1-го типа наблюдается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, в результате уровень продуктов секреции альвеолоцитов 2-го типа — альвеоломуцинов в крови увеличивается [1,10]. Следовательно, по уровню альвеоломуцинов в крови можно судить о состоянии альвеолоцитов 2-го типа и активности процесса при интерстициальных легочных фиброзах. Еще одним методом оценки морфоло-

гического состояния нижних отделов дыхательных путей является цитологическое исследование бронхоальвеолярных смывов (БАС) [6].

Цитологическая картина БАС не совсем специфична при легочных фиброзах [16], однако определенные особенности можно отметить, в том числе при ингаляции различных пылей. Так, при контакте с гранитной пылью у рабочих с нормальной рентгенологической картиной легких и функцией внешнего дыхания цитоз и количество нейтрофилов в лаважной жидкости не отличались от контроля, но было увеличено количество лимфоцитов, а в больших альвеолярных макрофагах присутствовали пылевые частицы [12]. По данным *U.Costabel и соавт.* [14], у рабочих, контактирующих с асбестом, но с нормальной рентгенологической картиной количество лимфоцитов в БАС составляло 17–30% и было более высоким, чем при асбестозе. На основании цитологической картины авторы пишут о лимфоцитарном альвеолите у экспонированных к асбесту рабочих и о нейтрофильном альвеолите у больных асбестозом. При силикозе количество лимфоцитов было нормальным, а нейтрофилов — слегка повышенным. При бериллиозе цитологическая картина была идентична таковой при саркоидозе. *B.W.S.Robinson и соавт.* [19] сообщают о нейтрофильно-эозинофильном альвеолите у больных с кроцидолит- или хризотилиндуцированным асбестозом. У здоровых фермеров, контактирующих с органической пылью, в БАС также было умеренно увеличено количество лимфоцитов (больше 22%) [13]. В доступной литературе нам не встретилось сообщений о функциях альвеолоцитов 2-го типа и клеточном составе БАС у электросварщиков. Целью данной работы было изучить функциональное и морфологическое состояние респираторного отдела легких у электросварщиков.

#### Материалы и методы

Было обследовано 40 электросварщиков (36 мужчин и 4 женщины), средний возраст которых соста-



вил  $51 \pm 6,9$  года. У 18 был установлен диагноз пневмокониоза, чаще стадии I (2s/2s), у 6 — хронический обструктивный бронхит от воздействия сварочного аэрозоля, у 2 — вибрационная болезнь, остальные 14 выписаны с различными нелегочными заболеваниями (гипертоническая болезнь, заболевания суставов, хронический эрозивный гастродуоденит). Всем больным проведено исследование биомеханики дыхания на установке "Body Test" фирмы "Erich Jaeger" (Германия), а также газового состава и кислотно-основного состояния крови на аппарате ABL фирмы "Radiometer" (Дания). Для оценки функционального состояния респираторного отдела легких исследовали содержание муцинантгена 3EG5 и онкомаркеров СА-125 и СА-15.3 методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирмы "Хема" (Россия).

Исследование онкомаркеров проводили с учетом присутствия металлов-канцерогенов хрома и никеля в составе сварочного аэрозоля. БАС получали по общепринятой методике. При проведении фибробронхоскопии после осмотра бронхиального дерева дистальный конец фибробронхоскопа вводили в устье среднедолевого бронха и дробно (по 20 мл) на вдохе вводили стерильный, подогретый до  $37^{\circ}\text{C}$  (физиологический раствор, затем аспирировали жидкость. Количество вводимого физиологического раствора составляло 100 мл, количество промывных вод — 40–60 мл.

Цитологический анализ БАС проводили также по общепринятой методике [7]. Для выявления кониофагов (сидерофагов) применяли реакцию Перлса.

В качестве контроля по уровню муцинантгена 3EG5 были обследованы 52 практически здоровых человека обоего пола, сопоставимого возраста. Результаты цитологического анализа БАС сравнивались с контрольной группой Института пульмонологии [8].

## Результаты и обсуждение

При исследовании структуры объемов легких у электросварщиков без известной легочной патологии выявлена умеренная обструкция периферических дыхательных путей, о чем свидетельствует тенденция к повышению гипервоздушности легких (остаточный

объем легких  $132,0 \pm 42,35\%$  от должного). У больных с пневмокониозом наблюдалась также обструкция периферических дыхательных путей, но имелись и нарушения в крупных и средних бронхах — показатель аэродинамического сопротивления составил  $3,4 \pm 3,27$  см вод.ст./л/с. У больных с хроническим бронхитом изменения были более выраженными: увеличение остаточного объема легких до  $167,2 \pm 35,18\%$  от должного, повышение аэродинамического сопротивления до  $8,2 \pm 5,82$  см вод.ст./л/с. Во всех группах обследованных выявлялась легкая артериальная гипоксемия, без нарушения кислотно-основного состояния крови. Содержание альвеоломуцина и онкомаркеров представлено в табл.1.

Из таблицы видно, что содержание альвеоломуцина в крови у электросварщиков по средним данным было умеренным, но статистически достоверно повышено по сравнению с контролем.

При индивидуальном анализе повышение уровня альвеоломуцина более  $M+2\sigma$  (70 ед/мл) отмечалось у 6 из 26 обследованных этим методом (23,08%), среднее значение у них составило 96,16 ед/мл. Среди больных с повышенным уровнем муцинантгена у 2 был пневмокониоз, у 2 — хронический обструктивный бронхит, у 1 — вибрационная болезнь и у 1 — ревматоидный артрит.

Содержание онкомаркеров не превышало нормальных значений. При индивидуальном анализе повышение уровня того или другого онкомаркера было выявлено у 5 (19,2%) больных. При углубленном клиническом обследовании злокачественные новообразования были исключены, назначено динамическое наблюдение.

Цитологический состав БАС у 40 электросварщиков представлен в табл.2.

Из таблицы видно, что у электросварщиков по сравнению с контролем снижен цитоз, достоверно уменьшено количество жизнеспособных альвеолярных макрофагов и значительно (почти в 2 раза) уве-

Таблица 2  
Цитологический состав БАС у электросварщиков

| Показатель                | Электросварщики (n=40) | Контроль (n=40)    |
|---------------------------|------------------------|--------------------|
| Цитоз, $10^6/\text{мл}$   | $0,13 \pm 0,049$       | $0,68 \pm 0,32$    |
| Жизнеспособность, %       | $39,96 \pm 4,90^*$     | $63,67 \pm 5,65^*$ |
| Альвеолярные макрофаги, % | $86,02 \pm 9,21$       | $88,41 \pm 2,13$   |
| Лимфоциты, %              | $3,72 \pm 0,8$         | $6,88 \pm 2,3$     |
| Нейтрофилы, %             | $6,23 \pm 1,12$        | $3,39 \pm 0,79^*$  |
| Эозинофилы, %             | 0                      | 0                  |
| Кониофаги (сидерофаги), % | $2,47 \pm 0,68$        |                    |

Примечание: \* — разница с контролем достоверна,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ .

Таблица 1  
Содержание муцинантгена 3EG5 и онкомаркеров в крови у электросварщиков ( $M \pm m$ )

| Показатель                | Электросварщики    | Контроль       |
|---------------------------|--------------------|----------------|
| Муцинантген 3EG5, ед/мл   | $58,75 \pm 5,77^*$ | $44,5 \pm 2,1$ |
| Онкомаркер СА-125, ед/мл  | $29,7 \pm 8,77$    | До 35          |
| Онкомаркер СА-15.3, ед/мл | $17,18 \pm 12,85$  | До 35          |

Примечание: \* — разница с контролем достоверна,  $p = 0,02$ .



лично количество нейтрофилов. Достоверной разницы в зависимости от установленного диагноза не выявлено. Количество альвеолярных макрофагов с поглощенными частицами сварочного аэрозоля (железо) составило 2,47%. При сравнении показателей в зависимости от установленного диагноза получено достоверно большее количество сидерофагов у больных пневмокониозом, чем токсико-пылевым бронхитом. У больных, у которых на момент обследования профзаболевания легких не выявлено, уровень сидерофагов был самым большим —  $3,05 \pm 1,25\%$ , но с большими межиндивидуальными колебаниями, поэтому достоверной разницы с другими группами не получено.

При сравнении этих данных с результатами исследований БАС при других пневмокониозах можно отметить различия. Так, в исследовании *W.N.Rom и соавт.* [20], *H.J.Reynolds* [18] у больных асбестозом, силикозом, антракозом, бериллиозом содержание альвеолярных макрофагов в БАС было повышено. Одни авторы объясняют это рекрутированием мононуклеаров из крови [3,11,15], другие считают ответственным 2 механизма — рекрутирование из крови и образование *in situ* [22]. У электросварщиков количество альвеолярных макрофагов не отличалось от контроля, но было значительно уменьшено количество жизнеспособных клеток и цитоз, что можно объяснить токсическим действием компонентов сварочного аэрозоля.

Другой особенностью морфологического состояния нижних отделов дыхательных путей у рабочих при экспозиции к сварочному аэрозолю является наличие умеренно выраженного нейтрофильного альвеолита, на что указывает увеличение количества нейтрофилов в БАС. Особенностью клеточного состава БАС у электросварщиков является большое количество сидерофагов.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об умеренной гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа и активности интерстициального фиброза у 23% обследованных электросварщиков. Возможно, повышение уровня альвеоломуцина в крови является прогностическим критерием прогрессирования фиброзного процесса в легких у рабочих при воздействии сварочного аэрозоля, что будет уточнено при проспективном наблюдении за этими больными.

Повышение активности онкомаркеров было выявлено у 19% обследованных. Эти больные отнесены в группу риска по онкопатологии. По цитологическому составу БАС можно заключить о наличии у электросварщиков умеренного нейтрофильного альвеолита, в том числе у больных без манифестной легочной патологии, что согласуется с выявленной у них легкой гипоксемией. Это свидетельствует о возможности латентного легочного процесса у электросварщиков с внелегочными профессиональными заболеваниями и необходимости пульмонологического скрининга у всех электросварщиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е. Идиопатический фиброзный альвеолит и хронический экзогенный аллергический альвеолит. Особенности клинической картины, биологические маркеры и факторы прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
2. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Оценка эффективности противовоспалительной терапии у больных интерстициальными заболеваниями легких при помощи повторного определения биомаркера муцина 3EG5. Тер. арх. 2000; 3: 28–32.
3. Лощилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления). Пульмонология 1997; 4: 82–86.
4. Лубянова И.П. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (Обзор литературы). Мед. труда и пром. экол. 1998; 9: 27–37.
5. Монаenkova А.М. Пневмокониоз электросварщиков и газорезчиков. В кн.: Профессиональные заболевания: (Руководство). М.; 1996; т. 2: 76–79.
6. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. Пульмонология 1997; 2: 7–16.
7. Николаева Г.М. Методика подготовки материала бронхоальвеолярного лаважа для цитологического и цитохимического исследования. Лаб. дело. 1988; 3: 59–61.
8. Самсонова М.В. Цитологическая и бактериоскопическая характеристика бронхоальвеолярных смывов взрослых больных муковисцидозом в процессе лечения. Пульмонология 1996; 3: 50–54.
9. Финкельберг Э.И., Савваитова Н.И., Крук С.И., Медведева Т.С. К вопросу о течении пневмокониоза у электросварщиков. Гиг. труда 1975; 12: 44–45.
10. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз. Тер. арх. 2000; 3: 5–12.
11. Bowden D.H. Macrophages, dust and pulmonary diseases. Am. Lung Res. 1987; 12 (2): 89–107.
12. Christman J.W., Emerson R.J., Graham W.C.B., Davis G.S. Mineral dust and cell recovery from the bronchoalveolar lavage of healthy Vermont granite workers. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 393–399.
13. Cormier Y., Belanger J., Laviolette M. Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. Ibid. 1986; 133 (5): 843–847.
14. Costabel U., Donner C.F., Haslam P.L., Rizzato G. et al. Occupational lung diseases due to inhalation of inorganic dust. Eur. Respir. J. 1990; 3 (8): 946–949.
15. Fischer G.L., Wilson F.D. The effects of coal fly ash and silica inhalation on macrophage function and progenitors. J. Reticuloendothel. Soc. 1980; 27: 513–524.
16. Haslam P.L., Poulter L.W., Rossi G.A. et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 1990; 3 (8): 940–942.
17. Konho N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. Chest 1989; 96: 68–73.
18. Reynolds H.J. Bronchoalveolar lavage. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135 (1): 250–253.
19. Robinson B.W.S., Rose A.H., James A. et al. Alveolitis of pulmonary asbestosis. Bronchoalveolar lavage studies in crocidolite and chrysotile exposed individuals. Chest 1986; 90: 396–402.
20. Rom W.N., Betterman P.B., Rennard S.I. et al. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (6): 1429–1434.
21. Schuyler M.R., Gaumer H.R., Stankus R.P. et al. Bronchoalveolar lavage in silicosis. Evidence of type II cell hyperplasia. Lung 1980; 157: 95–102.
22. Spurzem J.R., Saltini C., Rom W. et al. Mechanisms of macrophage accumulation in lungs of asbestos exposed subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (2): 276–280.

Поступила 19.04.01



*С.И.Макарова<sup>1</sup>, В.А.Вавилин<sup>1</sup>, О.Б.Часовникова<sup>1</sup>, С.М.Гавалов<sup>2</sup>,  
О.А.Рябова<sup>2</sup>, В.В.Ляхович<sup>1</sup>*

**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА  
НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ  
ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ GSTM1, GSTT1 И NAT2**

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,

<sup>2</sup> кафедры педиатрии ФУВ Новосибирской государственной медицинской академии

**EFFECT OF AGE AND GENDER ON SUSCEPTIBILITY TO BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN  
WITH DIFFERENT GSTM1, GSTT1 AND NAT2 GENOTYPES**

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

**Summary**

Ninety-five bronchial asthmatic children (64 boys and 31 girls aged 6–15 years) and 97 healthy children (56 boys and 41 girls aged 5–14 years) were examined. A frequencies of alleles NAT2\*5, NAT2\*6 of arylamine N-acetyltransferase gene (NAT2) and homozygous deletions in glutathione S-transferase  $\mu$  (GSTM1"–") and  $\theta$  (GSTT1"–") genes were estimated. Age and gender were shown to influence on risk of bronchial asthma occurrence associated with these genotypes. NAT2\*5 allele was associated with resistance to bronchial asthma. This interrelationship was stronger in girls and weakened with maturation. NAT2\*6 allele was associated with susceptibility to asthma. The value of this interrelationship was also stronger in girls and dropped with maturation. The risk significance of GSTM1"–" genotype increased with maturation and was greater in girls. The risk significance of GSTT1"–" decreased in girls and rose in boys with maturation. Interaction of these features and an impact of smoking were analysed.

**Резюме**

Обследовано 95 детей, больных бронхиальной астмой (64 мальчика, 31 девочка; 6–15 лет), и 97 здоровых детей (56 мальчиков, 41 девочка; 5–14 лет). Оценивались частоты встречаемости аллелей NAT2\*5 и NAT2\*6 гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) и гомозиготных делеций генов глутатион-S-трансферазы классов  $\mu$  (GSTM1–) и  $\theta$  (GSTT1–). Показано, что пол и возраст влияют на риск возникновения бронхиальной астмы, ассоциированный с данными признаками. Аллель NAT2\*5 был ассоциирован с устойчивостью к бронхиальной астме. Эта взаимосвязь снижалась с возрастом ребенка и была более выражена у девочек. Аллель NAT2\*6 был ассоциирован с предрасположенностью к бронхиальной астме. Значимость этой взаимосвязи снижалась с возрастом и более сильно выражено это было у девочек. Рисксовая значимость генотипа GSTM1– усиливалась при взрослении, более сильно у девочек. Рисксовая значимость генотипа GSTT1– у девочек снижалась, а у мальчиков возрастала при взрослении. Проанализировано взаимодействие признаков и влияние фактора курения на показатели риска.

Увеличение распространенности бронхиальной астмы (БА) у детей за последние 2–3 десятилетия связывают с ухудшением состояния окружающей среды [1]. Поэтому закономерен интерес к ферментам метаболизма ксенобиотиков (ФБК), осуществляющим взаимодействие организма с внешней средой как возможным виновникам увеличения заболеваемости БА. Ферменты глутатион-S-трансферазы классов  $\mu$  и  $\theta$  (кодируемые генами GSTM1 и GSTT1 соответственно) и ариламин-N-ацетилтрансфераза (ген NAT2) участвуют не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции бронхоспазма и воспалительной реакции (серотонин, дофа-

мин, лейкотриен  $E_4$ ). Кроме того, в настоящее время показана взаимосвязь этих ферментов со скоростью синтеза иммунореактивных молекул и их метаболической инактивации [5,14]. Ранее была показана ассоциация фенотипа ацетилирования с предрасположенностью к астме [18], позднее — ассоциация таких проявлений атопии, как пищевая и смешанного типа аллергии с аллелями NAT2, определяющими медленный фенотип ацетилирования [21,25]. Нами была показана ассоциация определенных генотипов GSTM1, GSTT1 и NAT2 как с предрасположенностью к БА, так и с некоторыми ее клиническими характеристиками, такими как поливалентная аллергия, тяжелое течение и раннее (до 3 лет) развитие



заболевания [2,4,7,8,10]. Результаты этих работ указывают на то, что данные ферменты важны в возникновении БА и в особенностях ее протекания не только благодаря участию в метаболизме ксенобиотиков, но и эндогенных субстратов.

Известно, что в детстве мальчики болеют чаще, чем девочки [1]. Различия исчезают в возрасте старше 10 лет. Это объясняют такими анатомо-физиологическими особенностями мальчиков, как суженный респираторный тракт и повышенный тонус бронхиального дерева, что способствует повышенной бронхиальной обструкции в ответ на различные воздействия [1]. Генетические и биохимические механизмы, лежащие в основе этого феномена, не изучены.

Представлялось интересным оценить влияние возраста и пола на связь мутантных генотипов данных ферментов с предрасположенностью к БА.

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения муниципальной больницы скорой помощи № 3 Новосибирска. Обследовано 100 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст 10,8 года. Контрольную группу (104 ребенка) составили пациенты травматологического отделения в период проведения контрольных анализов перед выпиской. Дети, родственники или соседи которых курили в квартире, составили группу пассивных курильщиков (ПК). Группу детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, мы обозначили как некурящие. Возникновение и течение астмы зависит от многих факторов, в том числе от возраста и пола, и потому мы стремились к соответствию сравниваемых групп по этим признакам (табл.1). Достоверные различия между группами отсутствовали. И больные, и здоровые дети были европеоидами, что исключало влияние этнического фактора на распределение полиморфных признаков в группах.

Таблица 1

Возрастно-половой состав групп

| Возрастные интервалы в группах | Возрастная структура |           | Соотношение мальчиков и девочек |       |
|--------------------------------|----------------------|-----------|---------------------------------|-------|
|                                | некурящие            | ПК        | некурящие                       | ПК    |
| Астма:                         |                      |           |                                 |       |
| моложе 11 лет                  | 18 (46,2)            | 29 (51,8) | 13:5                            | 20:9  |
| 11 лет и старше                | 21 (53,8)            | 27 (48,2) | 12:9                            | 19:8  |
| Всего ...                      | 39 (100)             | 56 (100)  | 25:14                           | 39:17 |
| Контроль:                      |                      |           |                                 |       |
| моложе 11 лет                  | 15 (53,6)            | 34 (49,3) | 7:8                             | 17:17 |
| 11 лет и старше                | 13 (46,4)            | 35 (50,7) | 8:5                             | 24:11 |
| Всего ...                      | 28 (100)             | 69 (100)  | 15:13                           | 41:28 |

Примечание. В скобках — %.

Подготовка образцов ДНК и условия амплификации для оценки полиморфизма генов CYP1A1 и GSTM1 подробно описаны в работе [9], для генов GSTT1 и NAT2 в [7]. Методы генотипирования GSTM1 и GSTT1 различали гомозиготную делецию гена (нуль-генотип, или GSTM1– и GSTT1–) от гетерозиготы и нормальной гомозиготы, которые объединялись как плюс-генотип, или GSTM1+ и GSTT1+. Методы анализа полиморфизма NAT2 идентифицировали как гомо-, так и гетерозиготу по мутантному аллелю и гомозиготу по "дикому" аллелю, вернее, по отсутствию данного мутантного аллеля, как описано ранее [7]. Фенотип ацетилирования определяли по методу [24].

Об ассоциации разных генотипов с БА судили по величине отношения шансов. Отношения шансов развития БА рассчитывали для индивидуальных генотипов NAT2, GSTM1 и GSTT1 и комбинаций обоих генов GST и обоих аллелей NAT2. В расчетах комбинаций оценивали лишь наличие данного аллеля без учета того, представлен ли он в гомо- или гетерозиготном состоянии. Это диктовалось немногочисленностью гомозигот по обоим аллелям, вследствие чего различия между этими группами были не достоверны. В ситуации отсутствия в какой-то из сравниваемых групп — носителей определенного генотипа, мы оценивали максимальное или минимальное значение OR, предполагая, что следующий вновь исследованный индивид будет носителем данного генотипа. Результаты обработаны в программе *EpiInfo* 6, достоверность различий определялась по критерию  $\chi^2$ . В необходимых случаях использовали критерий Фишера.

В табл.2 представлены отношения шансов развития БА у детей разного пола. Видно, что признаки проявляют себя одинаковым образом, т.е. и у мальчиков, и у девочек одни и те же признаки являются либо факторами риска, либо факторами устойчивости к развитию БА. Однако имеются количественные различия в степени выраженности эффектов этих признаков. Как видно из табл.2, значимость аллеля NAT2\*6 проявляется лишь в случае, когда на него не оказывает влияние аллель NAT2\*5, т.е. аллель NAT2\*5 доминирует над аллелем NAT2\*6. Поэтому, говоря о значимости различных аллелей NAT2 для риска развития БА, необходимо отметить важность следующих признаков: наличие аллеля NAT2\*5; есть только аллель NAT2\*6; отсутствие аллеля NAT2\*5. Что касается глутатион-S-трансфераз, то гомозиготная делеция GSTM1– не демонстрирует значимой ассоциации с предрасположенностью к БА, тогда как генотип GSTT1– достоверно ассоциирован с предрасположенностью к БА, и это более выражено у мальчиков, чем у девочек. В табл.3 представлены отношения шансов развития БА у детей разных возрастов. Можно видеть, что имеются различия между детьми младшего возраста и детьми, вступившими в период полового созревания. Более того, именно в возрастной динамике проявляются различия между



Таблица 2

Отношения шансов развития БА у детей разного пола

| Генотип                  | Все     | Девочки | Мальчики |
|--------------------------|---------|---------|----------|
| Отсутствие аллеля NAT2*5 | 4,01*** | 4,80**  | 3,58***  |
| Гетерозигота по NAT2*5   | 0,49**  | 0,62    | 0,42**   |
| Гомозигота по NAT2*5     | 0,5     | 0,32    | 0,76     |
| Носители аллеля NAT2*5   | 0,26*** | 0,21*** | 0,28***  |
| Отсутствие аллеля NAT2*6 | 1,0     | 1,32    | 0,84     |
| Гетерозигота по NAT2*6   | 0,99    | 0,69    | 1,31     |
| Гомозигота по NAT2*6     | 0,93    | 1,36    | 0,75     |
| Носители аллеля NAT2*6   | 0,96    | 0,76    | 1,11     |
| Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6 | 3,38*   | 5,93*   | 2,29     |
| Есть только NAT2*5       | 0,76    | 0,86    | 0,70     |
| Есть только NAT2*6       | 3,44*** | 3,43**  | 3,37***  |
| Есть и NAT2*5, и NAT2*6  | 0,36**  | 0,28**  | 0,42**   |
| GSTM1-                   | 1,46    | 1,09    | 1,41     |
| GSTT1-                   | 3,11**  | 2,39    | 4,7**    |
| GSTM1- и GSTT1-          | 3,04*   | 1,78    | 5,79**   |
| GSTM1+ и GSTT1-          | 2,84**  | 2,89    | 2,7*     |
| GSTM1- и GSTT1+          | 1,08    | 0,83    | 1,19     |
| GSTM1+ и GSTT1+          | 0,49*   | 0,66    | 0,42**   |

Примечание. \* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — здесь и в табл.3.

мальчиками и девочками, и эта динамика различна для генов NAT2 и GST. Для девочек 11 лет и старше резко снижается рисковая значимость таких генотипов, как "отсутствие аллеля NAT2\*5", "гомозигота по NAT2\*6", "есть только NAT2\*6", возрастает рисковая значимость генотипов GSTM1-, комбинации GSTM1+ и GSTT1-. У мальчиков картина несколько сглажена: старшие мальчики остаются чувствительны к названным признакам, хотя и не столь выраженно, как младшие. Для таких признаков, как GSTT1-, GSTM1- и GSTT1-, картина обратная: мальчики более чувствительны к этим признакам, а мальчики 11 лет и старше более чувствительны, чем мальчики до 11 лет. Для обоих аллелей NAT2 их защитная (NAT2\*5) или провоцирующая (NAT2\*6) роль в развитии БА в высшей степени достоверна лишь у детей до 11 лет, тогда как у детей 11 лет и старше практически отсутствует связь риска развития БА с генотипом NAT2. Результаты данного ис-

следования свидетельствуют, что девочки до 11 лет более чувствительны как к защитному действию аллеля NAT2\*5, так и к провоцирующему действию аллеля NAT2\*6 и делеции GSTT1.

Но это никак не приблизило нас к пониманию того, почему мальчики болеют чаще девочек. Не является ли причиной этого различия в частоте встречаемости этих аллелей у лиц разного пола? Мы проверили это предположение на нашем материале (табл.4). Действительно, имеется разница в частоте встречаемости исследуемых аллелей у здоровых девочек и мальчиков, но они достоверны лишь для генотипа GSTT1-.

Возрастные особенности предрасположенности к БА, ассоциированной с генотипами GST, отличаются от таковых для NAT2. Риск развития БА у детей старше 11 лет с генотипом GSTM1- более выражен, чем у детей до 11 лет. Нуль-генотип GSTT1- одинаково важен для детей обоих возрастов. Поведение признака GSTM1- кажется нам вполне понятным в свете гипотезы о том, что вероятность проявлений дефектов ферментов биотрансформации ксенобиотиков должна возрастать с увеличением длительности проживания в условиях современного города при постоянном столкновении с загрязнителями, детоксифицировать которые такие индивиды не способны в силу отсутствия или дефекта соответствующего фермента. Но ни для обоих исследованных аллелей NAT2, ни для делеции GSTT1 эта гипотеза не работает. Вероятно, в этих случаях более существенным является участие ферментов, кодируемых данными генами, в метаболизме эндогенных субстратов. И дефект их сказывается именно в раннем возрасте, когда еще не окончательно созрела иммунная система и не появились компенсаторные механизмы, нивелирующие влияние этих генов на регуляцию тонуса бронхов, воспаления. В пользу этого предположения говорит то, что среди детей 11 лет и старше (контрольная группа) вновь появляются носители признаков, ассоциированных с риском возникновения БА, "отсутствие аллеля NAT2\*5" у 5 из 49 младших детей, а у 11 из 48 старших; "гомозиготы по NAT2\*6" у 3 из 49 младших детей, а у 10 из 48 старших; "есть только NAT2\*6" у 4 из 49 младших детей, а у 9 из 48 старших. Предположительно это может происходить из-за того, что заболеваемость носителей данного генотипа снижается с возрастом. Это можно проверить следующим образом: если рисковая значимость признака с возрастом снижается, то доля детей — носителей данного признака тоже должна снижаться с увеличением возраста, в котором возникло заболевание. Именно это наблюдается в нашей группе больных. Доля детей, заболевших БА в возрасте старше 11 лет во всей выборке, составляет 11%, тогда как для носителей "отсутствия NAT2\*5" — 7,14%, для генотипа "есть только NAT2\*6" — 6,06%, среди детей, которые заболели в возрасте старше 11 лет, вообще нет генотипа "гомозигота по NAT2\*6". Таким образом, это говорит, что вероятность заболеть БА у детей — носителей определенных генотипов снижается с возрастом.



## Отношения шансов развития БА у детей разных возрастов

| Генотип                  | Все           |                 | Девочки         |                 | Мальчики        |                   |
|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                          | младше 11 лет | 11 лет и старше | младше 11 лет   | 11 лет и старше | младше 11 лет   | 11 лет и старше   |
| Отсутствие аллеля NAT2*5 | 9,95***       | 1,79            | 28,75***        | 0,92            | 5,89***         | 2,52*             |
| Гетерозигота по NAT2*5   | 0,27***       | 0,85            | 0,13***         | 3,14            | 0,39*           | 0,43*             |
| Гомозигота по NAT2*5     | 0,51          | 0,59            | 0,24            | 0,28            | 0,62            | 0,93              |
| Наличие аллеля NAT2*5    | 0,1***        | 0,59            | 0,003***        | 1,08            | 0,18***         | 0,4*              |
| Отсутствие аллеля NAT2*6 | 0,66          | 1,53            | 0,47            | 3,06            | 0,67            | 1,06              |
| Гетерозигота по NAT2*6   | 1,18          | 0,83            | 0,92            | 0,55            | 1,49            | 1,05              |
| Гомозигота по NAT2*6     | 2,56          | 0,46            | 6,55*           | 0,00            | 1,42            | 0,68              |
| Наличие аллеля NAT2*6    | 1,52          | 0,43            | 1,96            | 0,33            | 1,54            | 0,83              |
| Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6 | 5,71*         | 2,09            | 3,43            | <i>min</i> 2,13 | <i>min</i> 2,4  | 1,03              |
| Есть только NAT2*5       | 0,44**        | 1,28            | 0,25*           | 1,88            | 0,46            | 1,03              |
| Есть только NAT2*6       | 8,44***       | 1,53            | 32,00***        | 0,35            | 4,14**          | 2,84*             |
| Есть и NAT2*5, и NAT2*6  | 0,33**        | 0,38**          | 0,15**          | 0,51            | 0,53            | 0,32*             |
| GSTM1-                   | 0,92          | 2,37**          | 0,44            | 3,14            | 1,06            | 2,07              |
| GSTT1-                   | 3,86**        | 2,76**          | 3,14            | 1,64            | 4,4             | 4,77**            |
| GSTM1- и GSTT1-          | 2,09          | 4,13**          | 0,88            | 2,15            | <i>min</i> 2,25 | <i>min</i> 3,69** |
| GSTM1+ и GSTT1-          | 5,29**        | 1,65            | <i>min</i> 4,17 | 0,93            | 2,75            | 2,46              |
| GSTM1- и GSTT1+          | 0,83          | 1,43            | 0,43            | 2,36            | 1,17            | 1,20              |
| GSTM1+ и GSTT1+          | 0,64          | 0,37**          | 1,27            | 0,32            | 0,43            | 0,39              |

Курение — важный фактор окружающей среды, влияющий на заболевание БА, и его влияние опосредуется ФБК. Поэтому мы оценили влияние этого фактора на возрастнo-половые различия в предрасположенности к заболеванию БА детей — носителей исследуемых генотипов (табл.5). Можно видеть, что есть определенная разница между полами в отношении рисковoй значимости некоторых генотипов при ПК и в его отсутствии. Как уже отмечалось, и GST, и NAT2 работают как с эндо-, так и с экзогенными субстратами. И потому, хотя курение и не является

единственным внешним фактором, влияющим на заболеваемость, тем не менее в некотором приближении можно считать, что в группе не подвергавшихся курению детей наблюдается в большей степени влияние эндогенной составляющей работы ФБК, тогда как в группе ПК мы видим влияние обеих сторон деятельности этих ферментов.

Величины *OR* у некурящих детей показывают, что у девочек младше 11 лет значительно более существенной является защитная роль аллеля NAT2\*5, чем у мальчиков соответствующего возраста. Более того, у мальчиков отсутствует эффект доминирования аллеля NAT2\*5 над аллелем NAT2\*6, что тоже должно способствовать у них повышению риска заболевания БА. У детей 11 лет и старше эти различия стираются, поэтому можно предположить, что старшие мальчики реже заболевают, чем младшие. Что касается генов GST, то у младших детей важную роль в предрасположенности к заболеванию БА играет GSTT1-, при взрослении его роль снижается у обоих полов. GSTM1- становится значимым у старших детей, особенно у девочек. Курение может изменять значи-

Таблица 4

## Частоты встречаемости аллелей NAT2 гомозиготных делеций GST в группе здоровых детей

| Пол      | Аллель NAT2*5 | Аллель NAT2*6 | GSTM1- | GSTT1-              |
|----------|---------------|---------------|--------|---------------------|
| Девочки  | 0,585         | 0,329         | 0,463  | 0,146               |
| Мальчики | 0,5           | 0,357         | 0,446  | 0,071 ( $p < 0,1$ ) |



## Отношения шансов развития БА у детей разных возрастов

| Генотип                  | Девочки             |                 |                    |                 | Мальчики        |                  |                    |                 |
|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|-----------------|
|                          | ПК                  |                 | не курящие         |                 | ПК              |                  | не курящие         |                 |
|                          | младше 11 лет       | 11 лет и старше | младше 11 лет      | 11 лет и старше | младше 11 лет   | 11 лет и старше  | младше 11 лет      | 11 лет и старше |
| Отсутствие аллеля NAT2*5 | 20,0***             | 0,78            | <i>min</i> 35,0*** | 1,14            | 7,5**           | 2,1*             | 3,75.              | 5,0             |
| Гетерозигота по NAT2*5   | 0,21*               | 4,44            | 0,00**             | 1,88            | 0,29*           | 0,26**           | 0,64               | 1,0             |
| Гомозигота по NAT2*5     | 0,41                | 0,17            | 0,00               | 0,42            | 0,72            | 2,08             | 0,45               | 0,15            |
| Наличие аллеля NAT2*5    | 0,05**              | 1,13            | 0,00***            | 0,88            | 0,13***         | 0,48*            | 0,27               | 0,2             |
| Отсутствие аллеля NAT2*6 | 0,25                | 2,00            | 2,00               | 8,00            | 1,27            | 1,33             | 0,1**              | 0,71            |
| Гетерозигота по NAT2*6   | 1,14                | 1,05            | 0,5                | 0,13            | 0,57            | 0,77             | <i>min</i> 11,2*** | 3,5             |
| Гомозигота по NAT2*6     | 8,00*               | 0,00            |                    |                 | 3,56            | 0,67             | 0,0                | 0,33            |
| Наличие аллеля NAT2*6    | 3,94                | 0,50            | 0,5                | 0,13            | 0,82            | 0,76             | 9,6**              | 0,84            |
| Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6 | 0,00                | <i>min</i> 1,57 | ND                 | <i>min</i> 0,63 | 0,89            | 1,28             | <i>min</i> 1,27    | 0,64            |
| Есть только NAT2*5       | 0,32                | 1,20            | 0,00               | 5,00            | 1,05            | 1,24             | 0,05***            | 0,83            |
| Есть только NAT2*6       | <i>min</i> 21,25*** | 0,38            | 10,5*              | 0,5             | 6,25**          | 2,07             | 1,8                | <i>min</i> 4,0* |
| Есть и NAT2*5, и NAT2*6  | 0,32                | 0,89            | 0,0**              | 0,19*           | 0,16**          | 0,24*            | <i>min</i> 4,38*   | 0,33            |
| GSTM1-                   | 0,56                | 1,75            | 0,57               | 8,0*            | 2,06**          | 2,17             | 0,83               | 3,0             |
| GSTT1-                   | 0,94                | 0,58            | <i>min</i> 2,0***  | <i>min</i> 2,5  | <i>min</i> 0,81 | <i>min</i> 3,2** | <i>min</i> 6,0**   | <i>min</i> 1,6  |
| GSTM1- и GSTT1-          | 0,0                 | 0,64            | <i>min</i> 2,0     | <i>min</i> 2,5  | <i>min</i> 0,81 | <i>min</i> 3,2** | <i>min</i> 1,27    | <i>min</i> 0,73 |
| GSTM1+ и GSTT1-          | <i>min</i> 2,13     | 0,64            | <i>min</i> 2,0     | 0,63            | 1,18            | 2,36             | <i>min</i> 2,55    | <i>min</i> 0,73 |
| GSTM1- и GSTT1+          | 0,9                 | 2,70            | 0,0                | 2,00            | 2,14            | 1,06             | 0,4                | 2,14            |
| GSTM1+ и GSTT1+          | 1,14                | 0,72            | 1,5                | 0,07*           | 0,48            | 0,31             | 0,33               | 0,24            |

Примечание. \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

мость генетических признаков для риска заболевания БА [8,15], кроме того, оно широко распространено в семьях, и важно знать, как ведут себя факторы риска или устойчивости к заболеванию под воздействием курения. Видно (см. табл.5), что значения признаков сохраняются, кроме признака GSTT1-, который становится значимым у старших мальчиков и утрачивает свое значение для девочек и младших мальчиков. Под воздействием курения межполовые различия в значимости признаков для развития БА стираются, что говорит о курении как об очень мощном факторе, под воздействием которого могут заболеть и носители относительно устойчивых генотипов. Например, показано, что метаболит бензпирена табачного дыма глутатионовый конъюгат бензпирен-(7R,8S)-диол (9S,10R)-эпоксид ингибирует GST\*, что функционально сближает генотипы GSTM1- и GSTM1+, т.е. нормальный белок становится дефектным [22].

Исследования, в которых изучается связь между генетическими маркерами и возникновением заболевания или какими-либо его клиническими особенностями, базируются на допущении соответствия генотипам функциональных характеристик белков (прежде всего

Таблица 6

## Отношение быстрых и медленных ацетиляторов среди детей, больных БА

| Пол      | Все           |               | ПК            |               | Некурящие     |               |
|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|          | младше 11 лет | старше 11 лет | младше 11 лет | старше 11 лет | младше 11 лет | старше 11 лет |
| Девочки  | 0,375         | 2,4           | 0,4           | 1,78          | 0,33          | 3,5           |
| Мальчики | 0,94          | 0,69          | 0,83          | 1,2           | 1,2           | 0,43          |



активностей). Однако механизмы метаболической регуляции могут создавать ощутимую вариабельность активностей в пределах генотипа. Поэтому определение фенотипа имеет большое самостоятельное значение. Мы определяли фенотип ацетилирования у детей, больных БА. Данные по фенотипу ацетилирования показывают, что при взрослении у девочек наблюдается увеличение доли быстрых ацетилаторов, тогда как у мальчиков подобной тенденции не отмечено. Поэтому можно сделать вывод о том, что риск развития БА связан с медленным ацетилированием, но он модифицируется полом, возрастом и даже конкретным аллелем, которому соответствует данный фенотип.

Формирование таких комплексных конститутивных признаков, как пол и возраст, происходит при значительном участии половых гормонов. Поэтому наличие взаимодействия с ними исследованных генетических маркеров допускает возможное участие ферментов, кодируемых данными генами, в метаболизме половых гормонов либо регуляцию этих генов половыми гормонами.

Действительно, найден гормонзависимый регуляторный элемент NAT2 мышей, чувствительный к половым гормонам и глюкокортикоидам [12], показано влияние глюкокортикоидов и половых гормонов на активность NAT у экспериментальных животных [17,19,20]. Чувствительность к андрогенам и эстрогенам видоспецифична и у некоторых видов меняется в онтогенезе [16]. В препубертатном возрасте у здоровых мальчиков показано преобладание медленных ацетилаторов над быстрыми при их равном соотношении у здоровых девочек [6]. В отношении взрослых людей данные противоречивы: по некоторым данным, половые различия в активности NAT отсутствуют, а по другим данным, женщины являются более быстрыми ацетилаторами [6,20].

По поводу GST известно, что имеются межполовые различия у мужчин и женщин и по частоте встречаемости делеций среди ненцев [11]. Гены данных ферментов также находятся под гормональным контролем [13,23].

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о наличии возрастно-половых различий в предрасположенности к БА у детей с различным генотипом ферментов ФБК. Это соответствует данным литературы о наличии механизмов, меняющих активность этих ферментов в зависимости от возраста и пола. Конкретные молекулярные механизмы участия NAT и GST в формировании предрасположенности к БА не исследовались в данной работе, теоретически верными посылками к изучению этих механизмов мы считаем концепции российских авторов [3,4,7,8].

## Выводы

1. Рисксовая значимость исследованных нами генотипов для развития БА изменяется с возрастом детей.
2. Этот эффект значительно более четко выражен у девочек, чем у мальчиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–166.
2. Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Ляхович В.В. и др. Генетический полиморфизм глутатион S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой. Вопр. мед. химии 2000; 46 (4): 388–397.
3. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма. Томск; 1996.
4. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков с особенностями бронхиальной астмы у детей. Аллергология 2000; 3: 14–21.
5. Иванова В.В., Буловская Л.Н., Железникова Г.Ф., Дробаченко О.А. Особенности иммунометаболических взаимоотношений у детей, переносящих респираторно-вирусные инфекции. Иммунология 1997; 6: 45–47.
6. Лылин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. М.: Медицина; 1984.
7. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. и др. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. Вестн. РАМН 2000; 12: 36–41.
8. 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.
9. Макарова С.И., Вавилин В.А., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Аллель NAT2\*5 — фактор устойчивости к заболеванию бронхиальной астмой у детей. Бюл. exper. биол. 2000; 129 (6): 677–679.
10. Duzhak T., Mitrofanov D., Ostashevskii V. et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1, GSTM1 and p53 genes in a unique siberian population of tundra nentsi. Pharmacogenetics 2000; 10: 1–7.
11. Estrada-Rodgers L., Levy G.N., Weber W.W. Characterization of a hormone response element in the mouse N-acetyltransferase 2 (NAT2) promotor. Gene Expr. 1998; 7 (1): 13–24.
12. Hambali Z., Ngah W.Z., Wahid S.A., Kadir K.A. Effect of ovariectomy and sex hormone replacement on glutathione and glutathione-related enzymes in rat hepatocarcinogenesis. Pathology 1995; 27 (1): 30–35.
13. Hudson C.E., DeHaven J.E., Schulte B.A., Norris J.S. Exogenous 17beta-estradiol blocks alpha and mu but not pi class glutathione S-transferase immunoreactivity in epithelium of Syrian hamster vas deferens. J. Histochem. Cytochem. 1999; 47 (1): 91–98.
14. Infante-Rivard C., Gauthrin D., Malo J.L., Suissa S. Maternal smoking and childhood asthma. Am. J. Epidemiol. 1999; 150: 529–531.
15. Menendez-Pelaez A., Nonaka K.O., Hoffman R.A. et al. Effect of prepubertal manipulation with androgens on the development of sexual differences in the harderian glands of Syrian Hamsters. Int. J. Dev. Biol. 1991; 35 (2): 133–138.
16. Okatani Y., Hayashi K., Watanabe K. et al. Estrogen modulates the nocturnal synthesis of melatonin in peripubertal female rats. J. Pineal Res. 1998; 24 (4): 224–229.
17. Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P., Patkowski J. et al. Acetylator phenotype in patient with allergic diseases and its clinical significance. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990; 28 (10): 420–425.
18. Serino I., Monteleone P., d'Istria M. Effect of gonadectomy and temperature on the N-acetyltransferase activity in the harderian gland of the green frog *Rana esculenta*. Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 1995; 110 (1): 33–36.
19. Siegmung W., Hanke W., Zschiesche M. et al. N-acetylation and debrisoquine type oxidation polymorphism in Caucasians — with reference to age and sex. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990; 28 (12): 504–509.
20. Smolen T.N., Brewer J.A., Weber W.W. Testosterone modulation of N-acetylation in mouse kidney. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 264 (2): 854–858.
21. Srivastava S.K., Hu X., Xia H. et al. Metabolic fate of glutathione conjugate of benzo[a]pyrene-(7R,8S)-diol (9S,10R)-epox-



- ide in human liver. Arch. Biochem. Biophys. 1999; 371 (2): 340–344.
22. Staffas L., Ellis E.M., Hayes J.D., Lundgren B., Depierre J.W., Mankowitz L. Growth hormone- and testosterone-dependent regulation of glutathione transferase subunit A5 in rat liver. Biochem. J. 1998; 332 (3): 763–768.
23. 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.
24. Zielinska E., Niewiarowski W., Bodalski G. et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) gene mutations in children with allergic diseases. Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 62 (6): 635–642.

Поступила 14.11.01

© КУЗЬМИН А.З., ТРОФИМОВ В.И., 2002

УДК 616.248–053

*А.З.Кузьмин, В.И.Трофимов*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Муниципальное медицинское учреждение городская поликлиника № 2, Самара;  
Медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

### MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN DIFFERENT AGED PATIENTS

*A.Z.Kuzmin, V.I.Trofimov*

#### Summary

Age peculiarities of symptoms, airway morphological and functional status, respiratory APUD cell activity and biogenic monoamines (BMA) (serotonin, epinephrine and norepinephrine) concentration in bronchial mucous membrane (BM) were studied in 205 bronchial asthma patients 15 to 83 years old. The controls were 75 healthy persons of different age. Morphological and functional disorders were detected using radiological methods (chest X-ray examination, CT scan, scintigraphy), fiberoptic bronchoscopy, Doppler-echocardiography and spirometry. Respiratory APUD cell activity was assessed evaluating neuron-specific enolase (NCE) concentration, which is a marker of APUD cells, in bronchial lavage fluid using immune enzyme assay. An amount of BMA in BM biopsy specimens was determined with the Falk–Hillarp histochemical procedure. Correlation analysis allowed to discover an interrelationship between age BM injury, pulmonary microcirculation impairment, bronchial passability disorders, occurrence of pulmonary emphysema and, on the other hand, the APUD cell activity and certain BMA concentration in BM.

#### Резюме

У 205 больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 15 до 83 лет изучали возрастные особенности симптоматики, морфофункциональных изменений респираторного тракта, активности клеток АПУД-системы (апудоцитов) и содержания биогенных моноаминов (БМА) — серотонина, адреналина и норадреналина в слизистой оболочке бронхов (СОБ). Контролем служили 75 здоровых людей различного возраста. Выраженность морфофункциональных изменений диагностировали, используя лучевые методы (рентгенография, компьютерная томография и сцинтиграфия легких), доплероэхокардиографию, фибробронхоскопию, спирометрию. Активность апудоцитов оценивали путем определения в жидкости бронхиальных смывов концентрации маркера этих клеток — нейрон-специфической эналазы с помощью иммуноферментного анализа. Количество БМА в биоптатах СОБ устанавливали в процессе проведения гистохимической процедуры Фалька–Хилларпа. Корреляционный анализ позволил выявить связь между возрастными особенностями поражения СОБ, нарушением легочной микроциркуляции, изменением бронхиальной проходимости, развитием эмфиземы легких и характером активности апудоцитов, содержанием отдельных БМА в бронхиальной слизистой оболочке.

Возраст всегда оказывает влияние на характер и особенности проявления болезни у человека. В этом смысле бронхиальная астма (БА) не является исклю-

чением [1,11]. У больных в различные периоды жизни БА имеет свои этиопатогенетические и клинические особенности течения. Механизмы возникновения и



эволюции бронхиальной обструкции в различные временные периоды жизни больных БА, обуславливающие специфичность клинических проявления болезни, сложны и во многом еще неизвестны. Поэтому выявление морфофункциональных особенностей патогенеза этого заболевания у лиц различного возраста остается актуальной задачей [9].

Практически, на сегодняшний день отсутствуют данные относительно характера обмена биогенных моноаминов (БМА) и функционирования клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС или АПУД-системы) в слизистой оболочке бронхов (СОБ) больных БА различного возраста. Известно, что биологически активные вещества (БАВ), которые секретируют нейроэндокринные клетки (НЭК или апудоциты), являются нейротрансмиттерами так называемой нехолин-неадренергической нервной системы, оказывающей выраженное влияние на формирование бронхиальной обструкции у астматиков [6]. Поэтому целью работы явилось выяснение уровня активности НЭК и специфики обмена БМА в бронхиальной слизистой, а также изучение их влияния на формирование морфофункциональных изменений у больных БА в различные периоды жизни.

### Материалы и методы

Были изучены материалы обследования 75 лиц контрольной группы и 205 больных БА (93 мужчин и 112 женщин) в возрасте от 15 до 83 лет (средний возраст  $43,8 \pm 4,7$  года). Длительность течения заболевания варьировала от 6 мес до 30 лет (средняя продолжительность  $6,4 \pm 1,7$  года). Экзогенная (атопическая) БА (АБА) была выявлена у 84, а эндогенная (ЭБА), этиопатогенез которой тесным образом был связан с вирусной или бактериальной инфекцией, у 121 больного. С учетом цели исследования пациенты были разделены на 5 возрастных групп. 1-ю группу (41 человек) составили больные в возрасте 15–29 лет, 2-ю (41 человек) — пациенты от 30 до 39 лет, 3-ю и 4-ю — лица в периоды жизненного цикла 40–49 и 50–59 лет (36 и 42 человека соответственно); 5-я группа (45 человек) была сформирована из пациентов в возрасте 60 лет и старше.

В каждом случае заболевания была детально изучена клиническая симптоматика и проведено комплексное аллергологическое обследование, включавшее постановку кожных проб со стандартными аллергенами, выявление общего и аллергенспецифических IgE-антител на анализаторе "Multiskan" фирмы "Labsystems" (Швейцария).

Выраженность бронхиальной обструкции оценивали путем определения параметров функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате "Spirosift 3000" фирмы "Toshiba" (Япония).

Морфологические изменения в дыхательной системе диагностировали с помощью рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии легких (аппарат "Tomoskan SX" фирмы "Phillips",

Голландия). Капиллярную перфузию и регионарный легочный кровоток определяли используя гамма-камеру 201-K (Россия) после внутривенного введения суспензии микросфер человеческого альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$  (фирма-изготовитель "CIS biointernational", Франция). Для выявления ранних признаков формирования хронического легочного сердца фиксировали показатели центральной и легочной гемодинамики по стандартной методике на аппарате "Acuson 128" (США) в В-, М- и импульсно-волновом доплеровском режиме.

С целью изучения активности респираторного отдела ДНЭС в жидкости бронхиальных смывов (ЖБС) лиц контрольной группы и больных БА определяли концентрацию изофермента енолазы — нейронспецифическую енолазу (НСЕ), которая, по данным большого числа зарубежных публикаций, является высокоспецифичным и информативным маркером НЭК [8]. ЖБС получали из верхне- или среднедолевого бронха справа во время проведения фибробронхоскопии (ФБС) после оценки состояния СОБ путем инфузии и последующей аспирации 10 мл стерильного забуференного (рН 7,4) изотонического солевого раствора, подогретого до температуры тела. Исследование проводили в фазе затихающего обострения или ремиссии БА, причем за 24 ч до проведения ФБС пациенты прекращали прием всех лекарственных препаратов. Содержание НСЕ в сыворотке крови и ЖБС устанавливали с помощью стандартного набора иммуноферментной тест-системы "НСЕ ИФА ДИАплюс" фирмы "Hoffmann la Roche" (Швейцария). Перед определением содержания НСЕ для исключения фактора различного разведения аспирированной из бронха жидкости проводили ее "стандартизацию" по содержанию общего белка биуретовым методом. В статистический анализ включали только данные, полученные у лиц с нормальной концентрацией НСЕ в крови для исключения ее микрофилтрации в бронхиальный секрет из сосудистого русла при повышенном содержании в сыворотке крови. У здоровых лиц контрольной группы содержание НСЕ в ЖБС колебалось от 56,97 до 71,3 нг/мл и в среднем составило  $65,27 \pm 2,4$  нг/мл.

По данным литературы [12], клетки ДНЭС являются одним из основных источников синтеза, накопления и секреции в бронхиальной слизистой серотонина, адреналина, норадреналина. Поэтому, изучая обмен этих БАВ, можно также получить представление о функциональной активности НЭК. Для этого у лиц контрольной группы и больных БА определяли содержание БМА в биоптатах СОБ, полученных во время проведения аутопсии и ФБС методом щипковой биопсии. Для качественного и количественного определения БМА была выбрана процедура гистохимического флуоресцентного метода Фалька-Хилларпа в модификации А.Б.Сахаровой и Д.В.Сахарова (1968). Содержание серотонина в СОБ у лиц контрольной группы колебалось от 2,5 до 2,8 условных единиц (усл. ед.) при среднем значении  $2,61 \pm 0,01$



усл. ед. Количество адреналина находилось в пределах 2,00–2,40 усл. ед. (средний уровень  $2,17 \pm 0,02$  усл. ед.), а норадреналина — от 3,10 до 3,60 усл. ед., что в среднем составило  $3,40 \pm 0,02$  усл. ед.

Статистическая обработка результатов исследования была осуществлена на ПК Pentium-166 с использованием как параметрических (*t*-критерий Стьюдента; критерий Вилкоксона), так и непараметрических критериев (*T*-критерий Уайта, критерий Розенбаума). Определяли также корреляционные связи между разнородными признаками заболевания.

### Результаты и их обсуждение

По мере увеличения возраста больных от 1-й возрастной группы к 5-й (табл.1) отмечаются уменьшение числа случаев и выраженность аллергических проявлений, АБА, наследственной предрасположенности к заболеванию (с 70,7 до 37,8%). Одновременно возрастает количество хронических курильщиков (с 9,8 до 33,3%), пациентов с тяжелым течением заболевания, атипичными респираторными симптомами, гормональной зависимостью, сопутствующими заболеваниями (с 1,1 до 3,0 на одного больного).

Возрастной динамике клинических проявлений БА соответствовал ряд морфофункциональных изменений (табл.2). Так, с увеличением возраста пациентов увеличиваются число случаев и тяжесть атрофических изменений СОБ, количество больных диффузным пневмосклерозом и эмфиземой легких, начинают преобладать диффузные нарушения капиллярной перфузии и уменьшается доля ее очаговых изменений на фоне прогрессирующего снижения поглощения радиоактивного альбумина сосудистой сетью в нижних зонах легких. Более чем у половины больных старше 60 лет выявляются нарушения диастолической функции правого желудочка сердца и повы-

шение систолического давления в легочной артерии. Эти изменения в основном регистрировались у лиц с ЭБА. Уровень общего IgE в крови (в среднем по данной возрастной группе) соответствует норме.

Если для лиц молодого возраста характерна картина преходящей бронхиальной обструкции с преобладанием спастического компонента и поражения на уровне мелких и средних бронхов, то у больных более старших возрастных уровней, кроме прогрессирующего ухудшения вентиляционных показателей, отмечается еще и усиление роли рестриктивных изменений в структуре объемно-скоростных расстройств ФВД.

У пациентов в возрасте до 50 лет обнаруживается достоверное повышение уровня общего IgE в крови и концентрации в ЖБС маркера НЭК — нейрон-специфической енолазы. Последнее указывает на усиление функциональной активности ДНЭС в бронхиальной слизи (см. табл.2). В пожилом и старческом возрастах уменьшение содержания НСЕ в ЖБС свидетельствует о подавлении активности апудоцитов в этой возрастной категории больных. Независимо от возраста уровень функционирования респираторных клеток АПУД-системы был убедительно выше при наличии у пациентов маркеров аллергии (эозинофилия, повышение в крови концентрации общего IgE), легком течении заболевания, отсутствии выраженных атрофических изменений СОБ и эмфиземы легких.

В процессе статистического анализа результатов исследования был изучен и характер корреляционных связей показателя активности маркера респираторных клеток серии АПУД (уровень НСЕ в ЖБС) с разнообразными признаками заболевания (табл.3). Так, во всех возрастных группах больных удалось выявить стабильную и значимую положительную связь между концентрацией НСЕ в ЖБС, содержанием общего IgE и количеством эозинофилов в крови. Преобладание в патогенезе заболевания аллергического компонента соответствует наибольшей активности НЭК в СОБ, что является дополнительным фактом, подтверждающим современные представления о взаимоотношении НЭК и эозинофилов. Считается, что последние стимулируются субстанциями, продуцируемыми апудоцитами [7].

Преимущественно средней силы положительная связь была обнаружена между концентрацией НСЕ в ЖБС и скоростными показателями ФВД (прежде всего ОФВ<sub>1</sub>). Это подтверждает важную роль апудоцитов, главным образом их медиаторов, в регуляции тонуса бронхов. Не вызывает сомнений опосредованный характер данных взаимосвязей, так как выраженность функциональных расстройств в значительной степени обусловлена морфологическими изменениями соответствующего органа или систем организма [6]. Справедливость этого положения отражает и четко выраженная отрицательная связь возрастной динамики морфологических изменений респираторного тракта с уровнем НСЕ в ЖБС. У лиц молодого возраста высокая степень активности респираторных клеток АПУД-

Таблица 1

Клинические проявления БА у больных различных возрастных групп

| Возрастная группа | Количество лиц с характерными клиническими проявлениями, % |                 |                          |                          |
|-------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
|                   | аллергические состояния и реакции                          | тяжелое течение | атипичность симптоматики | гормональная зависимость |
| 1-я               | 75,6                                                       | 7,3             | 4,9                      | 7,3                      |
| 2-я               | 75,0                                                       | 12,2            | 7,3                      | 17,5*                    |
| 3-я               | 60,0                                                       | 16,7*           | 11,1*                    | 27,8*                    |
| 4-я               | 48,4*                                                      | 14,7*           | 16,6*                    | 22,0*                    |
| 5-я               | 28,9*                                                      | 33,3*           | 62,2*                    | 44,4*                    |

Примечание. \* — достоверность различия между группами при  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента.



Таблица 2

## Морфофункциональные показатели у больных БА различного возраста

| Возрастная группа<br>больных, годы | Выраженность морфофункциональных изменений у больных            |                                            |                                         |                                   |                                                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                    | уровень IgE в крови,<br>нг/мл (контрольные<br>параметры 63–250) | ОФВ <sub>1</sub> ,<br>% от должных величин | количество больных<br>с атрофией СОБ, % | наличие эмфиземы<br>легких, %     | уровень НСЕ в ЖБС,<br>нг/мл (контрольный<br>показатель 65,27±2,4) |
| 15–29                              | 850,4±16,6*<br><i>p</i> <sub>2–5</sub>                          | 66,7±4,5<br><i>p</i> <sub>3–5</sub>        | 4,8<br><i>p</i> <sub>3,4,5</sub>        | 17,1<br><i>p</i> <sub>4,5</sub>   | 133,8±6,1*<br><i>p</i> <sub>3–5</sub>                             |
| 30–39                              | 567,7±13,8*<br><i>p</i> <sub>1,3,4,5</sub>                      | 61,7±4,6*<br><i>p</i> <sub>4,5</sub>       | 2,8<br><i>p</i> <sub>3,4,5</sub>        | 21,1<br><i>p</i> <sub>4,5</sub>   | 119,2±5,7*<br><i>p</i> <sub>4,5</sub>                             |
| 40–49                              | 490,8±11,9*<br><i>p</i> <sub>1,2,5</sub>                        | 59,5±4,7*<br><i>p</i> <sub>1,5</sub>       | 12,1<br><i>p</i> <sub>1,2,4,5</sub>     | 21,2<br><i>p</i> <sub>4,5</sub>   | 104,0±4,7*<br><i>p</i> <sub>1,4,5</sub>                           |
| 50–59                              | 308,5±10,5<br><i>p</i> <sub>1,2,3,5</sub>                       | 56,8±4,6*<br><i>p</i> <sub>1,2</sub>       | 31,4<br><i>p</i> <sub>1,2,3</sub>       | 57,1<br><i>p</i> <sub>1–3,5</sub> | 56,3±2,5<br><i>p</i> <sub>1–3</sub>                               |
| 60 лет и старше                    | 173,6±9,8<br><i>p</i> <sub>1–4</sub>                            | 55,3±3,6*<br><i>p</i> <sub>1,2</sub>       | 48,9<br><i>p</i> <sub>1–3</sub>         | 75,0<br><i>p</i> <sub>1–4</sub>   | 40,2±2,2*<br><i>p</i> <sub>1–3</sub>                              |

Примечание. *p*<sub>1</sub>, *p*<sub>2</sub>, *p*<sub>3</sub>, *p*<sub>4</sub>, *p*<sub>5</sub> — достоверность различий показателей между возрастными группами при *p*<0,05 по критериям Стьюдента и Уайта; \* — достоверность различий по сравнению с контрольными параметрами (при *p*<0,05).

системы соответствовала наименьшему количеству случаев выраженной атрофии СОБ, эмфиземы легких, диффузного пневмосклероза. В 4-й, 5-й возрастных группах нормальный или сниженный уровень НСЕ в ЖБС ассоциировался с резким увеличением случаев и тяжести морфологических изменений бронхолегочного аппарата. Причем в основном эти изменения выявились у больных ЭБА. Значимая и стабильная во всех возрастных группах больных БА отрицательная

связь концентрации НСЕ в ЖБС с частотой обнаружения эмфиземы легких и диффузного пневмосклероза позволяет говорить о протективном действии респираторных клеточных элементов АПУД-системы в отношении развития у больных астмой данных изменений легочной ткани. Выраженное снижение содержания маркера НЭК в ЖБС больных эмфиземой легких делает возможным использование НСЕ в качестве биологического маркера для диагностики

Таблица 3

## Корреляционная связь содержания НСЕ в ЖБС с некоторыми морфофункциональными показателями у больных БА возрастных групп

| Показатель                           | Характер связи с концентрацией НСЕ в ЖБС (коэффициент корреляции) в группах больных |        |        |        |        |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|                                      | 1-я                                                                                 | 2-я    | 3-я    | 4-я    | 5-я    |
| Уровень общего IgE в крови           | +0,587                                                                              | +0,601 | +0,521 | +0,546 | +0,619 |
| Количество серотонина в СОБ          | +0,678                                                                              | +0,521 | +0,584 | +0,400 | +0,467 |
| Количество адреналина в СОБ          | +0,511                                                                              | +0,631 | +0,465 | +0,419 | +0,416 |
| Количество норадреналина в СОБ       | +0,581                                                                              | +0,548 | +0,671 | +0,561 | +0,495 |
| ОФВ <sub>1</sub>                     | +0,594                                                                              | +0,608 | +0,588 | +0,677 | +0,718 |
| Частота выраженной атрофии СОБ       | –0,520                                                                              | –0,638 | –0,710 | –0,558 | –0,663 |
| Частота выраженного воспаления СОБ   | +0,377                                                                              | +0,413 | –0,331 | +0,285 | +0,416 |
| Частота выявляемости эмфиземы легких | –0,515                                                                              | –0,532 | –0,692 | –0,733 | –0,582 |

Примечание. + положительная связь; — отрицательная связь.



этого осложнения у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Между выраженностью в СОБ воспалением и концентрацией НСЕ в ЖБС у больных БА была выявлена слабая и непостоянная по знаку связь, что в определенной степени может свидетельствовать о низкой продукции апудоцитами провоспалительных медиаторов.

Устойчивая отрицательная связь между содержанием маркера НЭК и частотой обнаружения выраженной атрофии в СОБ указывает на прогрессирование процессов дегенерации клеточной популяции апудоцитов с увеличением возраста больных БА. По своей сути атрофическое поражение слизистой оболочки — результат длительно текущего неспецифического воспаления и является частью структурной перестройки (ремоделирования) бронхиального дерева. Это сопровождается более или менее выраженным снижением биосинтетических процессов в СОБ, что приводит к развитию синдрома регенераторно-пластической недостаточности, который проявляется депрессией механизмов регенерации и имеет фенотип дистрофии [4]. Следует отметить, что во всех возрастных группах атрофия СОБ чаще встречалась и была более выражена у пациентов с ЭБА. Определенно, увеличение числа больных с данными морфологическими изменениями бронхиальной слизистой оболочки в пожилом возрасте происходит как за счет хронического воспаления, так связано и с естественными процессами старения организма. Выяснение значения каждого из этих факторов в формировании атрофии СОБ у астматиков различного возраста требует специального исследования. Несомненно, вышеупомянутые процессы влияют на структуру и характер деятельности респираторных клеток АПУД-системы. Выраженность этих морфологических изменений, очевидно, не одинакова у больных различных возрастных групп и, конечно, у пожилых людей и стариков данные нарушения более значительны, что находит свое отражение в уменьшении у них концентрации НСЕ в ЖБС.

По-видимому, функциональную активность респираторных клеток АПУД-системы не следует оценивать однозначно. С одной стороны, имеется достаточное количество исследований, свидетельствующих об активной роли НЭК в патогенезе различных заболеваний бронхолегочного аппарата (туберкулез, хронический бронхит, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктазы, пневмония, опухоли и т.д.), включая и БА [13]. Многочисленные БАВ, секретируемые апудоцитами в просвет дыхательных путей, оказывают воздействие практически на все известные механизмы формирования и развития бронхиальной обструкции при БА. Однако, с другой стороны, у лиц молодого возраста "всплеск" активности ДНЭС в бронхиальной слизистой, которому соответствует высокое содержание НСЕ в ЖБС, можно объяснить включением компенсаторно-приспособительных механизмов, ведущих к активации процессов саногенеза и

восстановления нарушенного гомеостаза в дыхательной системе. Это предположение основано на том, что доподлинно известна тесная взаимосвязь клеток серии АПУД с местными звеньями нервной системы и иммунной защиты, интеграционно связанных между собой в единый функциональный блок первичного реагирования, оповещения и защиты бронхолегочной системы [2]. На это же указывают и результаты данной работы, свидетельствующие, что высокая активность респираторных апудоцитов каким-то образом препятствует развитию у больных БА эмфиземы легких. Возможно, это происходит за счет секреции этими клетками определенных, может быть еще неизвестных БАВ, или путем их модулирующего действия на специфические процессы активации механизмов адаптации легочной ткани в условиях длительно текущего неспецифического воспаления с его постоянно существующей клеточной ферментативной агрессией [3]. Механизм этого воздействия НЭК еще предстоит изучить.

По сравнению с контрольными показателями во всех обследованных группах установлено повышенное содержание серотонина и катехоламинов в СОБ. Однако количество этих БАВ имеет тенденцию к достоверному и последовательному уменьшению от группы пациентов 15–29 лет к 5-й возрастной группе.

Следует отметить положительную корреляционную связь между концентрацией НСЕ в ЖБС и количеством серотонина, адреналина, норадреналина в бронхиальной слизистой. Она свидетельствует о несомненном участии респираторных клеток АПУД-системы в синтезе и обмене указанных БАВ (см. табл.3). При сравнении силы корреляционных соотношений между уровнем НСЕ в ЖБС и количеством отдельных БМА обращает на себя внимание их разнообразие у лиц различного возраста. Так, в 1-й, 2-й возрастных группах эти связи носили более отчетливый характер между всеми определяемыми БМА. У больных старше 40 лет наиболее сильной оказалась корреляционная связь с норадреналином, а в отношении серотонина и адреналина она была менее значимой. Учитывая выраженное воздействие БМА на аллергические процессы, диффузионную способность легких, бронхиальную проходимость, легочный капиллярный кровоток [5], следует указать, что высокому уровню серотонина и адреналина в СОБ астматиков молодого возраста соответствовали большая частота аллергических реакций, меньшая тяжесть бронхообструктивного синдрома и нарушений микроциркуляции в легких. Снижение содержания этих БМА с увеличением возраста пациентов сопровождается уменьшением числа случаев аллергических проявлений и ухудшением показателей ФВД.

Подробный анализ корреляционных соотношений позволил установить наличие у больных БА неодинаковой в течение жизни активности отдельных клеточных популяций апудоцитов, накапливающих и секретирующих определенные БМА, что, по-видимому, является одним из факторов появления своеобразных



Характер корреляционных связей параметров ОФВ<sub>1</sub> с количеством БМА в бронхиальной слизи больных БА

| Показатель               | Характер связи с параметрами ОФВ <sub>1</sub> (коэффициент корреляции) в группах больных |        |        |        |        |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|                          | 1-я                                                                                      | 2-я    | 3-я    | 4-я    | 5-я    |
| Содержание серотонина    | +0,570                                                                                   | +0,547 | +0,411 | +0,488 | +0,365 |
| Содержание адреналина    | +0,511                                                                                   | +0,602 | +0,537 | +0,584 | +0,496 |
| Содержание норадреналина | +0,134                                                                                   | +0,112 | +0,008 | -0,001 | +0,005 |

Примечание. + положительная связь; — отрицательная связь.

клинических и функциональных признаков заболевания у лиц различного возраста. Принимая во внимание возрастную динамику обмена норадреналина в СОБ и корреляционные связи с активностью апудоцитов, можно предположить наличие у больных старших возрастных групп более высокого уровня функционирования клеточных элементов, содержащих норадреналин, по сравнению с той частью НЭК, которая участвует в обмене серотонина и адреналина.

Данные табл.4 демонстрируют характер взаимосвязей БАВ с интегральным показателем бронхиальной проходимости — ОФВ<sub>1</sub>. Нами установлена достоверная положительная корреляционная связь между содержанием серотонина и адреналина в СОБ с параметрами ОФВ<sub>1</sub>, причем сила этой связи уменьшается у больных после 40 лет. Необходимо отметить более тесные соотношения адреналина с тяжестью нарушений бронхиальной проходимости. В отношении норадреналина данный характер корреляционных связей отличался слабостью и недостоверностью, что говорит о незначительном влиянии катехоламина на бронхиальный тонус и отражает современный взгляд на механизм регулирования прохождения воздушного потока в дыхательных путях [15].

У больных БА в различных возрастных группах отмечен неодинаковый характер нарушений микроциркуляции по зонам легких. В молодом и среднем возрастах было выявлено усиленное поглощение радиоактивного альбумина сосудами верхних отделов легких и незначительное уменьшение его накопления в средней и нижней зонах. Особенности нарушения легочной микроциркуляции в этом возрасте могут быть объяснимы высокой активностью клеток-эффекторов в респираторном тракте, вырабатывающих большое количество БАВ (в том числе серотонина) с преимущественно вазодилатирующим действием. Очевидно, вазоконстрикторное влияние катехоламинов в бронхиальной слизи является недостаточным для поддержания равновесия тонуса капиллярной сети легких.

Определение коэффициентов корреляции между содержанием БМА в бронхиальной слизи и параметрами микроциркуляции выявляет значитель-

ную положительную связь между количеством серотонина и увеличенным поглощением радиоактивного альбумина в верхней зоне легких у больных молодого возраста. При этом содержание норадреналина находится в противоположной по знаку связи с характером изменения капиллярной перфузии в этой же области легких. Следовательно, у больных БА молодого возраста в верхних зонах легких преобладает сосудорасширяющее действие серотонина, а в средней и нижней зонах доминирует вазоконстрикторное влияние катехоламинов.

Снижение количества поглощаемого радиоактивного альбумина сосудистой сетью у больных астмой пожилого возраста в средней и нижней зонах является отражением учащения случаев возникновения у них эмфиземы, которая приводит к уменьшению объема капиллярного русла легких. У них также отмечено усиление вазоконстрикторного влияния катехоламинов (особенно норадреналина) во всех зонах легких, но особенно в средних и нижних отделах. Одновременно имеет место и ослабление связи между уровнем серотонина в СОБ и параметрами капиллярной перфузии в легочной ткани. Известно, что у лиц пожилого и старческого возрастов положительное влияние адреналина на проницаемость сосудистой стенки уменьшается [14]. При этом повышенное содержание катехоламинов в СОБ не в состоянии предотвратить повышения проницаемости сосудов дыхательных путей, что приводит к усилению отека бронхиальной слизи оболочки. Очевидно, это связано с возрастными изменениями рецепторного аппарата и, в частности, с функциональными нарушениями  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов респираторного тракта [10].

Таким образом, у больных БА существуют возрастные особенности формирования активности клеток ДНЭС и обмена БМА в слизи оболочки бронхиального дерева, которые оказывают выраженное влияние на бронхиальную проходимость, легочную микроциркуляцию, развитие облитерационных осложнений хронического неспецифического воспаления в дыхательных путях. Несомненно, эти морфологические изменения являются факторами, обуславливающими своеобразие клинической симптоматики астмы у больных различного возраста.



Сложность патогенетических механизмов БА, их изменчивость во времени и недостаточная изученность диктуют необходимость дальнейшего исследования и дифференцированного подхода к оценке клинических и морфофункциональных особенностей проявления этого заболевания в различные возрастные периоды жизни человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бататов С.Я. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996. 207–212.
2. Маевский А.А. Дисфункция диффузной нейроэндокринной системы как один из возможных патогенетических механизмов бронхиальной астмы. Врач. дело 1992; 5: 9–11.
3. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления. Тер. арх. 1992; 64 (12): 3–7.
4. Непомнящих Л.М., Непомнящих Г.И. Морфогенез атрофии бронхиального эпителия. Пульмонология 1995; Прил.: №705.
5. Трофимов В.И., Долгополов А.Ф., Шапорова Н.Л. Роль изменений эндокринной системы в формировании обструкции бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996. 70–72.
6. Чучалин А.Г. Новые подходы к теории и лечению бронхиальной астмы. Тер. арх. 1989; 61 (3): 3–7.
7. Aquayo S.M. Increased pulmonary neuroendocrine cells with eosinophilic granuloma. J. Clin. Invest. 1990; 86: 838–844.
8. Brambilla C. Diagnostic value of enolase isoenzymes in bronchopulmonary tumors. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141 (4): P. A57.
9. Busse W. Childhood — versus adult onset asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1635–1639.
10. Connolly M.J. Peripheral mononuclear leukocyte beta adrenoceptors and nonspecific bronchial responsiveness to methacholine in young and elderly normal subjects and asthmatic patients. Thorax 1994; 49 (1): 26–32.
11. Kelli W.J. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. Br. Med. J. 1987; 294 (6579): 1059–1062.
12. Marchevsky A.M., Kelli S. Quantitative studies of argyrophilic APUD cell in airway. Am. Rev. Respir. Dis. 1994; 149 (3): 477–480.
13. Miller Y.E. The pulmonary neuroendocrine cell: a role in adult lung disease? Ibid. 1989; 140 (2): 283–284.
14. Noveral J.P. Adrenergic receptor-mediated regulation of cultured rabbit airway smooth muscle cell proliferation. Am. J. Physiol. 1994; 49 (2, pt 1): L291–L299.
15. Zeff A.R. Neurohumoral regulation of bronchomotor tone. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137 (5): 1198–1216.

Поступила 01.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24–008.4–02:616.233/24–036.11]–053.2–07:616.153.857–074

*В.В.Мещеряков, А.Г.Сачкова, Л.А.Кривцова, В.Д.Конвай*

### КОНЦЕНТРАЦИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра детских болезней №1 Омской государственной медицинской академии

URIC ACID CONCENTRATION AND CELL MEMBRANE LIPID PEROXIDATION PARAMETERS  
IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHOPULMONARY DISEASES AND RESPIRATORY HYPOXIA

*V.V.Mescheryakov, A.G.Sachkova, L.A.Krivtsova, V.D.Konvay*

#### Summary

A comparative analysis of uric acid level in children with acute bronchopulmonary diseases (80 pneumonic and 65 bronchitis patients) revealed a clear correlation between its concentration and a respiratory failure severity, and a hypoxaemia level as well. This fact confirms a role of hypoxia in purine nucleotides catabolism, resulting in uric acid production. The relation established between a uric acid concentration and lipid peroxidation products content proved the role of purine metabolism acute disorders in a lipid peroxidation enhancement caused by a xanthinoxidase activation that had been shown experimentally. An application of metronidazole as a xanthinoxidase inhibitor in severe pneumonia and Riboxine as a source of inosine in obstructive bronchitis with severe respiratory disorders led to shortening of a dyspnoe period and of length of stay in an intensive care unit and also facilitated an inhibition of excessive lipid peroxidation of cell membranes.

#### Резюме

Сравнительный анализ уровня мочевой кислоты у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями (80 с пневмонией и 65 с бронхитом) показал четкую зависимость ее концентрации от степени дыхательной недостаточности и уровня гипоксемии, что явилось подтверждением роли



гипоксии в катаболизме пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом которого и является мочевая кислота. Установленная связь между концентрацией мочевой кислоты и содержанием продуктов липопероксидации подтвердила доказанную в эксперименте роль нарушения пуринового обмена в усилении опосредованного активацией ксантиноксидазы, перекисного окисления липидов. Применение метронидазола, как ингибитора ксантиноксидазы при тяжелых формах пневмонии и рибоксина, как источника инозина, при обструктивных формах бронхита с тяжелыми дыхательными расстройствами сокращало период одышки, время нахождения пациентов в отделении реанимации и способствовало торможению чрезмерной липопероксидации клеточных мембран.

Главное значение в развитии метаболических нарушений при заболеваниях органов дыхания, занимающих ведущее место в структуре патологии у детей, имеет гипоксическая гипоксия. Развивающиеся при этом расстройства могут быть связаны с острым нарушением пуринового обмена (ОНПО), описанным нами на основании экспериментальных исследований [1,3,4] и подтвержденным зарубежными учеными [12,13]. Сущность его заключается в том, что при недостаточной обеспеченности тканей кислородом и сопутствующего ей лактоацидоза усиливается катаболизм пуриновых мононуклеотидов до гипоксантина. Реутилизация последнего до аденозинтрифосфата при этом нарушается и он окисляется до мочевой кислоты (МК). В условиях гипоксии этот процесс катализирует в основном ксантиноксидаза (КО) и в меньшей степени — ксантиндегидрогеназа (КД). Ксантиноксидантная реакция сопровождается усиленной продукцией активных форм кислорода, что приводит к истощению фонда антиоксидантов, снижению эффективности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) с последующей интенсификацией перекисного окисления (ПОЛ) фосфолипидов мембранных структур. В настоящее время считается, что в генезе апоптоза клеток ведущая роль принадлежит именно процессам липопероксидации мембран. Авторы экспериментальных исследований показали высокую информативность гиперурикемии при гипоксии в опытах на животных, поскольку МК является конечным продуктом ОНПО [1,3,4]. Однако это требует и клинического подтверждения. Острые заболевания бронхов и легких у детей (бронхиолиты, обструктивные бронхиты и тяжелые формы пневмонии), сопровождающиеся разной степенью дыхательной недостаточностью (ДН), могут служить клинической моделью для этого.

Изучению диагностического и прогностического значения концентрации урата периферической крови и показателей липопероксидации при острых заболеваниях бронхов и легких у детей, апробации новых методов медикаментозной коррекции выявленных метаболических расстройств посвящена эта работа.

Обследовано 145 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с острыми заболеваниями бронхов и легких (80 с пневмонией, 65 с бронхитом), находившихся на лечении в областной детской клинической больнице Омска, куда были переведены как наиболее тяжелые больные из районных больниц. Это определило высокий удельный вес пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами (ДН II, III): 43 ребенка с обст-

руктивным бронхитом и бронхиолитом, 65 детей с очагово-сливной и деструктивной пневмонией. 108 детей лечились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 12 проводилась вспомогательная или искусственная вентиляция легких. ДН I отмечалась у 15 детей с пневмонией и у 14 с обструктивным бронхитом, отсутствие дыхательных расстройств (ДН 0) — у 8 пациентов с простым бронхитом. Смертельный исход зарегистрирован у 3 пациентов с осложненным течением пневмонии. Биохимические исследования осуществляли в разгар болезни, при клиническом улучшении и перед выпиской из стационара (выздоровление). Концентрацию МК определяли по *G.Otetea и соавт.*, молочной кислоты (МлК) — по *Н.Н.Нохорст*, молекул средней массы (МСМ) — по *Н.Н.Габриелян*. Исследовали содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах периферической крови: диеновых конъюгатов (ДК) по *Z.Plazer*, липофусциноподобного пигмента (ЛПП) по *B.L.Fletcher и соавт.*, состояние системы АОЗ: глутатиона (Г) по *J.Sedlak и R.Lindsey*, глутатионредуктазы (ГР) по *E.Racker*, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по *Ю.Л.Захарьину*, активность супероксиддисмутазы (СОД) по *В.Н.Чумакову и Л.Ф.Осинской*, каталазы по *В.Д.Конваю и А.В.Лукошкину*. Детям, находившимся в ОРИТ, исследовали газовый состав крови и кислотно-основное состояние. Математически материал обрабатывали методами вариационной статистики, корреляционно-регрессионного анализа и непараметрическими. Группа здоровых состояла из 35 детей того же возраста, поступивших в хирургическое отделение на плановую операцию (пупочная грыжа, фимоз). Кровь брали у детей из-за необходимости исследования свертывающей ее способности перед оперативным лечением, часть крови использовали для биохимических исследований согласно задачам данной работы.

Исследование концентрации МК в крови, отражающей интенсивность катаболизма пуринов [4], показало четкую зависимость увеличения уровня урата от степени ДН при острых бронхолегочных заболеваниях у детей (табл.1). Установленная также корреляционная связь между содержанием МК и  $pO_2$  ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ) подтверждает провоцирующую роль гипоксии в инициации ОНПО. При сравнении концентрации урата у детей, в зависимости от характера нозологии (пневмония и бронхит), в пределах каждой степени ДН установлен более высокий уровень этого показателя при обструктивных формах бронхита с ДН II, чем при пневмонии с ДН II



Таблица 1

Концентрация мочевой кислоты, молочной кислоты и содержание молекул средней массы в плазме крови у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями

| Показатель     | Период болезни | ДН 0 (n=8) | ДН I (n=29) | ДН II (n=96) | ДН III (n=12) | Здоровые (n=35) |
|----------------|----------------|------------|-------------|--------------|---------------|-----------------|
| МлК, мкмоль/мл | РБ             | 0,41±0,08  | 0,48±0,05   | 0,43±0,05    | 0,44±0,09     | 0,49±0,06       |
|                | КУ             | 0,52±0,13  | 0,46±0,06   | 0,54±0,05    | 0,51±0,08     |                 |
|                | В              | 0,39±0,06  | 0,50±0,06   | 0,49±0,06    | 0,50±0,05     |                 |
| МК, мкмоль/л   | РБ             | 105±5*     | 112±9*      | 171±12*.*    | 239±36*.*     | 91±4            |
|                | КУ             | 108±5*     | 119±6*      | 125±10*      | 192±40*.*.*   |                 |
|                | В              | 94,4±10    | 105±9       | 117±8*       | 148±14*.*.*   |                 |
| МСМ, ед/мл     | РБ             | 2,01±0,16  | 2,53±0,35   | 3,18±0,21*.* | 4,1±0,31*.*.* | 1,98±0,10       |
|                | КУ             | 2,10±0,18  | 2,54±0,28   | 2,74±0,28*   | 2,95±0,42*.*  |                 |
|                | В              | 2,00±0,17  | 2,35±0,35   | 2,64±0,25*.* | 2,97±0,32*.*  |                 |

Примечание. Здесь и в табл.3 — РБ — разгар болезни, КУ — клиническое улучшение, В — выздоровление; здесь и в табл.2: \* — достоверные различия со здоровыми, \*\* — достоверные различия с группой детей с ДН 0, + — достоверные различия с группой детей с ДН I, ++ — достоверные различия с группой детей с ДН II.

( $p < 0,05$ ). При ДН I и ДН III таких различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Достоверно более высокий уровень МК при ДН II у детей с обструктивными формами бронхита, чем с пневмонией, можно объяснить более выраженной гипоксией при обструктивном типе ДН, чем при шунтодиффузионном ( $pO_2$  у детей с бронхитом при ДН II  $68,0 \pm 4,25$  мм рт.ст., с пневмонией и ДН II  $82,8 \pm 5,0$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ). Отсутствие достоверных различий у детей с пневмонией и бронхитом при ДН III можно объяснить нивелированием патогенетических различий при крайней степени ДН с изначально различными ее типами [2]. При сравнении этого показателя у детей с бронхиолитом и обструктивным бронхитом с одинаковой степенью ДН (ДН II) обнаружено отсутствие достоверных различий между этими группами ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе концентрации урата у детей с различными формами пневмонии (очагово-сливная, деструктивная и долевая) при одинаковой степени ДН (ДН II). Сказанное выше подтверждает зависимость уровня урата прежде всего от выраженности гипоксии и степени ДН, а не от характера и формы нозологии при ОЗБЛ.

Увеличение уровня МК в крови оказалось более информативным, чем гиперлактацидемия. Среди биохимических показателей, характеризующих нарушение метаболизма в условиях гипоксии, большое внимание уделяется именно концентрации МлК, которая образуется в результате усиливающегося в условиях гипоксии анаэробного гликолиза. Результаты исследований, посвященных изучению информативности данного показателя, носят противоречивый характер. Одни авторы считают, что гиперлактацидемия в достаточной степени отражает уровень тканевой гипоксии и позволяет прогнозировать риск неблагоприят-

ного исхода заболевания [5]. Другие считают, что увеличение концентрации МлК в крови не является достаточно надежным показателем степени ацидоза, так как лактат представляет собой не конечный, а промежуточный продукт метаболизма [6,8].

Наши исследования подтверждают последнюю точку зрения (см. табл.1). Достоверных изменений уровня лактата в крови в зависимости от степени ДН при изучаемых нозологических формах у обследованных детей не получено ( $p > 0,05$ ). На уровень лактацидемии влияет не только усиление анаэробного гликолиза, но и интенсивность реутилизации МлК гепатоцитами в результате реакций глюконеогенеза. Это, на наш взгляд, ограничивает информативную значимость гиперлактацидемии по сравнению с гиперурикемией при гипоксической гипоксии.

МК является не промежуточным, а конечным продуктом метаболизма пуринов, и может служить объективным критерием степени метаболических расстройств при ДН вследствие гипоксии. Установленная в наших исследованиях связь между МК и рН ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,0005$ ) и между МК и  $pCO_2$  ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,0001$ ), отсутствие таковой между МК и МлК ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ) не исключают провоцирующей роли респираторного ацидоза в активации ОНПО при ДН. При экспериментальной гипоксии у животных (механическая асфиксия) установлена связь ОНПО с лактацидозом [4]. Однако столь тяжелое течение гипоксии в клинике встречается редко. При ДН чаще наблюдается именно респираторный ацидоз [2]. В наших исследованиях он зарегистрирован у 81% детей с ДН II, III и только у 19% был смешанный ацидоз, при котором отмечена гиперлактацидемия.

Установлено сохранение гиперурикемии ( $p < 0,05$ ) в периоде клинического выздоровления у детей с ДН



II, III (см. табл.1), в то время как при ДН 0, I уровень ее при выписке детей из стационара не отличался от уровня урата в крови здоровых ( $p>0,05$ ) детей. Причем эта закономерность не зависела от формы заболевания. При этом прослеживался параллелизм между увеличением концентрации МК и МСМ с общей закономерностью их динамики в течение болезни: при выписке из стационара уровень МСМ был выше, чем у здоровых, также только при ДН II, III. Это сочеталось с усилением корреляционной связи между МК и МСМ с нарастанием степени ДН (при ДН 0, I  $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ; при ДН II, III  $r=0,75$ ;  $p<0,0005$ ). Сохранение гиперурикемии в периоде клинического выздоровления у детей, перенесших тяжелую ДН, свидетельствует о глубине метаболических расстройств и, возможно, связано с сохраняющейся гистотоксической гипоксией, поддерживаемой высокой концентрацией МСМ. Известно, что одна из фракций МСМ — нонапептид способна ингибировать  $K^+$ ,  $Na^+$ , АТФазу, тормозить окислительное фосфорилирование, нарушать транспорт глюкозы через мембраны, способствуя гипозергозу [10].

Гиперурикемия при ДН у детей с острой бронхолегочной патологией сочеталась с достоверным увеличением ( $p<0,05$ ) содержания продуктов липопероксидации — ЛПП и ДК. Это подтверждает экспериментальные данные о роли ОНПО как пускового механизма усиления ПОЛ при гипоксии. Однако при наиболее выраженных дыхательных расстройствах у детей с изучаемой патологией отмечено снижение уровня этих показателей. У детей с ДН III содержание ЛПП и ДК в эритроцитах периферической крови не отличалось от такового у здоровых ( $p>0,05$ ). Этот "парадоксальный", на первый взгляд, феномен согласуется с результатами экспериментальных исследований, установивших уменьшение степени ПОЛ в мембранах эритроцитов периферической крови при тяжелой гипоксии, что связано с усиленным депонированием в селезенке разрушенных в результате чрезмерной липопероксидации форменных

элементов крови и выбросом в сосудистое русло более устойчивых к окислительному стрессу молодых регенеративных форм [7]. При этом уменьшение степени ПОЛ в эритроцитах при нарастании гипоксии сопровождалось усилением липопероксидации в тканях. Этим можно объяснить наличие прямой корреляционной связи между уровнем МК и ЛПП ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) только у детей со слабо выраженными дыхательными расстройствами (ДН 0, I), в то время как при ДН II, III она отсутствовала. Таким образом, изменение показателей уровня продуктов ПОЛ в эритроцитах периферической крови, взятых в отдельности, не вполне отражают степень метаболических расстройств и уровень липопероксидации в организме при гипоксии. Снижение степени выраженности ПОЛ в мембранах эритроцитов периферической крови в сочетании с неуклонным ростом концентрации МК при нарастании степени ДН (табл.2) позволило считать производный показатель МК/ЛПП маркером тяжести метаболических расстройств при дыхательной гипоксии (положительное решение о выдаче патента на изобретение от 30.05.00. по заявке № 99108809/14(009275)). Увеличение его выше 130 прогностически неблагоприятно в плане выздоровления. Ни у одного из выздоровевших, даже при ДН III, он не превышал уровень такового у умерших.

Состояние системы АОЗ также зависело от степени ДН. При разных нозологических формах с одинаковой степенью ДН отмечались общие закономерности изменения показателей АОЗ. При ДН 0, I отмечалась лишь тенденция к росту в эритроцитах активности СОД и каталазы ( $p>0,05$ ) на фоне увеличения уровня Г ( $p<0,05$ ). При ДН II активность СОД в эритроцитах была уже достоверно повышенной ( $p<0,05$ ) по сравнению со здоровыми (на 37% при пневмонии и на 42% при бронхите). Активность каталазы при пневмонии увеличивалась на 34% ( $p<0,05$ ). В то же время уровень Г в эритроцитах при ДН II достоверно не отличался от здоровых детей ( $p>0,05$ ). При ДН III активность показателей си-

Таблица 2

Соотношение содержания мочевой кислоты и уровня липофусциноподобного пигмента в разгар болезни при острых заболеваниях бронхов и легких у детей

| МК/ЛПП               | Здоровые       | ДН             |                |                     |                       |                    |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
|                      |                | ДН0 (n=8)      | ДНI (n=29)     | ДНII (n=96)         | ДН III                |                    |
|                      |                |                |                |                     | выздоровели (n=9)     | умерли (n=3)       |
| Средний ( $M\pm m$ ) | 11,3 $\pm$ 2,1 | 12,9 $\pm$ 1,8 | 13,1 $\pm$ 1,7 | 29,0 $\pm$ 2,6*.*.* | 58,5 $\pm$ 17 *.*.*.* | 135 $\pm$ 4*.*.*.* |
| Минимальный          | 8,5            | 4,8            | 2,5            | 15,8                | 28,8                  | 131                |
| Максимальный         | 25,8           | 39,5           | 37,8           | 123                 | 86,5                  | 138                |

Примечание. МК/ЛПП — соотношение мочевой кислоты и уровня липофусциноподобного пигмента; \*.\*.\* — достоверные различия между выздоровевшими и умершими детьми с ДН III.



системы АОЗ не только не увеличивалась, но и зарегистрировано ее снижение в динамике болезни ( $p < 0,05$ ). При этом корреляционные связи между показателями ПОЛ и системы АОЗ, между МК и показателями АОЗ установлены при ДН 0, I. При нарастании степени ДН нарушалась связь между этими показателями. При ДН II она уменьшалась, а при ДН III отсутствовала вообще. Таким образом, при легких дыхательных расстройствах увеличивалось содержание Г, при ДН II активировались СОД и каталаза, а при ДН III происходило угнетение основных звеньев системы АОЗ и нарушалась сопряженность между ними.

Нами апробированы новые подходы в коррекции опосредованных гипоксией метаболических нарушений при ДН, связанные с воздействием именно на пуриновый обмен. 27 детям с тяжелой пневмонией (ДН II), лечившимся в ОРИТ, дополнительно назначали метронидазол в дозе 7,5 мг/кг внутривенно медленно 3 раза в день. При этом использовано, кроме антибактериального, противопаразитарного и усиливающего фагоцитоз, доказанное в эксперименте ингибирующее КО действие этого препарата [11].

Группа сравнения состояла из 31 человека с той же степенью ДН. Лечение этих детей включало назначение 1–2 антибиотиков, муколитиков, детоксикационную терапию внутривенным введением глюкозо-солевых растворов, оксигенотерапию. 17 детям с тяжелым течением обструктивного бронхита и бронхопневмонии (ДН II), также лечившимся в ОРИТ, проводили метаболическую коррекцию внутривенным введением рибоксина в дозе 20 мг/кг/сут. Группа сравнения включала при этом 21 ребенка с теми же нозологическими формами, которые не получали рибоксин. В остальном лечение в основной группе и группе сравнения не отличалось: все пациенты получали ингаляции сальбутамола с использованием небулайзеров 3–4 раза в сутки, преднизолон из расчета 1–2 мг/кг/сут, титрование эуфиллина из расчета 0,5 мг/кг/ч, оксигенотерапию. Рибоксин использован как источник рибозо-5-фосфата. Он в отличие от фосфорилированных нуклеотидов может свободно проникать в клетку через мембраны. Препарат предотвращает уменьшение пула нуклеотидов за счет торможения их распада, усиливает ресинтез их предшественников. Это препятствует вовлечению

Таблица 3

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, содержание липофусциноподобного пигмента и активность супероксиддисмутазы в эритроцитах периферической крови у детей с острыми заболеваниями бронхов и легких

| Нозология | Терапия   | Период болезни | Показатель ( $M\pm m$ ) |                        |                     |
|-----------|-----------|----------------|-------------------------|------------------------|---------------------|
|           |           |                | МК, мкмоль/л            | ЛПП, ед/мл             | СОД, ед/г           |
| Пневмония | M+ (n=27) | РБ             | 140±10*                 | 6,4 1±0,88*            | 307±13*             |
|           |           | КУ             | 120±8*                  | 4,94±0,73**            | 334±21*,s           |
|           |           | В              | 116±7*,v                | 4,14±0,38 v,s          | 280±28              |
|           | M- (n=31) | РБ             | 143±11*                 | 6,06±0,57*             | 323±16*             |
|           |           | КУ             | 120±10*                 | 5,41±0,48*             | 264±20**            |
|           |           | В              | 112±7*,v                | 6,31±0,83*             | 261±28 <sup>v</sup> |
| Бронхит   | P+ (n=17) | РБ             | 223±17*                 | 5,81±0,93*             | 345±44*             |
|           |           | КУ             | 156±14*,**              | 3,95±0,85**,s          | 395±26*,s           |
|           |           | В              | 140±12*,v               | 3,92±0,74 <sup>v</sup> | 295±31 <sup>s</sup> |
|           | P- (n=21) | РБ             | 191±13*                 | 5,93±0,50*             | 305±27*             |
|           |           | КУ             | 128±10*,**              | 6,17±0,51*             | 236±27**            |
|           |           | В              | 122±8*,v                | 5,11±0,50*             | 202±14 <sup>v</sup> |
| Здоровые  |           |                | 90,7±4                  | 3,90±0,31              | 231±17              |

Примечание. М+ и М- — лечение пневмонии с метронидазолом и без него, Р+ и Р- — лечение бронхита с применением рибоксина и без него; \* — достоверные различия со здоровыми детьми; \*\* — достоверные различия между первым (РБ) и вторым (КУ) исследованиями; v — достоверные различия между первым (РБ) и третьим (В) исследованиями; s — достоверные различия между основной группой и группой сравнения.



гипоксантина в ксантинооксидазную реакцию и сопряженному с этим процессом образованию активных форм кислорода [9].

Применение метронидазола и рибоксина способствовало при этом торможению чрезмерной липопероксидации (по содержанию ЛПП). Уже при клиническом улучшении состояния в группах детей, которым проводили метаболическую коррекцию указанными препаратами (табл.3), содержание ЛПП в эритроцитах снижалось до уровня этого показателя у здоровых детей. В обеих группах сравнения содержание этого продукта ПОЛ было повышенным на всех этапах исследования. Назначение этих препаратов сопровождалось также увеличением активности СОД в обеих основных группах в динамике болезни, в то время как в группах сравнения происходило снижение активности этого энзима таким образом, что активность СОД в основных группах при втором исследовании была достоверно выше, чем в группах сравнения ( $p < 0,05$ ). Сохранение гиперурикемии при клиническом улучшении у детей основных групп можно связать с преобладанием ксантинодегидрогеназного пути катаболизма пуринов при ингибции КО в условиях продолжающейся гипоксии.

Клинические сравнения между основными группами и группами сравнения проводили по показателям длительности лихорадки, одышки, продолжительности нахождения в ОРИТ и длительности регистрации физикальных отклонений в легких по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Средняя продолжительность (по величине моды) периода лихорадки у детей с пневмонией основной группы и группы сравнения составила по 11 дней ( $p > 0,05$ ), одышки и длительности нахождения в ОРИТ — 5 дней в основной и 8 в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), продолжительность регистрации физикальных отклонений в легких у детей обеих групп составила 15 дней ( $p > 0,05$ ). При бронхите длительность периода лихорадки не отличалась у детей основной группы и группы сравнения ( $p > 0,05$ ) и составила в среднем 4 дня. Длительность периода одышки в основной группе составила 5 дней, в группе сравнения — 8 ( $p < 0,05$ ), времени нахождения в ОРИТ — 5 и 7 дней соответственно ( $p < 0,05$ ). Различия в длительности регистрации физикальных отклонений у детей с бронхитом основной группы и группы сравнения оказались недостоверными (13 и 14 дней соответственно,  $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. Развитие гиперурикемии у детей с острыми заболеваниями бронхов и легких и сопряженность ее уровня со степенью дыхательной недостаточности и выраженностью гипоксемии подтверждают экспериментальные данные о роли чрезмерного катаболизма пуриновых нуклеотидов в патогенезе опосредованных гипоксией метаболических рас-

стройств. Увеличение МК в крови является весьма информативным критерием тяжести гипоксии при дыхательной недостаточности, превосходящим по значимости увеличение уровня МЛК.

2. Выявленная связь между концентрацией МК и содержанием продуктов ПОЛ доказывает на клиническом материале правомерность экспериментальных данных о том, что ОНПО и активация ПОЛ являются звеньями одного процесса.
3. Производный показатель МК/ЛПП может служить маркером тяжести метаболических расстройств при гипоксической гипоксии, особенно в критическом состоянии пациента. Он также может быть использован для прогнозирования исхода болезни.
4. Применение метронидазола и рибоксина, корригирующих нарушение пуринового обмена, при гипоксической гипоксии оказывает положительное действие на течение заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Киреев М.М., Конвай В.Д. Продукты деградации кислоторасщепимых нуклеотидов в больших полушариях головного мозга крыс в ранние сроки умирания организма. В кн.: Патогенез и экспериментальная терапия терминальных состояний. Омск; 1976. 44–45.
2. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста. СПб: Сотис-Лань; 1997.
3. Конвай В.Д., Лукошкин А.В., Высокогорская Т.С. О возможных механизмах нарушения процессов энергообразования в печени в постреанимационном периоде. В кн.: Вопросы гипотермической защиты и реанимации при острой кровопотере и операциях на сердце. Омск; 1981. 25–30.
4. Конвай В.Д. Нарушение пуринового обмена в печени в постреанимационном периоде и его профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1988.
5. Крузе Дж.А. Клиническое значение определения лактата крови. Анестезиол. и реаниматол. 1997; 3: 77–83.
6. Кузнецова В.А., Гарусова Е.В. Клиническое значение показателей гликолиза в оценке состояния плода и новорожденного. Педиатрия 1990; 10: 12–16.
7. Лобов В.В. Нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции висцеральных функций организма в постреанимационном периоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1998.
8. Марченко Л.Ф., Батурич Е.А., Терентьев Е.А. Диагностическое значение определения уровня лактата, пирувата и 2,3-дифосфоглицерата в крови при сахарном диабете у детей. Педиатрия 1991; 2: 16–29.
9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: Астра Фарм Сервис; 1995.
10. Тупикова З.А. Среднемолекулярные уремические токсины. Вopr. мед. химии 1983; 1: 2–10.
11. Fried R., Fried L.W., Balin D.R. Biological role of xanthine oxidase and tetrasolium reductase inhibitor. Eur. J. Biochem. 1973; 33: 439–445.
12. Oranger D.N., Rutili G., McCord J.M. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981; 81 (1): 22–29.
13. McCord J.M., Roy R.S. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982; 60 (2): 1346–1352.
14. Vincent M.F., Van den Berghe Q., Hers H.Q. Increase in phosphoribosyl pyrophosphate induced by ATF and Pi depletion in hepatocytes. FASEB J. 1989; 3 (7): 1862–1865.

Поступила 09.12.2000



*Е.В.Евсюкова, Г.Б.Федосеев, А.М.Савичева***ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ И АСПИРИНОВАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

ГМУ им. акад. И.П.Павлова, НИИАГ им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

**CHLAMYDIA AND ASPIRIN-INDUCED ASTHMA***Ye.V.Yevsiukova, G.B.Fedoseev, A.M.Savicheva***Summary**

A frequency of *C.pneumoniae* and *C.trachomatis* infection was studied in 44 aspirin-induced asthma (AsBA) patients and 65 asthma patients with no aspirin intolerance (NBA) compared with certain immune system parameters and clinical course of the disease. The controls were 21 healthy persons. Each second bronchial asthma patient was found to have chronic Chlamydia infection that was confirmed by secretory IgA level  $\geq 1:8$ . AsBA patients prevalently have IgA titre  $\geq 1:32$ , an increased sera immune complexes level and a decreased monocyte migration inhibition index. A reduction in melatonin synthesis and associated immune disorders in AsBA patients probably facilitate the infection to transform to chronic state as soon as 91.7% of the patients younger 50 years show a high IgA-antibodies level associated with early occurrence of bronchial asthma. These data display a necessity of timely detection of Chlamydia infection and differentiated approach to antibiotics administration for asthma exacerbations in such the patients.

**Резюме**

Изучена частота инфицирования *C.pneumoniae* и *C.trachomatis* в сопоставлении с некоторыми показателями системы иммунитета и клиническим течением заболевания у 44 больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА) и 65 больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина (НБА). Контрольную группу составил 21 здоровый человек. Установлено, что у каждого второго больного бронхиальной астмой имеется хроническая хламидийная инфекция, о чем свидетельствует наличие секреторных IgA в титрах  $\geq 1:8$ . У больных АсБА доминирует титр антител  $\text{IgA} \geq 1:32$ , что сочетается с увеличением в крови циркулирующих иммунных комплексов и снижением индекса торможения миграции моноцитов. Возможно, у больных АсБА снижение продукции мелатонина и связанные с этим изменения системы иммунитета способствуют ранней хронизации инфекции, о чем свидетельствует выявление высокого титра IgA-антител у 91,7% больных в возрасте до 50 лет, что сочетается с ранним появлением у них инфекционно-зависимого варианта течения астмы. Полученные данные указывают на необходимость своевременной диагностики хламидийной инфекции и дифференцированного подхода к выбору антибактериальной терапии при обострениях заболевания у этого контингента больных.

Рост частоты хламидийной инфекции в этиологии заболеваний органов дыхания и многих других функциональных систем организма человека привлек внимание исследователей к изучению роли *Chlamydia pneumoniae* в развитии бронхиальной астмы (БА) [3,8,28]. Эпидемиологические исследования показали, что инфекцию органов дыхания, вызываемую этим возбудителем, неоднократно переносит более 60% взрослого населения, причем у 90% она имеет бессимптомное или субклиническое течение [27]. Вспышки респираторной инфекции, вызванной *C.pneumoniae*, наблюдаются в течение 2–3 лет с периодичностью 2–10 лет, поражают всякий раз значительную часть не только взрослого, но и детского населения и способствуют развитию бронхоспазма, гиперреактивности бронхов, хронического обструктивного бронхита [18,24]. В последние годы накопи-

вается все больше данных, свидетельствующих о взаимосвязи хронической инфекции *C.pneumoniae* и возникновения бронхиальной астмы или ее обострений, а также атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [5,10,12,17].

*C.pneumoniae*, согласно последней классификации, относится к роду *Chlamydophila*, имеющего значительные гено- и фенотипические различия с родом *Chlamydia*, но эволюционное родство с ним по структуре различных генов, включая гены рибосомного оперона и белков наружной мембраны [7]. Хламидии относят к грамотрицательным микроорганизмам, способным размножаться только внутриклеточно, что сближает их с вирусами. В условиях сниженной иммунологической резистентности организма формируется длительная персистенция возбудителя в эпителиальных клетках, альвеолярных макрофагах и фи-



бробластах инфицированных слизистых мембран. Поглощаясь периферическими моноцитами, они распространяются в организме, оседают в эндотелии сосудов и других тканях, что способствует развитию целого ряда аутоиммунных заболеваний [1–3]. Обусловленный хламидиозом инфекционный процесс, особенно в условиях дисбактериоза, приобретает затяжное рецидивирующее течение, причем создаются условия для размножения и персистенции другой условно-патогенной микрофлоры, что ведет к частому развитию острых респираторных заболеваний. В связи с этим некоторые исследователи придают особое значение хронической хламидийной инфекции в развитии инфекционно-зависимой тяжелой БА [19,21].

Поскольку наши предыдущие исследования [4] показали, что аспириновая бронхиальная астма (АсБА) отличается ранним развитием инфекционно-зависимого варианта течения заболевания, мы поставили цель — изучить частоту инфицирования *C.pneumoniae* больных АсБА в сопоставлении с некоторыми показателями системы иммунитета и клиническим течением заболевания.

Обследованы 44 больных АсБА, диагноз которой был установлен не только на основании анамнестических данных о непереносимости нестероидных противовоспалительных средств, но также при выявлении реакции организма больного на введение возрастающих доз аспирина при проведении провокационного теста. Контрольные группы составили 65 больных БА без непереносимости аспирина (НБА) и 21 практически здоровый человек.

Все больные были обследованы в период затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, которая включала ингаляции симпатикомиметиков, интала, глюкостероидов, таблетки метилксантинов.

Определение в крови IgA- и IgG-антител к *C.pneumoniae* и *C.trachomatis* проводили методом иммуноферментного анализа с антигенами *C.pneumoniae* и *C.trachomatis* с помощью наборов "Chlamydia Bivalent Immuno Comb" фирмы "Orgenics" (Израиль). Определение содержания в крови IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), титра комплемента (СН-50), фагоцитарной активности нейтрофилов, спонтанной миграции и индекса торможения миграции гранулоцитов и моноцитов проводили по общепринятым методикам сотрудники лаборатории клинической иммунологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (руководитель — доктор мед. наук А.А.Тотоян).

Анализ и статистическую обработку материала проводили с использованием непараметрических методов (критерий *U* Вилкоксона–Манна–Уитни, точный критерий Фишера) на персональном компьютере с использованием пакета программ *Statistica*.

Результаты исследований показали, что у больных БА так же, как и у здоровых лиц, значительно чаще выявляются антитела к *C.pneumoniae*, чем к *C.trachomatis* (табл.1,2).

Таблица 1

Частота выявления (в %) различных титров антител к *C.pneumoniae* у больных БА и здоровых людей

| Группа   | Класс антител |        |                |       |
|----------|---------------|--------|----------------|-------|
|          | IgA           |        | IgG            |       |
|          | ≥1:8<br><1:32 | ≥1:32  | ≥1:16<br><1:64 | ≥1:64 |
| АсБА     | 12,5          | 37,5   | 22,7           | 2,3   |
| НБА      | 32,7          | 23,1   | 15,4           | 10,8  |
| Здоровые | 38,1          | 4,8    | 19,0           | —     |
| $p_1$    | <0,001        | <0,001 | >0,1           | —     |
| $p_2$    | >0,1          | <0,01  | >0,1           | —     |
| $p_3$    | <0,01         | >0,1   | >0,1           | =0,03 |

Примечание. Достоверность различий между показателями в группах больных: АсБА–здоровые —  $p_1$ , НБА–здоровые —  $p_2$ , АсБА–НБ —  $p_3$ .

При этом чаще выявляются антитела класса IgA к *C.pneumoniae*. Так, IgA в титрах ≥1:8 были выявлены у 50% больных АсБА, у 55,8% больных НБА и у 42,9% здоровых людей, тогда как IgG в титрах ≥1:16 соответственно у 25,0, 26,2 и 19,0%. При одинаковой частоте выявления антител к *C.pneumoniae* у больных БА и у здоровых мы могли отметить существенные различия величины титров выявляемых антител (см. табл.1). Видно, что у больных БА значительно чаще титр IgA составляет или превышает 1:32. Следует подчеркнуть, что у больных АсБА доминирует именно этот титр антител (37,5% против 12,5%,  $p<0,001$ ), тогда как у больных НБА IgA выявляются в меньшем титре. У здоровых людей, за исключением одного случая, преимущественно наблюдался титр 1:8–1:16. Что же касается IgG-антител в титрах ≥1:16 <1:64, свидетельствующих о ранее перенесенной инфекции, то они одинаково часто встречались как у больных БА, так и у здоровых людей. Сочетание IgA- и IgG-антител к *C.pneumoniae* имелось у 20,8% боль-

Таблица 2

Частота выявления (в %) различных титров антител к *C.trachomatis* у больных БА и здоровых людей

| Группа   | Класс антител |            |
|----------|---------------|------------|
|          | IgA(≥1:8)     | IgG(≥1:16) |
| АсБА     | —             | 4,5        |
| НБА      | 5,8           | 12,3       |
| Здоровые | 4,8           | —          |



ных АсБА, 30,8% больных НБА и только у 14,3% здоровых людей. При этом лишь у двух больных НБА был выявлен высокий титр IgG- и IgA-антител, свидетельствующий об остром воспалительном процессе. У одного больного (титр антител IgG>1:512 и IgA>1:64) наблюдался инфекционно-зависимый вариант течения в сочетании с атопической формой БА средней тяжести, хроническим бронхитом и вазомоторным ринитом, дыхательной недостаточностью I степени. У второго больного (титр антител IgG>1:512, а IgA>1:32) также имелся инфекционно-зависимый вариант течения в сочетании с атопической формой БА легкого течения, хроническим бронхитом и вазомоторным ринитом. Оба больных были обследованы в фазу затихающего обострения заболевания. Распределение по возрасту больных БА, имеющих антитела к *C. pneumoniae*, представлено в табл.3.

Видно, что у больных АсБА IgA-антитела выявляются преимущественно в возрасте до 50 лет, тогда как у больных НБА после 50 лет ( $p<0,001$ ). Такая же закономерность существует и в отношении IgG-антител. Здоровые люди, имеющие антитела, одинаково часто встречались во всех возрастных группах. Наличие антител не только к *C. pneumoniae*, но и к *C. trachomatis* отмечено лишь у 1 больного АсБА и 4 больных НБА.

Сопоставление полученных данных с особенностями клинического течения заболевания показало, что среди больных АсБА большее число имело тяжелое течение заболевания (табл.4), хотя инфекционно-зависимый вариант течения астмы наблюдался с одинаковой частотой: у больных АсБА в 84,1% случаев, а у больных НБА — в 89,2%, при этом антитела имелись у каждого 2-го больного обеих групп.

Не было выявлено связи между тяжестью течения заболевания и наличием антихламидийных антител. Среди больных АсБА, имеющих антитела к *C. pneumoniae*, так же часто, как и у больных НБА, отмечался хронический обструктивный бронхит (соответственно у 75,3 и 65,7%), эмфизема легких (26,7 и 37,1%), микогенная сенсibilизация (13,3 и 8,6%).

Таблица 3

**Распределение по возрасту (в %) больных БА и здоровых людей, имеющих различные титры антител к *C. pneumoniae***

| Возраст<br>больных,<br>годы | Класс антител |      |          |            |      |          |
|-----------------------------|---------------|------|----------|------------|------|----------|
|                             | IgA(≥1:8)     |      |          | IgG(≥1:16) |      |          |
|                             | группа        |      |          |            |      |          |
|                             | АсБА          | НБА  | здоровые | АсБА       | НБА  | здоровые |
| 20–29                       | 8,3           | 13,8 | 11,1     | 9,1        | 17,6 | –        |
| 30–39                       | 16,7          | 10,3 | 33,3     | 18,2       | 17,6 | 50,0     |
| 40–49                       | 66,7          | 13,8 | 33,3     | 54,5       | 17,6 | 25,0     |
| 50 и старше                 | 8,3           | 62,1 | 22,3     | 18,2       | 47,2 | 25,0     |

Таблица 4

**Число больных (в % от общего числа в каждой группе) с различной тяжестью течения БА**

| Течение болезни | Группа      |            | p      |
|-----------------|-------------|------------|--------|
|                 | АсБА (n=44) | НБА (n=65) |        |
| Легкое          | 4,5         | 15,4       | <0,001 |
| Средней тяжести | 72,7        | 72,3       | >0,1   |
| Тяжелое         | 22,8        | 12,3       | <0,001 |

Известно, что при хронической хламидийной инфекции существенно изменяется активность макрофагов, снижается уровень иммуноглобулинов и повышается содержание в крови ЦИК [2,3]. Мы сопоставили показатели иммунитета у больных БА с антителами IgA≥1:8 к *C. pneumoniae* (1-я подгруппа) и без антител (2-я подгруппа) и установили отсутствие различий содержания в крови иммуноглобулинов и титра комплемента (СН-50) (табл.5). Однако количество ЦИК превышало 0,1 усл. ед. у 44% больных с наличием IgA-антител и лишь у 18,2% ( $p=0,03$ ) больных без антител. Спонтанная миграция гранулоцитов и моноцитов, как и индекс торможения миграции гранулоцитов, была в пределах нормальных значений, но индекс торможения миграции моноцитов у 59,3% больных 1-й подгруппы был меньше нормы (<30%), тогда как этот показатель встречался только у 20,0% больных 2-й подгруппы ( $p<0,01$ ).

Таким образом, результаты исследований показали, что у каждого второго больного БА имеется хроническая хламидийная инфекция, о чем свидетельствует наличие секреторных IgA-антител в титрах ≥1:8. Наши данные о высокой частоте хронического обструктивного бронхита, эмфиземы легких и микогенной сенсibilизации у серопозитивных больных согласуются с имеющимися в литературе [13,16,22,29,30].

Большинство исследователей полагают, что титр IgA-антител ≥1:10 может являться индикатором хронической инфекции, вызванной *C. pneumoniae* [9,11, 25,26]. Так, при сохранении высокого титра IgA-антител авторы наблюдали увеличение заболеваемости, особенно частоты хронической обструктивной болез-

Таблица 5

**Содержание иммуноглобулинов и комплемента в крови больных БА при наличии (1-я подгруппа) и отсутствии (2-я подгруппа) IgA (≥1:8)-антител к *C. pneumoniae***

| Группа | Показатель |           |            |                                  |
|--------|------------|-----------|------------|----------------------------------|
|        | IgM, г/л   | IgA, г/л  | IgG, г/л   | титр комплемента СН-50, усл. ед. |
| 1-я    | 1,85±0,26  | 2,91±0,46 | 14,01±1,48 | 22,36±0,31                       |
| 2-я    | 1,58±0,28  | 3,54±0,55 | 11,46±1,87 | 21,71±0,74                       |



ни легких [14,20], возрастание титра этих антител в мокроте сочеталось с увеличением в крови IgA-антител к белку теплового шока (Hsp60) *S.pneumoniae* у больных БА среднего и тяжелого течения [23].

Известно, что при инфицировании хламидиями решающая роль в выздоровлении принадлежит  $T_1$ -хелперному звену лимфоцитов, продуктами активации которого являются интерлейкин-2, фактор некроза опухоли  $\beta$  [1,3]. Пролиферацию фибробластов также активирует интерлейкин-1, вырабатываемый активированными макрофагами. Последние продуцируют также  $\gamma$ -интерферон, высокие дозы которого полностью ингибируют рост хламидий [1,2]. Воздействие  $\gamma$ -интерферона на эпителиальные клетки приводит к активации синтеза индоламин-2,3-диоксигеназы — фермента, запускающего кислород — NADPH+H<sup>+</sup>-зависимый фенилкинуриновый цикл деградации триптофана на наружной мембране митохондрий в цитозоле. Полагают, что истощение внутриклеточного пула триптофана вызывает хламидийную стресс-реакцию, что приводит к формированию патологических морфологических форм хламидий, т.е. к персистенции [1,2]. На этом фоне идет непрерывный синтез белка теплового шока, играющего важную роль в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и подержании постоянной воспалительной реакции.

Можно полагать, что у больных АсБА снижение продукции мелатонина [15] и связанные с этим изменения системы иммунитета способствуют ранней хронизации процесса, о чем свидетельствует высокая частота выявления IgA-антител в возрасте до 50 лет, а также более высокий их титр по сравнению с таковым у больных НБА. В пользу этого свидетельствуют наши данные о появлении у 86% больных АсБА инфекционно-зависимого варианта течения астмы уже в возрасте 16–29 лет, тогда как в этой возрастной группе больных НБА частота его составляет лишь 51,4% ( $p < 0,05$ ), но к 60-и годам достигает уже 100%. Возможно, инфицирование *S.pneumoniae* в этом играет определенную роль, так как установлено, что с увеличением возраста взрослого населения частота выявления антител возрастает, причем эта динамика коррелирует с ростом частоты сосудистых заболеваний [6,27]. Поскольку *S.pneumoniae* поражают сосудистый эндотелий, инфекция, вызванная этими возбудителями, может значительно усугублять уже имеющиеся у больных АсБА нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и способствовать раннему развитию тяжелых осложнений. Полученные данные указывают на необходимость своевременной диагностики хламидийной инфекции и дифференцированного подхода к выбору антибактериальной терапии при обострениях заболевания у данного контингента больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриев Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования (обзор литературы). Забол., перед. пол. путем 1998; 1: 3–9.

2. Глазкова Л.К., Акилов О.Е. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции. Инфекции, перед. пол. путем 1999; 4: 29–34.
3. Гранитов В.М. Хламидиозы. М.: Мед. книга; 2000.
4. Евсюкова Е.В. Аспириновая астма. В кн: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб; 1966. 179–183.
5. Сумароков А.Б., Лякишев А.А. Хламидийная инфекция, вызванная *S.pneumoniae*, и атеросклероз. Клин. мед. 1999; 77 (7): 4–10.
6. Сумароков А.Б., Панкратова В.Н., Лякишев А.А., Авдеева И.Ю. Изучение *Chlamydia pneumoniae* при атеросклерозе. Там же (10): 4–7.
7. Эйдедальтейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка Chlamydiales. Клин. микробиол. и антимикроб. тер. 1999; 1 (1): 5–11.
8. Allegra L., Blasi F., Centanni S. et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection. Eur. Respir. J. 1994; 7 (12): 165–168.
9. Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. Ibid. 2000; 15 (2): 254–259.
10. Blasi F. *Chlamydia pneumoniae* in respiratory infections. In: Pekka Saikku, ed. Proceedings 4th Meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 231–234.
11. Boman J. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infections. Ibid. 65.
12. Cook P.G., Honeybourne D. Clinical aspects of *Chlamydia pneumoniae* infection. Presse Med. 1995; 24 (5): 278–282.
13. Cook P.J., Davies P., Tunnicliffe W. et al. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Thorax 1998; 53 (4): 254–259.
14. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. Eur. Respir. J. 1998; 11 (2): 345–349.
15. Eusykova H.V. The role of melatonin in pathogenesis of aspirin-sensitive asthma. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29 (6): 563–567.
16. Falck G., Gnarp J., Gnarp H. Comparison of individuals with and without specific IgA antibodies to *Chlamydia pneumoniae* with regard to morbidity and the metabolic syndrome. In: Pekka Saikku, ed. Proceedings 4th Meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 256.
17. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. J.A.M.A. 1991; 266 (2): 225–230.
18. Hahn D.L., Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. J. Fam. Pract. 1994; 38 (6): 589–595.
19. Hahn D.L. Infectious asthma: a reemerging clinical entity? Ibid. 1995; 41 (2): 153–157.
20. Hahn D.L., Anttila T., Saikku P. Association of *Chlamydia pneumoniae* IgA antibodies with recently symptomatic asthma. Epidemiol. Infect. 1996; 117 (3): 513–517.
21. Hahn D.L., Bukstein D., Luskin A., Zeitz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998; 80 (1): 45–49.
22. Hahn D.L. *Chlamydia pneumoniae*, asthma, and COPD: what is the evidence? Ibid. 1999; 83 (4): 271–288.
23. Huittinen I., Harju T., Paldanius M. et al. *Chlamydia pneumoniae* Hsp60 antibodies in adults with stable asthma. In: Pekka Saikku, ed. Proceedings 4th Meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 185.
24. Kamesaki S., Suehiro Y., Shinomiya K. et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in children with asthma exacerbation. J. Fam. Pract. 1998; 47 (7): 667–673.
25. Miyashita N., Kubota Y., Nakajima M. et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998; 80 (5): 405–409.
26. Petitjean J., Vincent F., Le Moel G. et al. *Chlamydia pneumoniae* and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of asthma in adults. In: Pekka Saikku, ed. Proceedings 4th Meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 285.
27. Schachter J. Epidemiology of human Chlamydial infections. Ibid. 307–310.



28. Szulakowski P., Pierzchala W. Clinical aspects of chlamydia respiratory tract infections and their role in the pathogenesis of asthma. Wiad. Lek. 1998; 51 (3-4): 202-207.
29. Theegarten D., Mogilevski G., Anhehn O. et al. Does chronic Chlamydia pneumoniae infection play a key role in pathogenesis of pulmonary emphysema? In: Pekka Saikki, ed. Proceedings 4th Meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 293.
30. Wu L., Liggins M., McLean L., Black P. Infection with Chlamydia pneumoniae in COPD. Ibid. 245.

Поступила 15.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-07:616.233-018.25-091.8

*Л.И.Волкова, А.А.Будкова, С.Р.Будков, В.С.Богомыяков*

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЛИЗИСТОЙ БРОНХОВ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета  
Сибирского государственного медицинского университета, Томск

### MORPHOLOGICAL EVALUATION OF BRONCHIAL MUCOSA IN VARIOUS FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA

*L.I.Volkova, A.A.Budkova, S.R.Budkov, V.S.Bogomyagkov*

#### Summary

The aim of the study was morphological evaluation of bronchial mucosa in exacerbation of various bronchial asthma forms. Seventy seven bronchial asthma patients aged 15 to 68 years underwent bronchoscopy with endobronchial biopsy, and quantitative analysis of cell compound of the obtained material was performed. There were no a significant difference in the basal membrane thickness, number of histiocytes, macrophages and plasmocytes in the stroma cell infiltrate between various forms of bronchial asthma. Interepithelial lymphocyte and eosinophil number was considerably more in atopic asthma as well as high cell density of the infiltrate and more eosinophils, lymphocytes and fibroblasts and less neutrophils in it. The combined form of bronchial asthma differed from the atopic one by less eosinophil and more neutrophil amount in the stroma. The only difference between the infectious asthma and the combined asthma was the eosinophil number in the stroma that was significantly higher in the combined asthma. So, the eosinophil account in 1 mm<sup>2</sup> of the stroma became the only parameter which differed reliably between all the forms of bronchial asthma.

#### Резюме

Цель исследования: морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы в фазе обострения. 77 больным бронхиальной астмой в возрасте от 15 до 68 лет проводились бронхофиброскопия с эндобронхиальной биопсией, количественный анализ клеточного состава полученного материала. При разных формах бронхиальной астмы не было достоверных различий по толщине базальной мембраны, содержанию в клеточном инфильтрате стромы гистиоцитов, макрофагов, плазмоцитов. При atopической бронхиальной астме были найдены достоверно большее количество межэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов, высокая клеточная плотность инфильтрата, большее содержание в нем эозинофилов, лимфоцитов, фибробластов и меньшее количество нейтрофилов, чем при инфекционно-зависимой бронхиальной астме. Смешанная форма бронхиальной астмы отличалась от atopической меньшим содержанием в строме эозинофилов и большим нейтрофилов. Инфекционно-зависимая и смешанная формы бронхиальной астмы отличались лишь по количеству эозинофилов в строме — их оказалось достоверно больше при смешанной бронхиальной астме. Количество эозинофилов в 1 мм<sup>2</sup> стромы оказалось единственным показателем, по которому получена достоверная разница между всеми формами бронхиальной астмы.

В настоящее время биопсия слизистой бронхального дерева является тем "золотым" стандартом, с которым сравниваются все другие методы, использующиеся при изучении воспалительного процесса в слизистой при бронхиальной астме (БА) [3]. Исследо-

вания с использованием биопсии представляются важными для детализации клеточного состава слизистой бронхов, иммуногистологии, оценки эффективности препаратов с возможным модулирующим влиянием их на течение БА, в частности кортикостероидов [4,7].



Данные исследований свидетельствуют о том, что десквамация эпителия, его инфильтрация воспалительными клетками, особенно эозинофилами, и увеличенное количество депозитов коллагена в субэпителиальной зоне играют главную роль в формировании степени тяжести астмы и бронхиальной гиперреактивности [5,6,10].

Сформировалось мнение, что увеличение в подслизистом слое числа эозинофилов, лимфоцитов и плазматических клеток по сравнению с контролем является диагностически значимым признаком при БА [9,12]. Однако в литературе нам встретились в основном качественные характеристики клеточного состава биоптатов бронхов, в то время как сведения о количественном составе клеточного инфильтрата слизистой единичны [14].

Мало данных о степени выраженности воспалительного процесса в бронхах при БА в зависимости от ее формы и степени тяжести. Современная классификация разделяет БА на аллергическую, неаллергическую и смешанную, тем самым подразумевая различия их патогенеза. Учитывая это, возникает вопрос: имеются ли различия в морфологической картине между разными формами астмы? Все это требует дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования явилась качественная и количественная морфологическая оценка биоптатов слизистой бронхов у больных с разными формами БА в фазе обострения.

Обследовано 77 пациента с БА (35 женщин и 42 мужчин в возрасте от 15 до 68 лет, средний возраст  $36,6 \pm 1,6$  года) со сроками болезни от 1 года до 28 лет.

Больные находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской больницы № 3 Томска.

Диагноз БА ставился на основании жалоб на характерные приступы удушья, данных анамнеза, где учитывались аллергологический анамнез и положительные результаты кожных скарификационных тестов с пыльцевыми, бытовыми и эпидермальными аллергенами, клинической картины болезни, лабораторных и инструментальных методов исследования. При формулировке диагноза использовалась Международная статистическая классификация болезней X пересмотра. Согласно ей выделялись следующие формы БА: атопическая (экзогенная — АБА), инфекционно-зависимая астма (эндогенная — ИЗБА) и смешанная (сочетание вышеперечисленных состояний — СБА). Степень тяжести БА определялась в соответствии с Глобальной инициативой по профилактике и лечению бронхиальной астмы [1]. Распределение больных по формам и степени тяжести БА представлено в табл.1.

Контрольную группу составили 10 секционных наблюдений лиц без легочной патологии (7 мужчин, 3 женщины в возрасте 32–57 лет, средний возраст  $44,7 \pm 2,2$  года). В каждом случае брали 2–3 кусочка слизистой оболочки бронхов в тех же местах, что и

биоптаты при бронхофиброскопии (БФС), проводимой у больных БА.

БФС проводилась больным с их добровольного согласия, с соблюдением всех необходимых условий [8], натошак в утренние часы, в условиях бронхологического кабинета.

Бронхиобиоптаты при диффузном поражении бронхиального дерева получали из слизистой главных бронхов или из среднедолевого бронха, при локальных процессах в бронхах — из зоны наиболее выраженных изменений.

Для гистологического исследования фрагменты ткани бронха фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал обезжизивали в спиртах восходящей крепости, обезжировали и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

С помощью светового микроскопа проводилась качественная оценка патологических изменений в слизистой оболочке бронхов, к которым относились десквамация покровного эпителия, пролиферация резервных клеток, утолщение и извитость базальной мембраны, клеточная инфильтрация в эпителии и строме, очаговые лимфоидные скопления, а также отек и склеротические изменения.

Для морфометрической и количественной оценки изображения бронхиобиоптатов вносились в память IBM совместимого компьютера с помощью присоединенной к микроскопу цифровой видеокамеры. Полученные микрофотографии размером  $640 \times 480$  точек оценивались в графическом редакторе *Adobe PhotoShop 5.0*. Измерялась высота эпителиального пласта, толщина базальной мембраны. В покровном эпителии подсчитывалось соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток, а также количество межэпителиальных эозинофилов и лимфоцитов. Клеточный состав собственной пластинки слизистой оболочки оценивался путем количественного подсчета лимфоцитов, эозинофилов, фибробластов, гистиоцитов, макрофагов, плазмочитов, нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^2$ . Тучные клетки в биоптатах встречались достаточно редко, поэтому они выявлялись гистохимическим методом.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ *Statistica 5.0 for*

Таблица 1  
Характеристика больных (n=77) в зависимости от формы и степени тяжести БА

| Форма БА                     | Степень тяжести |         |         |
|------------------------------|-----------------|---------|---------|
|                              | легкая          | средняя | тяжелая |
| Атопическая (n=32)           | 22              | 10      | 0       |
| Инфекционно-зависимая (n=21) | 2               | 17      | 2       |
| Смешанная (n=24)             | 5               | 16      | 3       |



Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента. В случаях отсутствия нормального распределения использовался непараметрический метод Вилкоксона. Для определения взаимосвязи изучаемых показателей проводился корреляционный анализ Пирсона.

Гистологическая картина бронхобиоптатов позволила у всех больных выставить морфологический диагноз хронического бронхита. Морфологические формы хронического бронхита были представлены катаральным у 41 (53,2%) больного, катарально-склеротическим у 34 (44,2%) больных, склеротическим у 2 (2,6%) [2].

Десквамация эпителия при АБА наблюдалась в 34,4% случаев, при ИЗБА — в 38,1%, при СБА — в 37,5%. Отек стромы зарегистрирован при АБА у 31,3% больных, при ИЗБА — у 42,9%, при СБА — у 50%. Гиперплазия резервных клеток чаще встречалась при СБА, чем при АБА и ИЗБА (20,8, 15,6, 9,5% соответственно). Фиброзные изменения стромы наиболее часто обнаружены при ИЗБА — у 66,7% больных, в то время как при СБА и АБА у 50 и 31,3% соответственно. Только при ИЗБА выявлена плоскоклеточная метаплазия в 9,5% наблюдений.

Морфологическая картина бронхобиоптатов при разных формах БА в фазе обострения в сравнении с группой контроля представлена в табл.2. При каждой форме БА отмечено достоверное увеличение по

сравнению с группой контроля таких показателей, как высота эпителия, толщина базальной мембраны, число межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛФ), межэпителиальных эозинофилов (МЭЭФ), клеточной плотности инфильтрата, количества в 1 мм<sup>2</sup> стромы эозинофилов (ЭФ), фибробластов (ФБ), гистиоцитов (ГЦ), лимфоцитов (ЛФ) и плазмоцитов (ПЦ). При всех формах астмы найдено увеличение бокаловидных клеток и их соотношение с реснитчатыми было одинаковым — 1:2,2, в то время как в контрольной группе это соотношение составляло 1:4 (*p*<0,01). Лишь среднее содержание нейтрофилов при АБА не превышало этого показателя в контрольной группе, в то время как при ИЗБА и СБА этот показатель оказался достоверно выше, чем в группе контроля.

Наибольшие отличия в морфологической картине слизистой бронхов (см. рисунок) найдены между АБА и ИЗБА. При атопической форме обнаружены: достоверно большее количество МЭЛФ и МЭЭФ, более высокие клеточная плотность инфильтрата и содержание в нем ЭФ, ЛФ, ФБ и меньшее количество НФ, чем при ИЗБА. От СБА АБА отличалась только большим содержанием ЭФ и меньшим содержанием НФ в строме, а ИЗБА и СБА различались между собой лишь по количеству ЭФ в строме, которых в среднем оказалось больше при смешанной форме БА. Среднее количество ЭФ в 1 мм<sup>2</sup> стромы оказалось единственным показателем, по которому получена достоверная разница между всеми формами БА. Самое высокое их содержание в 1 мм<sup>2</sup> стро-

Таблица 2

**Морфометрические показатели бронхобиоптатов при разных формах БА в фазе обострения (*M*±*m*)**

| Показатель                                    | Контрольная группа (n=10) | АБА (n=32)     | ИЗБА (n=21)    | СБА (n=24)     |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Высота эпителия, мкм                          | 36,5±1,6                  | 43,0±1,8**     | 44,8±1,8***    | 44,6±1,7***    |
| Толщина базальной мембраны, мкм               | 1,9±0,1                   | 5,2±0,2***     | 5,1±0,2***     | 5,3±0,1***     |
| Соотношение бокаловидные : реснитчатые клетки | 1:4                       | 1:2,2**        | 1:2,3**        | 1:2,2**        |
| МЭЛФ, мм <sup>2</sup>                         | 106,2±3,3                 | 621,4±86,5*    | 396,3±49,5*    | 585,7±108,4*   |
| МЭЭФ, мм <sup>2</sup>                         | 0                         | 371,2±65,4*    | 186,3±46,9*    | 237,7±55,3*    |
| КПИ, мм <sup>2</sup>                          | 979,0±106,5               | 5234,7±314,7** | 3873,8±279,5** | 4738,7±421,7** |
| ЛФ, мм <sup>2</sup>                           | 310,8±68,1                | 1300,7±122,5** | 917,2±129,2*** | 1255,1±154,1** |
| ЭФ, мм <sup>2</sup>                           | 0                         | 211,0±35,6***  | 88,1±18,6***   | 124,0±20,9***  |
| ГЦ, мм <sup>2</sup>                           | 215,4±48,5                | 1255,3±107,3** | 1016,3±111,9** | 1228,5±134,8** |
| ФБ, мм <sup>2</sup>                           | 368,4±75,2                | 2430,5±222,3** | 1798,1±226,9** | 2073,8±280,6** |
| Макрофаги, мм <sup>2</sup>                    | 73,4±6,2                  | 17,4±4,2**     | 19,1±4,9*      | 28,0±11,5**    |
| НФ, мм <sup>2</sup>                           | 7,2±2,1                   | 10,6±0,7       | 24,1±6,4*      | 18,1±4,07*     |
| ПЦ, мм <sup>2</sup>                           | 3,8±0,5                   | 9,2±2,8*       | 10,9±2,5*      | 11,2±2,6*      |

Примечание. \* — *p*<0,05; \*\* — *p*<0,01; \*\*\* — *p*<0,001 — достоверные различия при сравнении контроля с разными формами БА.



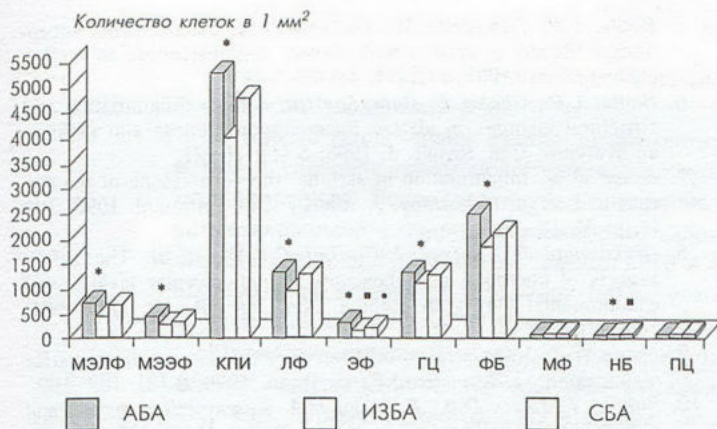


Рис. Клеточный состав биоптатов при разных формах БА. По оси абсцисс — клеточный состав.

\* — достоверные отличия при сравнении АБА и ИЗБА, • — достоверные отличия при сравнении АБА и СБА, ■ — достоверные отличия при сравнении ИЗБА и СБА.

мы найдено при АБА ( $211,0 \pm 35,6$ ), что было в среднем примерно в 3 раза больше, чем при ИЗБА ( $88,1 \pm 18,6$ ,  $p < 0,01$ ), и в 1,5 раза чем при СБА ( $124,0 \pm 20,9$ ,  $p < 0,05$ ).

Между всеми формами не было достоверных различий по высоте эпителиального слоя, толщине базальной мембраны, содержанию в клеточном инфильтрате стромы ГЦ, макрофагов, ПЦ.

Сравнение биоптатов в зависимости от степени тяжести астмы показало, что легкая степень АБА отличалась от средней только достоверно большим содержанием в клеточном инфильтрате стромы ГЦ ( $1377,8 \pm 133,8$  и  $973,0 \pm 147,5$  соответственно,  $p < 0,05$ ) и меньшим — макрофагов ( $14,0 \pm 3,3$  и  $25,0 \pm 5,6$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Эта разница, вероятно, обусловлена тем, что некоторые больные со средней степенью тяжести БА до исследования периодически получали курсы базисной противовоспалительной терапии. По другим показателям значимых отличий не обнаружено.

При АБА выявлены положительные корреляционные связи между МЭЭФ и ЭФ стромы ( $r = 0,594$ ,  $p < 0,01$ ), между ЛФ и ГЦ ( $r = 0,618$ ,  $p < 0,001$ ), ЭФ ( $r = 0,544$ ,  $p < 0,05$ ), ФБ ( $r = 0,468$ ,  $p < 0,05$ ), а также между количеством ГЦ и ПЦ ( $r = 0,443$ ,  $p < 0,05$ ), между толщиной базальной мембраны и количеством в собственной пластинке бронхов ЭФ ( $r = 0,806$ ,  $p < 0,05$ ) и ФБ ( $r = 0,709$ ,  $p < 0,05$ ).

В качестве обязательного признака БА уже давно обсуждается утолщение базальной мембраны, но механизмы ее утолщения до конца не выяснены. Ряд авторов считают, что это связано с отложением в ней иммунных комплексов [11]. В других исследованиях показано, что толщина базальной мембраны связана с субэпителиальными коллагеновыми депозитами и пролиферацией миофибробластов [6,13]. При помощи иммуногистохимии обнаружено, что в составе депозитов содержится коллаген типов III и V и фибронектин, которые вырабатываются фибробластами под влиянием трансформирующего фактора

роста из эозинофилов — TGF $\alpha$  [11,13]. В настоящее время этот механизм считается наиболее вероятным. Найденная нами, а также другими авторами [15] корреляционная связь между толщиной базальной мембраны бронхов и увеличенным количеством фибробластов и эозинофилов в подслизистом слое подтверждает это.

Отрицательная корреляционная связь выявлена между количеством ЭФ стромы и тучными клетками ( $r = -0,707$ ,  $p < 0,05$ ), что может характеризовать роль тучных клеток в аллергическом воспалении. Уменьшение последних связано с их дегрануляцией, обеспечивающей приток ЭФ в зону воспаления [11]. Кроме этого, негативные корреляции обнаружены между количеством МЭЭФ и ПЦ ( $r = -0,417$ ,  $p < 0,05$ ), а также ФБ и ПЦ ( $r = -0,414$ ,  $p < 0,05$ ), ФБ и МФ ( $r = -0,392$ ,  $p < 0,05$ ).

При ИЗБА обнаружена сильная прямая корреляционная связь между количеством ЛФ и НФ ( $r = 0,888$ ,  $p < 0,001$ ), ЭФ ( $r = 0,785$ ,  $p < 0,001$ ). Количество ЭФ положительно коррелировало с ГЦ ( $r = 0,610$ ,  $p < 0,05$ ) и с НФ ( $r = 0,630$ ,  $p < 0,05$ ), количество ГЦ — с макрофагами ( $r = 0,781$ ,  $p < 0,05$ ) и НФ ( $r = 0,559$ ,  $p < 0,05$ ), а количество МЭЭФ с ЛФ ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,01$ ).

При СБА обнаружены прямые корреляционные связи между МЭЭФ и ЭФ стромы ( $r = 0,751$ ,  $p < 0,01$ ), ЛФ и ГЦ ( $r = 0,730$ ,  $p < 0,01$ ), ЛФ и НФ ( $r = 0,594$ ,  $p < 0,05$ ), ЛФ и ЭФ ( $r = 0,455$ ,  $p < 0,05$ ), а также между числом НФ и ГЦ ( $r = 0,681$ ,  $p < 0,01$ ), НФ и ЭФ ( $r = 0,578$ ,  $p < 0,05$ ). При ИЗБА и СБА отрицательных корреляционных связей между клетками не обнаружено.

При АБА легкой степени выявлены положительные корреляционные связи между количеством МЭЛФ и ФБ стромы ( $r = 0,476$ ,  $p < 0,05$ ), ЛФ стромы с ГЦ ( $r = 0,702$ ,  $p < 0,001$ ), с ФБ ( $r = 0,545$ ,  $p < 0,01$ ), а ГЦ с ПЦ ( $r = 0,497$ ,  $p < 0,05$ ). Отрицательная зависимость обнаружена между высотой эпителия и соотношением бокаловидных и реснитчатых клеток ( $r = -0,788$ ,  $p < 0,001$ ).

При АБА средней степени выявлены положительные связи между количеством МЭЛФ и ГЦ ( $r = 0,722$ ,  $p < 0,05$ ), а также между ЭФ и НФ ( $r = 0,970$ ,  $p < 0,001$ ). Обратная зависимость зарегистрирована между макрофагами и ФБ ( $r = -0,843$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, общими для всех форм БА были достоверные положительные корреляции между ЛФ и ЭФ стромы. При АБА и СБА общими были прямые корреляции между МЭЭФ и ЭФ стромы, ЛФ и ГЦ, а при ИЗБА и СБА — между НФ и ЛФ, ЭФ и ГЦ, что характеризует кооперативные взаимоотношения этих клеток в процессах воспаления при БА.

## Выводы

1. Морфологическая картина слизистой бронхов при всех формах бронхиальной астмы в стадии обострения характеризуется наличием десквамации эпителия, гиперсекреции бокаловидных клеток, утол-



щенной и извитой базальной мембраны, отека и фиброза стромы, повышенного количества клеток воспаления.

2. Наибольшие различия в морфологической картине найдены между инфекционно-зависимой и атопической формой астмы, которая отличалась от первой большим числом межэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов, фибробластов, лимфоцитов и меньшим количеством нейтрофилов, а от смешанной — только меньшим содержанием нейтрофилов в строме. Инфекционно-зависимая астма отличалась от смешанной большим числом нейтрофилов в строме. Между собой все формы отличались содержанием эозинофилов, при атопической астме в 1 мм<sup>2</sup> стромы их было в 1,5 раза больше, чем при смешанной, и в 3 раза больше, чем при инфекционно-зависимой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; прил.: 1–165.
2. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз хронических воспалительных процессов в легких. Аpx. пат. 1990; 2: 30–35.
3. Barnes P.J. Evaluating asthma and its treatment: clinical markers and indicators of efficacy. Eur. Respir. Rev. 1996; 6 (32): 31–37.
4. Bone R.C. Bronchial asthma: diagnostic and treatment issues. Hosp. Pract. 1993; 30 [28 (9A)]: 45–52.
5. Boulet L.P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. Chest 1997; 112 (1): 45–52.
6. Boulet L.P., Chakir J., Dubq J. et al. Airway inflammation and structural changes in airway hyper-responsiveness and asthma: an overview. Can. Respir. J. 1998; 5 (1): 16–21.
7. Busse W.W. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102 (4, pt 2): 17–22.
8. Djukanovic R., Wilson J.W., Lai C.K.W. et al. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 772–777.
9. Dolen W.K. Asthma as an inflammatory disease: implications for management. J. Am. Board Fam. Pract. 1996; 9 (3): 182–190.
10. Fahy J.V., Corry D.B., Boushey H.A. Airway inflammation and remodeling in asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 15–20.
11. Jeffery P.K. Ultrastructure and immunohistology of asthma. Eur. Respir. Rev. 1993; 3 (14): 457–462.
12. Laitinen A., Laitinen L.A. Pathology of asthma. Allergy Proc. 1994; 15 (6): 323–328.
13. Magnan A., Retornaz F., Tsicopoulos A. et al. Altered compartmentalization of transforming growth factor-beta in asthmatic airways. Clin. Exp. Allergy 1997; 27 (4): 389–395.
14. Ohashi Y., Motojima S., Fukuda T., Makino S. Airway hyper-sensitiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145 (6): 1469–1476.
15. Vignola A.M., Chanez P., Chiappara G. et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (2, pt 1): 591–599.

Поступила 04.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–07

Л.С.Федосеева, В.И.Кунаев, Н.В.Буцык, Н.Ю.Сенкевич

## КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

ММУ городская поликлиника №15, городской "астма-центр", Самара;  
НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

### DISPENSARY CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA

L.S.Fedoseeva, V.I.Kupayev, N.V.Butsyk, N.Yu.Senkevich

#### Summary

Outpatient care for bronchial asthma patients is one of the primary problems of the Russian healthcare.

The article shows an analysis of 4-year work for outpatient management of asthma patients based on a pharmaco-economic modelling method. A gradual implication of GINA principles allowed to improve the asthma detection in 4 times, to reduce a number of admitting to a hospital and of emergency care calls in 5.8 and 4.8 times accordingly. Treatment expenses for one asthma patient in the polyclinic №15 considering hospitalizations and privilege medication cost was 43% less than totally at Samara city.

An analysis of quality of life using the SF-36 questionnaire demonstrated the asthma patients observed in the polyclinic №15 to have a higher quality of life compared with other asthma patients at Samara especially on the criteria of their social activity and mental status.



Организация амбулаторной помощи больным бронхиальной астмой — одна из приоритетных задач Российского здравоохранения.

В работе представлен анализ четырехлетней работы по амбулаторному ведению бронхиальной астмы в условиях пульмонологического кабинета, основанному на методе фармакоэкономического моделирования. Последовательное внедрение принципов формулярной системы по бронхиальной астме позволило улучшить выявляемость заболевания в 4 раза, уменьшить число случаев госпитализации и вызовов неотложной помощи в 5,8 и 4,8 раза соответственно. Расходы на одного больного с бронхиальной астмой в поликлинике №15 с учетом госпитализации и затрат на приобретение льготных медикаментов были на 43% меньше, чем по Самаре.

Проведенный анализ качества жизни (КЖ) по опроснику SF-36 показал, что больные бронхиальной астмой, находящиеся под наблюдением в поликлинике №15, обладают в целом более высоким уровнем КЖ, чем пациенты других ЛПУ Самары, особенно по критериям, связанным с их социальной активностью и ментальной сферой.

Организация амбулаторной помощи больным бронхиальной астмой (БА) — одна из приоритетных задач Российского здравоохранения.

Главной целью помощи должно стать достижение контроля над симптомами заболевания при оптимизации фармакоэкономических показателей. Безусловно, контроль над симптомами БА у больного напрямую зависит от своевременной диагностики, правильного определения степени тяжести заболевания, адекватного базисного противовоспалительного лечения и готовности пациента следовать предписанию врача [2].

В настоящее время уровень диагностики астмы в России ниже, чем во всем мире. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 2 до 8% населения разных стран мира страдают БА [3]. При этом в структуре форм БА по степени тяжести преобладает легкая форма заболевания. Так, в Великобритании, Франции распространенность БА составила 2,1–4,5%, Италии — 3%, Финляндии — 5–6%, Австралии — 7,5% [5,6]. В то же время в Самаре диагностированная астма составила в 1996 г. 0,37%, тогда как, по данным НИИ пульмонологии МЗ РФ, распространенность заболевания в регионах России должна быть такой, как в большинстве стран Европы, — 2–5% взрослого населения [2].

По данным медицинской статистики городской поликлиники (ГП) № 15, на диспансерном учете в 1995 г. находились 194 человека, что соответствовало 0,5% населения. При распределении по степени тяжести наибольший удельный вес имела тяжелая форма БА — 51%, тогда как средняя степень тяжести составляла 47%, легкая — всего 2%. Эти данные не соответствовали истинной распространенности БА, так как многие больные с легкими формами не обращались за медицинской помощью либо врачи устанавливали им другие диагнозы.

Открытие пульмонологического кабинета в 1996 г., внедрение современных подходов в диагностику и наблюдение за больными с бронхолегочной патологией увеличило число выявленных больных БА до 802 человек по результатам 1999 г., что соот-

ветствует распространенности в 1,48%. При этом кардинальным образом изменилась структура распределения форм заболевания по степени тяжести. Больные с легкой формой БА составили 46%, средней степени тяжести — 42%, тяжелой — 12%. Данная картина больше соответствует истинной (табл.1).

Грамотное использование современных методов наблюдения и лечения больных с БА, где приоритетное внимание уделяется ранней диагностике, адекватной базисной терапии, отказу от порочной практики "скрытых расходов", претворение образовательных программ доказало экономическую эффективность принципов, положенных в основу формулярной системы БА и приказа № 300 МЗ РФ, появившихся в 1998–1999 гг.

Важным направлением в работе пульмонологического кабинета является ранняя и своевременная диагностика БА. Для этого необходимо тесное взаимодействие с врачами общей практики и другими структурными подразделениями ЛПУ. С этой же целью в поликлинике проводится обязательный осмотр пульмонологом подростков, встающих на учет, с выявлением групп риска и оценкой исходных показателей ФВД. Консультация пульмонолога больных с впервые установленным диагнозом хронического бронхита позволяет квалифицированно провести дифференциальную диагностику с астмой при помощи мониторингирования обструкции индивидуальными

Таблица 1  
Структура распределения (в %) больных с БА по степени тяжести в ГП № 15

| Степень тяжести БА | 1996 г. | 1997 г. | 1998 г. | 1999 г. |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| Число больных БА   | 196     | 372     | 561     | 802     |
| Легкая форма       | 2       | 24      | 43,6    | 46      |
| Среднетяжелая      | 47      | 47      | 36,0    | 42      |
| Тяжелая форма      | 51      | 29      | 20,4    | 12      |



Таблица 2

## Математическая модель эффективности лечения больных БА (в %) в ГП № 15

| Показатель                       | 1996 г. | 1997 г. | 1998 г. | 1999 г. | 2000 г. |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Контроль симптомов               | 12      | 24      | 43      | 64      | 82      |
| Госпитализация                   | 24      | 23      | 17      | 11      | 5       |
| Нормальная жизнедеятельность     | 0       | 8       | 28      | 54      | 80      |
| Предотвращение обострения        | 6       | 15      | 34      | 60      | 84      |
| Предотвращение побочных эффектов | 13      | 34      | 60      | 82      | 95      |

пикфлоуметрами, определением степени рефрактерности РЕГ на фоне тестов с бронхолитиками. При выявлении признаков атопии совместная работа с аллергологом-иммунологом в поликлинике делает выполнимой задачу выявления и элиминации аллергенов. Наличие в поликлинике женской консультации и пульмонологического кабинета создает оптимальные условия для планирования и ведения беременности у женщин, страдающих БА.

Внедрение в работу пульмонологического кабинета метода фармакоэкономического моделирования БА, разработанного Региональным центром респираторной медицины под руководством проф. *Б.Л.Медникова*, позволило не только спрогнозировать расходы по лечению больных, но и очертить круг ожидаемой заболеваемости. Динамика показателей напрямую зависит от осуществления образовательных программ БА, проводимых среди врачей и больных, и доступности лечения (табл.2).

Наш опыт работы подтверждает прогнозы математической модели. Контроль над симптомами БА достигнут у 83% больных. Это привело к уменьшению

Таблица 3

## Затраты на госпитализацию и неотложную помощь в ГП № 15

| Показатель                                               | 1996 г.       | 1997 г.      | 1998 г.     | 1999 г.      |
|----------------------------------------------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| Число больных с БА                                       | 196           | 372          | 561         | 802          |
| Уровень госпитализации ( <i>n</i> )                      | 2,33<br>(139) | 1,09<br>(64) | 0,7<br>(41) | 0,41<br>(24) |
| Количество вызовов скорой помощи                         | 820           | 530          | 320         | 170          |
| Затраты на госпитализацию и неотложную помощь, тыс. руб. | 394,0         | 201,7        | 126,6       | 71,8         |

Примечание. Все расчеты приведены в рублях с использованием прейскуранта цен 1999 г.

госпитализации и своевременному оказанию экстренной помощи в несколько раз. Так, по результатам 1996 г. было госпитализировано 139 больных (уровень госпитализации 2,33), в 1997 г. — 64 госпитализации (уровень 1,09), а в 1999 г. уровень госпитализации равнялся 0,41 (24 случая), это при том, что число наблюдаемых больных с астмой выросло по сравнению с 1996 г. с 196 до 802 человек. Затраты на госпитализацию и неотложную помощь в 1999 г. по сравнению с 1996 г. сократились с 394,0 тыс. до 71,8 тыс. руб. (табл.3).

Совершенствование амбулаторной программы привело к уменьшению затрат на госпитализацию и неотложную помощь во всех группах больных, наблюдающихся в поликлинике как с легкой, так и с тяжелой астмой (табл.4 и 5).

Проводя сравнительный анализ аналогичных показателей в других ЛПУ Самары, можно констатировать значительные отличия по динамике показателей оказания помощи больным БА. Процент выявляемости БА, уровень госпитализации и оказания неотложной помощи за последние три года в ЛПУ Самары

Таблица 4

## Затраты на госпитализацию больных БА по степени тяжести за 1996–1999 гг.

| Степень тяжести | 1996 г.    |                | 1997 г.   |                | 1998 г.   |               | 1999 г.   |               |
|-----------------|------------|----------------|-----------|----------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|                 | <i>n</i>   | стоимость      | <i>n</i>  | стоимость      | <i>n</i>  | стоимость     | <i>n</i>  | стоимость     |
| Легкая          | 37         | 75 850         | 18        | 36 900         | 8         | 16 400        | 1         | 2 050         |
| Средняя         | 41         | 84 050         | 19        | 38 950         | 12        | 24 600        | 8         | 16 400        |
| Тяжелая         | 61         | 125 050        | 27        | 55 350         | 21        | 43 050        | 15        | 30 750        |
| <b>Всего...</b> | <b>139</b> | <b>284 950</b> | <b>64</b> | <b>131 200</b> | <b>41</b> | <b>84 050</b> | <b>24</b> | <b>49 200</b> |

Примечание. Здесь и в табл.5 *n* — число больных, все расчеты проведены в рублях с использованием прейскуранта цен 1999 г.



Таблица 5

## Финансовые затраты на вызовы скорой помощи больными БА за период 1996–1999 гг.

| Степень тяжести | 1996 г.    |                | 1997 г.    |               | 1998 г.    |               | 1999 г.    |               |
|-----------------|------------|----------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
|                 | <i>n</i>   | стоимость      | <i>n</i>   | стоимость     | <i>n</i>   | стоимость     | <i>n</i>   | стоимость     |
| Легкая          | 57         | 7581           | 26         | 3458          | 3          | 399           | 0          |               |
| Средняя         | 213        | 28 329         | 133        | 17 689        | 45         | 5985          | 31         | 4123          |
| Тяжелая         | 550        | 73 150         | 371        | 49 343        | 272        | 36 176        | 139        | 18 487        |
| <b>Всего...</b> | <b>820</b> | <b>109 060</b> | <b>530</b> | <b>70 490</b> | <b>320</b> | <b>42 560</b> | <b>170</b> | <b>22 160</b> |

Примечание. Стоимость 1 госпитализации больного БА 2050 руб., стоимость 1 вызова скорой помощи 133 руб.

не изменился. Динамика аналогичных показателей в ГП № 15 имеет позитивные тенденции.

Оптимизация организации помощи больным БА привела к повышению экономической эффективности деятельности поликлиники. Так, например, в 1999 г. затраты на одного больного БА в Самаре составляли 2435,1 руб., а в ГП № 15 — 1354,8 руб. На льготное медицинское обеспечение в Самаре выделялось 1568,9 руб. на одного больного БА, в ГП № 15 — 1265,3 руб., на госпитализацию по Самаре было затрачено 676 руб., в ГП № 15 — 61,3 руб., стоимость оказания неотложной помощи — 189,8 руб. по Самаре и 28,2 руб. в ГП № 15.

Сокращение расходов на госпитализацию и неотложную помощь позволяет расширить спектр медикаментозного лечения астмы, бесплатного для больного.

Оптимизация противовоспалительной терапии за счет длительного использования ингаляционных пре-

паратов является главным залогом успеха в достижении контроля над симптомами БА [1,7]: Наш опыт работы с 1996 г. по стандартам, разработанным *Global Initiative for Asthma* [4], доказал правильность выбранного пути. Более 60% средств выделяется на препараты базисного лечения. Анализ применяемой противовоспалительной терапии астмы за 1999 г. показал, что из 802 больных астмой ингаляционные глюкокортикостероиды принимают 427 человек, что соответствует 53,24%. Среди них доля бекламетазона составила 60,4%, будесонида — 26,7%, флунизонида — 9,4%, флутиказона — 3,5%. Системные глюкокортикостероиды принимает 5,9% больных, наблюдающихся в поликлинике с тяжелой астмой. Контроль симптомов легкой персистирующей БА с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов проводится у 23% больных. Широкое использование препаратов из группы ингибиторов лей-

Таблица 6

## Результаты сравнительной оценки качества жизни больных БА Самары в зависимости от врачебной тактики

| Критерий SF-36 | Группа 1            | Группа 2                         | Группа 3                       | $P_1$ | $P_2$ | $P_3$ |
|----------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-------|
|                | контроль ( $n=52$ ) | больные БА других ЛПУ ( $n=50$ ) | больные БА (ГП №15) ( $n=99$ ) |       |       |       |
| ФА             | 90,50±1,51          | 54,60±3,27                       | 67,40±3,14                     | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| РФ             | 86,00±3,51          | 44,00±5,37                       | 58,50±4,82                     | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Б              | 79,96±3,69          | 47,78±4,15                       | 67,70±4,15                     | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ОЗ             | 70,24±2,36          | 39,36±2,39                       | 66,60±3,06                     | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ЖС             | 64,70±2,66          | 36,50±2,37                       | 61,30±2,37                     | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| СА             | 82,25±2,83          | 39,00±3,53                       | 57,75±3,51                     | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| РЭ             | 69,33±4,93          | 29,33±3,99                       | 56,66±4,39                     | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ПЗ             | 64,48±2,41          | 35,10±2,89                       | 57,52±3,17                     | <0,05 | >0,05 | >0,05 |
| СС             | 58,00±2,62          | 30,50±3,52                       | 60,50±3,50                     | >0,05 | <0,05 | >0,05 |

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий между группой 2 и контролем,  $p_2$  — достоверность различий между группой 2 и 3,  $p_3$  — достоверность различий между группой 3 и контролем.



котриеновых рецепторов сдерживается их высокой стоимостью.

Эффективный контроль над симптомами астмы невозможен без претворения в жизнь образовательных программ среди пациентов и врачей. Функционирование "астма-школы", индивидуальная работа с больными на приеме, проведение семинаров для врачей общей практики по избранным вопросам пульмонологии являются важными составляющими в обеспечении союза лечащего врача и пациента.

Повышение качества жизни пациентов, страдающих БА, является основным критерием оценки работы на участке врача, доказывающим правильность выбранной врачебной тактики.

Проведенный совместно с НИИ пульмонологии Минздрава РФ анализ качества жизни (КЖ) по критериям опросника SF-36 показал, что больные БА, находящиеся под наблюдением в ГП №15, обладают в целом более высоким уровнем КЖ, чем пациенты других ЛПУ Самары. Выявлена достоверная разница ( $p < 0,05$ ) по следующим критериям: физическая активность (ФА), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС) (табл.6).

Установлено, что уровень КЖ больных БА, находящихся по наблюдением в ГП № 15, достоверно не отличается ( $p > 0,05$ ) от такого у практически здоровых лиц по следующим критериям опросника SF-36: боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность

(ЖС), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ), сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС).

Наши исследования свидетельствуют, что лечебная тактика по ведению больных БА, применяемая в ГП №15, способствует повышению КЖ пациентов, в первую очередь по критериям, связанным с их социальной активностью и ментальной сферой, и превосходит по своей эффективности подходы других лечебных учреждений города.

Таким образом, тяжесть БА может быть снижена, а социальное и экономическое бремя уменьшено в результате использования методов фармакоэкономического анализа, современных принципов диагностики и лечения заболевания в амбулаторных условиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черняк А.В., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Эффективность бекламетозона дипропионата при длительном применении у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1998; 3: 77–80.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; Т. 1.
3. Burney P. Why studies the epidemiology of asthma? Thorax 1988; 43: 425–428.
4. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma. Management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. 1993. Bethesda; 1995.
5. Gregg J. Epidemiological researches in asthma: the need for broad perspective. Clin. Allergy 1986; 16: 17–23.
6. Jackson R., Sears M.R., Beaglehole R., Rea H.H. International trends in asthma. Chest 1988; 94: 914–919.
7. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: S82–S88.

Поступила 01.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085–07

Ф.М.Ханова<sup>1</sup>, Н.И.Ильина<sup>1</sup>, Н.Ю.Сенкевич<sup>2</sup>, О.С.Кобякова<sup>3</sup>, Т.Г.Сметаненко<sup>3</sup>

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ,

<sup>2</sup> НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва,

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRITTLE ASTHMA: INFLUENCE OF COMBINED THERAPY

F.M.Khanova, N.I.Ilyina, N.Yu.Senkevich, O.S.Kobyakova, T.G.Smetanenko

#### Summary

The aim of this study was to evaluate influence of combined therapy with Seretid-Multidisk on quality of life (QoL) in patients with brittle and moderate asthma (BA).

The study involved 33 patients: 21 patients had moderate BA (the 1<sup>st</sup> group) and 12 ones had brittle BA (the 2<sup>nd</sup> group) who received 1500 mcg of beclomethazone dipropionate daily or another inhaled steroid in the equal dose 2.5 months at least and kept the daily bronchial lability more than 40% for at least 50% of the latter 75-day period. The basic therapy included Seretid-Multidisk 50/250: 1 inhaled dose twice a day in the 1<sup>st</sup> group and 2 inhaled doses twice a day in the 2<sup>nd</sup> group.



The combined therapy with Seretid-Multidisk abolished a difference between QoL in moderate and brittle asthmatic patients. Seretid-Multidisk effected to the psycho-emotional and social fields in the brittle BA patients more than to those in the moderate BA patients. The combined therapy improved the QoL in BA patients in 3 days on the treatment keeping the effect up to 3 months.

#### Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комбинированной терапии серетидом мультидиском на качество жизни (КЖ) больных нестабильной и среднетяжелой бронхиальной астмой (БА).

В исследовании приняли участие 33 пациента: 21 человек (1-я группа) — больные среднетяжелой БА, 12 человек (2-я группа) — больные с нестабильной БА, которые не менее 2,5 мес получали терапию беклометазоном дипропионатом в дозе 1500 мкг/сут или любым другим ИГКС в эквивалентной дозе и при этом сохраняли среднесуточную лабильность бронхов более 40% на протяжении не менее 50% времени за последние 75 дней. В качестве базисной терапии использовали серетид мультидиск 50/250: в 1-й группе по 1 ингаляции 2 раза в день, во 2-й — по 2 ингаляции 2 раза в день.

На фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском разница между КЖ больных нестабильной и среднетяжелой БА нивелируется. При нестабильной БА влияние серетида мультидиска на психоэмоциональную и социальную сферы больного более выражено, чем при среднетяжелом заболевании. Комбинированная терапия приводит к достоверному повышению КЖ больных БА уже на 3-й день лечения с сохранением положительной динамики в течение последующих 3 мес.

В последнее время во многих работах, рассчитанных на широкую медицинскую аудиторию, обсуждается проблема терапевтической резистентности тяжелой бронхиальной астмы (БА) [1,2,12]. Во многом такая ситуация связана с непониманием клинической гетерогенности и отсутствием подходов к лечению больных с учетом разнообразия тяжелых форм болезни.

Особый интерес вызывает фенотип нестабильная (*brittle*) БА. Это происходит по ряду причин: 1) больные с нестабильной астмой составляют основную группу риска по неблагоприятному исходу; 2) этой формой БА страдают в основном люди трудоспособного возраста; 3) заболевание имеет нестабильное течение (внезапные обострения), несмотря на подобранную адекватную базисную терапию [2,14,16]. В России с 2000 г. ведется активная научно-исследовательская работа по изучению механизмов развития указанного варианта течения БА и по разработке методов ее лечения. Результаты этой работы регулярно освещаются в отечественной и зарубежной литературе и обсуждаются на научных конференциях [1,3,4,12].

Изучение качества жизни (КЖ) больных составляет одно из приоритетных направлений современной медицины, являясь неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики заболевания [6,9,13,15,17]. КЖ — показатель, интегрирующий большое число физических, психологических, эмоциональных и социальных характеристик больного, отражающий способность адаптироваться к проявлениям болезни. КЖ — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [10]. В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, показатель КЖ используется в первую очередь как надежный индикатор и важный критерий успешного лечения [5,7].

В России большинство пациентов с нестабильной астмой в качестве базисной терапии используют системные кортикостероиды. С учетом того, что нестабильная астма по своей клинической характеристике может быть не только тяжелой, но и среднетяжелой и легкой, такой подход нельзя считать оправданным, поскольку в клинических проявлениях этого варианта большую роль наряду с воспалением играет бронхиальная гиперреактивность, современная базисная терапия нестабильной астмы основана на сочетании высокоэффективного ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия [4]. Первым препаратом комбинированного действия, сочетающим флутиказона пропионат (ФП) и сальметерола ксинафоат в одном ингаляторе, является серетид мультидиск (*"GlaxoSmithKline"*).

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комбинированной терапии серетидом мультидиском на КЖ больных с нестабильной и среднетяжелой БА.

#### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 33 пациента, из двух центров (Москва и Томск), которые составили две основные группы. 1-я группа ( $n=21$ ) — больные БА средней степени тяжести, 2-я группа ( $n=12$ ) — больные нестабильной астмой.

Для определения специфического влияния нестабильной астмы на КЖ в исследование были включены пациенты со среднетяжелым течением БА (группа сравнения) как эталон чувствительности влияния данной нозологии вообще на КЖ больных. Результаты исследований *Н.Ю.Сенкевича* показали, что изменения уровня КЖ больных БА средней степени тяжести достоверно не отличаются от данных по общей группе больных БА и выводы, построенные на



данной группе респондентов, распространяются на всю популяцию больных БА [10].

Во 2-ю группу включались больные БА, длительно (не менее 2,5 мес) получавшие терапию беклометазоном дипропионатом в дозировке 1500 мкг/сут (или любым другим ИГКС в эквивалентной дозе), на фоне которой у них сохранялась среднесуточная лабильность бронхов >40% на протяжении не менее 50% времени за последние 75 дней.

Диагноз БА средней степени тяжести определялся в соответствии с рекомендациями совместного доклада ВОЗ и Национального института сердца, легкие, кровь "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [11] и руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [8].

Характеристика социального статуса пациентов проводилась с учетом пола, возраста, уровня образования, профессиональной занятости, характера трудовой деятельности (табл.1).

В качестве базисной терапии применяли комбинированный препарат "Серетид мультидиск" 50/250: в 1-й группе по 1 ингаляции 2 раза в день, во 2-й группе по 2 ингаляции 2 раза в день. Симптоматическая терапия  $\beta_2$ -агонистами короткого действия применялась в режиме "по требованию".

Для оценки КЖ пользовались русифицированной версией общего опросника SF-36 и специализированного опросника AQLQ, прошедшие полный цикл культурной адаптации. Опрос проводился методом самозаполнения анкет. Расшифровка первичных дан-

ных осуществлялась согласно предусмотренной опросниками методике.

Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые отражают 9 концепций (шкал) здоровья: физическую активность, социальную активность, роль эмоциональных и физических проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье, жизнеспособность, боль, общую оценку здоровья и его изменения в течение последнего года.

Опросник AQLQ содержит 32 вопроса, сгруппированных в 5 блоков, затрагивающих области жизни, наиболее значимые для взрослых больных астмой: выраженность симптомов болезни, ограничения активности, эмоциональное состояние, защищенность от влияния окружающей среды, общий показатель КЖ.

Для AQLQ было предусмотрено 5 визитов: исходно, через 3 дня, через 1 нед, через 2 нед, через 1 мес, для SF-36 — 3 визита: исходно, через 1 мес после назначения серетид мультидиска, через 3 мес; в эти же сроки исследовали клинические данные (количество дневных и ночных симптомов, потребность в симптоматической бронхолитической терапии, количество бессимптомных дней), показатели функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, кривая поток-объем, максимальная вентиляция бронхов, суточная пикфлоуметрия).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью компьютерной программы Stat-Graphics Plus v.3.0. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартное отклонение.

Таблица 1

#### Характеристика больных БА и нестабильной БА

| Характеристика                 | Группа                             |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                | 1-я (БА) n=21                      | 2-я (нестабильная БА) n=12         |
| Пол                            | м — 9 (43,9)<br>ж — 12 (57,1)      | м — 3 (15)<br>ж — 9 (75)           |
| Возраст, годы                  | 42,7±1,6                           | 37,5±1,5                           |
| Образование                    | ср — 14 (66,7)<br>вш — 7 (33,3)    | ср — 9 (75)<br>вш — 3 (15)         |
| Занятость                      | раб — 19 (90,5)<br>н/раб — 2 (9,5) | раб — 7 (58,3)<br>н/раб — 5 (41,7) |
| Характер работы                | ум — 16 (84,2)<br>физ — 3 (15,8)   | ум — 5 (71,4)<br>физ — 2 (28,6)    |
| Длительность заболевания, годы | 10,0±2,8                           | 16,9±1,1                           |
| %ОФВ <sub>1</sub>              | 76,0±2,3                           | 66,7±1,4                           |
| %ПСВ                           | 73,7±1,5                           | 65,9±1,3                           |
| ΔПСВ, %                        | 19,0±1,9                           | 39,7±2,1                           |

Примечание. м, ж — мужчины, женщины; ср, вш — среднее, высшее; раб, н/раб — работают, не работают; ум, физ — умственная, физическая; в скобках — процент.

#### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что уровень КЖ больных нестабильной астмой ниже такового в общей популяции больных БА, что позволяет рассматривать данный фенотип как самостоятельную форму заболевания по психосоциальным последствиям

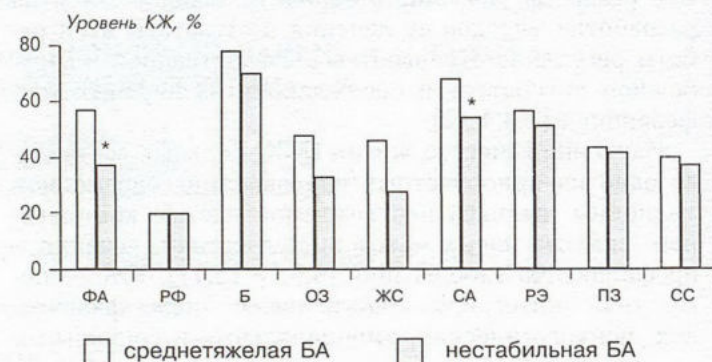


Рис.1. Влияние БА на КЖ больных (исходный уровень) по опроснику SF-36.

Здесь и на рис.2: 3: ФА — физическая активность; РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б — субъективное ощущение боли; ОЗ — общее восприятие здоровья; ЖС — жизнеспособность; СА — социальная активность; РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ — психическое здоровье; СС — сравнения самочувствия с предыдущим годом. \* — достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ).



Таблица 2

## Влияние комбинированной терапии серетидом мультидиском на КЖ больных БА по опроснику AQLQ

| Критерии | 1-я группа (БА) |             |             |             |             | 2-я группа (нестабильная БА) |             |             |             |             |
|----------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|          | исходно         | через 3 дня | через 1 нед | через 2 нед | через 1 мес | исходно                      | через 3 дня | через 1 нед | через 2 нед | через 1 мес |
| A        | 3,7±0,7         | 3,9±0,9     | 4,5±1,0*    | 4,9±0,9*    | 5,0±1,0*    | 3,6±1,4                      | 3,5±1,3     | 4,2±1,1*    | 4,7±1,0*    | 4,9±0,9     |
| C        | 4,0±0,9         | 4,2±1,3     | 5,0±1,2*    | 5,4±1,0*    | 5,4±0,9*    | 3,5±1,4**                    | 3,5±1,3**   | 4,2±0,8*,** | 4,8±0,9*,** | 5,2±0,8     |
| Э        | 4,1±1,2         | 4,4±1,1*    | 5,0±1,1*    | 5,4±1,2*    | 5,6±1,0*    | 3,2±1,5**                    | 3,6±1,4*,** | 4,2±1,2*,** | 4,8±0,8*    | 5,0±0,7**   |
| OC       | 4,4±1,3         | 4,8±1,4*    | 5,0±1,1     | 5,6±0,8*    | 5,5±1,0     | 3,8±1,6**                    | 3,9±1,5**   | 4,3±1,3*,** | 4,7±1,2*    | 5,1±1,2*    |
| ОКЖ      | 4,1±0,8         | 4,2±1,1     | 4,8±1,0*    | 5,1±0,9     | 5,3±0,9     | 3,5±1,3**                    | 3,6±1,2**   | 4,3±0,9*,** | 4,8±0,9*    | 5,1±0,8     |

Примечание. Критерии КЖ по опроснику AQLQ: А — ограничение активности; С — выраженность симптомов; Э — эмоциональное состояние; ОС — влияние окружающей среды; ОКЖ — общий показатель КЖ. \* — достоверность внутригрупповых различий по сравнению с предыдущим визитом ( $p<0,05$ ); \*\* — достоверность межгрупповых различий по аналогичным визитам в группах ( $p<0,05$ ).

(рис.1). Так, у больных с нестабильной астмой обнаружен достоверно ( $p<0,05$ ) более низкий уровень физической (ФА) и социальной активности (СА) по сравнению со среднетяжелым течением заболевания. Причем снижение СА рассматривается рядом исследователей как ключевой фактор, оказывающий депрессивное влияние на общее КЖ больного гораздо в большей степени, чем ограничение ФА и иных показателей функционального статуса индивидуума [9, 17]. Несмотря на то что по другим критериям КЖ по опроснику SF-36 выявленные различия между группами были недостоверными ( $p>0,05$ ), общая негативная тенденция позволяет предположить, что при большей выборке респондентов могут быть получены доказательства особого влияния нестабильной астмы на все составляющие КЖ больных. Тем более, что исследование, проведенное с использованием специализированного опросника AQLQ выявило достоверную межгрупповую разницу ( $p<0,05$ ) по исходному показателю общего КЖ (табл.2).

Учитывая, что повышение уровня КЖ больного должно рассматриваться врачом как одна из основных задач лечения заболевания, мы проанализировали влияние комбинированной терапии серетидом мультидиском на этот показатель и получили убедительные результаты.

Так, на фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском к концу 3-го месяца лечения в обеих группах выявлено повышение КЖ по всем критериям опросника SF-36 (рис.2 и 3). Однако, если в 1-й группе повышение КЖ было достоверным ( $p<0,05$ ) по 4 критериям (ФА, ОЗ, ЖС, СС), то у больных нестабильной астмой было зарегистрировано достоверное повышение уже по 7 критериям (ФА, Б, ОЗ, ЖС, СА, ПЗ, СС) из 9 возможных. Таким образом, доказана возможность выраженного позитивного влияния на КЖ больных с тяжелыми хроническими заболеваниями, что до последнего времени считалось трудно разрешимой задачей.

Более того, при сравнении показателей КЖ больных в обеих группах было обнаружено, что к концу 3-го месяца терапии серетидом мультидиском исходные межгрупповые различия нивелируются, а по некоторым критериям наблюдается даже опережение позитивного эффекта лечения в группе больных не-

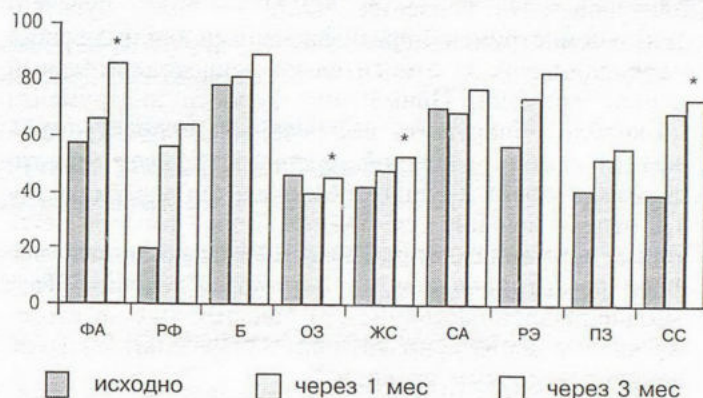


Рис.2. Влияние терапии серетидом мультидиском на КЖ больных среднетяжелой БА по опроснику SF-36.

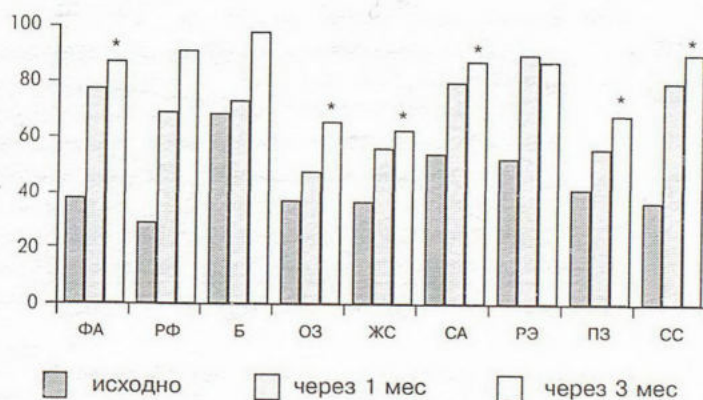


Рис.3. Влияние терапии серетидом мультидиском на КЖ больных нестабильной БА по опроснику SF-36.



стабильной астмой. В частности, к концу исследования у таких больных снижается роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ) в значительно большей степени ( $p < 0,05$ ), чем в общей популяции больных БА. Аналогичная тенденция наблюдается и с показателем общего здоровья (ОЗ). Данный феномен требует дополнительного изучения, однако, скорее всего, он связан с более высокой чувствительностью больных нестабильной астмой к вновь назначенному адекватному лечению. Другими словами, комбинированная терапия серетидом мультидиском позволяет преодолеть порог резистентности, свойственный данной категории больных.

Косвенным доказательством этого может служить динамика показателя сравнения самочувствия с предыдущим годом (СС). Данный критерий является чувствительным только при длительном исследовании (до года и более), а также при возникновении непрогнозируемой ситуации [10]. Учитывая, что настоящее исследование было непродолжительным (3 мес), напрашивается очевидный вывод — эффект от терапии новым препаратом у больных нестабильной астмой был настолько выраженным, что расценивался респондентами как неожиданный.

Кроме общего опросника SF-36 применялся специализированный опросник AQLQ — более чувствительный инструмент, предназначенный для выявления изменений КЖ за относительно непродолжительный период времени. Применение данного инструмента позволило обнаружить выраженный положительный эффект комбинированной терапии серетидом мультидиском в обеих группах респондентов уже к концу 1-й недели лечения (см. табл.2). Более того, по некоторым критериям опросника AQLQ указанный эффект регистрировался на 3-и сутки лечения. Так, эмоциональное состояние (Э) больных уже ко второму визиту достоверно улучшалось ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, можно утверждать, что серетид мультидиск повышает уровень КЖ больных БА с первых дней назначения. Причем к концу 2-й недели

терапии разница между уровнем КЖ больных нестабильной астмой и таковым показателем в общей популяции больных нивелируется, несмотря на сохранение различий по объективным данным (рис.4).

Интерпретацию результатов значительно облегчило определение минимально значимого различия балльных оценок опросника AQLQ. Исследования показали [18,19], что среднее изменение балльной оценки на 0,5 единицы по любой шкале анкеты является наименьшим значимым изменением, которое считается важным для пациента. Различие в 1 единицу отражает умеренные изменения, а различия больше 1,5 единицы являются значительными. Результаты данного исследования продемонстрировали, что изменение всех показателей AQLQ для группы нестабильной БА на фоне терапии серетидом мультидиском было значительным (минимально значимое различие более 1,5).

В заключение необходимо особо отметить, что субъективная картина БА является более чувствительной к различным внешним факторам и лечению, чем объективная, так как болезнь воспринимается пациентом главным образом на субъективном уровне. Улучшение только объективных показателей здоровья не позволяет расценивать терапию как эффективную в полной мере и наоборот. Поэтому, принимая решение о назначении того или иного лечения, врач должен учитывать как клиническую эффективность лекарственного препарата, так и его влияние на КЖ больного, доказанное соответствующими исследованиями, примером которых может служить представленная работа.

## Выводы

1. На фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском разница между КЖ больных нестабильной и среднетяжелой БА нивелируется.
2. При нестабильной БА влияние серетидом мультидиском на психоэмоциональную и социальную сферы больного более выражено, чем при среднетяжелом течении заболевания.
3. Комбинированная терапия серетидом мультидиском приводит к достоверному повышению уровня КЖ больных БА уже на 3-й день лечения с сохранением положительной динамики в течение последующих 3 мес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium Medicum 2002; 4 (4): 189–195.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кобякова О.С. Сложная астма. Пульмонология 2001; 1: 94–101.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Смоленов И.В. и др. Новые подходы к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (результаты открытого рандомизированного исследования "BRILLIANT"). Аллергология 2002; 1: 94–101.
4. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Смоленов И.В. и др. Многоцентровое исследование эффективности

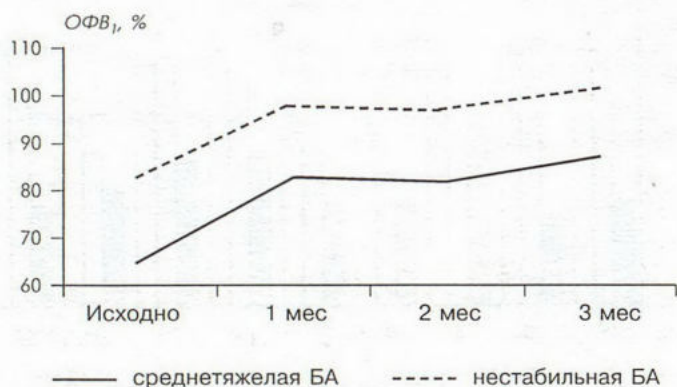


Рис.4. Динамика ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии серетидом мультидиском.



- режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. *Качеств. клин. практика* 2002; 2: 18–26.
5. Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С. Качество жизни детей с бронхиальной астмой, как критерий эффективности проводимой терапии. *Вестн. Волгоград. мед. акад.* 1996; 67–69.
  6. Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С., Смирнов Н.А. Качество жизни при бронхиальной астме: методы оценки в педиатрической практике. *Рос. педиатр. журн.* 1998; 4: 16–21.
  7. Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С. и др. Качество жизни детей с бронхиальной астмой: влияние базисной комбинированной терапии. *Аллергология* 1999; 4: 4–11.
  8. Руководство для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система". *Пульмонология* 1999; прил.: 1–40.
  9. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: А.Г.Чучалин (ред.) *Хронические обструктивные болезни легких*. М.: Бином; 1998. 171–191.
  10. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
  11. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения "Бронхиаль-

- ная астма. Глобальная стратегия". *Пульмонология* 1996; прил.: 1–165.
12. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (12): 482–486.
  13. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W., Thwaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Пульмонология* 1998; 2: 79–81.
  14. Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315–321.
  15. Creer T.L., Wigal J.K., Kotses H., McConaughy K., Winder J.A. A life activities questionnaire for adult asthma. *J. Asthma* 1992; 29: 393–399.
  16. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1198–120.
  17. Jones P.W. Health status, quality of life and compliance. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (56): 243–246.
  18. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrue P.J., Griffith L.E. Measuring QoL in Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 832–838.
  19. Thwaites R.M., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. *Пульмонология* 1998; 3: 19–23.

Поступила 18.11.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.277.3.032.23+[616–092:612.017.1]–07

*Е.И.Соколов<sup>1</sup>, А.Л.Пухальский<sup>2</sup>, К.А.Зыков<sup>1</sup>, Г.В.Шмарина<sup>2</sup>, Л.Ю.Матько<sup>1</sup>,  
Ю.И.Демидов<sup>1</sup>, С.Н.Кокаровцева<sup>2</sup>, В.И.Шевелев<sup>1</sup>*

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИЙ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ АЛКИЛИРУЮЩЕГО ЦИТОСТАТИКА МЕЛФАЛАНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup> Лаборатория пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета;

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

IMMUNOMODULATING EFFECTS OF INHALED ALKYLATING DRUG MELPHALAN IN ASTHMATIC PATIENTS

*E.I.Sokolov, A.L.Pukhalsky, K.A.Zykov, G.V.Shmarina, L.Yu.Matko, Yu.I.Demidov, S.N.Kokarovtseva, V.I.Shevelev*

### Summary

Melphalan (Alkeran) is an alkylating drug belonging to the nitrogen mustard family. It is known as cytostatic and immunosuppressive agent. Cytostatic effect of melphalan can be realized in the dose range of 0.6 to 1.4 mg/kg bodyweight or in the concentration of 0.1 mg/ml *in vitro*. At the same time the 100-fold lower concentrations of the alkylating agents still demonstrate their properties resulted from a selective block of cytokine receptors. Forty two patients with exacerbation of steroid-resistant asthma were enrolled into the trial. Twenty one subjects were treated with basic therapy only (the control group) and 21 others received the basic therapy and melphalan inhalations (0.1 mg daily). Inflammatory markers of the bronchoalveolar lavage fluid and blood were investigated. The combined therapy with melphalan provided a significant benefit compared with the basic therapy alone. Marked elevation in the bronchoalveolar lavage fluid cytokine level was observed in the patients treated with melphalan. This could be associated with the airway epithelium regeneration. A significant decrease in CD95 expression by the blood lymphocytes as well as a diminution of the lymphocyte resistance to glucocorticoids was also demonstrated.

### Резюме

Мелфалан (Алкеран®) представляет собой алкилирующий препарат, относящийся к семейству азотистых ипритов и обладающий выраженной цитостатической и иммунодепрессивной активностью. Цитостатический эффект мелфалана обнаруживается в дозах 0,6–1,4 мг/кг или в концентрации



0,1 мг/мл в опытах *in vitro*. В то же время при снижении концентрации в 100 раз и более алкилирующие препараты продолжают обнаруживать биологическую активность, которая является результатом селективной блокады цитокиновых рецепторов. В исследование были включены 42 пациента с тяжелой бронхиальной астмой. Половина больных получала стандартную терапию (контрольная группа), а другой половине дополнительно ингалировали мелфалан (0,1 мг в день). У всех больных исследовали динамику маркеров воспаления в бронхиальном смыве и периферической крови. Показано, что комбинация базисной терапии и ингаляций мелфалана давала существенно более благоприятный эффект, чем стандартные методы лечения. В образцах бронхиального смыва было обнаружено заметное повышение уровня цитокинов, что может быть связано с регенерацией эпителия бронхов, признаки которой ранее были обнаружены при морфологическом исследовании. В периферической крови было обнаружено значимое снижение числа клеток, экспрессирующих CD95, а также повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию глюкокортикоидов.

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой в пульмонологии. Развитие стероидзависимости и стероидрезистентности усугубляет ситуацию и требует разработки новых подходов к лечению данной патологии. Для коррекции этих состояний предпринимались многочисленные попытки, включая применение препаратов цитостатического и иммунодепрессивного действия, в том числе такие алкилирующие соединения, как циклофосфамид, хлорамбуцил и т.д. Эти препараты были призваны полностью подавить иммунный ответ и, тем самым, снизить интенсивность воспаления в бронхиальном дереве. Однако из-за высокой частоты побочных эффектов использование подобных подходов является крайне diskutabelным.

В настоящее время доминируют представления об универсальности действия алкилирующих соединений, согласно которым их цитостатический эффект связан с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК-ДНК, а также со вступлением в реакцию алкилирования аминокислотных остатков, в результате чего нарушается вторичная и третичная структура белковой молекулы и меняются гидрофобные взаимодействия.

Мелфалан (рис.1), являясь бифункциональным алкилирующим соединением, как и другие препараты этого класса, алкилирует многие внутриклеточные молекулы при режиме дозирования, применяемом в онкологической практике. Эта активность обусловлена образованием нестабильного иона этилениммониума, который и взаимодействует с внутриклеточными структурами [11]. Разумеется, ДНК не является единственной мишенью для алкилирования, однако другие объекты (РНК, белки) не играют существенной роли в обеспечении цитостатического эффекта при использовании препарата в дозах, способных повреждать ДНК. В то же время при последовательном

снижении дозы число мишеней для алкилирующих агентов уменьшается. Теоретически можно представить ситуацию, когда в клетке останется лишь один тип молекул, чувствительных к действию сверхмалых концентраций алкилирующего соединения. Это предположение было подтверждено в экспериментах *in vitro* на лимфоцитах периферической крови человека и клетках селезенки мышей. Так, при использовании алкилирующих агентов в дозе более 100 мкг/мл происходят необратимые повреждения ДНК, что приводит к гибели клеток. При концентрациях около 30 мкг/мл цитотоксический эффект отсутствует, однако наблюдается торможение пролиферативного ответа за счет нарушения синтеза факторов роста, прежде всего интерлейкина (ИЛ)-2. При снижении дозы еще на 2 порядка (0,3 мкг/мл и ниже, обозначенные нами как ультранизкие концентрации) наблюдается усиление пролиферативного ответа за счет избирательного блокирования  $\beta$ -цепи рецептора для ИЛ-2. Последний конститутивно экспрессирован на лимфоцитах CD8+, которые при его блокировании теряют способность к активации. Такие "инактивированные" CD8+ лимфоциты не в состоянии экспрессировать *Fas*-лиганд, в результате чего механизм торможения пролиферативного ответа Т-хелперов (взаимодействие *Fas*-лиганда CD8+ лимфоцита с *Fas*-рецептором клетки CD4+) оказывается нарушенным [8,10].

Мы предположили, что использование алкилирующих агентов в ультранизких дозах может оказывать благоприятный эффект при лечении заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играет хроническое воспаление слизистых оболочек. Это было продемонстрировано в процессе лечения тяжелой БА ингаляциями ультранизких доз алкилирующего препарата "мелфалан" [1,2].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики клинико-иммунологических параметров у больных тяжелой БА при лечении ингаляциями ультранизких доз мелфалана на фоне традиционной терапии.

## Материалы и методы

В плацебо-контролируемое рандомизированное исследование были включены 42 пациента с тяжелой БА (22 мужчины, 20 женщины). Средний воз-

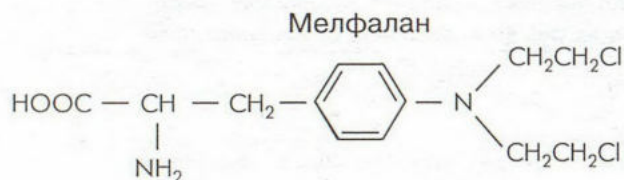


Рис. 1. Химическое строение молекулы мелфалана.



раст пациентов составлял  $56,4 \pm 16,9$  года. Средняя продолжительность заболевания составила 8,5 года. Курили 29% пациентов. У всех больных, участвующих в исследовании, исключался атопический генез развития заболевания. Все пациенты применяли высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС). Из 42 больных 31 (74%) получал постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС, а 11 (26%) — системные ГКС курсами. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали Форму информированного согласия.

Больные случайным методом были разделены на 2 группы (21 человек в каждой). Всем пациентам основной группы на фоне стандартной терапии ежедневно в течение 5 дней проводили ингаляции ультранизких доз (0,1 мг) мелфалана (Алкеран®, "Glaxo Wellcome"), разведенного в 0,9% растворе NaCl. Пациенты контрольной группы помимо традиционной терапии получали ежедневные ингаляции плацебо (изотонический раствор NaCl) в течение 5 дней. Поддерживающая терапия после окончания курса лечения оставалась без изменений. Обследование больных проводилось до и через 5 дней после окончания курса ингаляционной терапии [2]. Клиническое состояние пациентов также оценивали через 3 мес после проведенного лечения.

Для оценки клинической эффективности проведенной терапии по ранее описанной 5-балльной методике [1,2] учитывали одышку, кашель, толерантность к физической нагрузке, частоту использования  $\beta_2$ -агонистов, частоту и тяжесть обострений, а также субъективное самочувствие пациента. При этом минимальная выраженность признака принималась за 1, максимальная — за 5 баллов.

Функциональное состояние легких оценивали на основе анализа показателей механики внешнего дыхания методом компьютерной спирометрии на системе "SuperSpiro" ("MicroMedical", Великобритания), результаты выражались в процентах к должной величине. Анализировались следующие показатели: FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, ME<sub>F75</sub>, ME<sub>F50</sub> и ME<sub>F25</sub>.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили на лазерном проточном цитометре с одинарной меткой. Определяли уровни следующих CD-маркеров: CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD16, CD95.

Фибробронхоскопию с забором бронхиального смыва (БС) проводили по общепринятой методике [3] под местной анестезией фибробронхоскопом BF-30 ("Olympus", Япония).

Исследование иммунологических маркеров воспаления проводили в БС и периферической крови. В образцах БС определяли содержание ИЛ-5, интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и ИЛ-8. Для нивелирования влияния разведения бронхиального секрета при сборе БС содержание цитокинов в нем относили к уровню мочевины в образце, концентрацию которой во всех жидкостях

организма можно считать постоянной. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- $\gamma$  и ФНО $\alpha$ . Уровень цитокинов определяли с помощью коммерческих иммуноферментных наборов ("Cytimmune", США) на микропланшетном ридере ЭФОО9305 (Россия). Кроме того, оценивали интенсивность пролиферативного ответа на фитогемагглютинин (ФГА) и чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию ГКС по ранее описанному методу [9]. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из периферической крови больных методом градиентного центрифугирования. Клетки отмывали и помещали в культуральную среду. Конечная концентрация ФГА ("Sigma", США) составляла 5 мкг/мл. Для торможения пролиферативного ответа использовали дексаметазон ("Sigma", США) в различных концентрациях ( $10^{-10}$ – $10^{-6}$  М). В контрольные лунки дексаметазон не добавляли. Клетки инкубировали в течение 72 ч при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Интенсивность пролиферации оценивали радиоизотопным методом. Результаты выражали в имп/мин, а степень торможения пролиферативного ответа — в виде средней активной дозы ED<sub>50</sub>. Ранее была обнаружена прямая положительная корреляция между степенью торможения пролиферативного ответа лимфоцитов дексаметазоном и высотой ФГА-индуцированного пролиферативного ответа в данном опыте [9]. На основании этой корреляции был предложен метод оценки чувствительности к антипролиферативному действию ГКС путем определения величины  $\Delta_h$ , которая вычислялась по формуле

$$\Delta_h = Y - Y',$$

где  $Y = \log ED_{50}$ ;  $Y' = 0,447X - 4,399$ ;  
 $X = \ln(\text{имп/мин})$ .

ГКС, подавляя синтез мРНК для ИЛ-2, оказывают тормозящее действие на пролиферацию лимфоидных клеток. При наличии воспалительного очага происходит постоянное рекрутирование лимфоцитов периферической крови. Клетки, поступая в очаг воспаления, активируются и частично возвращаются в кровоток с завершенным синтезом мРНК для ИЛ-2, что делает их резистентными к антипролиферативному действию ГКС. Таким образом, параметр  $\Delta_h$  отражает содержание активированных клеток среди лимфоцитов периферической крови. При нормальной чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию ГКС величина  $\Delta_h$  оказывается ниже нулевого уровня. Если величина  $\Delta_h$  больше 0, больные классифицируются как стероидрезистентные. Лимфоциты большинства больных БА характеризуются как стероидрезистентные, однако степень резистентности может быть различной.

Полученные результаты сравнивали, используя  $t$ -критерий Стьюдента, а также с помощью непараметрического метода Вилкоксона.



## Результаты

В результате динамического наблюдения в обеих группах отмечено уменьшение выраженности одышки, интенсивности кашля, частоты и тяжести приступов удушья непосредственно после лечения. Однако, как уже сообщалось ранее [2], у пациентов основной группы отмечен ряд положительных сдвигов, которых не наблюдали у больных контрольной группы. Через 3 мес после курса лечения динамика состояния больных основной и контрольной групп была различна: одышка больных контрольной группы усилилась, в то время как аналогичный показатель основной группы продолжал уменьшаться. Тolerантность к физической нагрузке также увеличилась в основной группе и снизилась в контрольной (рис.2).

Положительный эффект ингаляций ультранизких доз мелфалана подтвержден исследованием потоковых показателей функции внешнего дыхания (ФВД) (рис.3). На рис.3 видно, что у больных основной группы положительная динамика исследуемых показателей более выражена, чем у пациентов контрольной группы.

В периферической крови не обнаружено значимых изменений содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 и CD25. В то же время было отмечено выраженное снижение количества клеток с фенотипом CD95+ (клеток, экспрессирующих *Fas*-рецептор). У больных, получавших плацебо, таких изменений мы не наблюдали (рис.4).

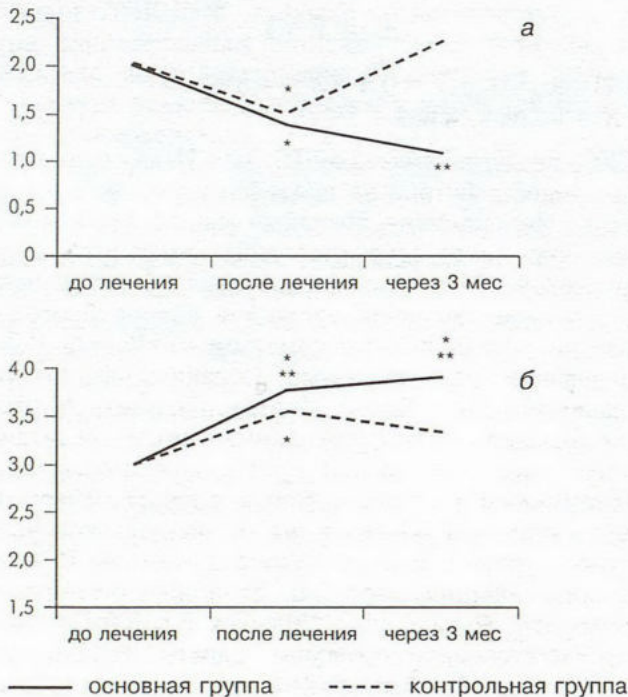


Рис.2. Динамика выраженности одышки (а) и толерантности к физической нагрузке (б) непосредственно после лечения и через 3 мес.

\* — статистически значимые изменения, \*\* — различие контрольной и основной групп статистически значимо.

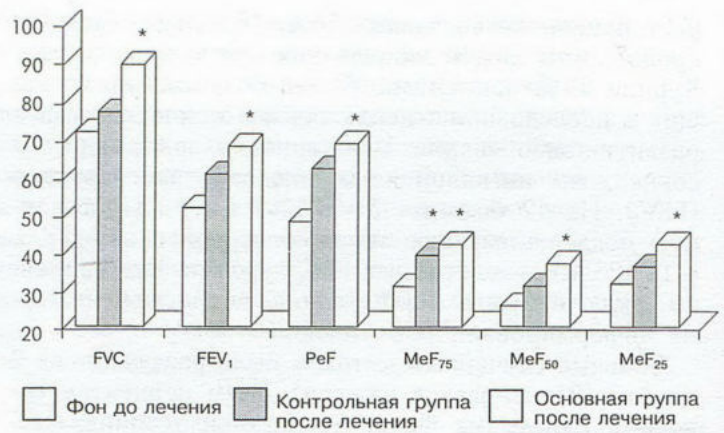


Рис.3. Показатели ФВД у больных основной и контрольной групп до и после лечения (% от должных показателей). Ввиду идентичности спирометрических показателей основной и контрольной групп до лечения данные представлены в виде общего фона.

\* — статистически значимые изменения.

Отмечено также повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию ГКС, что выражалось в уменьшении величины показателя  $\Delta_h$ . При этом у больных, получавших мелфалан, такое повышение было статистически значимым ( $p=0,04$ ), свидетельствуя о снижении активации лимфоцитов периферической крови, а в контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к повышению чувствительности (рис.4).

Приведенные результаты свидетельствуют о снижении содержания в периферической крови активированных лимфоцитов. У больных, которым проводилось

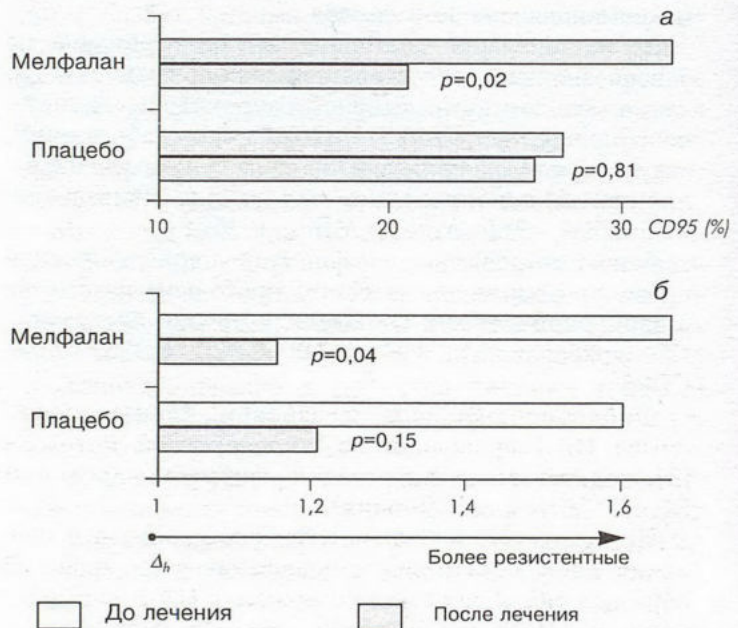


Рис.4. Содержание активированных лимфоцитов в периферической крови, в основной и контрольной группах; а — содержание в общем пуле лимфоцитов клеток с фенотипом CD95+; б — чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона (более высокие значения показателя  $\Delta_h$  соответствуют большей резистентности лимфоцитов).





Рис.5. Динамика содержания цитокинов в БС (в % к исходным величинам).

лечение ингаляциями ультранизких доз мелфалана, одновременно со снижением количества активированных лимфоцитов в периферической крови значительно повышался пролиферативный ответ на стимуляцию ФГА (с  $31\,955 \pm 4427$  до лечения до  $49\,803 \pm 7177$  имп/мин после лечения,  $p=0,04$ ), при этом изменения в контрольной группе были статистически незначимы ( $53\,377 \pm 11\,075$  и  $34\,240 \pm 4329$  имп/мин соответственно).

В образцах БС больных основной группы наблюдались характерные изменения в виде повышения уровня всех исследованных цитокинов (рис.5). У больных контрольной группы такого повышения мы не наблюдали.

В сыворотке крови больных, получавших мелфалан, имело место статистически значимое снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-5 (рис.6).

Уровень ИФН-γ также снижался, но эти изменения статистически недостоверны. В образцах сыворотки больных контрольной группы колебания уровня цитокинов носили стохастический характер и значимо не отличались от результатов измерений, проведенных перед началом лечения.

### Обсуждение

Представленные результаты показывают, что короткий курс ингаляций ультранизких доз алкилирующих

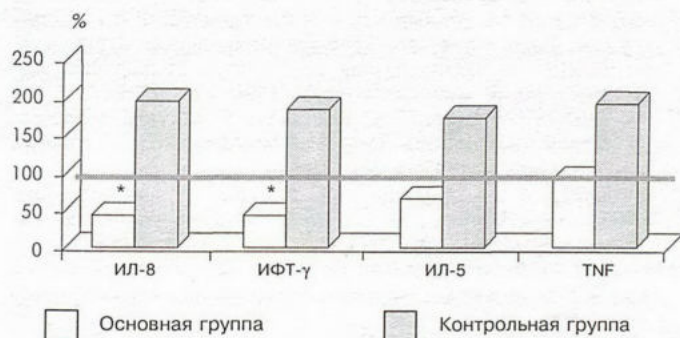


Рис.6. Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови (в % к исходным величинам).

\* — статистически значимые изменения.

щего цитостатика мелфалан, помимо положительного клинического воздействия на течение тяжелой БА, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, которое может быть зарегистрирован как *in situ* (повышение уровня цитокинов в БС), так и в виде системной реакции организма. Хотя повышение уровня цитокинов в образцах БС носит на первый взгляд неожиданный характер, эти изменения в полной мере соответствуют морфологическим изменениям, наблюдавшимся в бронхобиоптатах. Ранее было показано, что после лечения мелфаланом у 60% больных в той или иной степени отмечались регенераторные процессы в бронхиальном эпителии [1,2]. Таким образом, повышение содержания цитокинов в БС можно трактовать как косвенный признак процессов регенерации, протекающих в эпителии бронхов. Полученные результаты свидетельствуют о системном противовоспалительном эффекте, который оказывает лечение ультранизкими дозами мелфалана. В пользу этого свидетельствуют такие факты, как снижение в сыворотке уровня ряда цитокинов, а также уменьшение в крови содержания активированных лимфоцитов.

Ультранизкие дозы алкилирующих соединений способны блокировать рецептор для ИЛ-2, который конститутивно экспрессирован на CD8+ лимфоцитах. В экспериментах *in vitro* показано, что такие функционально неполноценные клетки теряют способность оказывать супрессивный эффект на CD4+ лимфоциты, следствием чего является более высокий уровень пролиферации в ответ на стимуляцию культуры Т-клеточными митогенами. Аналогичный эффект, по-видимому, имеет место и при введении ультранизких концентраций алкилирующих агентов *in vivo*. По нашим данным, у больных, получавших лечение ингаляциями ультранизких доз мелфалана, отмечалось заметное повышение пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА.

В целом положительный эффект терапии бронхиальной астмы ультранизкими дозами алкилирующего препарата "мелфалан" может быть представлен следующим образом. Известно, что процессы апоптоза, опосредованные *Fas*-рецептором, играют ведущую роль в регуляции пролиферации эпителия как в легких, так и в других органах (семенниках, тонком кишечнике и т.д.) [4,12]. Полагают, что экспрессия *Fas*-лиганда этими клетками защищает их от апоптотической гибели при инфильтрации ткани иммунными лимфоцитами, например в случае инфекции [6]. Хронический воспалительный процесс сопровождается усилением экспрессии *Fas*-рецептора и потерей клетками *Fas*-лиганда [5,7]. Подобные изменения должны, с одной стороны, способствовать накоплению иммунных клеток и развитию хронического воспаления, а с другой — провоцировать клеточную гибель и усиливать фиброз. Можно думать, что ультранизкие дозы алкилирующих соединений могут одновременно снижать активность клеток-эффекторов и защищать эпителиальные клетки от повреждения



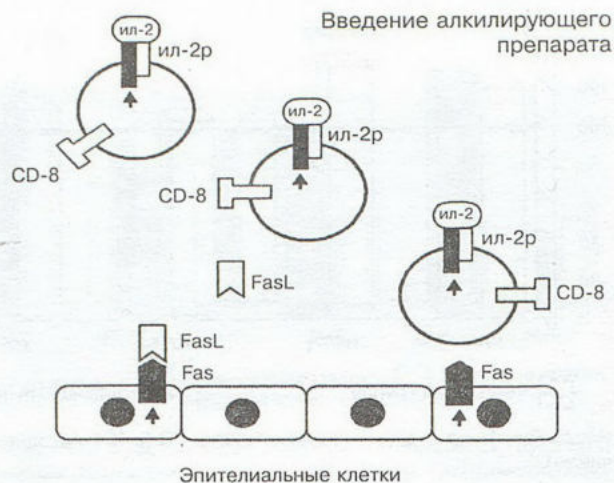
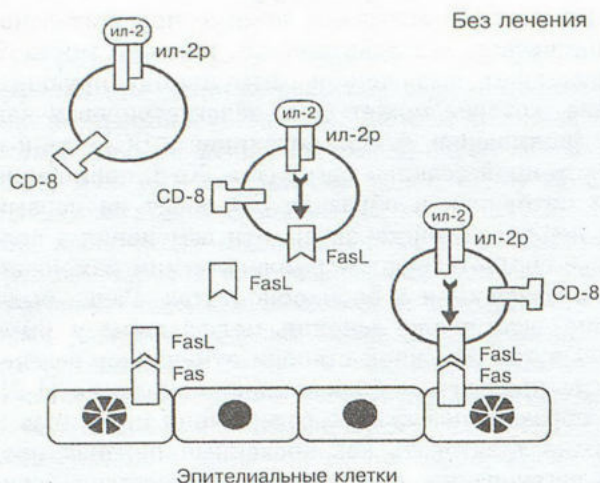


Рис.7 Гипотетический механизм действия алкилирующего агента в очаге воспаления.

путем блокирования передачи сигнала через ИЛ-2 и *Fas*-рецепторы соответственно в CD8+ лимфоцитах и эпителиальных клетках.

На схеме представлен гипотетический механизм действия алкилирующих препаратов. CD8+ лимфоциты, активированные в очаге воспаления за счет присоединения свободного ИЛ-2 к ИЛ-2-рецептору, продуцируют *Fas*-лиганд, который в свою очередь присоединяется к *Fas*-рецептору на поверхности эпителиальных клеток, запуская в них апоптотический каскад. Ультранизкие дозы алкилирующего препарата (на рис.7 показаны черными стрелками) инактивируют как  $\beta$ -цепь рецептора для ИЛ-2 на лимфоцитах CD8+, так и *Fas*-рецептор на поверхности эпителиальных клеток (на рис.7 инактивированные рецепторы закрашены черным), т.е. ультранизкие концентрации алкилирующего препарата, не влияя на жизнеспособность эпителиальных клеток, нарушают передачу сигнала *Fas*-рецептором и/или рецептором для ИЛ-2.

Таким образом, ультранизкие нецитотоксические концентрации алкилирующих агентов могут блокировать по крайней мере 2 звена патогенеза хронического воспаления при БА, что создает условия для регенерации эпителия. Авторами настоящего исследования признаки такой регенерации зафиксированы как методами патоморфологии [1,2], так и в виде признаков повышения функциональной активности клеток эпителия бронхов.

### Выводы

1. Ингаляции ультранизких доз алкилирующего цитостатика мелфалана не оказывают цитопатогенного действия ни в отношении клеток бронхиального эпителия, ни в отношении клеток крови.
2. У больных тяжелой бронхиальной астмой ингаляции ультранизких доз мелфалана оказывают выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, которое может быть зафиксировано как *in situ*, так и на системном уровне.

3. Полученные результаты исследования дают основание для разработки принципиально новых подходов в лечении ультранизкими дозами алкилирующих цитостатиков, учитывая их иммуномодулирующий и противовоспалительный механизм действия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков К.А. Морфофункциональная оценка эффективности лечения эндогенной бронхиальной астмы ингаляциями ультранизких доз мелфалана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
2. Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л. и др. Ингаляции ультранизких доз алкилирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология 2002; 3: 82–88.
3. BTS Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001; 56 (suppl.1): i1–i21.
4. Fine A., Anderson N.L., Rothstein T.L. et al. Fas expression in pulmonary alveolar type II cells. Am. J. Physiol. 1997; 273 (Lung Cell Mol. Physiol. 17): L64–L71.
5. Gochuico B.R., Miranda K.M., Hessel I.M. et al. Airway epithelial Fas ligand expression: potential role in modulating bronchial inflammation. Am. J. Physiol. 1998; 274 (Lung Cell Mol. Physiol. 18): L444–L449.
6. Griffith T.S., Brunner T., Fletcher S.M. et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. Science 1995; 270: 1189–1192.
7. Kuwano K., Miyazaki H., Hagimoto N. et al. The involvement of Fas-Fas ligand pathway in fibrosing lung diseases. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1999; 20: 53–60.
8. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmacol. 1990; 12: 657–663.
9. Pukhalsky A., Toptygina A., Khaidukov S. Interleukin-2 receptor  $\beta$  chain as a possible target for low doses of mafosfamide. Mediators Inflamm. 1995; 4: 175–180.
10. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. Pharmacology 2001; 62: 129–132.
11. U.S. pharmacopeial convention drug information — United States pharmacopeial convention. Updated: March 1997. New York; 1997; vol I.
12. Woolveridge I., de Boer Brouwer M., Taylor M.F. et al. Apoptosis in the rat spermatogenic epithelium following androgen withdrawal: changes in apoptosis-related genes. Biol. Reprod. 1999; 60: 461–470.

Поступила 06.11.02



*Д.И.Корабельников, А.Г.Чучалин*

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета  
Российского государственного медицинского университета

В настоящее время как среди взрослого населения, так и среди детской популяции наблюдаются значительный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА), увеличение числа тяжелых форм заболевания, трудно поддающихся лекарственной терапии, а также увеличение числа больных БА с сочетанным поражением различных органов и систем [20, 67,70,72,75–77].

Одним из наиболее часто встречающихся видов патологии, сочетающихся с БА, является патология органов пищеварения [6,7,35,37,38,43,44,50,51]. Наличие слизистых оболочек в анатомии дыхательной и пищеварительной систем создает условия для высокой частоты (47%) сочетанных поражений при схожих патоморфологических процессах, снижении регенераторных свойств [45]. При этом возникает ситуация взаимного влияния патологических процессов.

*Е.В.Гембицкий и соавт.* [23] выявили патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы (ГБС) у 47,9% больных БА. Изменения отличались многообразием и различной патогенетической связью с основным заболеванием.

По данным *А.В.Ломоносова* [44], сочетание БА с патологией пищеварительной системы наблюдалось более чем у 50% госпитализированных больных с БА, а по наблюдениям *А.А.Федотова* и *С.Я.Батагова* [63], различная патология ЖКТ имела место у всех больных атопической БА.

Патологические изменения пищеварительного тракта у больных БА могут быть патогенетически связанными с основным заболеванием либо предшествовать возникновению БА и не иметь с ней патогенетической связи.

Наиболее широко в литературе представлены сведения о язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки [7,10–13,16,21,22,48,49] и гастроэзофагеальном рефлюксе [22,59,17,32,47,27,78] при БА, хотя существует значительное число публикаций о других формах патологии ЖКТ.

Была выявлена прямая зависимость гастродуоденальных повреждений от тяжести и характера патологического процесса в легких [5]. В свою очередь гастродуоденальные язвы вызывают хронические воспалительные процессы в легких, выраженность которых в значительной степени зависит от тяжести язвенного процесса [54].

Некоторые исследователи объясняют поражение слизистой оболочки желудка при БА гипоксемией и гиперкапнией, возникающими при дыхательной недостаточности [4–7,40,42,50], другие считают, что локальная гипоксия может быть вызвана нарушениями микроциркуляторного русла и его нейроэндокринной регуляции [8,50]. Полагают также, что сочетанные поражения слизистых оболочек дыхательной и пищеварительных систем вызваны метаболическими и аллергическими нарушениями [9,64], нарушениями взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной систем [39], а также вторичными иммунодефицитными состояниями, для которых характерны подобные сочетанные повреждения. Последнее положение подтверждается наблюдениями *Е.П.Калининой и соавт.* [35], которые сообщают о значительной частоте сочетанных поражений слизистых оболочек ЖКТ и бронхов при крапивнице и атопическом синдроме.

Достаточно серьезной проблемой является и сочетание БА с гастроэзофагеальным рефлюксом в связи с важной ролью последнего в возникновении и патогенезе БА. Полагают, что микроаспирация желудочного содержимого в трахею и бронхи приводит к гиперреактивности бронхов за счет усиления экссудативной реакции слизистой оболочки и рефлекторного вагусного механизма, что приводит к возникновению бронхоспазма [18,47,59,74]. По данным большинства авторов, рефлюкс-эзофагит обнаруживается в 50–80% и более, при этом наблюдается более тяжелое течение БА, персистирующий характер бронхообструкции, развитие дыхательной недостаточности, кроме того, возможно возникновение повторных пневмоний, развитие абсцессов, бронхоэктазов, пневмофиброза [26,27,58,65,71,73].



По данным *Б.Д.Старостина* [58], влияние гастроэзофагеального рефлюкса на течение БА имело место у 82% больных, однако по другим наблюдениям [33] гастроэзофагеальный рефлюкс, поддерживающий патологический процесс в легких, но не провоцирующий удушье, наблюдается у 51,2% больных, клинически значимый — у 4,8%, индифферентный — у 44% больных.

Помимо указанных выше гастроэзофагеального рефлюкса и язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при БА с достаточно высокой частотой регистрируется такая патология ЖКТ, как эзофагит, хронический гастрит, дуоденит, колит [2,35,44,46,63].

По данным *С.М.Кириллова* [38], сочетание БА с заболеваниями пищеварительного тракта составляет 47,9%; более 2/3 составляют хронические формы гастрита (27,3%), дуоденита, холецистита, панкреатита, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Частота эзофагитов, симптоматических язв и эрозий, рефлюкс-гастрита превышает их встречаемость в популяции. У больных с атопической БА патология ЖКТ наблюдается в 2 раза чаще, чем в популяции.

При БА, сопровождающейся патологией ЖКТ, можно выделить 2 основные группы процессов: 1) патогенетически связанные с БА и 2) не имеющие связи с ней.

К 1-й группе относятся изменения, возникшие на фоне БА (т.е. вторичные) с четкой связью активных проявлений со стороны ЖКТ с обострением БА. В этом случае наблюдается обострение таких заболеваний с преимущественно острым течением, как эзофагит, эрозивный и рефлюкс-гастрит, гастрит, симптоматические язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденит, панкреатит, которые приобрели на фоне БА хроническое течение.

Ко 2-й группе относятся возникшие до заболевания БА хронические органические заболевания ЖКТ, а также интеркуррентные процессы. По данным *Е.В.Гембицкого и соавт.* [23], больные 1-й группы составили 25% от всех обследованных больных с БА, а больные 2-й группы — 75%, в том числе у 20% из них наблюдалось обострение на фоне БА. Длительное лечение БА сопровождалось увеличением удельного веса патологии 1-й группы.

Кроме патогенных факторов, связанных с самой астмой, не следует исключать фактор лечения БА. Больные принимают препараты, раздражающие слизистую оболочку ЖКТ и нарушающие моторную деятельность сфинктерного аппарата [15,61]. При длительном приеме салицилатов, хлорида кальция, эуфиллина, ксантиновых производных и кортикостероидов существует возможность возникновения эрозий и лекарственных язв — "симптоматических язв" причем последние склонны к кровотечениям [25,41,66].

Состояние ГБС и поджелудочной железы при БА, их роль в патогенезе БА и влияние на течение забо-

левания также является объектом изучения, хотя в этом вопросе существует еще меньше определенности, чем в вопросе сочетания патологии ЖКТ и БА.

Известно, что при БА наблюдается целый ряд метаболических нарушений, которые могут свидетельствовать о вовлечении в процесс ГБС [30]. Изменения функций печени при патологии ГБС наблюдали *В.Т.Волков* [19] и *Н.Ю.Ефимова, Т.Л.Сизых* [28], которые при обследовании 50 больных аспириновой БА выявили патологию ГБС в 97,5% случаев, в частности дискинезию желчевыводящих путей (ДЖВП) гипомоторного типа эти авторы наблюдали у 44% больных. О значительной частоте патологии желчного пузыря, выявленной с помощью ультразвукового исследования, свидетельствуют данные *Ф.Ф.Тетенева, В.Т.Волкова* [62] и *Н.А.Ивановой, А.В.Богданова* [34], причем, по данным последних авторов, ДЖВП у детей, больных БА, встречалась в 1,3 раза чаще, чем в популяции, что может свидетельствовать об этиологической общности этих заболеваний [52].

*И.И.Балаболкиной и соавт.* [1] методом динамической гепатобилисцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -ХИДА было выявлено, что из 40 обследованных детей в возрасте от 4 до 12 лет, страдающих пищевой аллергией, а также БА атопической и смешанной формы (21 ребенок, 52,5%), только у 6 (15%) человек не было обнаружено нарушений со стороны ГБС и лишь у 3 из них не было выявлено другой сопутствующей патологии со стороны ЖКТ. У 24 (60%) были выявлены симптомы интоксикации, увеличение размеров печени, болезненность при пальпации в правом подреберье, положительные симптомы Ортнера, Кера. Снижение поглотительно-выделительной функции печени было обнаружено у 9 (22,5%) обследованных, у 17 (42,5%) были выявлены признаки гипермоторной ДЖВП в сочетании с недостаточностью сфинктера Одди, 8 (20%) детей страдали хроническим холециститом, а у 2 (5%) гипермоторная ДЖВП сочеталась со снижением поглотительно-выделительной функции печени. Следует отметить, что только у 18 (45%) детей были в анамнезе диспепсия и боли в правом подреберье.

По данным других авторов [29], при обследовании 45 детей с атопической БА в возрасте от 4 до 14 лет при целенаправленном сборе жалоб и анамнеза изменения со стороны ЖКТ были обнаружены у всех больных. Сочетание заболеваний органов пищеварительного тракта отмечались у большинства больных. У 70% был обнаружен дисбактериоз, у 50% — хронический дуоденит, у 30% — ДЖВП по гипомоторному типу, у 16% — явления диспанкреатизма.

По данным *Т.В.Беднаржевской* [2], ДЖВП у взрослых больных БА была выявлена в 48% случаев. Аналогичные результаты были получены *А.А.Федотовым, С.Я.Батаговым* [62] и *А.Г.Чучалиным и соавт.* [68].

Значительно реже в отличие от ДЖВП встречается сочетание БА с хроническим холециститом. Так, *С.Г.Осинин* [46] при обследовании 600 больных обнаружил холецистит лишь в 6% случаев.



В отличие от упомянутых ранее авторов *С.М.Кириллов* [38], обследовав 432 больных БА, обнаружил ДЖВП лишь в 0,9% случаев, тогда как хронический бескаменный холецистит с холангитом и калькулезный холецистит — у 11,6 и 6,25% соответственно, хронический гепатит и гепатоз были выявлены у 5,1 и 3,2% больных, хронический панкреатит — у 9,5% обследованных. Было отмечено частое сочетание холецистита с патологией печени и поджелудочной железы. По его наблюдениям имело место явное преобладание развития заболеваний ГБС до возникновения БА, редкость совпадения во времени обострения сопутствующих заболеваний и БА, редкость обратимости процессов в ходе лечения, что свидетельствовало об их патогенетической независимости от БА. Было отмечено также отсутствие патогенетической связи панкреатита и БА.

При обследовании 55 больных БА в возрасте от 30 до 68 лет *С.В.Смирнова* и *В.И.Пыцкий* [57] выявили, что из 5 больных с "истинной аллергической (иммунологической, специфической)" БА у 3 был обнаружен хронический холецистит. Однако связи обострения БА с обострениями сопутствующей патологии отмечено не было.

В группе больных БА неиммунологического генеза (39 человек) у всех была выявлена патология ГБС: паренхиматозные поражения печени в 94,9% случаев (хронический персистирующий гепатит — в 69,2%, хронический активный гепатит — в 18,0%, цирроз печени — в 7,7%); хронический холецистит — в 5,1% случаев. Анамнестически прослеживалась связь обострения БА с обострениями заболеваний ГБС. В группе больных смешанной БА патология ГБС была также обнаружена у всех обследованных: паренхиматозные поражения печени — в 81,8% случаев (хронический персистирующий гепатит в 72,7%, портальный цирроз печени в 7,7%); хронический холецистит — в 18,2% случаев. Сочетание патологии ГБС с патологией ЖКТ было отмечено в 9,1% случаев.

Авторы сделали вывод, что выявленная патология ГБС во всех случаях неиммунологической формы БА свидетельствует об ее участии в патогенезе последней.

По мнению *А.Г.Чучалина* [66], патология желчевыводящих путей (ЖВП) нередко сопутствует БА, но обязательности в поражении печени нет. Более того, было подмечено, что с развитием острого гепатита наблюдается ремиссия БА. Однако сочетание хронического поражения печени и поджелудочной железы всегда усугубляет течение БА. Поражение поджелудочной железы в свою очередь может наступать вследствие терапии кортикостероидными препаратами. Описаны случаи стероидных панкреатитов, панкреонекрозов.

*Т.Л.Сизых, Н.Ю.Ефимова* [54] на основании полученных данных клинко-инструментальных исследований пришли к заключению о важной роли патологии печени в возникновении метаболических изменений, иммунных нарушений, ведущих к форми-

рованию аспириновой БА. Авторы полагают, что существуют особенности поражения печени при аспириновой БА, отличающие ее от других видов БА.

Несмотря на отсутствие единой точки зрения на характер взаимозависимости и взаимного влияния БА и патологии ЖКТ, ГБС и поджелудочной железы, большинство авторов придерживаются мнения, что сочетание патологии бронхов и пищеварительного тракта у больных БА способствует формированию синдрома взаимного отягощения. Это создает условия для более тяжелого течения БА и для более затяжного и тяжелого течения патологии ЖКТ. Выявлено патогенетическое сродство БА и ее осложнений [38]. В частности, при БА, сопровождающейся гастроэзофагеальным рефлюксом, наблюдается более тяжелое течение БА, персистирующий характер бронхообструкции и развитие дыхательной недостаточности [17,26,27,64,71,73].

По данным *А.В.Ломоносова* [44], сочетанное течение БА и патологии пищеварительной системы (гастроинтестинальной, гепатобилиарной и их комбинаций) характеризуется взаимным отягощением заболеваний. Это приводит к обострению БА при обострении заболеваний гастродуоденальной зоны, во взаимозависимости по времени обострений обоих процессов. При этом купирование обострений происходит, как правило, в разные сроки, и ремиссия заболеваний пищеварительной системы возникает позднее, чем ремиссия БА.

Гастроэнтерологическое обследование больных с БА позволяет выявить поражения пищеварительной системы, адекватная терапия которых будет способствовать положительной динамике БА. В связи с этим предлагаются различные способы профилактики и лечения язвенных поражений гастродуоденальной зоны и рефлюкс-гастрита у больных БА [3,11,18,60,69], а *Г.М.Смаков, З.И.Савченко, И.В.Одинец* [55] сообщают об особенностях лечебной тактики при воспалительных заболеваниях желчного пузыря у больных БА.

При лечении больных БА, осложненной патологией ЖКТ и ГБС, существует ряд трудностей, связанных, в частности, с побочным действием некоторых лекарственных препаратов на состояние пищеварительной системы [14,24,31,36] и индивидуальной лекарственной непереносимости [31], которая может быть связана с замедлением процессов трансформации в печени, что в свою очередь приводит к замедлению реакций гидроксилирования, диметилирования и ацетилирования лекарственных средств [53]. *А.Г.Чучалин* отмечает наличие определенных трудностей медикаментозной терапии при появлении у больных БА лекарственного гастрита, желудочной или дуоденальной язвы и рекомендует в этих случаях парентеральный путь введения противоастматических средств с добавлением спазмолитиков [66].

Тактика лечения БА, осложненной патологией ЖКТ и ГБС, разработанная *С.М.Кирилловым* [38], помимо использования традиционных препаратов для БА,



включает в себя терапевтическую коррекцию заболеваний пищеварительной системы. Были предложены 3 варианта в зависимости от выраженности патологических процессов со стороны ЖКТ и ГБС. В период ремиссии должна осуществляться профилактика обострений заболеваний, при умеренном обострении рекомендуется курсовое применение симптоматической терапии и, наконец, при тяжелых обострениях следует проводить комплексную терапию в полном объеме. В применении последнего варианта коррекции, по мнению автора, нуждаются до 40% больных.

Высокая частота сопутствующей патологии со стороны пищеварительной системы и их влияние на характер течения БА, определяющей особую тактику при лечении таких больных, требует соответствующей подготовки врачей-пульмонологов и сотрудников пульмонологических стационаров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Юхтина Н.В., Омельницкая И.П. и др. Опыт применения радионуклеотидных методов исследования с целью оценки состояния легких и гепатобилиарной системы у детей с аллергическими заболеваниями. Педиатрия 1991; 1: 42-45.
2. Беднаржевская Т.В. Система внешнего дыхания и патология желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бронхитом. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 1302.
3. Березов Ю.С., Ковалев А.И. Нарушения физиологической функции кардии и их значение. Хирургия 1981; 3: 13-16.
4. Бессонова Г.А. Состояние желудка и гастродуоденальные язвы у больных хронической пневмонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 1974.
5. Бирг Н.А. Гастродуоденальные язвы и хронические неспецифические заболевания легких при их сочетанном течении (вопросы патогенеза, клиники, лечения и профилактики): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 1983.
6. Бирг Н.А. Клинико-патогенетические параллели при вторичных эрозиях и изъязвлении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: Морфология и магнитобиология. Чебоксары; 1985. 85-88.
7. Бирг Н.А. Хронические неспецифические заболевания легких и гастродуоденальные язвы при их сочетанном течении. Тер. архив 1991; 7: 147-152.
8. Бондаренко Ю.И. Нейрогуморальные, метаболические и микроциркуляторные нарушения в патогенезе стрессорных повреждений желудка и их коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1988.
9. Будаговская В.Н., Войтко Н.Е. Аллергические реакции у больных язвенной болезнью, частота пищевой и лекарственной аллергии. Вопросы питания 1984; 3: 30-33.
10. Василенко В.Х., Матвеев Н.К., Николаева О.Н. Острые гастродуоденальные эрозии и язвы. Клин. мед. 1970; 4: 33-39.
11. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медицина; 1978.
12. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина; 1981.
13. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.Л. Язвенная болезнь. М.; 1987.
14. Вахрушев Я.М., Быденов В.А. Возможные патогенетические механизмы поражения гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой. В кн.: Теоретические, этиологические, диагностические и лечебные аспекты гастроэнтерологии. Смоленск; 1989. 11.
15. Вахрушев Я.М., Романова С.Е., Климентова С.В. и др. Оценка функционального состояния желудка при длительном лечении преднизолоном больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1997. № 17.
16. Вендик А.О., Филлин В.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующими обструктивными бронхитами. В кн.: Сборник резюме 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1994. № 111.
17. Водопьян А.В., Ландышев Ю.С., Ленишин А.В. Гастроэзофагеальный рефлюкс у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 3-го Национального конгресса по болезням органов дыхания СПб; 1992. № 343.
18. Водопьян А.В., Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма и рефлюкс-эзофагит. В кн.: Сборник резюме 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1994. № 275.
19. Волков В.Т. Оценка результатов стимуляции интердином селезенки и печени у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1995. № 15.
20. Волков В.Т., Карзилов А.И. Анализ эволюции бронхиальной астмы в Западной Сибири. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания Новосибирск; 1996. № 26.
21. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.И. Изменения гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких. Арх. пат. 1985; 47 (11): 84-89.
22. Геллер Л.И., Глинская Т.П., Николаева Л.И. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Тер. арх. 1990; 2: 69-72.
23. Гембицкий Е.В., Кириллов Е.М., Кириллов М.М. и др. Клинико-патогенетическая группировка патологии пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания Новосибирск; 1996. № 42.
24. Гребенев А.Л. Клиника, профилактика и лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Пробл. гастроэнтерол. 1994; 3-4: 8-11.
25. Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Комаров Ф.И. и др. (ред.) Болезни пищевода и желудка. М.: Медицина; 1995; т.1: 534-549.
26. Гроздова Т.Ю., Черненко Ю.В., Столярова Е.И. Клиническое значение эндоскопических методов исследования у часто болеющих детей с затяжной респираторной патологией. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания Новосибирск; 1996. № 1891.
27. Драчук Е.Б., Калев О.Ф., Иванова Н.В. Желудочно-кишечный рефлюкс у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1995. № 39.
28. Ефимова Н.Ю., Сизых Т.Л. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой по данным динамической гамма-сцинтиграфии. В кн.: Сборник резюме 3-го Национального конгресса по болезням органов дыхания СПб; 1992. № 348.
29. Заболотских Т.В., Абакумова А.В., Серга А.П. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с atopической бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. № 327.
30. Задорожная Т.А., Габор М.Л., Собрак Л.П., Слесивых И.А. Гастроинтестинальные пептиды у больных обструктивными заболеваниями легких. В кн.: Сборник резюме 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания Киев; 1990. № 1126.
31. Закиров В.А. Клиническая характеристика и особенности лечения больных бронхиальной астмой, сочетающейся с другой патологией внутренних органов, с применением разгрузочно-диетической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1991.
32. Звягин А.А., Блинова А.С., Назарецкая О.М. Частота и клинические проявления желудочно-пищеводного рефлюкса при бронхиальной астме у детей. В кн.: Сборник резюме 3-го На-



- ционального конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 1992. 211.
33. Звягин А.А., Почивалов А.В., Блинова А.С. и др. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме у детей. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1997. № 249.
  34. Иванова Н.А., Богданова А.В. Сочетаемость бронхиальной астмы с различными заболеваниями у детей. В кн.: Сборник резюме 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1994. № 125.
  35. Калинина Е.П., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Клинико-морфологические особенности слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта у больных с atopической бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1995. № 49.
  36. Кириллов М.М., Шашина М.М. Функциональное состояние почек при гнойных заболеваниях легких. Пульмонология 1994; 2: 71–75.
  37. Кириллов С.М., Божьев В.И., Пичугин Ю.И. и др. Особенности течения язвенной болезни при хронических неспецифических заболеваниях легких. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1995; 5 (3, прил. 1): 114, № 347.
  38. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1997.
  39. Корецкая Л.Р. Межсистемные изменения и терапевтическая их коррекция на разных этапах лечения бронхиальной астмы у детей. В кн.: Сборник резюме 2-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания Челябинск; 1991. № 191.
  40. Кочетков С.Г. Роль гиперкапнии в возникновении и течении заболеваний желудка у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (Экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара; 1996.
  41. Краснова Л.В. Состояние желудка у больных бронхиальной астмой. В кн.: Тезисы Научной конф. "Проблемы гастроэрологии". Саратов; 1981. 21–22.
  42. Краснова Л.В. Состояние защитного барьера слизистой желудка у больных обструктивными заболеваниями легких. В кн.: Сборник научн. работ Саратовского мед. ин-та. Саратов; 1990. 81.
  43. Краснова Л.В., Костюнина М.Н., Яфарова Н.К. и др. Морфофункциональное состояние желудка у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 3-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 1992. № 306.
  44. Ломоносов А.В. Особенности течения бронхиальной астмы, сочетанной с патологией органов пищеварения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1998.
  45. Осинин С.Г. Некоторые особенности течения бронхиальной астмы у больных старше 50 лет и оценка эффективности у них метода разгрузочно-диетической терапии. В кн.: Гериатрические аспекты клинической пульмонологии. Л.; 1990. 84–86.
  46. Пархоменко Л.К., Радбиль О.С. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Клини. мед. 1994; 6: 4–7.
  47. Пергаев А.П. Эндоскопическая характеристика гипоксических изменений гастродуоденальной системы у больных некоторыми хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1986.
  48. Поганка В., Шелест М., Мельтер Я. и др. Гастроэзофагеальный рефлюкс в бронхоскопической клинике у детей. В кн.: Сборник резюме 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1994. № 130.
  49. Погромов А.П., Лашкевич А.В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний. Клини. мед. 1996; 1: 3–7.
  50. Путинцев Е.В. К вопросу глобальной стратегии по профилактике и лечению бронхиальной астмы. В кн.: Сборник резюме Всероссийской конф. "Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии". СПб; 1997. № 134.
  51. Ревуцкая А.Е., Ласица О.И., Охотникова Е.Н. и др. Особенности поражения органов пищеварения у детей с бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 2-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. Челябинск; 1991. № 252.
  52. Светлый Л.И., Альперович Б.Р., Марин Т.В. Изучение процессов печеночного метаболизма у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 109.
  53. Сердюк Т.М., Чечень Л.В., Кулик Н.В. Диагностика сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бронхитом. В кн.: Сборник резюме 3-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 1992. № 282.
  54. Сизых Т.Л., Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой. Пробл. туб. 1994; 4: 57–60.
  55. Смаков Г.М., Савченко З.И., Одиенц И.В. Лечебная тактика при воспалительных заболеваниях желчного пузыря у больных бронхиальной астмой. Вестн. хир. 1989; 7: 14–17.
  56. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. К патогенезу бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы региональной аллергологии. Ташкент; 1989. 185–186.
  57. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рус. мед. журн. 1997; 2: 72–80.
  58. Суходольский А.В., Киреева Т.В., Гасик Т.К. и др. Выявление легочной микроаспирации желудочного содержимого — фактора, влияющего на развитие неспецифических заболеваний легких. В кн.: Сборник резюме 2-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. Челябинск; 1991. № 1195.
  59. Табидзе З.Ш. К патогенезу желудочно-кишечных кровотечений при астматическом статусе. В кн.: Материалы VIII Съезда терапевтов Грузии. Кутаиси; 1988. 454–456.
  60. Тарасова О.Н., Урсова Н.И., Тюрина Т.К. Комплексное лечение бронхиальной астмы и хронических заболеваний органов пищеварения. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 1997. № 125.
  61. Тетенев Ф.Ф., Волков В.Т. Оценка ультразвукового сканирования органов брюшной полости больных бронхиальной астмой. В кн.: Материалы IV Съезда гастроэнтерологов. М.; 1990. 733–734.
  62. Федотов А.А., Батагов С.Я. Двигательная активность желудка и печеночный кровоток у больных бронхиальной астмой с пищевой аллергией. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 136.
  63. Циммерман Я.С. Спорные вопросы классификации гастродуоденальных язв. Клини. мед. 1990; 3: 145.
  64. Чегемова П.М., Гасанова Р.Г., Измайлова М.Х. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с диафрагмальной грыжей. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. № 207.
  65. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1985.
  66. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия. Тер. арх. 1994; 3: 3–8.
  67. Чучалин А.Г., Грачева Н.М., Щербаков И.Т. и др. Бронхиальная астма и состояние желудочно-кишечного тракта. В кн.: Сборник резюме 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1994. № 29.
  68. Barret N.R. Chronic peptic ulcer of esophagus and oesophagitis. Br. J. Surg. 1950; 38: 175–175.
  69. Godard Ph., Chanez P., Pujol J.L. et al. Asthma. Epidemiologie, physiopathologie, diagnostic, evolution et prognostic. Rev. Prat. (Paris) 1990; 40 (1): 65–67.
  70. Goldman G., Bennet J.R. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders in adults. Lancet 1988; 2 (8609): 493–494.
  71. Haahela J.K. et al. Prevalence of asthma in Finnish young men. Br. Med. J. 1990; 301: 266–268.
  72. Herve Ph., Denjean A., Jian R. et al. Does an extra bronchial stimulus initiate and potentiate bronchial hyperreactivity in asthma? Effect of oesophageal HCL infusion. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129 (4): 235.
  73. Mansfield L.E. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: A review. Ann. Allergy 1989; 62 (3): 158–161.



74. McWhorter W.R., Polis M.A., Kaslow R.A. Occurrence, predictors and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139 (3): 721–724.
75. Nicolai T. et al. Reactivity to cold-air hyperventilation in normal and in asthmatic children in a survey of 5.697 schoolchildren in southern Bavaria. *Ibid.* 1993; 147: 565–572.

76. Peat J.K. et al. Changes in prevalence of asthma and allergy in Australian children 1982–1992. *Ibid.* 800.
77. Sontag S.I., O'Connell S., Khandelwal S. et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613–620.

Поступила 18.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.248+616.233-002.2]-053.2-085.234

А.Б.Малахов<sup>1</sup>, Н.А.Генне<sup>2</sup>, А.В.Карпушкина<sup>2</sup>, Т.А.Белова<sup>1</sup>, Т.Г.Решетова<sup>1</sup>,  
М.А.Малахов<sup>1</sup>, С.П.Маурко<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И СТОИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ИЛИ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская энциклопедия,

<sup>2</sup> Клиника детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой детской пульмонологии, о чем свидетельствуют высокая распространенность и рост заболеваемости во всех возрастных группах [6,8]. Хроническое течение этой патологии диктует целесообразность длительного лечения, что сопровождается большими материальными затратами системы здравоохранения, пациентов, их семей и общества в целом.

Экономическое бремя лечения заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом (БОС), в том числе БА, неоднократно рассчитывалось специалистами различных стран [12–14].

В исследованиях, оценивающих стоимость лечения БА, было показано, что для общества стоимость лечения одного больного колеблется от 326 до 1316 долларов США. По оценке экономистов Гамбургского университета, общие расходы на это заболевание составляют USD 2500 млн в год, из которых USD 1600 млн — прямые, а USD 900 млн — непрямые затраты [17,19]. В Новой Зеландии прямые и непрямые затраты на БА составили USD 112,88 млн и USD 64,60 млн соответственно [2], США — USD 5147 и USD 673 млн [15–17]. В Канаде респираторные заболевания занимают третью позицию по затратам системы здравоохранения среди других заболеваний. По данным *National Institut for Health*, затраты значительно и диспропорционально возрастают при лечении тяжелой БА. Пациенты с тяжелым течением БА составляют 10% от больных этим заболеванием. Тем не менее на их лечение приходится около 51% прямых затрат здравоохранения и 54% общих затрат на БА. На рис.1 приведены сравнительные данные распределения прямых затрат терапии БА в РФ и США [9,19].

По данным ряда авторов, выявлена очевидная закономерность — расходы на лечение возрастают при

недостаточном контроле БА любой степени тяжести.

Общеизвестно, что наиболее затратной частью является лечение обострений заболевания [11,18]. Разница в расходах при лечении обострений астмы различной степени тяжести объясняется не только различием объемов затрачиваемой медицинской помощи, но и количеством используемых препаратов (рис.2).

Лекарственные средства составляют существенную часть расходов здравоохранения при лечении БА, последняя входит в группу 10% заболеваний, исход которых непосредственно зависит от назначаемого лечения. Следует понимать, что прогноз БА и качество жизни больного, его самочувствие и уровень активности напрямую зависят от эффективности противоастматической терапии [5].

Смешанная система источников финансовых поступлений в России затрудняет проведение фармакоэкономических исследований [2,10]. До сегодняшнего дня ведущим источником финансирования остается бюджет. Во Владимирской области в систе-



Рис.1. Распределение прямых затрат на ребенка с бронхиальной астмой.

а — данные Е.В.Просековой и соавт. (Россия), б — данные K.Weiss и соавт. (США).



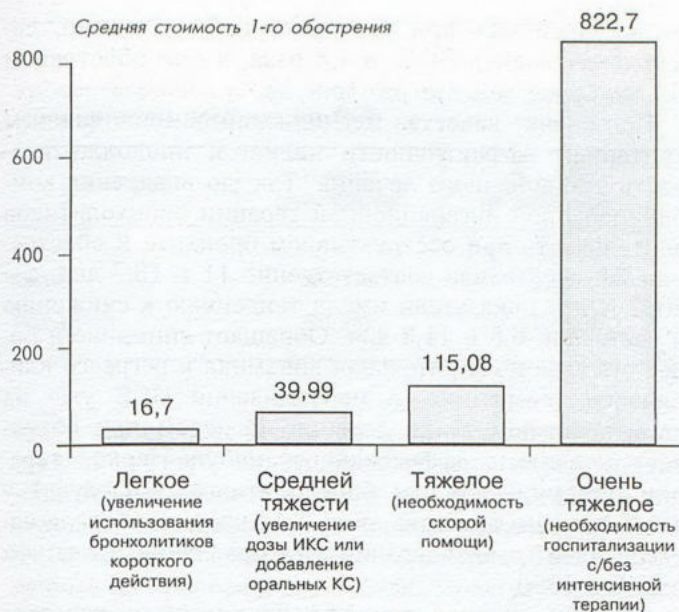


Рис.2. Стоимость лечения обострений астмы (в фунтах стерлингов).

ме обязательного медицинского страхования работают более 2/3 больниц и почти полностью амбулаторно-поликлинические учреждения.

Анализ проведенных в России за последние годы научных исследований наглядно показывает, что проблемы здравоохранения на всех уровнях обусловлены не только нехваткой финансовых средств, но и не рациональным использованием ресурсов, низким качеством медицинской помощи [3]. При этом прямые затраты на БА составляют более 60%, они включают госпитализации, вызов скорой помощи, посещение врача, лекарственные препараты. Наиболее дорогостоящими в прямых затратах являются госпитализация и последующая стационарная помощь. Оставшиеся приблизительно 40% включают не прямые расходы, связанные с нетрудоспособностью больного БА, инвалидностью, потерей трудоспособного времени на посещение врача, лечение заболевания и связанные с этим расходы.

Наши исследования также подтверждают, что наибольшая часть расходов при лечении БА приходится на стационарную помощь.

Общие затраты на одну госпитализацию больного БА, по данным Национального института здоровья США, составляют [1] 3320–4138 долларов, средняя продолжительность госпитализации равна 3,6–4,1 дней. В Российской Федерации расценки обязательного медицинского страхования (ОМС) на один койко-день почти в 1000 раз ниже, но тем не менее 2/3 бюджета системы здравоохранения Российской Федерации тратится на стационарное обслуживание [4].

Большинство госпитализаций больных БА по тяжести состояния проводится медицинским персоналом скорой и неотложной помощи. Известно, что нарастание легочно-сердечной недостаточности у больных БА во время тяжелого приступа происходит очень быстро, поэтому необходимо как можно быст-

рее оказать пациентам эффективную и адекватную помощь. В рекомендациях "Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей", изданных в рамках Национальной программы, в качестве нового подхода лечения обострений БА рекомендуется внедрение на всех этапах медицинской помощи небулайзерной терапии бронхолитиков [8]. Однако до настоящего времени в практическом здравоохранении зачастую используются малоэффективные лекарственные препараты (эуфиллин, теофедрин, солутан и др.) и рутинные методы их доставки, что неблагоприятно влияет на качество медицинской помощи. С внедрением формулярной системы и лечебно-диагностических протоколов, новых медицинских технологий экономические исследования в здравоохранении становятся чрезвычайно важной задачей [2,3]. Одной из доступных и объективных методик фармакоэкономического анализа является изучение затрат на лечение заболевания в соотношении с его эффективностью и безопасностью.

Исходя из этого, целью нашего исследования являлась оценка качества медицинской помощи при БОС (обострение БА и/или обструктивный бронхит) у детей на догоспитальном этапе в условиях скорой и неотложной помощи с фармакоэкономической позиции эффективность/стоимость.

В качестве критериев эффективности и экономической целесообразности лечения мы использовали клинко-функциональные параметры (симптомы в баллах и данные пикфлоуметрии), стоимость препаратов, а также частоту и длительность госпитализаций. В исследовании сравнивались показатели качества медицинской помощи различных вариантов неотложной терапии, используемых в отделении скорой и неотложной помощи детской клинической больницы г.Владимира за период 1996–2001 гг.

До 1996 г. алгоритмы лечения обострений БА и обструктивного бронхита на догоспитальном этапе включали назначение бронхолитиков и антигистаминных препаратов, а в более тяжелых случаях — внутривенные инфузии раствора эуфиллина и/или преднизолона. При неэффективности терапии в течение 30–60 мин пациента госпитализировали в стационар.

С 1997 г. согласно национальной программе в условиях детской скорой помощи при купировании БОС независимо от этиологического фактора для доставки лекарственного вещества стали использовать компрессорные небулайзеры ("Pari Junior Boy", Германия) для ингаляции бронхолитиков [7]. У детей раннего возраста (до 4–5 лет) ингалирование лекарственных препаратов проводили с помощью маски, а в группе детей более старшего возраста при проведении ингаляций пользовались мундштуком.

В качестве стартовых бронхолитических средств на амбулаторно-поликлиническом этапе врачам скорой помощи был предложен к использованию комбинированный препарат беродуал (фенотерол 500 мкг, ипратропиум бромид 250 мкг) в виде раствора. Сочетание  $\beta_2$ -агониста короткого действия, имеющего бы-



стрый эффект (первые минуты после ингаляции), и антихолинергического средства атровент с максимальным терапевтическим эффектом в течении 30–90 мин позволяло получить быстрый и пролонгированный эффект, превышающий действие монокомпонентных препаратов. Методика проведения небулайзерной терапии проста для выполнения как медицинскому персоналу, так и родителям пациента. Компрессорные небулайзеры обладают низкой электроемкостью, а их портативность делает удобным применение в любых условиях.

Для небулизации 1 мл раствора беродуала смешивали с физиологическим раствором до получения объема 2–4 мл. Доза препарата у детей 1-го года жизни составляла 2 капли на 1 кг массы тела — до 10 капель (0,5 мл). У пациентов старше года доза беродуала составляла 0,5–1 мл (10–20 капель) на одну ингаляцию, что в большинстве случаев было достаточным для улучшения состояния.

В более тяжелых случаях БОС при недостаточной эффективности терапии у детей старшего возраста дозу увеличивали до 2 мл. Продолжительность ингаляции варьировала в зависимости от возраста от 5 до 10 мин. В условиях дефицита времени (неотложная помощь, догоспитальный этап) использовали алгоритмический подход при купировании БОС, суть которого заключалась в увеличении объема лекарственной терапии соответственно выраженности клинических признаков обструкции и эффективности проводимой терапии. Клиническая эффективность проводимой неотложной помощи оценивалась по уменьшению/исчезновению признаков бронхиальной обструкции, снижению выраженности аускультативных данных в легких и нарастанию показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), а в ряде случаев — по динамике параметров функции внешнего дыхания (спирография и/или бронхофонография).

При проведении фармакоэкономического анализа эффективности и экономической целесообразности оказания скорой и неотложной помощи сравнивались следующие показатели:

- частота вызова скорой помощи по поводу обострения астмы или обструктивного бронхита у детей 0–15 лет,
- быстрота купирования БОС независимо от этиологического фактора при "старой" и "новой" методике,
- осложнения при оказании скорой медицинской помощи,
- стоимость лекарственных препаратов без использования небулайзера и при его использовании,
- частота госпитализаций после оказания медицинской помощи на дому,
- средняя длительность госпитализаций.

Ретроспективный анализ показал, что распространенность заболеваний, сопровождающихся БОС, и связанное с этим число вызовов скорой помощи сохраняются в анализируемом временном промежутке примерно на одном и том же уровне. Однако частота госпитализаций после внедрения небулайзерной те-

рапии снизилась при респираторной патологии, сопровождающейся БОС, в 4,8 раза, а при обострении БА — более чем в 8 раз (рис.3).

При оценке качества медицинской помощи важным критерием эффективности является продолжительность стационарного лечения. Так, до внедрения комбинированной ингаляционной терапии бронхолитиков длительность при обструктивном бронхите и обострении БА составляла соответственно 11 и 18,7 дня, а в 2001 г. эти показатели имели тенденцию к снижению и составили 6,8 и 11,3 дня. Обращает внимание и более быстрая положительная динамика в регрессе клинических симптомов и нормализации ПСВ уже на догоспитальном этапе лечения. В целом при объективном анализе эффективности небулайзерной терапии комбинированным бронхолитиком (беродуал) у детей раннего возраста лишь 1/4 часть требовала последующей госпитализации, при сравнении более чем с 2/3 в 1996 г.

Важным показателем эффективности и качества медицинской помощи является отношение к ней детей и родителей. У 112 детей старше 6 лет и их родителей был проведен опрос их отношения к оказанию медицинской помощи на догоспитальном этапе. Мы предложили детям ответить на вопрос: нравится/не нравится это лечение, а родителям: удовлетворены/не удовлетворены проведением небулайзерной терапии их ребенку, и получили положительный ответ более чем в 95% случаев (см. таблицу).

Логическим завершением анализа эффективности ингаляций беродуала с точки зрения эффективности/стоимости стало сопоставление расчета затрат до и после введения новой технологии догоспитальной медицинской помощи пациентам с БОС. Острота вопроса заключалась в относительно более высокой стоимости предложенной технологии оказания неотложной помощи при синдроме бронхиальной обструкции у детей (стоимость прибора, стоимость растворов бронхолитиков). Однако даже высокая стоимость небулайзера при перерасчете цены на всех больных с БОС показы-



Рис.3. Число вызовов скорой помощи и госпитализаций детей по поводу обструктивного синдрома (респираторное заболевание — РЗ и БА) в 1997 и 2001 гг.



**Таблица**  
**Удовлетворенность детей и родителей от оказания**  
**медицинской помощи (n=112)**

| Отношение | Нравится<br>(удовлетворены) | Не нравится<br>(не удовлетворены) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Дети      | 97,3%                       | 2,7%                              |
| Родители  | 98,2%                       | 1,8%                              |

вает, что его эксплуатация на 1 больного в год составляет 75 руб. Учитывая долговечность использования, цена прибора в расчете на одного больного значительно снижается с течением времени, и через 6–12 мес полностью окупаются средства ОМС, затраченные на приобретение небулайзеров за счет снижения частоты и длительности госпитализаций. Кроме того, необходимо учитывать так называемые неосязаемые потери от госпитализации. Отрыв ребенка от привычной обстановки является стрессовым фактором не только для всех членов семьи, но и прежде всего для самого ребенка, особенно раннего возраста, что ведет к неблагоприятным социальным последствиям и снижает качество медицинской помощи. По данным официальной финансовой отчетности общие затраты на лечение БОС в условиях скорой помощи с учетом инфляции уменьшились более чем в 10 раз.

Таким образом, применение комбинированного бронхолитического средства (раствор беродуала для небулайзерной терапии), предназначенного для купирования БОС различного генеза, является высокоэффективным методом оказания скорой медицинской помощи у детей любого возраста. Этот вид лечения позволяет быстро ликвидировать проявления дыхательной недостаточности и снизить потребность в госпитализации, что предупреждает дополнительные финансовые потери независимо от их источника (фонд ОМС, бюджет и пр.). Методика проведения небулайзерной терапии проста и экономична, не вызывает негативного отношения со стороны ребенка и его родителей, обладает преимуществами перед традиционно используемым комплексом мер и может быть рекомендована к более широкому внедрению при лечении БОС на догоспитальном этапе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. М.; 1996.
2. Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения. Пробл. стандартиз. в здравоохран. 2000; 4: 3–6.
3. Вялков А.И. Стандартизация как основа создания государственной программы обеспечения качеством медицинской помощи. Фармацевт. вестн. 2001; 32: 321.
4. Вялков А.И., Воробьев П.А. (ред.) Основы стандартизации в здравоохранении: Учеб. пособие. М.: Ньюдиамед; 2002.
5. Генпе Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Рос. педиатр. журн. 1998; 2: 8–12.
6. Генпе Н.А., Колосова Н.Г. Бунамян А.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей. Пульмонология 1999; 4: 20–24.
7. Малахов А.Б., Макарова С.А., Малахов М.А. и др. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей. Там же 2001; 4: 55–59.
8. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 1997.
9. Просекова Е.В., Гельтцер Б.И., Шестковская Т.Н. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы. Тер. арх. 2000; 72 (3): 55–58.
10. Шевченко Ю.Л. Об итогах хода реформ и задачах по развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации на 2000–2004 годы и на период до 2010 года. <http://www.mednet.ru/urgent.htm>
11. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52 (suppl.1): s 1–21.
12. Drummond M.F. Jefferson Guidelines for authors and peer reviews of economic submissions to the BMJ. Br. Med. J. 1996; 313: 275–283.
13. Global initiative for asthma guidelines 2002. <http://www.ginasthma.com> 18.03.02.
14. Juniper E.F. Using humanistic health outcomes data in asthma. Pharmacoeconomics 2001; 19: 61–64.
15. Krahn M., Berka C., Langlois P. et al. Direct and indirect costs of asthma in Canada. 1990. Can. Med. Assoc. J. 1996; 154: 821–831.
16. Price M.J., Briggs A.H. et al. Development of an economic model to evaluate the cost-effectiveness of treatments in achieving asthma control. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): 505.
17. Sittard R.J. Health outcomes data to decision-making. Formular Committee perspective. Pharmacoeconomics 2001; 19 (suppl. 2): 49–52.
18. Tulchinsky T.H., Varavicova E.A. Addressing the epidemiologic transition in the former Soviet Union: Strategies for health system and public health reform in Russia. Am. J. Publ. 1996; 86 (3): 313–320.
19. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evaluation of asthma in the United States. N. Engl. J. Med 1992; 326 (13): 862–866.

Поступила 18.10.02



С.В.Яковлев, Л.И.Дворецкий

## ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА: ЛОГИКА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО АНТИБИОТИКА

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

В структуре назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной практике одно из ведущих мест занимает хронический бронхит (ХБ). Примерно половина случаев обострения ХБ непосредственно связана с инфекцией и требует назначения антибиотиков. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого века установлено, что антибиотики приводят к более быстрому исчезновению симптомов обострения, укорачивают сроки выздоровления и увеличивают длительность межрецидивного периода [1,28].

Для лечения обострения ХБ обычно рекомендуют 3 группы антибактериальных препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор);
- макролиды — эритромицин, кларитромицин, азитромицин;
- фторхинолоны, преимущественно препараты нового поколения — левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин.

В сложившейся клинической практике в дополнение к указанным антибиотикам часто используют также ко-тримоксазол.

В конце 90-х годов прошлого века были получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, позволяющие критически переосмыслить существующие рекомендации и разработать новые стандарты антибактериальной терапии инфекционного обострения ХБ.

### Обоснования выбора антибиотика

Выбор антибактериального препарата для лечения инфекционного заболевания обычно основывается на трех главных критериях:

- природная активность антибиотика *in vitro* против основных возбудителей заболевания;
- уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции;
- доказанная клиническая эффективность антибиотика в контролируемых сравнительных исследованиях.

Последнему критерию в последние годы придается определяющее значение с позиций доказательной медицины. Это, безусловно, верно при подавляющем большинстве инфекционных заболеваний. Однако при внебольничных респираторных инфекциях, в

превую очередь при ХБ, результаты контролируемых клинических исследований не могут служить обоснованием для рекомендаций по выбору антибиотика, так как чувствительность таких исследований по выявлению различий между препаратами крайне низка. Для объяснения этого феномена можно привести 4 основные позиции, почему контролируемые сравнительные клинические исследования не выявляют различий в эффективности антибиотиков при ХБ:

- 1) высокая частота спонтанного выздоровления;
- 2) основная цель исследований — оценка клинического, а не бактериологического эффекта;
- 3) "жесткость" отбора пациентов в исследование;
- 4) малая выборка больных.

При многих внебольничных респираторных инфекциях уровень спонтанного клинического выздоровления достаточно высок, и при обострении ХБ он выше 90%, поэтому для выявления значимых различий в клинической эффективности антибиотиков в исследование следует включать несколько тысяч пациентов, что мало реально. В этой связи при инфекциях с высоким уровнем спонтанного выздоровления основное внимание должно уделяться не столько клиническому, сколько бактериологическому эффекту, т.е. способности антибиотика элиминировать возбудителя из бронхов. Однако при ХБ во многих случаях сложно оценить истинный уровень эрадикации возбудителей на фоне лечения, так как положительный клинический эффект обычно сопровождается прекращением выделения гнойной мокроты, но при этом совсем не обязательно, что возбудитель элиминирован из бронхов, т.е. случаи так называемой предполагаемой эрадикации, которые относят к положительному бактериологическому эффекту, совсем не обязательно соответствуют истинному уровню эрадикации.

Еще одна причина лимитации контролируемых исследований в выявлении различий антибиотиков — чрезмерная "жесткость" протоколов по критериям включения пациентов в исследования. Как правило, большинство исследований исключают больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов. Поэтому в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и те клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотикорезистентности.



Какие же критерии выбора антибиотика при ХБ могут быть использованы вместо клинических? В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие, что наиболее точно прогноз клинической и бактериологической эффективности антибиотика при респираторных инфекциях может быть осуществлен на основании сопоставления активности антибиотика *in vitro* и его концентраций в крови/очаге инфекции, т.е. фармакодинамике антибиотика. Выявлена прямая и тесная корреляционная зависимость между фармакодинамическими показателями и уровнем эрадикации возбудителя из очага инфекции. Эрадикация возбудителя при хронических инфекциях, в частности ХБ, является наиболее важным фактором благоприятного прогноза. Установлено, что эрадикация *Haemophilus influenzae* из бронхиального секрета при обострении заболевания способствует замедлению прогрессирования структурных изменений в бронхах, восстановлению активности факторов местной защиты легких, удлинению сроков ремиссии заболевания (табл.1) [23,24].

На основании вышеизложенных положений можно сформулировать основные критерии выбора антибиотика для лечения инфекционного обострения ХБ:

- природная активность антибиотика *in vitro* против основных возбудителей заболевания;
- уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции;
- фармакодинамика антибиотика в отношении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*;
- способность антибиотика вызывать элиминацию возбудителя из бронхов.

#### Активность антибактериальных препаратов против *H.influenzae* и *S.pneumoniae*

В этиологии инфекционного обострения ХБ могут принимать участие различные бактерии и вирусы, но преобладающее значение имеют два микроорганизма — *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, на долю которых в сумме приходится 60–80% случаев обострения [2].

Поэтому в антимикробном спектре антибиотиков для лечения ХБ наиболее важным являются их активность против этих двух микроорганизмов, а также частота устойчивых штаммов в популяции. Наиболее репрезентативные обобщенные данные по

Таблица 1

#### Положительные эффекты элиминации возбудителя из бронхиального секрета при обострении ХБ

Ускорение исчезновения симптомов обострения и сроков выздоровления

Замедление прогрессирования морфофункциональных патологических изменений бронхолегочной ткани

Удлинение сроков ремиссии

Ограничение селекции резистентности в популяции

чувствительности внебольничных респираторных патогенов в настоящее время представлены в многоцентровом исследовании *PROTECT* [16,20]. Активность антибиотиков в отношении *H.nfluenzae* и *S.pneumoniae* представлена в табл.2 и 3.

#### *Haemophilus influenzae*

Наиболее выраженной активностью *in vitro* в отношении гемофильной палочки обладают амоксициллин/клавуланат, цефиксим, азитромицин и фторхинолоны; чувствительность микроорганизма к амоксициллину, цефаклору, эритромицину и кларитромицину существенно ниже. Однако, если практически все штаммы гемофильной палочки проявляют хорошую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму и фторхинолонам, то к азитромицину есть штаммы, проявляющие высокий уровень устойчивости со значением МПК > 16 мг/л. Исследователи подчеркивают, что настоятельно увеличивает в последние годы количества штаммов гемофильной палочки с высоким уровнем устойчивости к кларитромицину, что может способствовать росту резистентности к другим макролидам и азитромицину, так как механизм устойчивости к этим антибиотикам одинаков [20].

Согласно критериям *NCCLS* большинство штаммов *H.influenzae* (>90%) чувствительны к азитромицину и кларитромицину (критерии чувствительности для эритромицина не разработаны). Однако уровень активности всех макролидов против *H.influenzae*

Таблица 2

#### Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 2948 клинических штаммов *H.influenzae* [6]

| Антибиотик                  | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л | Диапазон МПК, мг/л | %ЧШ  |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|------|
| Амоксициллин                | 0,5                      | >16                      | 0,12–>16           | 80,6 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 0,5                      | 1                        | 0,12–8             | 99,9 |
| Цефаклор                    | 4                        | 8                        | 0,5–64             | 94,4 |
| Цефуроксим                  | 0,5                      | 2                        | 0,12–>32           | 99,4 |
| Цефиксим                    | 0,03                     | 0,06                     | 0,008–1            | 100  |
| Эритромицин                 | 4                        | 8                        | 0,25–>64           | –    |
| Кларитромицин               | 8                        | 16                       | 0,25–>64           | 89,4 |
| Азитромицин                 | 1                        | 2                        | 0,06–>16           | 99,8 |
| Ципрофлоксацин              | 0,015                    | 0,015                    | 0,008–4            | 99,9 |
| Левифлоксацин               | 0,015                    | 0,015                    | 0,008–2            | 100  |
| Моксифлоксацин              | 0,015                    | 0,03                     | 0,008–4            | 99,9 |
| Ко-тримоксазол              | 0,06                     | 4                        | 0,03–>16           | 81,3 |

Примечание. Здесь и в табл.3: %ЧШ — процент чувствительных штаммов, МПК — минимальная подавляющая концентрация.



Таблица 3

Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 3362 клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных в различные странах Европы [7]

| Антибиотик                  | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л | %ЧШ  |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| Пенициллин                  | 0,015                    | 2                        | 73,2 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 0,03                     | 2                        | 97,5 |
| Цефаклор                    | 1                        | >64                      | 70,2 |
| Цефуроксим                  | 0,06                     | 8                        | 80,6 |
| Цефиксим                    | 0,25                     | 32                       | 73,2 |
| Эритромицин                 | 0,06                     | >64                      | 74,9 |
| Кларитромицин               | 0,03                     | >32                      | 75,0 |
| Азитромицин                 | 0,12                     | >64                      | 75,1 |
| Левифлоксацин               | 1                        | 1                        | 99,8 |
| Моксифлоксацин              | 0,12                     | 0,25                     | 99,9 |
| Ко-тримоксазол              | 11                       | 48                       | 66,3 |

очень невысокий, в частности значения МПК<sub>90</sub> для эритромицина и кларитромицина составляют 8 мг/л, для азитромицина чуть ниже — 2 мг/л (критерий чувствительности NCCLS для азитромицина 4 мг/л и ниже, для кларитромицина 8 мг/л и ниже) [29]. В любом случае даже максимальные концентрации эритромицина, кларитромицина и азитромицина в крови (соответственно 2,5, 2,0 и 0,5) не достигают значений МПК<sub>90</sub> для *H.influenzae*, что не позволяет ожидать надежного клинического эффекта. Концентрации макролидных антибиотиков в тканях бронхолегочной системы обычно превышают их концентрации в крови, однако следует учитывать факт уменьшения активности этих препаратов против *H.influenzae* при снижении pH, что наблюдается при воспалительных процессах в верхних и нижних отделах дыхательных путей, особенно при гнойных процессах.

#### *Streptococcus spneumoniae*

В последние годы наблюдается снижение чувствительности пневмококков ко многим антибактериальным средствам. По данным исследования PROTECT [16], наибольшая чувствительность пневмококков сохраняется к новым фторхинолонам и амоксициллин/клавуланату. В то же время устойчивость *S.pneumoniae* к бензилпенициллину составила 27%.

Наряду с устойчивостью к пенициллину, отмечается рост устойчивых штаммов *S.pneumoniae* к эритромицину и другим макролидным антибиотикам, причем устойчивость к последним возрастает как среди пенициллиночувствительных, так и пенициллинрезистентных штаммов пневмококка. Большинство пенициллин-резистентных штаммов пневмокок-

ка также устойчивы к макролидам. Устойчивость *S.pneumoniae* к 14- и к 15-членным макролидам перекрестная, если микроорганизм устойчив к эритромицину, то с высокой вероятностью он будет устойчив и к кларитромицину, и к азитромицину. Высокий уровень устойчивости ко всем макролидным антибиотикам (около 25%) объясняет снижение их клинической эффективности при пневмококковых инфекциях.

По данным исследования *Alexander Project*, в Европейских странах в 1999 г. частота эритромицин-резистентных штаммов пневмококка составила от 7,8 до 35,2% (в среднем 17,2%), причем в большинстве стран (в том числе и в России) уровень резистентности *S.pneumoniae* к макролидам превышал резистентность к пенициллину. Уровень резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину и макролидам также различен: большинство штаммов пневмококков характеризуется невысоким уровнем резистентности к пенициллину (значения МПК составляют 0,12–2 мг/л, реже до 8 мг/л), в то же время у резистентных к эритромицину штаммов *S.pneumoniae* отмечаются высокие значения МПК (>16 мг/л). Не удивительно, что значения МПК<sub>90</sub> *S.pneumoniae* для амоксициллина составляет 2 мг/л, а эритромицина, кларитромицина и азитромицина — более 32 мг/л, причем этот показатель увеличился за 3 года (с 1992 по 1995 г.) для амоксициллина с 1 до 2 мг/л, а для макролидов с 0,12 до 32 мг/л [29]. Приводятся данные, что большинство макролид-резистентных штаммов *S.pneumoniae* характеризуется очень высоким уровнем устойчивости — значения МПК<sub>90</sub> для кларитромицина составляют 256 мг/л, а для азитромицина — более 256 мг/л. Авторы отмечают, что эти значения МПК существенно превышают максимальные концентрации антибиотиков в тканях бронхолегочной системы, в связи с чем эффективность макролидов при этих инфекциях сомнительна [26].

Устойчивость *S.pneumoniae* к макролидам прямо связана с частотой применения этих препаратов. Приводятся данные о росте резистентности стрептококков к макролидам в Финляндии с 5 до 13%, что было связано с увеличением их потребления в 3 раза; в результате последующего уменьшения использования макролидов уровень резистентности снизился до 8,6% [30]. Сходные данные приводятся по Японии: в результате снижения потребления макролидов в 2,5–3 раза частота резистентности стрептококков к эритромицину снизилась с 62 до 1–3% [17]. Анализ, проведенный в Финляндии, показал, что существует тесная прямая зависимость между частотой резистентности пневмококков к макролидам и потреблением этих препаратов ( $p=0,007$ ), причем такая зависимость не выявлена для бета-лактамов [27].

Показано, что применение макролидных антибиотиков существенно увеличивает частоту носительства у детей как макролид-, так и пенициллин-резистентных пневмококков [19]. Имеются данные, что "ответствен-



## Предикторы эффективности антибактериальных средств

| Показатель эффективности | Характеристика                                                                                                         | Предиктор эффективности | Препараты                                              |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| $T > \text{МПК}$         | Время, в течение которого концентрации антибиотика в крови/тканях превышают значение МПК возбудителя                   | 40–50%                  | Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, кларитромицин |
| $AUC/\text{МПК}$         | Отношение площади под фармакокинетической кривой концентрация — время в интервале 0–24 часа к значению МПК возбудителя | >25                     | Азитромицин, фторхинолоны, аминогликозиды              |

ны" за рост устойчивости *S.pneumoniae* полусинтетические длительно действующие макролиды — прежде всего азитромицин и кларитромицин [5].

### Фармакодинамика антибиотиков при ХБ и эрадикация возбудителей

Фармакодинамика изучает выраженность антибактериального эффекта препарата в отношении конкретного возбудителя в очаге инфекции на основании сопоставления концентраций антибиотика в динамике и величины МПК. Выраженность действия антибиотика на микроорганизм определяется величиной МПК. Однако этот показатель не может быть использован для определения клинического эффекта *in vivo*, так как воздействующие на микроорганизм концентрации антибиотика в крови и тканях макроорганизма не постоянны, а изменяются со временем. На основании экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* были установлены параметры, довольно точно отражающие бактериологический (и клинический) эффект антибиотика. Такими интегральными показателями, позволяющими прогнозировать клиническую эффективность антибиотиков (предиктор эффективности), являются  $T > \text{МПК}$  и  $AUC/\text{МПК}$  (табл.4).

Для бета-лактамов и макролидных антибиотиков (кроме азитромицина) бактерицидный эффект достигается при достижении концентраций в крови, превышающих значение МПК, причем дальнейшее повышение их концентраций не сопровождается усилением эффекта. Общее количество убитых микроорганизмов находится в прямой зависимости от времени, в течение которого концентрации антибиотика в крови превышают значения МПК. На основании экспериментальных исследований было установлено, что для достижения адекватного клинического эффекта концентрации этих антибиотиков, превышающих МПК, должны поддерживаться в течение минимум 40% интервала между введениями препарата [7].

Клиническая эффективность фторхинолонов, аминогликозидов и азитромицина является функцией не только времени превышения МПК, но и величины максимальных концентраций в крови. Поэтому параметром, определяющим эффективность этих антибио-

тиков, является интегральный показатель  $AUC/\text{МПК}$  (отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК). Предиктором положительного клинического эффекта при применении фторхинолонов и азитромицина является величина  $AUC/\text{МПК}$  равная 25 или выше при инфекциях, вызванных *S.pneumoniae* и *H.influenzae* [13–15].

На основании сопоставления динамики концентраций антибиотиков в крови и значений МПК было установлено.

1. Для бета-лактамов и макролидов эффективные концентрации в крови, превышающие МПК для *S.pneumoniae* в течение 40–50% интервала дозирования, достигаются при применении амоксициллина, амоксициллин/клавуланата, цефуроксима, цефтриаксона, эритромицина и кларитромицина [8,13]. В то же время при инфекциях, вызванных устойчивыми пневмококками, только амоксициллин в дозе 1 г и цефтриаксон сохраняют эффективные концентрации в полости среднего уха в течение более 40% времени интервала дозирования. Величина  $T > \text{МПК}$  для цефуроксима и цефпрозила составляла 23 и 28% интервала дозирования [8]. Концентрации эритромицина и кларитромицина в крови не достигали значений МПК для устойчивых пневмококков.

В отношении *H.influenzae* эффективные концентрации в крови достигались при применении амоксициллина, амоксициллин/клавуланата, цефиксима, цефподоксима, цефтриаксона, в меньшей степени — цефуроксима и не достигались при назначении эритромицина и кларитромицина [8,29].

2. Для фторхинолонов эффективная величина предиктора эффективности ( $AUC/\text{МПК} > 25$ ) достигается в отношении *H.influenzae*; при пневмококковых инфекциях  $AUC/\text{МПК} > 25$  достигается только у новых фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Значение  $AUC$  азитромицина составляет около 3 мг·л/ч, следовательно, значения  $AUC/\text{МПК}$  для чувствительных штаммов пневмококка составляют 50, для устойчивых — менее 0,1, для *H.influenzae* — 3 [14]. Таким образом, при лечении инфекций, вы-



званных *H.influenzae* и эритромициноустойчивыми пневмококками, эффективность азитромицина будет невысокой.

Результаты фармакодинамических исследований были подтверждены клиническими данными. Так, бактериологическая эффективность азитромицина при остром среднем отите была существенно ниже по сравнению с амоксициллином и цефаклором. При этом азитромицин обеспечивал эрадикацию 100% чувствительных штаммов пневмококка, а в случае устойчивых пневмококков в 100% наблюдалась бактериологическая неэффективность препарата [10]. В другом исследовании показано, что при применении азитромицина эрадикация чувствительных пневмококков составила 92%, а устойчивых — только 38% [22]. D.Nicolau [25] приводит данные, что концентрации азитромицина в жидкости, выстилающей эпителий бронхов, составляют около 2 мг/л, что недостаточно для надежного подавления большинства штаммов гемофильной палочки и пневмококков (средние значения МПК<sub>90</sub> равны соответственно 2 и более 64 мг/л). J.Garau и соавт. [18] приводят данные, что в случае эритромицин-резистентных штаммов пневмококка клинический неуспех на фоне кларитромицина или азитромицина наблюдался у 21% больных, которые в последующем были успешно вылечены бета-лактамами.

Сходные данные были показаны при инфекциях, вызванных *H.influenzae*: бактериологический неуспех (персистирование возбудителя) наблюдался у 71% больных, получавших лечение азитромицином по поводу острого среднего отита [9]. В исследовании R.Dagan и соавт. [11] показано, что эрадикация *H.influenzae* на фоне применения амоксициллин/клавуланата достигалась в 87%, а на фоне азитромицина — только у 33% больных.

Значение эрадикации *H.influenzae* при ХБ показано в исследовании P.Ball и соавт. [26]. У пациентов с обострением ХБ эрадикация *H.influenzae* на фоне применения гемифлоксацина была достоверно выше (82%) по сравнению с кларитромицином (62%), что коррелировало с частотой рецидивов обострения ХБ в 26-недельный период после окончания лечения (29 и 42% соответственно).

Другие исследователи также подтверждают, что устойчивость возбудителей респираторных инфекций к макролидам *in vitro* отчетливо связана с клиническим неуспехом терапии [3,21]. В то же время бета-лактамы в настоящее время сохраняют клиническую эффективность и при инфекциях, вызванных умеренно резистентными пневмококками [6,12].

Полученные в последние годы данные выявляют некоторые расхождения в критериях чувствительности *in vitro* и *in vivo*. Например, с микробиологических позиций все штаммы *H.influenzae* следует расценивать как чувствительные к макролидным антибиотикам, в то же время предлагаемые NCCLS-критерии чувствительности к макролидам скорее всего не являются адекватными. Критерий чувстви-

тельности NCCLS в отношении *H.influenzae* для азитромицина составляет 4 мг/л, для кларитромицина — 8 мг/л. Однако, исходя из фармакодинамических данных, критерии чувствительности *H.influenzae* для азитромицина и кларитромицина должны составлять 0,12 и 0,25 мг/л, что более точно соответствует клиническим данным. Исходя из этих критериев, все штаммы *H.influenzae* следует признать устойчивыми к существующим макролидам. Фармакодинамические критерии чувствительности в настоящее время все больше завоевывают признание, так как более точно отражают клиническую ситуацию. На основании фармакодинамических критериев чувствительности можно сделать заключение, что макролидные антибиотики не являются адекватными средствами лечения инфекций, вызванных *H.influenzae* и устойчивыми штаммами пневмококка.

### Заключение

Приведенный анализ экспериментальных и клинических данных позволяет сделать следующие выводы.

1. Современные рекомендации по выбору антибиотика при обострении ХБ не могут основываться только на результатах контролируемых клинических исследований, которые имеют существенные ограничения в выявлении различий в эффективности антибиотиков.
2. Определяющими факторами в рекомендациях по выбору антибиотика при ХБ являются: активность препарата против *H.influenzae* и *S.pneumoniae* и уровень устойчивости этих возбудителей в популяции; фармакодинамика антибиотика при респираторных инфекциях.
3. Эрадикация *H.influenzae* при лечении обострения ХБ является определяющим фактором выздоровления пациентов и улучшения долгосрочного прогноза.
4. Рост устойчивости пневмококков к макролидам сопровождается клиническим и бактериологическим неуспехом применения этих препаратов в отличие от пенициллинов, которые в увеличенных дозах сохраняют эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных умеренно-резистентными пневмококками. В настоящее время накапливаются клинические данные, свидетельствующие о более низкой эффективности макролидов по сравнению с бета-лактамами при респираторных инфекциях. Кроме того, макролиды с пролонгированной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин) могут способствовать селекции резистентности в популяции.
5. Макролидные антибиотики обладают умеренной активностью *in vitro* в отношении второго по частоте возбудителя респираторных инфекций — *H.influenzae*. В то же время микробиологические критерии чувствительности этого возбудителя к макролидам требуют пересмотра, так как фарма-



динамические исследования отчетливо показывают, что на фоне лечения макролидами уровень концентраций в крови и тканях не обеспечивает надежной эрадикации *H.influenzae* из очага инфекции, что снижает эффективность терапии и ухудшает долговременный прогноз.

6. Современные программы антибактериальной терапии инфекционного обострения ХБ требуют критического пересмотра. На основании фармакоэпидемиологических и фармакодинамических исследований можно сделать следующие рекомендации.
  - Наиболее надежными препаратами при обострении ХБ у всех контингентов больных являются амоксициллин/клавуланат и новые фторхинолоны.
  - Макролидные антибиотики, включая азитромицин, существенно уступают по активности *in vitro* против двух основных возбудителей ХБ (пневмококк и гемофильная палочка), а также бактериологической эффективности лечения беталактамом и новым фторхинолоном и не могут рассматриваться в качестве средств 1-го ряда; макролиды могут резервироваться только для детей и подростков с гиперчувствительностью к беталактамным антибиотикам.
  - Низкая активность и высокий уровень устойчивости пневмококков и гемофильной палочки к цефалору и ко-тримоксазолу не позволяют рекомендовать эти препараты при ХБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anthonisen N.R., Manfreda J, Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
2. Anzueto A. Contemporary diagnosis and management of bronchitis. 2nd ed. Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co.; 1999.
3. Aubier M., Lode H., Gialdroni-Grassi G. et al. Sparfloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled data analysis of two studies. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 77 (suppl A): 73–82.
4. Ball P., Wilson R., Mandell L. et al. Gemifloxacin long-term exacerbations in bronchitis (GLOBE) study In: Program and abstracts of the 40th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto; 2000. P. 475, abstr. 812.
5. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption. *J. Chemother.* 1999; 11 (suppl.): 35–43.
6. Choi E., Lee H. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1346–1354.
7. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 25: 213–217.
8. Craig W.A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 255–259.
9. Dagan R., Leibovitz E., Jacobs M. et al. Bacteriologic response to acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* treated with azithromycin. In: Program and abstract of the 37th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Toronto; 1997. Abstr. K-102.
10. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin. *Ibid.* Abstr. K-103.
11. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate versus azithromycin in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 95–104.
12. Deeks S.L., Palacio R., Ruinsky R. et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999; 103: 409–413.
13. Drusano G.L., Goldstein F.W. Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38 (suppl. A): 141–54.
14. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacodynamics and pharmacokinetics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J. Chemother.* 1997; 9 (suppl.3): 38–44.
15. Dudley M.N. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the ketolide, telithromycin. *Am. J. Med.* 1991; 91 (suppl. 6A): 45S–50S.
16. Felmingham D., Reinert R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from PROTECT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 25–37.
17. Fujita K., Muroto K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 1075–1078.
18. Garau J., Lonks J.R., Gomez L. et al. Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. In: 5th International conference on the macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones (ICMAS-KO). Seville; 2000. Abstr. 7.09.
19. Guillemot D., Carbon C., Thibult N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae* [abstract]. In: 40th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Toronto; 2000. 463.
20. Hoban D., Felmingham D. The PROTECT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *H.influenzae* and *M.catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 49–59.
21. Jackson M.A., Burry V.F., Olson L.C. et al. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1996; 15: 1049–1051.
22. Jacobs M.R., Dagan R., Rose F.V. et al. Correlation of bacteriologic outcome and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in acute otitis media treated with amoxicillin-clavulanate and azithromycin. In: 39th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. 707, abstr.164.
23. Moxon E.R., Murphy T.F. *Haemophilus influenzae*. In: Principles and practice of infectious diseases (Vol. II). Eds. G.L. Mandell, J.E.Bennett, R.Dolin. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 2369–2378.
24. Murthy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1067–1083.
25. Nicolau D. Clinical and economic implications of antimicrobial resistance for the management of community-acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 61–70.
26. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance — not a myth. *Ibid.* 2000; 45: 401–402.
27. Pihlajamaki M., Jalava J., Kaurila T. et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial consumption [abstract]. 10th European Congress Clin. Microbiol. Infect. Dis. 28–31 May, 2000, Stockholm, Sweden. *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6 (suppl.1): 87.
28. Saint S., Bent S., Vittinghoff E. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
29. Schito G.C., Mannelli S., Pesce A., the Alexander Project Group. Trends in the activity of macrolide and beta-lactam antibiotics and resistance development. *J. Chemother.* 1997; 9 (suppl.3): 18–28.
30. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H. et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 292–297.

Поступила 24.09.02



В.Ф.Жданов

## О ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХИТОВ

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

В последние годы проблема хронического бронхита и особенно наиболее тяжело протекающей обструктивной его формы все больше и больше привлекает внимание медицинской общественности. Это объясняется прежде всего высокой социальной значимостью заболевания, а также нерешенностью многих вопросов патогенеза, лечения и профилактики. В настоящее время термин "хронический обструктивный бронхит" (ХОБ) все чаще вытесняется понятием "хроническая обструктивная болезнь легких" (ХОБЛ), что в значительной мере отражает современные представления о сути патологии и подчеркивает вовлеченность в патологический процесс не только воздухоносных путей, но и респираторных отделов легких. Поскольку не менее чем в 90% случаев ХОБЛ представляет собой хронический обструктивный бронхит, введение нового понятия и использование в практической работе обоих терминов не приводит к сколько-нибудь значимой терминологической путанице при постановке и формулировке диагноза ХОБ и ХОБЛ и сопоставлении данных литературы.

Смертность от ХОБЛ составляет более 80% всей смертности от хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), занимает 4-е место в структуре причин смертности в мире и имеет тенденцию к увеличению [3]. ХОБЛ обуславливает 2/3 трудопотерь, связанных с ХНЗЛ. Более половины инвалидов по ХНЗЛ — больные ХОБЛ. В США в 1995 г. около 14 млн человек болели ХОБЛ, причем из них 12,5 млн хроническим бронхитом, а по сравнению с 1982 г. число больных ХОБЛ возросло на 41,5% [1]. Расчеты, основанные на оценке распространенности ХОБ по эпидемиологическим маркерам, позволяют предположить, что в России в настоящее время около 11 млн человек страдают ХОБ, и это число в 2 раза превышает распространенность бронхиальной астмы [15].

Имеются данные, что в структуре всех больных ХОБЛ хронический бронхит составляет примерно четверть, остальные 3/4 приходятся на долю необструктивного бронхита (ХНБ) или "простого и слизисто-гнойного хронического бронхита по номенклатуре МКБ-10 [6]. Вместе с тем ХНБ может быть лишь начальным этапом ХОБЛ, поскольку отличить ХНБ от нулевой стадии ХОБЛ по клинико-функциональным показателям практически невозможно. Несмотря на то что ХНБ в отличие от ХОБ, характери-

зуется сравнительно доброкачественным течением и прогнозом, эти больные значительно реже обращаются к врачу. Основные проявления заболевания в виде периодических обострений с длительным продуктивным кашлем (в соответствии с общепринятым "эпидемиологическим" определением хронического бронхита не менее 3 мес в году в течение 2 лет и более), более выраженная, чем у здоровых, подверженность респираторным вирусным инфекциям, приводящим нередко к обострениям бронхита, признаки интоксикации на высоте обострений снижают качество жизни пациентов и требуют оказания лечебной, реабилитационной и профилактической помощи. Таким образом, хронический бронхит как нозологическая форма в целом представляет собой одну из важнейших медицинских и социально-экономических проблем.

Основу патогенеза хронического бронхита как обструктивного, так и необструктивного составляет хроническое, диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей. Оно развивается под воздействием экзогенных факторов, характеризуется перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки бронхов, сопровождающейся гиперсекрецией, нарушением очистительной функции, подавлением других защитных механизмов и развитием периодически обостряющего инфекционного, чаще вирусно-бактериального воспаления в бронхах. Особенностью ХОБ (ХОБЛ) является вовлечение в процесс терминальных бронхов и респираторных отделов легких с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, обструктивного синдрома и прогрессирующего нарушения легочной вентиляции. В клиническом плане ХОБЛ характеризуется кашлем, выделением мокроты, одышкой, не связанными с поражением других органов и систем.

В настоящее время доказано, что характерный для ХОБЛ, независимый от степени тяжести, хронический воспалительный персистирующий (т.е. упорный, длительно и, как правило, непрерывно текущий) процесс проходит с участием нейтрофилов с повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, металлопротеиназы. Возникает дисбаланс в системах протеиназы — ингибиторы протеиназы и оксиданты — антиоксиданты. Воспалительная реакция связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаг воспаления при повышенной активности интерлейкина-8



и туморнекротического фактора (*TNF*). В результате местного истощения антипротеазного потенциала происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование centroацинарной эмфиземы. В связи с оксидативным стрессом, т.е. непомерно большим выделением свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием практически на все основные структуры легких, происходят значительные морфологические и функциональные их нарушения (нарушение целостности соединительнотканного матрикса и микроциркуляторного русла легких, уменьшение числа эпителиальных реснитчатых клеток и частичное замещение их бокаловидными, гиперплазия слизистых желез и изменение состава слизи, снижение эскалаторной функции ресничек, уменьшение сурфактанта и др.) [11,14,15,22, 25].

Поскольку у большей части больных обострения ХОБЛ связаны с вирусно-бактериальной инфекцией, при наличии соответствующих симптомов (повышение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка) рекомендуется проведение курса антибактериальной терапии (уровень достоверности В) [3,12,13,23,29]. Эффективными в этих случаях считаются также системные глюкокортикостероиды (ГКС) и ингаляционные бронходилататоры (уровень А). Вместе с тем при стабилизации процесса использование антибиотиков не рекомендуется (уровень А).

Предложенные схемы базисного лечения ХОБЛ [3,12,13], предусматривающие регулярно проводимую бронхолитическую терапию  $\beta_2$ -агонистами, М-холинолитиками, метилксантинами или их комбинациями, на практике, к сожалению, способны лишь уменьшить симптомы обструкции (уровень достоверности А), но не решают главной задачи — устранения прогрессирования патологического процесса с неизбежным для этого заболевания развитием эмфиземы легких, дыхательной недостаточности, легочного сердца и в конечном итоге смерти больных от осложнений. Поэтому в настоящее время ведется поиск различных путей воздействия на воспалительный процесс.

Поскольку ГКС считаются одними из наиболее активных противовоспалительных средств, предпринимались многочисленные попытки использовать их для лечения ХОБЛ в стабильном периоде. В соответствии с рекомендациями рабочей группы экспертов Института сердца, легких и крови (США) и ВОЗ (Программа GOLD) регулярное применение для этой цели ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ показано лишь в тех случаях, когда в результате такого лечения отмечается положительная динамика спирометрии у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% от должной (стадия II-III по классификации GOLD) и повторяющимися обострениями, требующими лечения антибиотиками или системными ГКС (уровень достоверности В). При этом отмечается, что длительное лечение этих пациентов ингаляционными ГКС не влияет на долгосрочное прогрессирующее снижение ОФВ<sub>1</sub>. Длительное лечение таблетированными ГКС не рекомендовано в

связи с отсутствием доказательств их долгосрочной эффективности и возможными разнообразными побочными действиями, в том числе и таким грозным для больных ХОБЛ, как развивающаяся стероидная миопатия, нарушающая функцию дыхательных мышц [3]. Свойство системных ГКС, особенно таблетированных, активизировать инфекционную флору, вызывать существенные метаболические, эндокринные, иммунные и другие побочные эффекты приводит к тому, что эти препараты практически не используются для лечения больных хроническим бронхитом. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) также оказались неприемлемыми при бронхитах как из-за отсутствия должного эффекта, так и из-за ряда свойственных им побочных действий (симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, в ряде случаев бронхоспазм и др.).

Из медикаментозных средств, обладающих противовоспалительным пневмотропным действием, в последнее время все больше и больше внимания привлекает препарат "Эреспал" ("Сервье", Франция), основным действующим веществом которого является фенспирид. По своему химическому строению и фармакологическим характеристикам фенспирид отличается от ГКС и НПВС и не имеет свойственных им побочных эффектов. Его противовоспалительное действие доказано в целом ряде экспериментальных работ [19,26,27], постепенно накапливается опыт клинического применения как при острых, так и при хронических заболеваниях органов дыхания, в том числе и при многоцентровых исследованиях и длительном наблюдении [10,17].

Было установлено, что фенспирид обладает многогранным положительным влиянием на различные звенья воспалительного процесса. Путем торможения транспорта ионов кальция внутрь клеток он уменьшает выработку всех метаболитов арахидоновой кислоты: как простагландинов, так и лейкотриенов. Это приводит к угнетению экссудации и снижает развитие отека в первой фазе воспаления, а за счет блокады хемотаксиса и высвобождения цитокинов препятствует переходу воспалительного процесса в клеточную фазу. Данный механизм лежит в основе спазмолитического действия фенспирида в отношении гладкой мускулатуры бронхов и нормализации процесса секреции слизи. Кроме того, он проявляет антигистаминные свойства посредством блокады H<sub>1</sub>-рецепторов, оказывая тем самым противоотечное действие, спазмолитическое в отношении гладкой мускулатуры бронхов и нормализующее влияние (путем снижения) на объем бронхиального секрета. Последнему способствует также свойство препарата блокировать  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы, через которые стимулируется секреция вязкой слизи.

Еще одно важное противовоспалительное действие фенспирида — ингибирующее влияние на синтез и секрецию цитокинов — соединений, играющих ключевую роль в клеточной фазе воспаления. Было показано, что наиболее выраженное действие препа-



рат оказывает на высвобождение фактора некроза опухолей  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), которому, как уже отмечалось, принадлежит существенная роль в патогенезе ХОБЛ. Уменьшению отека и избыточной выработке слизи способствует также и прямое действие фенспирида на рецепторные нервные окончания.

Таким образом, новый препарат оказался средством патогенетического воздействия на ключевые звенья воспалительного процесса. Высокая тропность фенспирида в отношении дыхательной системы стала основанием для проведения исследований его эффективности и безопасности при острых и хронических заболеваниях органов дыхания. Так, при амбулаторном лечении препаратом в течение 1–2 нед 725 больных (взрослые и дети) с острыми респираторными заболеваниями различной этиологии (исследование *POSiTiF*) положительный результат был получен у 90% пациентов, что рассматривается как проявление активного влияния фенспирида на сосудистую фазу воспаления [28]. Лечение 42 больных хроническим воспалением придаточных пазух носа 30-дневным курсом при приеме препарата по 3 таблетки в сутки (240 мг) у 64% позволило значительно уменьшить такие клинические симптомы, как заложенность носа, выраженность отделяемого из носа и боль, а также получить положительную рентгенологическую динамику [18].

При лечении хронического бронхита необходимо учитывать многогранность патологического процесса. Как известно, при этом заболевании происходит значительная гипертрофия и увеличение числа подслизистых желез, а также гиперплазия бокаловидных эпителиальных клеток, ремоделирование (повреждение и структурная перестройка) бронхиальной стенки с инфильтрацией и отеком слизистого и подслизистого слоев, гипертрофией волокон гладкой мускулатуры. Обильная секреция слизи, изменение ее состава и вязкости и повреждение стенки бронхов нарушают мукоцилиарный транспорт, что наряду с другими механизмами патогенеза способствует формированию обструктивного синдрома, активации инфекции и другим проявлениям патологии. Поэтому лечение воспаления бронхов подразумевает воздействие на совокупность патологических процессов, среди которых важное значение имеют уменьшение гиперсекреции и повреждения тканей. У больных ХОБЛ существенную значимость приобретает также снижение степени бронхиальной обструкции.

*D.Olivieri и соавт.* [24] в плацебо-контролируемом исследовании 20 больных бронхитом убедительно показали положительное влияние фенспирида на функцию реснитчатого эпителия бронхов. В результате лечения больных препаратом (по 3 таблетки в день в течение 30 дней) показатель скорости мукоцилиарного транспорта увеличился на 29,1%. Имеются данные *G.Akoun и соавт.* [17] об исследовании эффективности и безопасности препарата двойным слепым методом у 212 больных ХОБЛ в стабильном

периоде заболевания, 106 из которых в течение 6 мес получали фенспирид по 2 таблетки ежедневно, остальные — плацебо. Было показано, что в результате 6-месячного лечения у больных ХОБЛ происходит улучшение функции дыхания, о чем свидетельствовали увеличение  $ОФВ_1$ , уменьшение кашля и отхождения мокроты, а также улучшение показателей газообмена. Отмечено, что при приеме препарата по сравнению с плацебо происходит замедление снижения вентиляционной функции легких — ведущего критерия прогрессирования ХОБЛ. На протяжении последних 3–4 лет появились сведения некоторых отечественных авторов о положительном опыте применения препарата у пульмонологических больных [2,4,5,7,21]. Так, по данным *В.Игнатьева и соавт.* [21], лечение фенспиридом в течение 6 мес 51 больного со стабильным течением ХОБЛ позволило установить положительную динамику функциональных и клинических показателей при использовании суточных доз препарата 160–240 мг и малую эффективность дозы 80 мг. *Л.И.Волкова и соавт.* [2] получили хорошие результаты при лечении 37 больных с обструктивным и необструктивным бронхитом в фазе обострения. *С.И.Овчаренко* в ряде своих работ обращает особое внимание на важную роль противовоспалительного лечения при хронических бронхитах. Приводит данные о хорошей эффективности использования препарата фенспирида ("Эреспал") у больных хроническим бронхитом в пожилом возрасте [7–9]. Все авторы указанных клинических исследований, а также *G.Giaccherо и J.Taranger* [20] отмечают безопасность, хорошую переносимость и редкие побочные эффекты в течение всех сроков лечебного применения препарата. Отдельные случаи сонливости, диспептических явлений и аллергических реакций ни в коей мере, по мнению авторов, не умаляли достоинств препарата и не могли служить препятствием для рекомендаций по внедрению его в практику.

Все вышесказанное послужило основанием для нашего исследования, имевшего целью изучить влияние фенспирида на больных с различными вариантами течения хронического бронхита (выполнено совместно с *Т.Г.Смирновой*).

Лечебный эффект фенспирида ("Эреспал") был изучен у 33 больных хроническим бронхитом в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст 47,  $2 \pm 3,6$  года), 19 мужчин и 14 женщин. Обследование и лечение больных проводилось, как правило, амбулаторно. У 21 пациента был установлен ХОБ, у 12 — ХНБ в фазе обострения. У 3 больных наряду с обструктивным синдромом были выявлены бронхоэктазы, и им был поставлен диагноз гнойно-обструктивного бронхита. Всем больным проводилось спирографическое исследование в динамике, на этапе включения в исследуемую группу — рентгенограммы легких, клинический анализ крови, анализ мокроты на ВК и клеточный состав. В процессе диагностики исключался диагноз бронхиальной астмы (на основании клинических



данных, положительной пробы с бронхолитиком, результатов лечения на предыдущих этапах наблюдения). У больных был кашель с выделением мокроты не менее 3 мес в году в течение 2 лет и более с эпизодами обострения 1–3 раза в год. Критериями включения в исследуемую группу больных ХОБ (ХОБЛ) были также клинические признаки обструкции (наличие и характер одышки, свистящие хрипы, характер кашля и отделения мокроты), характерные рентгенологические данные и функциональные показатели:  $ОФВ_1$  менее 80% и более 50% от нормальных значений (IIA стадия по GOLD), ЖЕЛ без отклонений или с минимальными отклонениями от дольных значений.

На начальном этапе обострения (3–4 нед) больным ХОБ обычно назначалась комплексная терапия, включающая курс антибиотиков (при наличии гнойной мокроты и лихорадки), ингаляционные ГКС, бронхолитические (чаще всего атровент или беродуал) и муколитические препараты. Затем больных переводили на монотерапию эреспалом по 1 таблетке (80 мг) 2 раза в день в течение 2 мес. У всех больных к моменту начала терапии сохранялись умеренно выраженные признаки обострения. Контроль за состоянием больных осуществлялся перед началом лечения эреспалом, через 1 и 2 мес лечения с использованием общеклинической оценки, спирографических данных и количественных показателей (по 4-балльной шкале) интенсивности кашля, объема выделяемой мокроты, характера мокроты, выраженности одышки, а также числа эпизодов суперинфекции. У больных ХНБ лечение и контроль данных осуществлялись по такой же схеме, с той лишь разницей, что монотерапия эреспалом назначалась нередко сразу же после начального обследования. У большинства больных отчетливое улучшение самочувствия, уменьшение или исчезновение одышки, уменьшение интенсивности кашля и выделения мокроты происходило уже через месяц от начала лечения эреспалом. К концу 2-го месяца положительные результаты становились еще более устойчивыми. Только у одного пациента с ХОБ возникло временное ухудшение состояния из-за обострения инфекции и он был переведен на комплексную терапию, включающую наряду с эреспалом (3 таблетки в день) антибиотики и бронхолитические препараты.

К концу лечения эреспалом у больных ХОБ показатель  $ОФВ_1$  в среднем по сравнению с исходным уровнем имел тенденцию к увеличению ( $62,1 \pm 2,0$  и  $66,5 \pm 1,9\%$  должной,  $p > 0,05$ ), у больных ХНБ —  $90,3 \pm 1,9$  и  $93,7 \pm 1,8\%$  должной соответственно ( $p > 0,1$ ), что свидетельствовало по крайней мере о стабильном состоянии функции легких в ходе лечения. В целом по всей группе исследованных больных хроническим бронхитом количественные показатели, характеризующие клинические симптомы, были следующие: суммарное число больных со слабовыраженным кашлем или отсутствием его до лечения эреспалом составляло 30,3%, после лечения —

87,9%, а пациенты с умеренным и сильно выраженным кашлем соответственно — 69,7 и 12,1%. Динамика количества выделяемой мокроты при оценке числа больных была аналогичной: до лечения 27,2% больных (суммарно с отсутствием и небольшим количеством мокроты) и 72,8% (с умеренным и обильным выделением мокроты), после курса лечения соответственно — 81,8 и 18,2% больных. В процессе лечения изменялся характер выделяемой мокроты: в исходном состоянии число лиц с отсутствием мокроты или слизистым ее характером составило 66,7%, а выделяющих слизисто-гнойную или гнойную мокроту — 33,3%, по окончании курса эреспала соответственно — 81,8 и 18,2%. Одышка первоначально отмечалась у 10 больных, после лечения — только у 4. Таким образом, наши данные подтверждают целесообразность применения эреспала в качестве противовоспалительного средства как при необструктивных, так и обструктивных хронических бронхитах.

Из побочных эффектов эреспала, наблюдавшихся в ходе лечения (на начальном этапе), отмечены умеренно выраженные диспепсические явления (тошнота и снижение аппетита) у 1 пациента, сонливость — у 2 и тахикардия — у 1, которые, однако, не потребовали полной отмены препарата и исчезали после уменьшения дозы на 2–3 дня или коррекции приема (разъяснение больным о необходимости принимать препарат перед или во время еды).

По завершении 2-месячного курса лечения эреспалом целому ряду больных, у которых не наблюдалось устойчивых признаков клинической ремиссии и требовалась более длительная противовоспалительная терапия, мы рекомендовали продолжить дальнейший его прием в той же дозировке. При этом в случаях выраженного обратимого компонента обструкции при спирометрии и/или отчетливой субъективной положительной реакции на прием 1–2 доз ингаляционного бронхолитика короткого действия дополнительно назначался также один из бронхолитических препаратов (беродуал, атровент или пролонгированные сальметерол, формотерол, теофиллин). Приводим краткую выписку из истории болезни пациентки, получавшей эреспал 7 мес подряд.

Больная К., 1935 года рождения, находилась в отделении терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 09 по 27.02.2002, в последующем наблюдалась амбулаторно. Жалобы при поступлении: одышка при незначительной физической нагрузке, частый, иногда приступообразный кашель в течение дня, редко в ночное время, с трудно отделяемой мокротой, в небольшом количестве, слизисто-гнойного характера. В течение последних 2 дней отмечает повышение температуры тела с ознобом до  $38,8^{\circ}\text{C}$ . Анамнез. В 7-летнем возрасте перенесла туберкулезный лимфаденит, но на учете у фтизиатра не состояла. В детстве несколько раз болела пневмониями, в том числе крупозной. Считает, что в основном стала часто болеть (кашель с мокротой, затруднение дыхания, иногда подъемы температуры) 10 лет назад.

В течение последних 5 лет обострения участились (до 3–4 раз в год), что каждый раз расценивалось участковыми врачами как



бронхолегочная инфекция, назначались антибиотики и муколитики. Эуфиллин, сальбутамол вызывали резкую тахикардию, поэтому почти не применялись. В течение последнего года дважды лечилась в пульмонологическом отделении районной больницы Санкт-Петербурга по поводу пневмонии и обострения бронхита. Всего за год прошла 6 курсов различных антибактериальных препаратов. В последние годы стало "закладывать" нос при контакте с книжной пылью. Стал появляться сухой кашель на вдыхание холодного и сухого воздуха, на резкие запахи. С 19 до 49 лет курила, последние 17 лет не курит. Наследственность по аллергии и легочным заболеваниям неотягощена. Поступила в связи с неэффективностью амбулаторного лечения.

Объективное исследование легких: коробочный оттенок перкуторного тона, рассеянные, необильные, разного тембра сухие хрипы с обеих сторон, слева в межлопаточном пространстве и у угла лопатки — трескучие хрипы, шум трения плевры с обеих сторон.

Результаты обследования: Анализ крови: при поступлении: эр.  $3,7 \cdot 10^{12}/л$ , Hb 109 г/л, цв.пок. 0,87, л.  $14,7 \cdot 10^9/л$ , б. 0,5%, мц. 0,5%, п. 9%, с. 60%, лимф 19%, мон. 11%, СОЭ 66 мм/ч. При выписке: эр.  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ ; Hb 108 г/л, цв.пок. 0,83, л.  $14,6 \cdot 10^9/л$ , б. 0%, мц. 0%, п. 3,5%, с. 62%, лимф. 30%, мон. 4,5%, СОЭ 46 мм/ч.

До лечения эреспалом: эр.  $4,0 \cdot 10^{12}/л$ , Hb 115 г/л, цв.пок. 0,86, л.  $11,5 \cdot 10^9/л$ , б. 1%, э. 4%, п. 4%, с. 58%, лимф. 20%, мон. 13%, СОЭ 40 мм/ч. После 2 мес. лечения эреспалом: эр.  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ , Hb 125 г/л, цв.пок. 0,87, л.  $9,4 \cdot 10^9/л$ , б. 2%, э. 6%, п. 2%, с. 57%, лимф. 26%, мон. 7%, СОЭ 29 мм/ч.

На рентгенограмме грудной клетки в 2 проекциях отмечается повышение прозрачности легочных полей, увеличение объема передних сегментов. Обызвестленный очаг в проекции верхушки левого легкого; мелкие обызвествленные лимфоузлы в левом корне, перетянута вверх. Участок тяжистой деформации легочного рисунка в верхней доле левого легкого. Участки перибронхо-периваскулярной инфильтрации в проекции  $S_8$ ,  $S_9$  слева (инфильтрация вокруг бронхоэктазов?). Диафрагма уплощена, плевральные наслоения над ней с обеих сторон. Сердце небольших размеров, аорта удлинена, интенсивна. Изменения в левом легком вероятнее всего посттуберкулезного характера, возможно с наличием бронхоэктазов в нижней доле и обострением инфильтрацией вокруг них.

Компьютерная томография: КТ-данные характерные для ХОБЛ. Тотальные изменения в нижней доле левого легкого (бронхоэктазы).

Фибробронхоскопия: двусторонняя диффузная атрофия слизистой оболочки бронхов с рубцовой деформацией устьев  $B_{1-3}$  слева и рубцом в области междолевой шпоры слева. Скудный гноевидный секрет в  $B_{9-10}$  слева.

ВК в мокроте и смыве из бронхов не обнаружены.

Спирография (до лечения эреспалом): ЖЕЛ 69,8% должной, ОФВ<sub>1</sub> — 68,9% должной; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 93,8% должной, ПОС 82,9% должной. Заключение: ЖЕЛ на нижней границе нормы. Легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Спирография после 2 мес лечения эреспалом: ЖЕЛ 78,8% должной, ОФВ<sub>1</sub> — 77,7% должной, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 98,3% должной, ПОС 91,8% должной. Заключение: ЖЕЛ на нижней границе нормы. Очень легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Заключительный диагноз (при выписке из стационара): хронический гнойно-обструктивный бронхит в фазе обострения. Бронхоэктазы в нижней доле левого легкого (посттуберкулезные?).

В стационаре больной проводилось лечение: рулид по 300 мг в сутки 5 дней, беклоджет 750 мкг/сут, дезинтоксикационная и отхаркивающая терапия с положительным эффектом. На последующем амбулаторном этапе в течение 4 нед продолжалось лечение беклоджетом со снижением до 500 мкг/сут в сочетании с атро-

вентом — 2 дозы в сутки, затем больная была переведена на монотерапию эреспалом по 160 мг (2 таблетки) в сутки. Течение заболевания за весь период проводимого лечения с февраля по октябрь 2002 г. благоприятное. Побочных эффектов от применения препарата не наблюдалось. Через 6 мес лечения эреспалом отмечается редкий кашель со скудным количеством слизистой, иногда с прожилками гноя, мокроты. Одышки нет. В легких сухих хрипов нет. Трескучие хрипы в левом легком в умеренном количестве. Результаты проведенного лабораторного обследования в динамике указывают на регрессию проявлений патологического процесса. Больная находится на диспансерном наблюдении и продолжает принимать эреспал.

Таким образом, с позиций современных представлений решение столь многогранной проблемы как хронический бронхит и особенно ХОБЛ, может быть успешным, только в том случае, если будут найдены эффективные пути воздействия на хронически протекающий воспалительный процесс. Учитывая, что современными средствами при ХОБЛ не удается остановить неуклонное прогрессирование заболевания, этот вопрос имеет значение не только (а может быть и не столько) для острофазового состояния, но и для лечения в стабильном периоде. Существовавшее ранее представление о том, что в стабильном периоде ХОБЛ целесообразно проводить в основном только бронхолитическую терапию, постепенно уходит в прошлое. Преимущество отдается комбинированному использованию различных средств, в том числе противовоспалительных. Как показывают исследования ряда авторов и наши данные, одним из таких средств может быть фенспирид (эреспал), обладающий достаточной эффективностью и безопасностью при различных заболеваниях органов дыхания. Дальнейшее накопление опыта по использованию этого препарата позволит более четко сформулировать показания для его назначения, разработать схемы этапного противовоспалительного лечения, обосновать рациональные объемы комбинированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. В кн.: Чучалин А. Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1998; гл. 5: 66–81.
2. Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боряко В.В., Польша Н.Г. Опыт применения фенспирида (эреспала) при обострении хронического бронхита. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (5): 65–66.
3. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Краткое изложение. Публикация Национального института здоровья. (GOLD) — США; 2001.
4. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение. Пульмонология 2001; 3: 33–37.
5. Жданов В.Ф. Противовоспалительная терапия при хронических бронхитах — актуальная проблема. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2001; 3 (17): 79–83.
6. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Междунар. мед. журн. 2000; 6 (4): 24–26.
7. Овчаренко С.И. Лечение хронической обструктивной болезни легких при стабильном течении. Новые Санкт-Петербург. ведомости 1998; 4 (6): 26–30.



8. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201–204.
9. Овчаренко С.И. Новые возможности противовоспалительной терапии бронхита. В кн.: Пульмонология. Избранные вопросы, № 1. М.: Мед. изд-во Сервье; 2001. 9–13.
10. Плуза Т., Навацка Д. Эффективность и переносимость фенспирида у взрослых больных с острыми респираторными заболеваниями. Лечащий врач 2000; 1: 11–15.
11. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Механизмы действия противовоспалительных лечебных препаратов. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб: 1998. 298–307.
12. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.: 1999.
13. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: 1998. 11–25.
14. Чучалин А.Г. Современное представление о хронических обструктивных болезнях легких. Новые Санкт-Петербург. ведомости 1998; 4 (6): 23–25.
15. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации для врачей-терапевтов. М.: 1997.
16. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: 1998; гл. 3: 39–56.
17. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (rev. 2): 111–125.
18. Cuneant G. Efficacy of Pneumorel 80mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind, placebo-controlled study. Rhinology 1988; 4 (suppl.): 21–29.
19. Evrard Y., Kato G., Bodinier H. et al. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 33–40.
20. Giaccherio G., Taranger J. Pneumorel 80 mg au long cours dans le traitement des bronchites chroniques. La Vie Medicale 1982; 2: 791–794.
21. Ignatiev V., Zablotskaya N., Vinogradova T. et al. The efficacy of Fenspiride for 6 months in COPD-patients. In: Annual Congress of European respiratory society. 1999. Abstr. P3392.
22. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled breath profile of inflammation and oxidative markers in chest clinic. Ibid. Abstr. P2504.
23. Murphy T.F., Sethi S. State of art. Bacterial infection on chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 146: 1067–1083.
24. Olivieri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1987; 23 (suppl. 12): 12–15.
25. Ollerenshaw S.L., Woolcock A. J. Characteristics inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow lim. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 922–927.
26. Pipy B., Evrard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. Lettre Pharmacol. 1992; 6 (7): 13–19.
27. Quartulli F., Pinelli E., Broue-Chabbert A. et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell-line. Eur. J. Pharmacol. 1998; 348: 297–304.
28. Receveur M. Interet de Pneumorel 80 mg dans le traitement de l'inflammation de la muqueuse respiratoire en pathologie ORL aigue. Tribune Me'dicale. 1985; 129: 47–48.
29. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonaru disease (COPD)/A consensus of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.

Поступила 15.10.02

## Лекции

© АНТОНОВ В.Б., 2002

УДК 616.2-002.828-053.2

В.Б.Антонов (Санкт-Петербург)

### КАНДИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

В природе насчитывается более 80 тыс. видов микроскопических грибов (микромикеты), из которых около 500 видов патогенны или условно патогенны для человека [1]. Последние могут поражать практически все органы и ткани, но чаще других мишенью грибковой инфекции становятся покровные ткани: кожа и слизистые оболочки полостей, сообщающихся с внешней средой, в том числе, слизистые оболочки полости рта, глотки, трахеи, бронхов и ткань легких. На фоне иммунодефицита возможно глубокое поражение легких, в том числе со смертельным исходом.

Все грибы делятся на нитчатые (мицелиальные или плесневые) и дрожжевые. К мицелиальным грибам относятся дерматофиты (грибы родов *Microsporon*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), вызывающие дерматомикозы, возбудители эндемичных микозов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и другие), а также широко распространенные плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*. На территории России чаще других заболевания бронхов и легких у детей вызывают дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы рода *Aspergillus*.



Заболевания органов дыхания, обусловленные грибами, в зависимости от биологических свойств возбудителя и состояния иммунореактивности макроорганизма могут быть инвазивными (пневмомикоз) или аллергическими (респираторный микоаллергоз).

### Этиология и патогенез кандидоза

В числе первых микроорганизмов грибы попадают на кожу и слизистые оболочки новорожденного ребенка. Большинство клеток грибов при этом гибнет, соприкасаясь с микробоцидными факторами неспецифической защиты (лизоцим, лактоферрин и др.), а некоторая часть грибов может оставаться на покровных тканях, используя в качестве питательной среды отмирающие клетки тканей и продукты желез слизистых оболочек и кожи. Так формируется миконосительство. Чаше других на слизистых оболочках человека вегетируют грибы рода *Candida*. Главным возбудителем кандидоза является *C.albicans*, существенно реже заболевания вызывают *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* и др.

Микозы, вызываемые дрожжевыми грибами, в большинстве своем имеют эндогенное происхождение. При развитии иммунодефицита грибы, колонизирующие слизистые оболочки, образуют тканевые формы и приобретают паразитарные свойства. Исключение составляет острый генерализованный кандидоз, вызываемый имплантацией "госпитального" штамма грибов рода *Candida* непосредственно на кожу и слизистые оболочки новорожденных детей руками персонала, а также при использовании недостаточно обработанных предметов ухода и инструментов [2].

Грибы образуют вещества, являющиеся факторами агрессии: эндотоксины, протеолитические и липолитические ферменты, обеспечивающие вегетацию на покровных тканях и внедрение грибковой клетки в глубокие ткани макроорганизма. У *C.albicans* выявлены и другие факторы вирулентности: интенсивное формирование ростовых трубок и такие иммуносупрессивные свойства, как подавление формирования гиперчувствительности замедленного типа, угнетение функций макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов.

Важнейшим свойством условно-патогенных грибов является прилипание к поверхности эпителия (адгезия), обеспечивающее колонизацию ими слизистых оболочек и кожи. Адгезивные свойства грибов возрастают при воздействии на макроорганизм антибиотиков, кортикостероидов, при сахарном диабете, в фолликулярную фазу менструального цикла, во время беременности и у новорожденных.

Колонизация грибами покровных тканей без явления воспаления может рассматриваться как миконосительство. Колонизацию в сочетании с тканевыми реакциями (гиперемия, отек, инфильтрация) следует считать первой стадией микотического инфекционного процесса.

Вторая стадия — проникновение элементов гриба в глубину покровных тканей, приводящее к разви-

тию поверхностного инвазивного процесса. И первая, и вторая стадии микотической инфекции могут продолжаться длительное время — месяцы и годы.

Третья стадия — пенетрация покровных тканей и инвазия грибов в лимфатические и кровеносные сосуды с поражением глубоких тканей и органов — соответствует глубокому органному тканевому микозу.

Четвертая стадия — фунгемия и возникновение очагов микотической инфекции, отдаленных от места внедрения возбудителя, — соответствует системной и генерализованной формам микоза. Сама по себе фунгемия, в частности кандидемия, очень серьезный признак диссеминированного или генерализованного кандидоза. Смертность при истинной кандидемии без лечения составляет 80%, адекватная антимикотическая терапия позволяет сократить смертность до 40%. Поэтому необходимы ранняя диагностика и лечение кандидоза, а в группах риска и превентивная терапия.

Инфекционные, в том числе инвазивные, формы кандидоза развиваются на фоне снижения неспецифической и иммунной резистентности. В отличие от них аллергические формы возникают в условиях интактной иммунной системы у субъектов с atopическим статусом. Микогенная аллергия чрезвычайно широко распространена среди взрослых и детей.

Аллергенные свойства грибов определяются их морфобиологическими и антигенными свойствами. Полисахариды — основные антигены составляют 80–90% массы клеточной стенки гриба, кроме того, в нее входят белки, липиды, хитин, целлюлоза.

В результате медицинской и хозяйственной деятельности человека в мире сложились следующие группы риска развития кандидоза среди детей: все часто болеющие дети, длительно или повторно получающие антибиотики, новорожденные, особенно недоношенные, больные гемобластомами и злокачественными опухолями, страдающие хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, туберкулезом, все больные с эндокринными заболеваниями, реципиенты органов, все дети с иммунодефицитом любого происхождения, ВИЧ-инфицированные и больные СПИД.

### Диагностика кандидоза

Кандидозы органов дыхания не имеют патогномичной для них клинической картины. В диагностике кандидоза у детей важное значение имеет учет условий возникновения заболевания и некоторые особенности его течения. На вероятность кандидоза могут указывать недоношенность, кандидоз половых органов у матери, неблагополучная в отношении внутригоспитального кандидоза обстановка в отделении (родильное, общесоматическое, интенсивной терапии), факт применения антибактериальных антибиотиков и резистентность к ним, белые налеты на коже и видимых слизистых оболочках, в более старшем возрасте — признаки нарушения иммунитета. Из клинических данных могут иметь значение белые



или серые включения в мокроте и БЛЖ. Рентгенологические методы исследования при кандидозе бронхов и легких не имеют самостоятельного значения. При эндоскопическом исследовании можно обнаружить признаки воспалительной реакции слизистой оболочки бронхов и редко — белые налеты на ней.

Наиболее достоверная диагностика кандидоза возможна только с применением микологических лабораторных методов исследований. Они проводятся в следующей последовательности, которую можно предложить в качестве лабораторного диагностического алгоритма.

1. Микроскопия нативного материала (биосубстраты: соскобы кожи и слизистых оболочек полости рта, миндалины, микробиоптаты бронхов, отделяемое ран, мокрота, промывные воды бронхов, цереброспинальная жидкость и пр.). Обнаружение в исследуемом материале отдельных грибковых клеток не имеет самостоятельного диагностического значения. Только почкующиеся клетки, псевдомицелий и мицелий свидетельствуют об активной вегетации грибов и поэтому служат основанием для постановки диагноза.
2. Посев биосубстратов от больного на питательные среды позволяет установить род, вид и штамм возбудителя.
3. Серологические исследования с антигенами грибов не имеют самостоятельного значения в диагностике микозов, но в сочетании с клиникой и культуральными находками существенно дополняют диагноз. Могут использоваться реакции преципитации, агглютинации, непрямой гемагглютинации. В последние годы применяется иммуноферментный анализ сыворотки крови больного с антигенами дрожжевых и плесневых грибов для выявления антител и антигенов грибов, именно этот метод сейчас является наиболее распространенным.
4. Гистологическое исследование тканей, а также цитологическое — биосубстратов могут помочь в диагностике только при возможности прицельного взятия материала. Эффективность гистологической диагностики кандидоза не превышает 30%.
5. Для диагностики микогенной аллергии в дополнение к серологическим методам можно использовать кожные тесты с аллергенами грибов или провокационные пробы. Но и те, и другие допускаются только у детей старше 5 лет в период ремиссии.

Итак, для постановки диагноза инфекционной формы кандидоза органов дыхания из клинических признаков имеют значение белые налеты на слизистой оболочке, а верификация диагноза осуществляется индикацией возбудителя в активной форме (почкующиеся клетки, мицелий, псевдомицелий).

### Клинические формы кандидоза у детей

Инвазивный кандидоз (инфекционная форма)

Поражение органов дыхания дрожжевыми грибами может происходить в результате распростране-

ния возбудителя нисходящим путем со слизистых оболочек полости рта или гематогенно из первичного очага (например, при кандидозе кишечника). Возможно также ятрогенное инфицирование при эндоскопическом исследовании бронхов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или при санации дыхательных путей.

Кандидоз гортани проявляется осиплостью голоса, при ларингоскопии — на голосовых связках видны утолщения, язвочки, покрытые беловато-серыми налетами.

Кандидоз трахеи сопровождается приступообразным кашлем со скудной мокротой. При трахеоскопии в типичных случаях видны белые налеты на фоне гиперемии слизистой оболочки. Но налетов может и не быть.

Кандидоз бронхов (бронхит), как правило, поверхностный воспалительный процесс, развивающийся на участках слизистой оболочки с нарушением мукоцилиарного клиренса на фоне или после перенесенного бронхита вирусно-бактериальной этиологии и лечения антибиотиками, у большинства больных сопровождается обструктивным синдромом. Может развиваться у детей, больных бронхиальной астмой, на фоне лечения ингаляционными формами глюкокортикостероидов. Диагноз основывается на эндоскопическом и лабораторном исследовании. Практически важно проведение дифференциального диагноза между кандидоносительством и инфекционным поражением бронхов грибами. О последнем свидетельствует повышение КОЕ грибов (более  $1 \cdot 10^3$  в 1 мл мокроты или БЛЖ) и обнаружение активно вегетирующих форм гриба в тех же биосубстратах — псевдомицелия или почкующихся клеток. Эндоскопически можно увидеть белые налеты, отечность и гиперемии слизистой оболочки бронхов.

Кандидоз легких может протекать в нескольких вариантах. Острая кандидозная пневмония встречается у детей всех возрастов. Она может быть результатом нисходящего инфицирования с бронхов и следствием лимфогематогенного обсеменения. Ее фоном может быть естественная незрелость иммунитета новорожденных и приобретенный иммунодефицит детей более старших возрастов. Очень большое значение имеют системные заболевания, для лечения которых требуются антибиотики, стероидные гормоны и цитостатики.

Возможны следующие варианты острого кандидоза легких — ОКЛ [2].

ОКЛ в виде очаговой пневмонии с единичными и множественными очагами, в том числе сливными.

Диссеминированный ОКЛ изолированный или сочетанный с поражением других органов и нервной системы. Именно такие генерализованные формы с поражением легких наблюдаются при массовых вспышках в родильных домах и детских лечебных учреждениях. Они вызываются "госпитальными" штаммами грибов *Candida*, отличающимися высокой вирулентностью. Источниками заражения детей в



таких случаях служат руки персонала, предметы ухода и медицинские инструменты. Вероятность заболевания детей в постнатальном периоде повышается в период проведения им интенсивной терапии, особенно на 5–6-й день использования интравенозного катетера. Мы наблюдали массовую вспышку генерализованного кандидоза (*C.krusei*) с поражением легких и нервной системы и высокой смертностью в одном из родильных домов России — умерли 14 младенцев из 34 заболевших.

Хронический диссеминированный кандидоз легких может встретиться у детей старшего возраста на фоне лейкопении, агранулоцитоза, опухоли, миело- и лимфопролиферативного заболевания крови. Способствуют болезни уже упоминавшиеся лечебные назначения — антибиотики, стероидные гормоны и цитостатики. Развивается постепенно, иногда латентно, не имеет характерных симптомов.

В легких иногда могут встречаться и кандидогранулемы — изолированные грибные инфильтраты с образованием каверн, пролиферацией, цирротическими изменениями, что напоминает тяжелую форму туберкулеза.

У детей первых дней и недель жизни кандидоз органов дыхания часто протекает в виде моноинфекции. Чем старше становится ребенок, тем вероятнее развитие смешанной — мико-микогенной, микогенно-бактериальной и микогенно-протозойной респираторной инфекции [3]. В таких случаях течение заболевания утяжеляется, симптоматика становится более яркой, а лечение — более сложным, поскольку смешанные формы диктуют необходимость применения антимикробных средств разнонаправленного действия.

#### Смешанные формы кандидоза

У детей старше 3 лет с иммунодефицитом различного происхождения нередко, более точно частоту установить не удастся, наблюдаются формы респираторного кандидоза с двойной и более локализацией поражения — кандидоз бронхов и легких в сочетании с поражением полости рта, пищевода, онихиями, паронихиями, а также микст-микозы — бронхиты и пневмонии, обусловленные грибами *Candida sp.* в сочетании с *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*

У детей до 3 лет, начиная с периода новорожденности, наряду с заболеваниями легких чаще, чем у детей старших возрастов, развивается кандидное поражение центральной нервной системы в виде энцефалита и менингоэнцефалита. Кандидоз именно этой локализации и решает исход заболевания.

#### Микогенная аллергия, вызванная грибами рода *Candida*

Кандидоаллергия органов дыхания может протекать в виде аллергического ринита, назофарингита, трахеобронхита, бронхита, бронхиальной астмы [3]. Во всех случаях респираторных аллергозов возникает вопрос о первичности кандидоза и действительной ро-

ли грибов в развитии аллергических заболеваний. Это важно в связи с планированием лечения. Ответить на вопрос, явились ли дрожжевые грибы причиной развития бронхиальной астмы или присоединились к идущему аллергическому процессу, всегда трудно, но с точки зрения значения для тяжести течения заболевания и прогноза для здоровья ребенка обоих составляющих не должно возникать затруднения.

Вполне определенные эпидемиологические и клинические черты имеет экологически обусловленная бронхиальная астма у взрослых и детей, живущих в районах расположения микробиологических заводов по производству кормовых дрожжей для сельскохозяйственных животных. У жителей так называемых селитебных зон возникает массовая сенсibilизация к антигену дрожжевых грибов [4].

Существование аллергического бронхо-легочного кандидоза (АБЛК) как отдельной нозологической формы [5] сомнительно.

#### Лечение кандидоза органов дыхания у детей

Прежде всего следует перечислить типичные ошибки при лечении кандидоза вообще и кандидоза органов дыхания в частности. Они состоят в следующем: нераспознавание кандидоза и только его посмертная диагностика, такие случаи, естественно, сопровождаются полным отсутствием этиотропной терапии; позднее начало лечения в связи с поздней диагностикой; назначение антимикотиков, которые не могут дать эффекта при респираторных формах кандидоза, например нистатина, не всасывающегося в органах пищеварения; назначение антимикотиков с неоправданно значительными побочными эффектами, в частности кетоконазола, обладающего гепатотоксичными, а также подавляющими иммунитет и андрогенную функцию свойствами; применение только этиотропной терапии и отсутствие лечения фонового заболевания, иммунокоррекции.

Все перечисленные ошибки необходимо учитывать в лечении больного с респираторными микозами, но в данной статье мы остановимся только на этиотропных методах лечения, применяющихся сразу после постановки диагноза или в порядке превентивной терапии у детей с высоким риском развития микозов.

Выбор системных антимикотиков для лечения детей невелик. Попробуем рассмотреть их короткий список.

Амфотерицин В (АмфВ) — наиболее эффективный антимикотик, до сих пор считающийся эталонным по действию на грибковую клетку. При парентеральном введении он попадает практически во все ткани, не проникает только через гематоэнцефалический барьер. Поэтому применение его при поражении нервной системы, органов зрения, слуха, тестикул не дает успеха. При кандидозе центральной нервной системы рекомендуют эндотекальное введение препарата. Он обладает широким спектром противогрибкового действия, поэтому в срочных случаях не обя-



зательна точная идентификация возбудителя, в интересах спасения больного следует начинать раннее лечение, если грибковая природа заболевания установлена. В качестве эмпирической терапии препарат может назначаться при упорной лихорадке, отсутствии эффекта от антибактериальных антибиотиков на фоне нейтропении.

Препарат выпускается во флаконах по 50 мг. Перед употреблением растворяется в 400 мл 5% декстрозы. Вводится внутривенно капельно в течение 5–6 ч из расчета 0,25–1 мг/кг. Общее количество инъекций должно достигать 19–20. К сожалению, побочные действия часты (80–100%) и тягостны для больного. Это тошнота, рвота, повышение температуры, озноб, головные боли и другие симптомы интоксикации. Через 2–3 введения могут появиться признаки токсического поражения почек: белок и цилиндры в моче, повышение уровня креатинина и мочевины в крови. Хотя эти явления преходящи, лечение препаратом следует прекратить. Учитывая высокую эффективность препарата, несмотря на появление в последние годы целого ряда новых антимикотиков, он остается препаратом выбора при самых тяжелых микозах, если нет прямых противопоказаний к его применению, например, хронических заболеваний почек или почечной недостаточности любого происхождения. В последнее время на российском рынке препарат представлен также под наименованием "Фунгизон".

АмфВ может применяться в тех же разведениях для ингаляции при грибковых поражениях бронхов и легких, а также для введения в полости, в частности, для инстилляции мочевого пузыря, полости плевры, полостей освободившихся абсцессов. В хирургической практике может потребоваться обработка дренируемых полостей. В таких случаях мы рекомендуем перфузию всей системы дренаж — полость раствором АмфВ в той же концентрации и количестве, как для внутривенного введения.

В целях повышения эффективности при одновременном снижении побочных явлений получена липосомальная форма АмфВ, в частности амбизом. Липидная оболочка частиц препарата препятствует его немедленному использованию тканями. Он освобождается постепенно, поэтому создается более постоянный терапевтический уровень концентрации действующего начала в крови и тканях, не достигающий токсических степеней. Это позволяет применять препарат в больших дозах — 3–5 мг/кг в сутки. К сожалению, препарат очень дорог.

Из производных флюороцитозина для лечения кандидоза применяется анкотил, но эффективность его невелика. Синергизм действия с АмфВ позволяет при сочетанном применении снизить дозу последнего.

Новое поколение антимикотиков системного действия — производные триазолов, из них наиболее широко применяемый в России флюконазол (дифлюкан) — препарат весьма активный в отношении

дрожжевых грибов рода *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Обладает высокой биодоступностью. Независимо от способа применения проникает во все ткани, хорошо переносится больными всех возрастов в разных состояниях. Выпускается в капсулах по 50, 100 и 150 мг, растворе по 50 и 100 мг во флаконе и суспензии для детей. Применяется при всех формах кандидоза (несколько меньшая чувствительность к нему у *C.krusei* и *glabrata*) и криптококкоза. Является препаратом выбора у наиболее тяжелых больных, поскольку при своей эффективности практически не оказывает побочных действий на органы и системы. Доза у детей 5–7 мг/кг, но не более 200 в сутки. При тяжелых формах кандидоза доза может повышаться до 12–15 мг/кг в сутки [2,6]. Срок лечения зависит от формы заболевания — от 2 нед при острых до неопределенно длительного лечения при хронических и рецидивирующих формах, особенно при неизлечимых, например при СПИД. При последнем, а также в группах высокого риска развития микозов (гемобластозы, опухоли) возможно назначение и профилактического лечения дифлюканом. У детей всех возрастов лечение острых форм начинается с внутривенного введения препарата, в первые сутки вводится двойная доза. По достижении клинического эффекта лечение детей, способных принимать препарат внутрь, можно продолжить назначением дифлюкана в капсулах. Клиническая эффективность препарата при кандидозе различных форм превышает 80%. Улучшение в первые 5–7 дней лечения наступает у 95% больных [6].

В последние годы на Российском рынке, кроме дифлюкана, появились другие препараты флюконазола — мефлюкон, форкан, флюкостат и пр. Не отрицая эффективности перечисленных форм, следует заметить, что в многоцентровых контролируемых исследованиях достоверно доказана эффективность только дифлюкана. Это позволяет рекомендовать при тяжелых формах, угрожающих жизни больного ребенка, применение именно этого препарата.

Другой препарат группы азолов — итраконазол (орунгал) обладает очень широким спектром действия, одинаково активен в отношении дрожжевых, мицелиальных грибов и дерматофитов. Широкий спектр действия, высокая биодоступность, хорошая переносимость больными выдвигают препарат в ряд наиболее перспективных антимикотиков. Препарат хорошо переносится, но следует иметь в виду вероятность побочных эффектов у 10–12% больных. Вместе с тем такие симптомы, как сухость во рту, тошнота, боли в желудке или правом подреберье не представляют опасности для больного и исчезают после отмены препарата. Выпускается в капсулах для приема внутрь по 100 мг. Суточная доза для взрослых при висцеральных микозах 200 мг. Он назначается при кандидозе, аспергиллезе, криптококкозе и других реже встречающихся микозах, а также при смешанных грибковых заболеваниях, что бывает на фоне глубокого иммунодефицита, в том числе



СПИДа. Хорошая переносимость позволяет назначать препарат на длительные сроки (месяцы). Коллективный опыт применения орунгала для лечения респираторных форм кандидоза у детей еще не накоплен. Он может быть применен при смешанных формах заболевания у детей старше 12 лет. Перед назначением детям младшего возраста необходима консультация миколога.

Препарат имидазольного ряда кетоконазол (низорал) широко применялся для лечения кандидоза до внедрения в практику флуконазола (дифлюкан). Учитывая умеренное гепатотоксическое, иммуносупрессивное, гипоандрогенное действие препарата, мы не рекомендуем его для лечения кандидозов органов дыхания у детей, если это не вызвано необходимостью (непереносимость других препаратов, резистентность возбудителей к другим средствам и пр.).

В лечении аллергических форм респираторного кандидоза следует прежде всего купировать тягостные для больного явления бронхиальной обструкции или затруднения дыхания, связанные с отеком слизистых оболочек, кортикостероидами. Только после этого можно решать вопрос о применении этиотропной терапии. Первичное назначение антимикотиков у таких больных может ухудшить их состояние ввиду массивного поступления антигена в ткани из разрушенных клеток грибов.

Эффективность применения антимикотиков в ингаляциях (АмфВ, леворин, натриевая соль) для лечения кандидоза бронхов и легких сомнительна. Она допустима только для предупреждения рецидивов кандидоза.

© КОРОВКИН В.С., 2002

УДК 616.24-005.98

## Заключение

Кандидоз может быть первичным и вторичным заболеванием органов дыхания у детей всех возрастов. В виде моно- и смешанной инфекции он может протекать как острая и хроническая форма, сопровождаться явлениями интоксикации, бронхиальной обструкции и другими формами нарушения функции внешнего дыхания. При отсутствии этиотропного лечения кандидоз может быть причиной гибели детей раннего возраста, а у детей всех возрастов существенно ухудшает прогноз фонового заболевания.

Для лечения кандидоза органов дыхания у детей применяются антимикотики системного действия, главными из которых являются амфотерицин В и флуконазол (при тяжелых формах предпочтителен дифлюкан).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П. Особенности патогенных и условно-патогенных грибов, механизмов развития микотических процессов *in vivo*. Пробл. мед. микологии 2001; 3 (2): 39–40.
2. Пронина Е.В. Висцеральные и системные формы кандидоза у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1996.
3. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1998.
4. Антонов В.Б., Митрофанов В.С., Романюк Ф.П. и др. Экологически обусловленная бронхиальная астма. Тер. арх. 1991; 1: 57–60.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М.; 2000.
6. Самсыгина Г.А. Антимикотическая и иммунокорригирующая терапия тяжелых форм кандидоза. Междунар. журн. мед. практики 2000; 4: 16–18.

Поступила 05.12.01

В.С.Коровкин

## ОТЕК ЛЕГКИХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Отеком легких называют патологическое накопление внесосудистой жидкости в легких. Он развивается в тех случаях, когда количество жидкости, фильтруемое через артериальные отделы капилляров легкого, превышает ее количество, способное резервироваться через венозные отделы капилляров и дренироваться лимфатическими сосудами.

## Патофизиология отека легких

В легких здорового человека в покое находится приблизительно 500–600 мл крови. При некоторых состояниях это количество может увеличиваться в 2–3 раза, что приводит к повышению гидростатичес-

кого давления в сосудах малого круга кровообращения. Давление жидкости на стенку сосуда зависит от разности гидростатического и осмотического давления по обе стороны сосудистой стенки, от степени проницаемости последней. Какие факторы способствуют фильтрации жидкой части крови через стенку сосуда и обуславливают развитие отека легких? Так, при кардиогенных отеках, например, вследствие резкого снижения сократительной функции левого желудочка (в отдельных случаях — только левого предсердия), при удовлетворительной функции правого желудочка гидростатическое давление в легочных капиллярах начинает превышать 28–30 мм рт.ст., и происходит транссудация жидкой части кро-



ви в интерстициальное пространство легочной ткани с развитием первой фазы патологического процесса — интерстициального отека. При дальнейшем повышении гидростатического или снижении онкотического давления, увеличении проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны (при гипоксии, выделении биологически активных веществ — гистамина, ацетилхолина, гиалуронидазы и др.) и затруднении лимфооттока в просвете альвеол накапливается жидкость и развивается вторая фаза патологического процесса — отек легких. Параллельно активируется симпатoadренальная система. Возросшая концентрация катехоламинов вызывает периферическую вазоконстрикцию, что увеличивает поступление крови в малый круг кровообращения, повышая нагрузку на ослабленный левый желудочек. Увеличение преднагрузки повышает потребность миокарда в кислороде и усугубляет снижение сократительной функции миокарда — порочный круг замыкается.

При некардиогенных отеках характер патологических изменений в организме несколько иной. В частности, при утоплении в морской воде последняя, являясь 3,5% раствором солей, т.е. гипертоническим раствором, попадая в альвеолы, берет на себя жидкость и белки из сосудистого русла, отдавая собственные электролиты. Через несколько минут происходит выравнивание коллоидно-осмотического давления в альвеолах и кровеносном русле малого круга кровообращения с развитием отека легких, гиперкалиемии, дыхательного и метаболического ацидоза, гиповолемии и резкой гипоксии. При утоплении в пресной воде отек развивается спустя некоторое время по мере нарастания гипоксии, увеличения перфузионного давления в малом круге кровообращения вследствие сердечной недостаточности и увеличения проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран.

Вне зависимости от того, развивается ли отек на фоне нормальной или повышенной проницаемости мембран, первым патолого-анатомическим признаком чрезмерного накопления жидкости в легких является появление, так называемых "манжеток" вокруг крупных сосудов и бронхов. В таких "манжетках" может накопиться количество жидкости, равное, примерно, 35% массы самого легкого, прежде чем выявятся клинические признаки отека. По мере прогрессирования болезни в альвеолах появляется небольшое количество жидкости, одни из них заполняются целиком, другие остаются полностью воздушными [11].

### Патогенез

Условно различают 2 основные формы отека легких: первая — кардиогенный отек, обусловленный нарушением кровообращения, с избыточным накоплением жидкости из-за повышения внутрисосудистого гидростатического давления, вторая — некардиогенный (острый респираторный дистресс-синдром — ОРДС). В последнем различают отек легких, вызван-

ный: а) повышением проницаемости стенок сосудов вследствие их повреждения; б) снижением внесосудистого (интерстициального) давления в легких (назовем его условно гипогидростатическим отеком). По патогенезу возможны и другие формы отека, в том числе сочетанная патология [1,11].

Характеристику движения жидкости можно выразить с помощью уравнения Старлинга [21]:

$$Qf = Kf [(P_{mv} - P_{pmv}) - d(P_{mv} - P_{pmv})],$$

где  $Qf$  — скорость фильтрации;  $Kf$  — коэффициент фильтрации;  $P_{mv}$ ,  $P_{pmv}$  — соответственно внутрисосудистое и внесосудистое гидростатическое давление;  $d$  — коэффициент проницаемости сосудистой стенки для белка, а  $P_{mv}$  и  $P_{pmv}$  — онкотическое давление соответственно внутри и вне капилляров. Отек легких возникает при нарушении любого из показателей формулы в направлении, благоприятствующем повышенной фильтрации жидкости. Важно подчеркнуть, что фильтрация жидкости происходит не только в капиллярах альвеол, но и в других периваскулярных пространствах легкого.

**Кардиогенные отеки.** В кардиогенных отеках по патогенезу различают также 2 формы. Первая — с уменьшением ударного объема сердца, с нормальным или сниженным АД и не столь значительным, как при второй форме, повышением давления в легочной артерии. Наблюдается у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), проявлением которой в данном случае являются нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (с подъемом сегмента  $ST$  и без подъема сегмента  $ST$ , с зубцом  $Q$  или без него), и совокупность симптомов которой в последнее время обозначается "рабочим" диагнозом "острый коронарный синдром" (ОКС), а также у больных острым миокардитом, тяжелым митральным или аортальным стенозом, кардиомиопатией с резким снижением сократительной функции сердца, при тяжелых тахикардиях и брадикардиях любой этиологии. Уменьшение венозного возврата у этих больных угрожает развитию отека [4].

Причиной отека легких может быть повышение градиента гидростатического давления, приводящего к усилению фильтрации жидкой части крови из просвета сосуда в периваскулярные ткани: любая сердечная декомпенсация приводит к увеличению диастолического наполнения левого желудочка с переполнением и повышением давления в левом предсердии, легочных венах и легочной артерии.

Вторая форма — с увеличением ударного объема сердца, ускоренным кровотоком, повышенным АД в большом и малом круге кровообращения. Встречается у больных с артериальной гипертензией (первичной и симптоматической), недостаточностью аортальных клапанов и т.д.

**Некардиогенные отеки (ОРДС).** Сосудистая и альвеолярная проницаемость повышается при разнообразных повреждениях эндотелия легочных сосудов и эпителия альвеол. В прошлом понятие о ОРДС ас-



социировалось с травмами военного времени. Это состояние может возникать после тяжелого повреждения грудной клетки, после внеторакальных повреждений, сопровождающихся жировой эмболией, шоком или сепсисом, при черепно-мозговых травмах, остром нарушении мозгового кровообращения, а также при ишемии и гипоксии легких вследствие тромбоза ветвей легочной артерии и пр. По современным представлениям ОРДС может осложнять все виды шока (кардиогенный, геморрагический). Развитие его наблюдали также при сепсисе, не сопровождавшемся шоком, при легочных поражениях, вызванных вирусами, бактериями, грибами и паразитами. Признаки ОРДС выявляются более чем у половины всех больных, госпитализируемых по поводу передозировки наркотиков, барбитуратов, колхицинов, салицилатов, а также при неконтролируемом применении ряда препаратов с выраженным отрицательным инотропным действием ( $\beta$ -адреноблокаторов), препаратов, способствующих возникновению тахикардии, вызывающих бронхоспазм, задерживающих жидкость в организме, повышающих артериальное давление [11].

Причиной ОРДС может послужить обструкция верхних дыхательных путей инородным телом, аспирация различных веществ — желудочного содержимого, пресной или соленой воды при утоплении, а также ингаляция токсических газообразных веществ (окиси углерода, хлорида аммония, сероводорода, кадмия, двуокиси серы, окислов азота, паров кислот). ОРДС развивается приблизительно у 20% больных острым панкреатитом [11]. К другим состояниям, которые могут сопровождаться ОРДС, относятся печеночная недостаточность, уремия, эклампсия, ДВС-синдром, трансфузионная гиперволемия, гипопропротеинемия (ниже 25–30 г/л), резкое снижение атмосферного давления ("высотный отек легких") и др. [5,14].

**Гипогидростатические отеки.** Отек легкого может развиваться и при снижении внесосудистого гидростатического давления: одним из факторов, влияющих на периваскулярное давление и на гидростатический градиент, является трансмуральное давление в легких. В свою очередь на его величину оказывает влияние подвижность и растяжимость последних. Так, периваскулярный отек нередко возникает во время искусственной вентиляции с большими перепадами давления — высокое во время вдоха и низкое в конце выдоха. Причиной этого, по-видимому, является разрушение сурфактанта, что ведет к снижению внесосудистого гидростатического давления. Значительная фильтрация жидкости через стенку сосудов также может возникнуть при расправлении легкого после того, как оно в течение продолжительного времени (иногда даже после нескольких дней) было "поджато" плевральным выпотом или воздухом (спонтанный пневмоторакс) на 50% и более своего объема. В таких случаях отек возникает только в расправляющемся участке легкого [11].

К этой же группе относится также отек легких как следствие снижения лимфатического клиренса в результате обструкции лимфатических путей. К заболеваниям, которые могут вызвать нарушение лимфатического дренирования, относят пневмокониозы, карциноматозный лимфангит, системное повышение венозного давления и весьма редкое заболевание — лимфангиолейомиоматоз. Однако нужно заметить, что лимфатические коллатерали развиваются очень быстро и поэтому перечисленные выше заболевания редко бывают причиной отека.

### Клинические проявления и диагноз отека

По клиническому течению можно различить: молниеносную форму (летальный исход через несколько минут), острую (длительностью до 1 ч), подострую (развитие в течение 2–3 ч) и затяжную — продолжительностью от 1 до 2 сут. При инфаркте миокарда отек легких нередко протекает волнообразно [1,4,10].

Молниеносное и острое начало характерно для инфаркта миокарда, гипертонических кризов, тромбоза ветвей легочной артерии, анафилактического шока. Подострое течение отека легких возникает на фоне приобретенных или врожденных пороков сердца, при пневмониях, почечной и печеночной недостаточности. Затяжное течение развивается на фоне хронических обструктивных легочных заболеваний, при альвеолитах, хронической почечной или печеночной недостаточности. Процесс часто протекает волнообразно и длится от 10–12 ч до нескольких суток.

При молниеносном и остром течении отека легких симптоматика развивается весьма бурно. Внезапно, часто во время сна или на фоне ангинозного приступа, гипертонического криза быстро развиваются выраженные удушье, кашель с выделением пенистой розовой мокроты. Состояние больного тяжелое: ортопноэ, дыхание клочковатое, на расстоянии слышны влажные хрипы (симптом "кипящего самовара"). Лицо цианотично, набухшие шейные вены, холодный пот. Пульс частый, аритмичный, слабый, нитевидный. АД снижено, тоны сердца глухие, часто ритм галопа. В легких вначале в верхних и средних отделах, а затем над всей поверхностью выслушиваются разнокалиберные влажные консонизирующие хрипы. Число дыхательных движений доходит до 40–60 в минуту. При подостром и затяжном течении нередко на первый план выступают признаки декомпенсации сердечной деятельности, к которым затем присоединяются описанные выше симптомы. При ОРДС на клиническую симптоматику основного заболевания, вызвавшего отек, наслаивается различной степени прогрессирующая дыхательная недостаточность.

### Инструментальные исследования

На ЭКГ часто выявляются признаки гипертрофии и перегрузки левых отделов сердца (широкий зубец R в I, II, AVL, V<sub>5</sub>–V<sub>6</sub>-отведениях, высокий R<sub>I</sub> и глу-



бокий SIII,  $RV_5-V_6 > RV_4$ , депрессия STI, AVL,  $V_5-V_6$ -отведениях, различные нарушения ритма и проводимости). Нередко выявляется инфаркт миокарда или постинфарктные очаговые изменения.

На рентгенограмме грудной клетки часто обнаруживается расширение сердечной тени. Правда, левожелудочковая недостаточность возникает и при нормальных размерах сердца, особенно, в результате острого инфаркта миокарда. Вначале визуализируется усиление легочного рисунка, расширение "корней" легких. По мере прогрессирования патологического процесса — снижение прозрачности и четкости легочного рисунка ("размазанный" легочный рисунок), появление очаговоподобных теней, а затем инфильтратов, чаще в верхних и средних легочных полях, нередко двусторонних и симметричных (симптом "крыльев бабочки"). В ряде случаев выявляются линии Керли и плевральный выпот. Эти изменения появляются иногда через несколько часов после возникновения клиники заболевания и исчезают также не сразу после клинического улучшения. У ряда больных на боковых рентгенограммах грудной клетки иногда удается различить обызвествление митрального и аортального клапанов. В редких случаях видны обызвествления в области коронарных сосудов.

Рутинные методы лабораторного исследования дают весьма скудную информацию. Определение газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного равновесия (КЩР) может указывать как на ацидоз, так и на алкалоз, чаще ацидоз. Гиперкапния отмечается во всех случаях [1,11].

### Тактика лечения

*Лечение кардиогенного отека легких.* Медикаментозная терапия должна строго учитывать патогенез отека. Часто устранить отек легких удается только коррекцией нарушений, лежащих в его основе. В частности: 1) при отеке обусловленном уменьшением ударного объема сердца и, как следствие, уменьшением венозного возврата необходимо добиться усиления сократительной способности миокарда, увеличение венозного возврата; 2) при отеке обусловленном увеличением ударного объема сердца, повышенным давлением в малом круге кровообращения необходимо снизить гидростатическое давление, сократить венозный приток к правому желудочку. Во всех случаях показаны: а) оксигенотерапия, б) уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), дегидратация легких; в) устранение болевого синдрома и нарушений сердечного ритма; г) борьба с гипоксемией; д) коррекция расстройств кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и электролитного баланса [1,15].

I. Общие мероприятия (срочные универсальные меры жизнеобеспечения).

А). Восстановление проходимости дыхательных путей. Удаление инородного тела, слизи.

Б). Респираторная терапия, которую необходимо начинать как можно раньше. Она должна быть на-

правлена на нормализацию механических свойств легких, их дренажной функции и обеспечение адекватной оксигенации. Основной причиной гипоксемии у больных с отеком легких является снижение венозного выброса, наличие шунта, а также снижение соотношения  $V/Q$  [17]. Кислородную терапию важно проводить с соблюдением принципа, который предусматривает достаточное насыщение кислородом артериальной крови при минимально возможной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Наиболее приемлемо использование газовой смеси, в которой содержится 40–50% кислорода. Для подачи кислорода используются кислородные катетеры и кислородные маски. Некоторые авторы рекомендуют применять кислород при вентиляции под повышенным давлением [6,11]. Создание положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) увеличивает противодействие фильтрации в альвеолах и затрудняет переход в них трансудата из капилляров малого круга кровообращения. Кроме того, дыхание с сопротивлением на выдохе уменьшает венозный возврат крови к сердцу и разгружает малый круг кровообращения.

При сопутствующей гиперкапнии или неэффективности ингаляции кислорода с высокой скоростью через хорошо прилегающую маску показаны интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. При этом необходимые показатели оксигенации достигаются за счет увеличения функциональной остаточной емкости. Для предупреждения баротравмы предпочтительно отдавать вентиляции по давлению, когда сумма инспираторного давления и ПДКВ находится в пределах 35 мм вод.ст. Синхронизация с аппаратом может потребовать глубокой седации [6]. Практический опыт показывает, что современная дыхательная аппаратура, позволяющая мониторировать параметры вентиляции, использовать заданный уровень ПДКВ, предупредить возможность баротравмы, в значительной степени расширяет возможности интенсивной респираторной терапии.

В последние годы дополнительно к оксигенотерапии применяют ингаляции оксида азота в концентрации 0,00004%, которая дает 2 положительных эффекта: снимает вазоспазм легких без воздействия на большой круг кровообращения, предупреждает агрегацию и адгезию тромбоцитов к легочному эндотелию [18]. Ингалируют оксид азота в течение 3–63 сут [20].

В). При обильном выделении пены производится пеногашение ингаляцией кислорода, увлажненного 30% раствором этилового спирта; в исключительных случаях инстиллируют 2 мл 30% этилового спирта в трахею. Возможно и внутривенное введение 5 мл 96% этилового спирта, разведенного в 15 мл 5% раствора глюкозы.

Г). Устранение обратимых причин и провоцирующих факторов: при тахикардиях — кардиоверсия, менее показано медикаментозное антиаритмическое лечение в связи с отрицательным инотропным и гипотензивным действием большинства антиаритми-



ческих препаратов. С осторожностью вводят лидокаин внутривенно (в/в) струйно — 100 мг в 1 мин или новокаиномид 10 мл 10% раствора с 0,2 мл мезатона в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под контролем АД и ЧСС. При брадиаритмиях назначается атропин — 1 мл 0,1% раствора подкожно или в/в, алулент 1,0 мл 0,05% раствора в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия под контролем АД и ЧСС, в ряде случаев может быть показана электрокардиостимуляция [4].

*При нормальном артериальном давлении.*

1). Выполнение срочных универсальных мер (см. п.1).

2). Механические методы уменьшения застоя в легких. Усадить больного с опущенными ногами (для уменьшения венозного возврата). На 3 конечности накладываются резиновые жгуты или манжеты сфигмоманометра, не препятствующие артериальному кровотоку, но ограничивающие венозный возврат. Степень сжатия должна соответствовать промежуточному значению между систолическим и диастолическим давлением. Жгуты накладываются на 15 см ниже паховой области и на 9 см ниже плеча. Каждые 15–20 мин один из жгутов необходимо снимать и накладывать его на свободную конечность. Метод противопоказан при наличии тромбфлебита или варикозного расширения вен. При относительно постоянном ОЦК и неэффективности медикаментозной терапии некоторое снижение нагрузки на левое сердце можно достигнуть с помощью веносекции с извлечением 400–500 мл крови. После введения в практику эффективных сосудорасширяющих средств подобные вмешательства стали редкостью. В этих случаях обычно для уменьшения венозного возврата крови, снижения преднагрузки, ликвидации дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой назначают нитроглицерин сублингвально 0,5 мг или спрей каждые 5 мин, повторять до 3 раз. Показано непрерывное мониторирование ЭКГ для выявления степени ишемии миокарда и нарушений ритма [4]. Если симптомы ишемии сохраняются, перейти на в/в инфузию с начальной скоростью 5–10 мкг/мин. Титровать дозу до снижения среднего АД на 10% или появления побочных эффектов — гипотонии, головной боли. У большинства "стабилизированных пациентов" после в/в инфузии нитроглицерина в течение 24 ч следует перейти на прием нитратов внутрь. Нитраты противопоказаны в течение 24 ч с момента последнего приема силденафила (виагра) [3].

3). Выведение излишней жидкости. Многие симптомы отека легких связаны с задержкой солей и жидкости в организме. Поэтому при отеке легких для разгрузки малого круга кровообращения рекомендуется применять препараты, способствующие выведению натрия и, следовательно, воды через почечные каналы. Обычно назначают диуретики — фуросемид (лазикс) 40 — 80 мг внутривенно в течение 1–2 мин; при отсутствии эффекта повторить

введение через час той же дозы. При наличии почечной недостаточности препарат вводят со скоростью не более 4 мг/мин во избежание нарушений слуха [11]. Диуретический эффект развивается через несколько минут и продолжается 2–3 ч с выделением до 2 л мочи, что сопровождается уменьшением объема плазмы и повышением коллоидно-осмотического давления за счет сгущения крови. Последнее способствует переходу отеочной жидкости в сосудистое русло, снижению кровенаполнения легких и уменьшению давления в легочной артерии. Не рекомендуется использовать осмотические диуретики, так как в первую фазу своего действия они могут увеличивать ОЦК, что повышает нагрузку на малый круг кровообращения и может способствовать прогрессированию отека легких. После стабилизации состояния больного переводят на пероральное введение фуросемида в дозе 40–120 мг/сут [1,15].

4). Для снижения гидростатического давления в легочных сосудах, сокращения венозного притока к сердцу, а также для нормализации эмоционального статуса, купирования болевого синдрома, устранения гиперкатехолемии и гипервентиляции применяют наркотические анальгетики и нейролептики с их альфа-адреноблокирующим действием: морфий, промедол, фентанил, дроперидол, галоперидол. Обычно вводят гидрохлорид морфия 1 мл 1% раствора в 10 мл физиологического раствора натрия хлорида медленно в/в по 2 мл смеси каждые 7–10 мин под контролем частоты дыхания (ЧД) и АД. Морфий быстро ликвидирует дыхательный и метаболический ацидоз. Для усиления действия препарата его нередко сочетают с 2–4 мл 0,25% дроперидола или 1–2 мл 0,5% раствора галоперидола в 10 мл изотонического раствора. При появлении признаков угнетения дыхательного центра вводят антагонист опиатов налоксон (0,4–0,8 мг в/в).

5). При наличии ОКС и отсутствии противопоказаний назначаются β-адреноблокаторы, предпочтительно без внутренней симпатомиметической активности: метопролол, атенолол, пропранолол. У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких эти препараты следует назначать осторожно. Рекомендуется начать лечение с минимальной дозы короткодействующего β<sub>1</sub>-селективного адреноблокатора метопролола (2,5 мг в/в или 12,5 мг внутрь). Показаны также недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), антиагреганты и антикоагулянты (аспирин, гепарин) [3].

*При сниженном артериальном давлении.*

Гипотензия часто наблюдается при острой сердечной недостаточности, вызванной инфарктом миокарда (при III–IV степени тяжести болезни по классификации *Kilipina*) [4,10], нередко с развитием кардиогенного шока. При умеренной гипотензии (АД<sub>сис</sub> около 90 мм рт.ст.) показано: выполнение срочных универсальных мер (см. п.1); следует уложить пациента, приподняв изголовье; стабилизировать АД. Препаратом выбора является добутамин (добутрекс): 250 мг



лекарственного вещества растворяют в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия. Препарат избирательно стимулирует  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда без периферической вазоконстрикции. Начальная доза 2,5–10 мкг/кг/мин, ее постепенно увеличивают на 2,5 мкг/кг/мин до достижения эффекта (максимальная доза 40 мкг/кг/мин, поддерживающая 10 мкг/кг/мин). Следует избегать попадания препарата под кожу! Добутамин несовместим со щелочными и спиртосодержащими растворами. Побочные эффекты: тахикардия, повышение АД, желудочковая экстрасистолия, флебиты, стенокардитические боли.

4). Для уменьшения ОЦК и дегидратации легких вводят внутривенно 40 мг фуросемида. При выраженной артериальной гипотензии ( $AD_{сисст} < 80-70$  мм рт.ст.), которая обычно сопутствует кардиогенному шоку с периферической вазоконстрикцией, нарушением микроциркуляции (выраженный цианоз, холодная кожа, липкий пот, олигурия, нарушение сознания) предпочтение отдается дофамину. 200 мг препарата разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствором глюкозы. В малых дозах (5–10 мкг/кг/мин) препарат стимулирует дофаминергические рецепторы, в результате чего возникает дилатация почечных и мезентериальных сосудов. В больших дозах (20–50 мкг/кг/мин) стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, а, следовательно, увеличивает сердечный выброс, коронарный кровоток и периферическое сопротивление. Начальная доза 5–10 мкг/кг/мин, увеличивая на 5–10 мкг/кг/мин при необходимости до 20–50 мкг/кг/мин. Побочные эффекты: тахикардия, экстрасистолия, одышка, стенокардия, головная боль, тошнота, рвота. Если повышение АД сопровождается нарастанием отека легких, дополнительно вводят в/в капельно нитроглицерин, после стабилизации давления — фуросемид (лазикс) 40 мг в/в [4].

5). При острой левопредсердной недостаточности, атриовентрикулярной блокаде I–III ст., частой желудочковой экстрасистолии или желудочковой тахикардии (при отсутствии закупорки дыхательных путей слизью, инородным телом) вводят в/в капельно строфантин 0,25–0,5–1,0 мл 0,025%. Однако нужно отметить, что в связи со множеством противопоказаний, а также относительно медленным развитием полного терапевтического эффекта (несколько часов) применение сердечных гликозидов при отеке легких в последнее время считается необоснованным [10].

*При артериальной гипертензии.*

1). Выполнение срочных универсальных мер (см. п.1).

2). Усадить пациента с опущенными ногами.

3). Назначить нитроглицерин сублингвально или в вену (см. выше).

4). Для контролируемой гипотонии используют ганглиоблокаторы — пентамин 1–2 мл 5% в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида фракционным в/в по 3–5 мл смеси с интервалом 5–10 мин под контролем АД измеряемом каждые 2–3 мин на

другой руке. Применение ганглиоблокаторов противопоказано при инфаркте миокарда в острой стадии, гипотонии, шоке, тромбозах, дегенеративных изменениях в ЦНС.

5). При выраженной артериальной гипертензии и умеренных клинических проявлениях отека легких вливают 1 мл 0,01% раствора клофелина в/в струйно. Показано также применение дроперидола 5–10 мг (2–4 мл 0,25% раствора) или диазепам до 10 мг, или морфина до 10 мг в/в струйно. Необходимо избегать артериальной гипотензии (менее 100–90 мм рт.ст.).

6). Независимо от причины, вызвавшей отек легких, люди, находящиеся продолжительное время на постельном режиме, подвержены серьезной опасности тромбоэмболических осложнений. Эта опасность особенно возрастает при ОКС, а также в связи с применением диуретиков и уменьшением внутрисосудистого объема жидкости. Применение с профилактической и лечебной целью нефракционного или низкомолекулярного гепарина является ключевым компонентом антитромботического лечения. Американской ассоциацией сердца рекомендовано для лечения ОКС использовать 2 низкомолекулярных гепарина, превосходящих по эффективности нефракционный гепарин, — дальтепарин (фрамин) — 120 ед./кг подкожно 2 раза в сутки и эноксапарин (клексан) — 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки. Можно использовать также надропарин (фраксипарин), который не уступает нефракционному гепарину. Первая доза 86 МЕ/кг в/в, затем через 12 ч эта же доза подкожно. В отношении длительности гепаринотерапии вопрос окончательно не решен, однако в качестве стандарта была принята терапия продолжительностью 3–6 дней [3].

### Лечение некардиогенного отека (ОРДС)

Интенсивная терапия ОРДС должна начинаться как можно раньше — не только при первых его симптомах, а даже при возникновении лишь подозрения на ОРДС. В стратегии ведения больных с ОРДС нужно ориентироваться на 2 главных принципа: во-первых, следует учитывать этап развития этого патологического состояния у пациента и в соответствии с этим проводить интенсивную терапию; во-вторых, необходимо помнить, что независимо от этапа прежде всего следует предпринимать жизне-спасающие меры, если в этом есть потребность. Анализ литературы [2,4,11] позволяет выделить следующие главные методы лечения ОРДС [2,5,12].

1. Респираторная терапия — не отличается от таковой при кардиогенных отеках.

2. Использование средств, улучшающих реологические свойства крови. Для снижения повреждающего действия агрессивных метаболитов на альвеоларно-сосудистые мембраны рекомендуется использовать антикининовый и антипростагландиновый эффекты ацетилсалициловой кислоты [16]. Помимо перораль-



ного использования ацетилсалициловой кислоты (по 0,25–0,3 г 1 раз в сутки) эффективно использование ее и в аэрозоле (0,5 г препарата растворяется в 99 мл дистиллированной воды и добавляется 0,5 г натрия бикарбоната). У пациентов с гиперчувствительностью к аспирину или его непереносимостью из-за заболеваний желудочно-кишечного тракта следует назначать антиагрегант из группы тиенопиридинов — клопидогрель (плавикс), начальная доза 300 мг однократно внутрь, затем по 75 мг/сут или тиклопидин (тиклид) по 250 мг 2 раза в сутки. Неплохо зарекомендовало себя и применение таких препаратов, как трентал, персантин, курантил, индометацин в обычных дозах [5], есть данные об эффективности внутривенного введения больным ОРДС ибупрофена.

3. Применение антиоксидантов. Для уменьшения перекисного окисления липидов и количества свободных радикалов вводятся антиоксиданты: витамины А, С, Е, токоферолы, ретинол [4]. Предложена следующая схема назначения антиоксидантов: 100 мг селена, 1 г аскорбиновой кислоты и 400 МЕ витамина Е в день.

4. Применение ингаляций сурфактанта. Поскольку при ОРДС всегда повреждается сурфактантная система легких и страдает выработка сурфактанта, постольку одним из перспективных направлений интенсивной терапии является аэрозольная ингаляция сурфактанта дипальмитолового лецитина [5,7] и внутривенное введение препаратов, стимулирующих выработку сурфактанта [19]. К первым относятся аэрозоли "Экзосурф", "Сурфант", "Куросарф" и др.; ко вторым — бета-адреномиметики: орципреналин, салбутамол, беротек.

5. Применение глюкокортикоидов (ГКК). В настоящее время большинство авторов [2,5,11] придерживаются следующего порядка применения этих препаратов: а) применять ГКК при выраженной эозинофилии в мокроте, при тяжелом течении ОРДС и отсутствии улучшения от остальной терапии в дозе 0,5–1 мг/кг/сут в течение 1–2 нед; б) не применять ГКК ни для профилактики ОРДС, ни в его последней стадии, особенно на фоне септического синдрома.

6. Улучшение дренажной функции бронхов. Отхождение мокроты улучшается путем согревания и увлажнения дыхательной смеси при вдыхании воздуха через испаритель с водой, при использовании реверсивных увлажнителей и аэрозольных ингаляторов. Рекомендуются также аэрозольная терапия с использованием муколитиков, бронхолитиков, в показанных случаях — антибиотиков [4].

7. Экстракорпоральная детоксикация: гемосорбция, плазмаферез. В связи с тем что при состояниях, связанных с белковым катаболизмом и деструкцией тканей, в организме накапливаются токсические вещества, которые в сочетании с эндотоксинами, цитокинами и компонентом играют значительную роль в патогенезе ОРДС, применяются методы экстракорпоральной детоксикации [13]. С их помощью можно корректировать ионный состав и водный баланс крови,

удалять токсические вещества различной молекулярной массы, воздействовать на иммунореактивность организма. В частности, гемосорбция направлена на удаление из крови токсинов. В основе метода лежит гемоперфузия через колонку с сорбентом. Токсины адсорбируются на поверхности сорбента.

Плазмаферез основан на микрофльтрационном или гравитационном разделении крови. При плазмаферезе удаляется из организма 80% циркулирующих в крови бактерий, продуктов деградации белка, патологических комплексов, при этом улучшаются реологические свойства крови и микроциркуляция [9].

8. Квантовая фотомодификация крови снижает агрегационную активность эритроцитов, нормализует СОЭ и вязкость крови, улучшает микроциркуляцию, насыщение гемоглобина кислородом и интенсивность его отдачи тканям, активирует гемопоэз [8]. Для лечения больных ОРДС методом квантовой фотомодификации применяют аппарат МД-73М "Изолюда" и др. По данным литературы, метод эффективен в сочетании с гемосорбцией, что проявляется заметным снижением уровня интоксикации [12].

Особое внимание необходимо уделять тщательно ухаживать за больными. Эндотрахеальные и назогастральные трубки следует устанавливать в максимально удобном положении, при котором сводится к минимуму опасность возникновения пролежней. Внутривенные катетеры нужно регулярно менять с интервалами не более 3 дней [7].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что перед началом лечения необходимо уточнить причины возникновения отека легких. Лечение основного заболевания следует проводить одновременно с мероприятиями по ликвидации отека легких. Например, развитие левожелудочковой недостаточности в результате анемии или гипертонической болезни служит показанием для переливания крови или проведения гипотензивной терапии соответственно. Отек легких в связи с понижением внесосудистого гидростатического давления может развиваться после ликвидации пневмоторакса или откачивания большого количества плеврального выпота. Эту опасность следует учитывать перед началом мероприятий по расправлению легкого. Так, при эвакуации жидкости из плевральной полости при длительно существующих плевритах не следует удалять сразу больше 750 мл экссудата [11]. Госпитализация больного осуществляется после стабилизации гемодинамики и улучшения состояния больного в профильное по основному заболеванию отделение стационара или отделение реанимации.

## Прогноз

Отек легких, развившийся на почве повышения внутрисосудистого гидростатического давления, обычно хорошо и быстро поддается лечению вне зависимости от вызвавшей его причины. Обычная терапия, включающая кислород, морфин, диуретики,



меры по нормализации гемодинамики, в 80–90% случаев позволяет вывести больных из тяжелого состояния. Смертность больных с ОРДС взрослых достигает в среднем 50%. Более точный прогноз можно дать только с учетом характера основного заболевания. Например, отек легких, развившийся на почве септического состояния, заканчивается смертью в 90%. В противоположность этому при отеке легких, возникшем в результате утопления, в 90% случаев удается вывести больного из критического состояния. Течение отека легких всегда тяжелое, прогноз очень серьезен. Даже при положительных результатах лечения всегда сохраняется большая опасность последующего рецидива.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вудли М., Уэлан Ф. (ред.) Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ. М.; 1995. 176–180.
2. Герасимчик П.А., Якубцевич, Спас В.А. Здравоохранение (Минск) 2000; 1: 41–44.
3. Гончарик Д.Б. Медицина 2002; 1 (36): 25–30.
4. Горбачев В.В. Недостаточность кровообращения. Минск; 1999.
5. Зильбер А.П. В кн.: Актуальные проблемы медицины критических состояний. Петрозаводск; 1997; вып. 4: 113–118.
6. Канус И.И., Олецкий В.Э., Пришивалко В.Ф. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. Минск; 2001. 112–114.
7. Лихванцев В.В. Практическое руководство по анестезиологии. М.; 1998.
8. Лоташев А.В. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных. Ярославль; 1986.
9. Марусанов В.Е. Вестн. хир. 1991; 4: 104–109.
10. Руксин В.В. Неотложная кардиология. М.; 1999.
11. Сан С.А. (ред.) Неотложные состояния в пульмонологии: Пер. с англ. М.; 1986. 175–224.
12. Спас В.В., Парфенов А.Н., Франтов В.Ю., Маслаков К.Д. Здравоохр. Белоруссии 1989; 11: 48–50.
13. Торбинский А.М. Клин. хир. 1991; 1: 27–30.
14. Чучалин А.Г. (ред.) Терапия: Руководство для врачей и студентов: Пер. англ. М.; 1998.
15. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология. М.; 1998.
16. Шмерельсон М.Б. Основы интенсивной терапии в хирургической клинике. Н. Новгород; 1992.
17. Яковлева И.И., Тимохов В.С. Анестезиол. и реаниматол. 1996; 1: 75–81.
18. Batata C.M., Diaby M. Anesthesiology 1995; 83 (1): 56–65.
19. Natale A., Di Coamo L. Acta Chir. Ital. 1984; 40: 253–258.
20. Wray N.D., Nicotra M.B. Am. Rev. Respir. Dis. 1978; 118: 783.

Поступила 05.09.01

© КАРЗИЛОВ А.И., 2002

УДК 616.24-08:[614:362.12]

А.И.Карзилов

## СИНДРОМ ГОСПИТАЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сибирский медицинский университет, Томск

В пульмонологической практике врачам часто приходится сталкиваться с пациентами, относящимися к категории психологически "трудных" больных, основными чертами которых являются скандальность, навязывание врачу своей логики развития болезни, объема и вида обследования, лечения, неудовлетворенность результатами обследования и лечения. С такими пациентами трудно установить психологический контакт, проводить обследование и лечение. Подобные пациенты нередко являются источником психологической напряженности не только в лечебном учреждении, но и дома, и на работе [21,27,30]. По данным наших наблюдений, больные бронхиальной астмой (БА) составляют большинство среди "трудных" больных [8].

По данным собственных 15-летних клинических наблюдений, у большей части "трудных" больных отмечается сильное чувство страха смерти от имеющегося заболевания, особенно вне стен клинических учреждений. Страх смерти вызывает у пациентов сильнейшую потребность (привязанность) в частой госпитализации, чрезмерном обследовании и лече-

нии. Если эта потребность не реализуется, то у больных наблюдалось усиление негативных эмоций (страх, тревога, депрессия и т.д.). Это позволяет говорить о развитии психической привязанности у таких пациентов к госпитальным учреждениям, а состояние, испытываемое пациентами при нереализованной потребности в госпитализации, определить как абстиненцию (воздержание) [24].

На основании этих клинических наблюдений автором в 1995 г. впервые было предложено новое диагностическое понятие "синдром госпитальной абстиненции" [8]. Понятие "синдром" толковалось как относительно устойчивое сочетание симптомов, объединенных общим патогенезом [26].

Синдром госпитальной абстиненции (СГА) проявляется психической зависимостью пациентов от медицинских учреждений, развившейся вследствие формирования у них страха смерти от болезни, и выражается стремлением к частым госпитализациям, чрезмерному обследованию и лечению с целью повышения "безопасности" своего существования.



Медицинской практике известны случаи отрицательного воздействия медицинских учреждений на пациентов, которые связываются с длительным пребыванием их в стационарах и обозначаются термином "госпитализм" [22]. Конкретно под госпитализмом подразумеваются: а) внутрибольничные инфекции; б) в педиатрии — задержка нервно-психического развития ребенка (социальная депривация); в) в психиатрии — усиление психического регресса у больных с хроническими психозами (институционализм) [22].

От психопатологии, вызываемой госпитализмом, СГА отличается следующими признаками: а) до начала развития болезни и СГА у пациентов отсутствовали ипохондрический фон и склонность к посещению медицинских учреждений с целью обследования и лечения; б) причиной развития СГА у пациентов является страх смерти от болезни; в) страх смерти основывается на реальном, часто тяжело протекающем заболевании; г) поведение пациентов с СГА является вариантом адаптации к чувству страха смерти; д) выраженность клинической симптоматики СГА связана с эффективностью адаптации пациента к чувству страха смерти.

Развитие СГА, исходя из положений теории функциональных систем организма П.К.Анохина [2], можно представить следующим образом (см. рисунок). Заболевание и его пароксизмы являются этиологическим началом, изменяющим гомеостаз (постоянство внутренней среды). Это приводит к ответной реакции со стороны вегетативной нервной системы, ответственной за поддержание гомеостаза, в виде комплекса действий, внешними проявлениями которого являются эмоции (страх и тревога), обуславливающие потребность в развитии механизмов адаптации [12,23]. При этом чувство страха служит для оценки опасности, а тревожность — возможности создания механизмов защиты [12,30]. В результате формируется внутренняя картина тяжелого заболевания, от которого можно умереть. Это в свою очередь является стимулом для формирования программ и целей личности, направленных на преодоление болезни [6,29]. Выбор защитного (адаптационного) механизма проводится на уровне "Я" пациента [29], отражающего осознанную и неосознанную потребность избавления от болезни [6,29]. По А.Фрейду [29], защита организма является оптимальной, если стратегия "Я" базируется на основных инстинктах человека, в частности инстинкте самосохранения.

Стратегия защиты организма, выстраиваемая "Я" пациента, понятна и строится по типу обратной биосвязи [6,8,27,29], работающей следующим образом. Есть болезнь (от которой можно умереть), поэтому организм "бьет в набат" и формирует стереотип поведения, привлекающий к персоне пациента и его болезни максимальное внимание со стороны окружающих, чтобы они направили все свои силы на "спасение" пациента от смертельной опасности. Этот факт подтверждается клиническими наблюдениями — чем больше врачи и средний медперсонал уде-

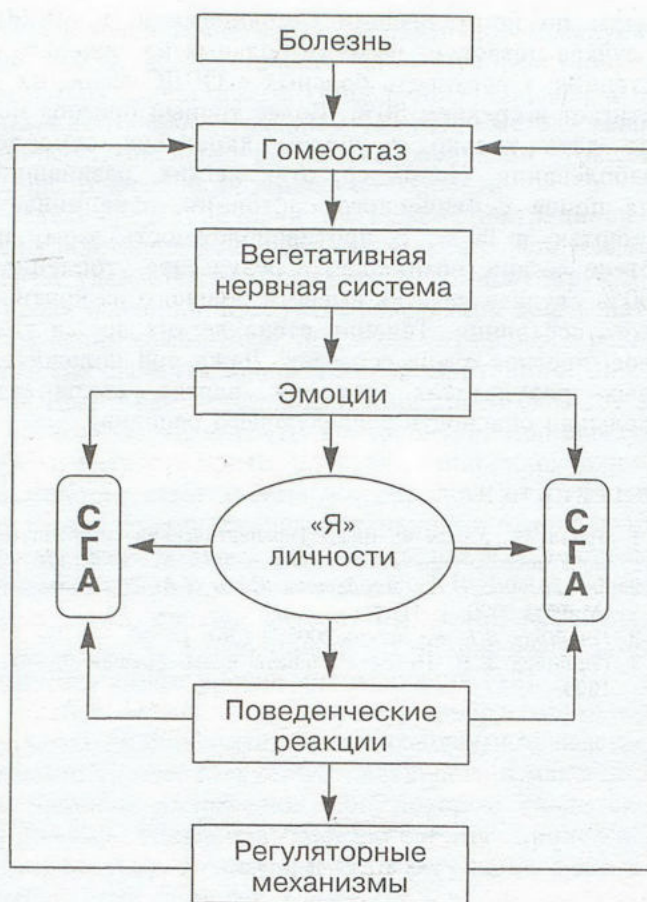


Рис. Схема этиопатогенеза синдрома госпитальной абстиненции (объяснение в тексте).

ляют внимание пациентам с СГА, тем в меньшей степени у них выражен психологический дискомфорт и наоборот.

На основе построенной стратегии защиты "Я" пациента создает мотивацию для структур, ответственных за реализацию адаптационных поведенческих реакций [4]. Закономерности любого поведения подчиняются принципу системности формирования поведенческих актов [23] и реализуются в зависимости от силы мотивации и вероятности ее удовлетворения автоматизированными условными рефлексам либо доминантой [3,4,25]. Если условные рефлексы определяются жизненным опытом [3,4,25], то доминанта в большей степени — потребностями [3,4,14,28] и способна подчинять себе психическую деятельность человека, формировать активное, целенаправленное поведение и быть движущим фактором умственного развития, нравственных и этических побуждений [14,28]. В итоге формируется адаптационное поведение пациентов в виде СГА, приводящее к изменению физиологических механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза. Корректировка гомеостаза и контроль над ним осуществляются вегетативной нервной системой и реализуются через формирование положительных (стимулирующих) и негативных (тормозящих) эмоций, влияющих на звенья адаптационного процесса [4,12,23].



Если адаптационное поведение пациентов с СГА приводит к положительному эффекту (выполнение поставленных задач), тогда наблюдается торможение патогенеза и стертость клиники СГА. Развитие отрицательного эффекта приводит к стимуляции патогенеза и усилению яркости клиники СГА. Различные внешние и внутренние раздражители могут выступать в качестве стресс-факторов, оказывающих различные эффекты на патогенез СГА. Так, негативное отношение окружающих и медперсонала клинических учреждений к поведению больных с СГА, основанное на непонимании психологической сущности состояния больного, является негативным стрессорным фактором (по своей сути ятрогенией), замыкающим цепь развития СГА в патологическое кольцо и приводящим в свою очередь к усилению клинической картины СГА. Это приводит пациентов с СГА к бесконечным попыткам госпитализироваться и превращает их в мигрантов из одной клиники в другую [8,9], а у медперсонала ускоряет развитие синдрома эмоционального выгорания [1].

Учитывая, что основные звенья развития патогенеза СГА и адаптационного процесса регулируются эмоциями и во главу адаптационного процесса ставится стремление к достижению положительных эмоций [3,4,6,12,23,25,30], можно говорить о психическом гомеостазе личности. Под психическим гомеостазом личности автор подразумевает, что поведенческие реакции личности компенсируют отклонения в психофизиологическом состоянии организма, подкрепляемого положительными эмоциями.

Таким образом, СГА можно считать психосоматическим проявлением оптимальной саморегуляции психического гомеостаза личности.

Представленный патогенез обуславливает психопатологические особенности внутренней картины болезни и поведенческих реакций, образующих клиническую картину СГА.

Внутренняя картина болезни у пациентов с СГА характеризуется следующими психопатологическими особенностями личности [8].

1. Уплотнение личности, проявляющееся сужением интересов до восприятия и оценки внутренней картины болезни. Пациенты с СГА охотно могут часами обсуждать мельчайшие подробности своей болезни, но теряют всякий интерес к обсуждению проблем, не связанных с болезнью, в том числе касающихся семьи и профессиональной деятельности.

2. Признаки сверхценной ипохондрии. Имеющееся заболевание всегда воспринимается пациентами как тяжелое, трудноизлечимое и требующее самого пристального внимания врачей.

3. Выраженность в различной степени тревожности, страха смерти и депрессии, часто ажитированной, с элементами дистимии и дисфории (тоскливо-злобное настроение). Нередко наблюдаются эпизоды агрессивного поведения. Тщательный и осторожный расспрос всегда выявляет страх смерти у пациентов с СГА, который может быть явным или скрытым.

При этом нередко пациенты говорят: "дома я жить не могу", "со мной обязательно случится что-то плохое после выписки из стационара", "жить мне осталось совсем немного", "последняя надежда осталась на вашу клинику, иначе я умру"... Перед внимательным взором врача, выслушивающего исповедь пациента, предстает череда выражений лица больного с постоянно меняющейся богатой мимикой, выражающей основные эмоционально окрашенные состояния страха, горя, скорби, испуга, сомнения и грусти, трансформирующиеся в растерянность и тревогу, а затем в чувство тоски и безысходности.

4. Тотальная критика окружающих и их действий, имевших место в прошлом, а также в настоящем и будущем времени, проводится пациентами с весьма большим удовольствием. Содержание такой критики постоянно: врачи "не хотят" или "не могут" вылечить заболевание пациента, в то время как они "должны сделать это быстро и навсегда".

Поведенческие реакции пациентов с СГА характеризуются следующими психопатологическими особенностями [9].

1. Больные с СГА навязчиво стремятся попасть в определенную клинику и к определенному врачу. Не получив направления в клинику на госпитализацию, они пытаются попасть в нее в дни дежурств по скорой помощи, имитируя, порой мастерски, резкое обострение заболевания, обмороки, удушье и т.д. Нередки при этом и прямые требования пациентов с определенной долей агрессии о немедленной их госпитализации. Так, по нашим наблюдениям, в дни "скорой помощи" является обычным делом поступление в приемный покой больных БА с приступами бронхиального удушья, вызванного намеренной гипервентиляцией, а также больных БА, имитирующих приступ бронхиального удушья, проявляющегося двумя вариантами. В первом варианте за счет активного сокращения мышц брюшного пресса пациенты создают относительно продолжительный воздушный поток через расслабленные голосовые связки. При этом образуется эффективное по громкости и тембру шумное затрудненное дыхание с преимущественно низкими сухими хрипами. Во втором варианте шумное дыхание с массой высоких сухих хрипов создается за счет более энергичного движения воздушного потока через напряженные голосовые связки. Отличительным признаком этого типа дыхания является присутствие в различной степени выраженности оттенков душераздирающего стога, вызывающего внезапное сердцебиение и чувство сильной тревоги не только у родственников больного, но и у многих медицинских работников.

2. Находясь в клинике, больные с СГА стремятся к обеспечению постоянного медицинского наблюдения. Это обычно выражается частыми "ложными" вызовами медперсонала, а также другими способами. Так, пациентка Ф., 62 лет, с диагнозом БА, при каждом поступлении в клинику сразу же надевала на голову черный платок и со страдальческим выра-



жением лица постоянно прогуливалась по отделению. По ее признанию, черный платок она надевала с целью "разжалобить" лечащего врача, чтобы он выписал ее не раньше 40 дней с момента госпитализации. Больная П., 43 лет, с диагнозом БА, активно "выслеживала" лечащего врача и, внезапно появившись перед ним, на глазах у всех падала в обморок или имитировала развитие тяжелого приступа удушья. В клинике бывали больные БА, которые вызывали медперсонал по различному поводу до 50 раз в сутки.

3. Больные с СГА стремятся добиться проведения максимального количества обследований и терапевтических воздействий. При этом для них имеет большое значение непрерывность выполнения этих манипуляций. Перерывы в обследовании и лечении вызывают у них появление тревоги, раздражительности и аффектов. Так, пациентка Р., 63 лет, с диагнозом БА укусила за руку проходившего мимо незнакомого врача, позднее объяснив свое поведение тем, что "врачей много, а толку в лечении ее болезни нет". Больной С., 54 лет, врач, с диагнозом БА, находясь в клинике, регулярно выписывал себе направления на многочисленные обследования и физиотерапевтические процедуры.

4. Как характерные черты поведения больных с СГА можно выделить попытки активного пресечения пациентами действий окружающих (конфликтность), препятствующих выполнению замыслов пациентов по достижению "безопасности" своего состояния, и активную поддержку всех действий окружающих (сотрудничество), способствующих, по мнению пациентов, его достижению. При этом пациенты нередко стараются "подсказать" лечащему доктору "что болит" и "чем и как долго лечить". Больной Ш., 65 лет, с диагнозом БА, обычно накануне выписки из клиники имитировал развитие частых и тяжелых приступов удушья (прием, к которому прибегают многие больные БА с СГА), "подогревал" градусник с целью создания видимости развития лихорадки и нового обострения болезни. В очередной раз после сообщения ему врачом о предстоящей выписке из клиники, кроме имитации приступов удушья и "прогревания" градусника, он покрасил ногти пальцев рук синим карандашом и демонстрировал их лечащему врачу как свидетельство своего тяжелого состояния. Выяснилось, что однажды Ш. был свидетелем разбора в палате результатов физикального обследования больного с сердечной недостаточностью, проводимого "опытным клиницистом" — преподавателем с группой студентов у "постели больного", где речь шла о проявлениях акроцианоза. В результате "тактичного разоблачения" больной пару дней выглядел гневливо-обиженным, затем несколько подобрел и любезно согласился на выписку из стационара, не забыв, однако, при этом написать жалобу на лечащего врача, выписавшего его из клиники "слишком рано".

При анализе частоты встречаемости СГА среди больных с хроническими заболеваниями внутренних

органов нами было выявлено, что СГА в подавляющем большинстве случаев наблюдался у больных БА, а в остальных случаях у больных хроническим обструктивным бронхитом, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом, а также у больных с заболеваниями печени, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, гипоталамическим (диэнцефальным) синдромом, вегетососудистой дистонией [8,9]. Практически у каждого пациента с БА встречается СГА, преимущественно в фазу обострения заболевания. Большое распространение СГА у больных БА можно объяснить особенностью этого заболевания — пациенты часами, сутками находятся в состоянии гипоксического удушья, сопровождающегося тягостными ощущениями. Все это приводит к развитию выраженного страха смерти от этого заболевания, а затем к СГА.

Наиболее яркая симптоматика СГА наблюдается у пациентов с нервно-психической формой БА, поскольку они часто сознательно вызывают приступы удушья посредством гипервентиляции или весьма искусной имитацией их. Для подтверждения роли психогенного компонента в развитии приступа удушья (вследствие гипервентиляции) или его имитации у больных БА можно рекомендовать прием выслушивания легких с задержкой дыхания пациентом. Предварительно пациенту дается психологическая установка: "я вижу, что у Вас тяжелый приступ удушья. Я сейчас тщательно послушаю Ваши легкие". Подобная установка психологически расслабит пациента и заставит его максимально сотрудничать с врачом — "ведь доктор понял, какой тяжелый приступ удушья у меня", — думает пациент, — "поэтому надо выполнить все его указания, что бы он еще больше убедился, что у меня очень, очень тяжелый приступ удушья". Во время аускультации легких необходимо попросить больного задержать дыхание и продолжать выслушивание легких. При этом пациенту специально не говорится о прекращении задержки дыхания, так как цель данного приема выяснить продолжительность дыхательной паузы, которую пациент может выдержать. При длительности задержки дыхания более 20 с можно почти быть уверенным в том, что приступ удушья индуцирован гипервентиляцией или имитируется. Во время истинного приступа удушья пациенты практически не могут задержать дыхание. При имитации приступа удушья *punctum maximum* низких и высоких сухих хрипов находится в области гортани, где также отчетливо пальцами рук определяется "голосовое дрожание".

Следует заметить, что после того, как врач определил психогенный характер приступа удушья или его имитацию, категорически запрещается "разоблачать" пациента, так как, во-первых, врач скорее всего навсегда потеряет психологический контакт с данным больным, во-вторых, в следующий раз невозможно будет провести пробу с задержкой дыхания у этого пациента, в-третьих, у пациента вследствие стресса после "разоблачения" может развиваться



настоящий развернутый приступ бронхиального удушья с переходом в астматический статус (что является ятрогенной), и если врач при этом будет считать, что пациент продолжает имитировать приступ удушья, то для пациента данная ситуация может закончиться весьма трагично. Лучшим разрешением подобной ситуации после определения психогенного характера приступа удушья является применение психотерапевтический методики "пульс-коррекции", позволяющей эффективно оборвать любой выраженности "психогенное удушье" [7,10], принципы которой рассматриваются в разделе лечения СГА. Если с подобной ситуацией сталкивается дежурный врач стационара, то в его психотерапевтическом арсенале, кроме пульс-психокоррекции, имеется возможность проведения теплой задушевной беседы с пациентом, во время которой пациент психологически "оттаит" и успокоится, а вместе с этим резко уменьшится или закончится приступ удушья, или желание его имитации.

Учитывая большое количество психосоматических расстройств у больных с патологией внутренних органов [27], можно рекомендовать в терапевтической и пульмонологической практике (и не только) психосоматический компонент клинического диагноза. Он может быть компонентом любой структурной части клинического диагноза — основного, конкурирующего, фонового или сопутствующего заболевания. Любые психосоматические нарушения (в том числе и СГА) могут быть описаны патопсихологическими и психопатологическими характеристиками изменения личности пациента [5,6,11].

Помимо этого, на наш взгляд, наличие и степень выраженности проявлений СГА должно учитываться при оценке качества жизни у пульмонологических больных, в первую очередь с бронхообструктивным синдромом.

Лечение больных с СГА крайне затруднительно. Лекарственная терапия, в том числе антидепрессантами, рациональная психотерапия не всегда эффективны. Успех лечения больных с СГА, который можно наблюдать, часто оказывается мнимым и является проявлением достигнутого пациентом некоторого психологического комфорта, с исчезновением которого улетучиваются и признаки успешного лечения СГА.

Как показала практика, лечение больных с СГА должно быть комплексным, но в большей мере опираться на психотерапевтические методы. Необходимо учитывать особенности этиопатогенеза СГА, типа личности и психосоматических нарушений у каждого пациента. Как никогда актуально в данном случае высказывание М.Я.Мудрова: "Лечить надо не болезнь, а больного" [13]. Можно дать следующие рекомендации по лечению больных с СГА.

1. Борьба с недугом, вызвавшим страх смерти, а затем с СГА. Необходимо добиваться быстрого купирования обострения болезни и эффективной вторичной профилактики — удлинения периодов ремиссии и снижения тяжести последующих рецидивов болезни.

2. Разрушение чувства страха смерти, перестройка внутренней картины болезни, "разрядка" доминанты психопатологического поведения должны проводиться преимущественно психотерапевтическими методами с использованием различных видов внушения [6,7,10,17–19]. В домашних условиях является незаменимым метод СОЭВУС Г.Н.Сытина, основанный на суггестивном влиянии многократного чтения или прослушивания целебных "рассказов" [20]. Добрыми помощниками врача в лечении пациентов с СГА являются психотропные препараты — транквилизаторы и антидепрессанты [15].

Одной из основных задач психотерапии больных с СГА является создание уверенности у пациентов, что при обострении заболевания они в любой момент могут быть госпитализированы в любимый ими стационар и к желанному врачу, что им всегда будет оказана своевременная квалифицированная медицинская помощь, а обострения заболевания будут редкими и слабыми. Особое значение в реабилитации больных с СГА должно отводиться семейной психотерапии, поскольку внутрисемейные отношения могут являться источником мощных отрицательных стресс-факторов. Нами наблюдался пациент С., 38 лет, с диагнозом БА, СГА. В процессе лечения ему был проведен курс рациональной психотерапии по поводу СГА. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии без приступов удушья, в состоянии психологического комфорта. Однако уже через 2 дня он вновь обратился в клинику с требованием о немедленной госпитализации, аргументируя тем, что "выписали домой умирать". Проведенное обследование не выявило у пациента признаков обострения основного заболевания, однако отмечалась резко выраженная симптоматика СГА. Как выяснилось, причиной обострения СГА у пациента явилась резко неблагоприятная семейная обстановка.

3. Полезно использовать прием отвлекающе-активирующей психотерапии [16] — давать, например, пациентам фетиш (амулет) [7,10,18,19], "поддерживающий" постоянную психологическую связь с врачом и наделенный "благовременно целебной энергией", лечащей "долго и эффективно". Применение фетиша способствует развитию у больных с СГА чувства психологического комфорта и позволяет переключить их внимание с проблемы неотложной госпитализации на получение целебного эффекта от фетиша. Это ведь и понятно — пациенты с СГА стремятся обследоваться, госпитализироваться и активно лечиться не ради получения удовольствия, но для спасения себя от "неминуемой" смерти от болезни. Врач — далеко, а фетиш всегда рядом и всегда поможет. Многие больные часто подсознательно используют различные фетиши с лечебной целью. Так, больная С., 48 лет, при развитии бронхиального удушья дома сразу же надевала определенный халат, и приступ удушья тотчас прекращался. Пациентка объясняла, что этот халат обладает "целебной" силой.



4. Следует обращать особое внимание на эффективное купирование пароксизмов заболевания при БА нервно-психического генеза, когда глюкокортикостероиды и бронхолитики не оказывают должного лечебного действия. Тяжелые, удушающие состояния, провоцируемые психогенными факторами, крайне негативно действуют на психику пациентов и быстро ведут к развитию выраженных психосоматических нарушений, в первую очередь к СГА. Наиболее эффективной в купировании приступов бронхиального удушья нервно-психического генеза является методика пульс-психокоррекции, предложенная автором и являющаяся вариантом суггестивной отвлекающе-активирующей психотерапии [7,10]. Методика пульс-психокоррекции была разработана с учетом методических принципов СОЭВУС Г.Н.Сытина [20]. Принципы пульс-психокоррекции следующие:

1. Проводится прямое внушение паттерна здоровья, и оно должно быть интенсивным, уверенным, контрастным, эмоционально-положительным; 2. Для осуществления контакта с пациентом правая ладонь ложится на голову пациента; 3. Для закрепления лечебного эффекта внушения применяются специальные фетиши с фокусировкой внимания пациента на них; 4. Должен обязательно формироваться положительный имидж врача перед пациентами для создания положительного фона. Метод пульс-психокоррекции оказался мощным лечебным средством в купировании приступов удушья у больных НПБА в течение 1–3 мин, на фоне полной толерантности к внутривенному введению растворов эуфиллина и глюкокортикоидов.

Таким образом, выделение синдрома госпитальной абстиненции совершенно необходимо для привлечения врачебного внимания к проблемам "трудных" больных и выявления среди них пациентов с СГА не только для проведения целенаправленных терапевтических мероприятий, но и учета выраженности СГА в оценке качества жизни пульмонологических больных, в первую очередь больных БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Г.С., Юдичц Ю.А. Психология в медицине. М.: Кафедра-М.; 1998.
2. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1975.
3. Батуев А.С., Соколова Л.В. Мадридская речь И.П.Павлова и психофизиология поведения. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова 1993; 5: 5–13.
4. Батуев А.С., Соколова Л.В. Взгляды И.С.Бериташвили на психонервную деятельность и принцип доминанты. Там же 7: 123–130.
5. Блейхер В.М. Клиническая патопсихология. Ташкент: Медицина; 1976.
6. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина; 1983.
7. Карзилов А.И. Новый метод психотерапии в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Стрелис А.К. (ред.) Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии в Сибири. Томск; 1994. 159–160.
8. Карзилов А.И. Синдром госпитальной абстиненции у больных соматическими заболеваниями. В кн.: Михайлов В.Д. (ред.) Сборник науч. работ, посвящ. 50-летию педиатрического факультета Томск. мед. ин-та. Томск; 1995. 89–92.
9. Карзилов А.И. Синдром госпитальной абстиненции у больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й. М.; 1995. № 51.
10. Карзилов А.И. Пульс-психокоррекция в лечении больных нервно-психической формой бронхиальной астмы. Там же. № 52.
11. Карзилов А.И. Психологический портрет больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й. М.; 1996. № 79.
12. Медведев В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации. Физиология человека 1998; 4: 7–13.
13. Мудров М.Я. Слово о способе учить и учиться медицине практической или деятельному искусству при постелях больных. В кн.: Заблудовский П.Е. (ред.) Хрестоматия по истории медицины. М.: Медицина; 1968. 78–105.
14. Осиповский С.А. Доминанта. В кн.: БМЭ. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1977; т. 7: 1370–1373.
15. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. 2-е изд. М.: Медицина; 1988.
16. Ракитин М.М. Психотерапия невроза страха. В кн.: Рожнов В.Е. (ред.) Руководство по психотерапии. 2-е изд. Ташкент: Медицина; 1979. 390–400.
17. Рожнов В.Е. (ред.) Руководство по психотерапии. 2-е изд. Ташкент: Медицина; 1979.
18. Слободяник А.П. Психотерапия, внушение, гипноз. 4-е изд. Киев: Здоров'я; 1983.
19. Спаркс М. Начальные навыки эриксоновского гипноза: Пер. с англ. Новосибирск: Имидж-Контакт; 1991.
20. Сытин Г.Н. Животворящая сила. Помоги себе сам. Н.: ЛиА; 1992.
21. Пуэзеску-Подяну А. Трудные больные, неопределенно выраженные, труднообъяснимые страдания: Пер. с венг. Бухарест; 1976.
22. Русанов С.А. Госпитализм. В кн.: БМЭ. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1977; т. 6: 1115–1117.
23. Симонов П.В. Адаптивные функции эмоций. Физиология человека 1998; 2: 5–9.
24. Снежневский А.В. (ред.) Справочник по психиатрии. 2-е изд. М.: Медицина; 1985.
25. Суворов Н.Ф. Структурно-функциональные основы поведения. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова 1993; 5: 60–76.
26. Тетенов Ф.Ф. Систематизация основных категорий теории диагностики. Томск: СМУ; 1994.
27. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. М.: Медицина; 1986.
28. Ухтомский А.А. Учение о доминанте. В кн.: Ухтомский А.А. Избранные труды. Л.: Наука; 1978. 7–106.
29. Фрейд А. Психология Я и защитные механизмы: Пер. с англ. М.: Педагогика; 1993.
30. Харди И. Врач, сестра, больной: Пер. с венг. М.: Медицина; 1981.

Поступила 15.10.99

#### Комментарий редакции

В статье А.И.Карзилова обращается внимание на определенную категорию больных бронхиальной астмой (БА), у которых приступы удушья могут про-

воцироваться психогенными факторами. Приступы вызываются психологически неблагоприятной ситуацией, неприятными переживаниями и в определен-



ной степени усиливаются или даже вызываются волевым усилием пациента. Такие ситуации хорошо известны не только клиницистам-пульмонологам, но и особенно врачам скорой помощи. Речь фактически идет об одних и тех же пациентах, обращающихся к врачам скорой помощи, являющихся постоянными клиентами приемного покоя и некоторых специализированных отделений (синдром “вращающихся дверей”). Наблюдения за этими больными и их анамнез свидетельствуют, что нет соответствия между частотой обращений к врачам скорой помощи, с одной стороны, и прогрессированием и тяжестью болезни — с другой.

Подобные ситуации создают немало диагностических, терапевтических и психологических проблем.

В структуре психопатологии у таких проблемных пациентов следует различать тревожные расстройства с выраженным фобическим компонентом и проявления сверхценной ипохондрии с поглощенностью реальным соматическим заболеванием и подчинением ему всего стиля жизни, своих мыслей, поведения. Эти проявления являются своеобразной патологической формой адаптации к болезни, связанной со конституционально-личностными особенностями реагирования. В условиях более частой и

стойкой гипоксии, особенно при неадекватном лечении БА, создаются благоприятные условия для формирования подобных реакций. Такие состояния могут провоцироваться также ятрогенными осложнениями лечения БА (остеопороз с переломами, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). С другой стороны, в плане дифференциального диагноза следует помнить о роли гипокапнии с проявлениями синдрома гипервентиляции.

Демонстративные черты поведения больных с синдромом госпитальной абстиненции, часто не понимаемые врачом и подчас вызывающие у него раздражение, являются психопатологическим симптомом, а не аггравацией или симуляцией.

Таким пациентам наряду с базисной терапией БА требуются психологическая коррекция, психотерапевтическая помощь, а иногда и психофармакологическое вмешательство (противотревожные средства, антидепрессанты). Целесообразна и полезна совместная курация этих больных пульмонологом и психотерапевтом. Психотерапевтические методы должны стать составной частью образовательных программ для больных БА, в частности способов адаптации к своей болезни.

*Проф. Н. А. Дидковский*

---

#### Опечатка

В списке авторов в статье “Эффективность и безопасность терапии атровентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца”, опубликованной в журнале “Пульмонология” №3 за 2002 г., вместо О.О.Воронова следует читать О.О.Воронкова. Авторы приносят свои извинения читателям за допущенную погрешность.

---



© ПАШКОВА Т.Л., 2002

УДК [616.12+616.24]-06+[616.24-005-02-85](049.32)

*Т.Л.Пашкова*

**Баимбетов Ф.Л., Ишмухаметов А.И. Легочный кровоток и коррекция его нарушений при заболеваниях сердца и легких.** Башкирский государственный медицинский университет. 2000. — 240 с.

Актуальность проблемы легочного кровотока обусловлена физиологическим его значением по выполнению легкими функции газообмена и, как стало известно за последние годы, метаболической активностью. В рецензируемой монографии малый круг кровообращения представлен как звено, имеющее самостоятельные функции газообмена и метаболизма, осуществляющее единую систему циркуляторного гомеостаза. Изучение легочного кровотока (ЛК) важно с позиции познания ряда патологических процессов.

Монография состоит из общей части и специальных 7 глав.

В первой главе авторы кратко представляют морфометрические данные, подчеркивая особенность кровоснабжения легких, включающее сосуды малого и большого круга кровообращения, а именно бронхиальные сосуды. Указанные системы имеют многочисленные анастомозы на пре- и посткапиллярном уровне. Дается трактовка легочного и внелегочного шунта. Подчеркивается, что в физиологических условиях повышение давления в легочной артерии встречается редко и отмечается лишь при значительной физической нагрузке или пребывании в разреженной атмосфере (Ф.И.Комаров, Л.И.Ольбинская, 1978); в условиях патологии — более или менее стойкое повышение давления, проявление патологии легких и сердца. Дается понятие физиологических антеградных гемодинамических нагрузок и патологических ретроградных, в последнем случае повышение давление в легочной артерии (ЛА) должно рассматриваться не как компенсаторная реакция, а как уже патологическое повышение, ухудшающее кровоснабжение легких. В своих исследованиях авторы придают большое значение внутреннему газообмену, отражающему метаболическую активность легких, что соответствует современным стандартам понимания газообменной функции легких.

Вторая глава монографии начинается с описания преимуществ того или иного метода в диагностике ЛК при различной нозологии. Анализируются традиционные инвазивные и неинвазивные методы диагностики ЛК, отдается предпочтение, несмотря на наличие осложнений, зондированию полостей сердца и ангиопульмонографии. Из неинвазивных методов (рентгенологические, реографические, радионуклидные, ультразвуковые, компьютерная томография) авторы рекомендуют использовать комплексный подход, исходя из диагностической оснащенности лечебного учреждения. Не умаляя достоинств рентгена и реографии в диагностике ЛК, учитывая недостатки реографического метода, рекомендуют его использовать как второстепенный метод. В связи с этим описываются современные приоритетные радионуклидные методы, с акцентом на гаммасцинтиграфию. Эти методы позволяют получить достоверные данные по гемодинамике малого и большого круга кровообращения (Т.П.Сиваченко и соавт., 1984). Авторы

на основе литературных и собственных данных, используя метод перфузионной сцинтиграфии и радиоизотопного исследования, приводят радионуклидную семиотику нарушений ЛК. Диффузные нарушения ЛК характерны для ХОБЛ, эмфиземы, а также для заболеваний сердца, сопровождающихся легочной гипертензией. Очаговые дефициты перфузии характерны для острых воспалительных процессов легких — пневмоний, абсцессов, тромбоэмболий ветвей легочной артерии. Ультразвуковой метод, который в настоящее время получил широкое признание в диагностике легочной гипертензии, доступен, но требует дорогостоящей аппаратуры. Разумеется, описан достаточно подробно метод компьютерной томографии, которой получил высокую оценку как крупнейшее открытие 20-го века и признан как одно из современных и достоверных методов оценки состояния ЛК при различных заболеваниях.

В третьей главе дана оценка ЛК при заболеваниях легких. Изменение вентиляции при ХОБЛ неизбежно приводит к изменению в сосудах малого круга, наиболее выраженное в микроциркуляторном русле. Используя вышеописанные методы диагностики, авторы характеризуют особенности ЛК при пневмонии, хроническом бронхите, бронхиальной астме, абсцессе легких. На основе доплероэхокардиографии дается оценка ЛК при острой пневмонии, гиперкинетического типа гемодинамики малого круга кровообращения, обусловленной тахикардией и снижением ОПСС, зависящей от тяжести течения процесса.

В случае хронического бронхита нарушения ЛК с выявлением легочной гипертензии характерны для поздних случаев заболевания, при острых легочных нагноениях приводятся данные, характерные для локального снижения микроциркуляции, сопровождающиеся прекапиллярным артериовенозным шунтированием, в этом случае наиболее целесообразен метод сцинтиграфии.

При бронхиальной астме отдается предпочтение среди других методов оценки ЛК перфузионной сцинтиграфии. В случае специфических заболеваний легких все методы не исключают друг друга, но наиболее ценную информацию дают радионуклидные методы оценки ЛК. В этой же главе найдла отражение современная точка зрения о связи микроциркуляторного русла легких и состояния свободнорадикального окисления, которые вносят свой вклад в развитие патологии легких.

В четвертой главе дается оценка ЛК при заболеваниях сердца. Особенно выделена ИБС, которая является одной из частых причин нарушений деятельности малого круга кровообращения. Нарушения гемодинамики малого круга кровообращения находится в прямой зависимости от сократительной способности миокарда и состояния центральной гемодинамики. Изложенный в монографии материал позволяет выборочно рекомендовать в клинической практике радионуклидные методы исследования ЛГ у больных ИБС. Что касается диагностики гемодинамики малого круга при остром инфаркте миокарда, то желательно было бы иметь рекомендации более современных методов диагностики, таких как ульт-



тразвуковое исследование сердца, что не нашло отражения в монографии. Имеется исследовательский материал по диагностике ЛК при врожденных и приобретенных пороках сердца, в данном случае авторы рекомендуют комплексный подход исследования для решения вопроса о компенсаторных возможностях малого и большого круга кровообращения.

Пятая глава посвящена диагностике ЛК при тромбоэмболии легочной артерии — одного из наиболее тяжелых осложнений в клинике неотложных состояний. Анализируя методы диагностики ЛК при ТЭЛА, авторы считают наиболее информативными рентгено-радионуклидные методы, в частности ангиографию и сцинтиграфию, последняя в силу своей безопасности и разрешающей способности позволяет диагностировать тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии, тем более, что последняя встречается чаще, чем крупных ветвей.

В шестой главе описан диагностический подход в оценке состояния ЛК при закрытой травме груди, которая, как правило, носит экстренный характер. Авторы рекомендуют метод выбора — статическую и динамическую перфузионную сцинтиграфию. Эти исследования в остром периоде находятся в прямой зависимости от тяжести травмы груди и вида ее осложнения, выявлена тесная корреляционная зависимость ( $r=0,97$ ) между показателями скорости выброса крови из правого желудочка и зонального ЛК. Но особенно ценное значение, естественно, имеет компьютерная томография, позволяющая выявить ювелирные изменения.

Заключительная глава посвящена вопросам лечения, исходя из основных этиопатогенетических типов нарушения ЛК. Приводится список современных периферических вазодилататоров — прямых и непрямых, ганглиоблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, простагландинов, диуретиков. Особенно ценно, что дается современная трактовка теofilлинов пролонгированного действия и описывается их влияние на систему малого круга кровообращения.

Много внимания уделено немедикаментозным методам лечения, включая гемоферез, плазмаферез. Большое значение придается сорбционным методам, таким как неспецифические (гемосорбция, плазмасорбция), селективные (иммуносорбция, сорбция на неиммунных феноменах), экстракорпоральный газообмен, квантовая гемотерапия. Все методы применяются комплексно и в зависимости от клинических нарушений у конкретного больного, имеют современную интерпретацию в плане применения и лечения.

Настоящая монография представляет систематизированный подход к диагностике ЛК при болезнях легких и сердца. Она рассчитана на практических врачей и для выполнения "ноу-хау" исследовательской работы.

Сведения, представленные в монографии, будут способствовать углублению и расширению исследований, посвященных заболеваниям легких и сердца, тем самым улучшению вопросов диагностики и лечения нарушений гемодинамики малого круга кровообращения и терапии.

---

Очередной 13-й Конгресс ERS будет проводиться с 27 сентября по 1 октября 2003 г. в Вене (Австрия). В рамках Конгресса состоится более 50 научных симпозиумов, образовательные курсы и встречи с ведущими специалистами в области пульмонологии.

Подробную информацию о Конгрессе можно получить в сети Интернет по адресу: [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org).

Резюме для участия в Конгрессе принимаются только в электронной форме до 20.02.2003.

---





Европейское Респираторное Общество (*European Respiratory Society — ERS*) является некоммерческой международной организацией, объединившей специалистов в области респираторной медицины из стран Западной и Восточной Европы. Респираторная медицина охватывает все направления практической и научно-исследовательской деятельности в области проведения терапии и изучения патологических механизмов, приводящих к заболеваниям органов дыхания. Респираторная медицина попадает в сферу интересов торакальных хирургов и пульмонологов, педиатров и реаниматологов, медицинских сестер по уходу за больными, физиотерапевтов и врачей функциональной диагностики. Общество ставит своей задачей координирование усилий, поощрение инициативы и стимулирование активности своих членов посредством обмена научной информацией, а также поддержки их интересов правительствами, спонсорскими организациями и политическими партиями.

## Зачем становиться членом ERS

Современная медицина является быстро развивающейся областью знаний. Каждые несколько месяцев происходит многократное увеличение объема информации о новых эффективных способах коррекции болезненных состояний. Для успешной работы врачу приходится постоянно учиться, эффективно пользоваться актуальной информацией о новых лекарственных препаратах, трезво оценивать прогноз и перспективы лечения патологических состояний. В одиночку этого сделать нельзя. Вот почему медицина XXI века представлена международными сообществами врачей, способными поддерживать высокую квалификацию своих членов. Активными членами ERS стали уже более 3500 специалистов в области респираторной медицины из разных стран. Их число растет с каждым днем. В Российской Федерации более 280 врачей ежегодно подтверждают свое членство в ERS, из них более 150 активно участвуют в ежегодных Конгрессах ERS, представляя свои научные работы на международном уровне.

## Как стать членом ERS

Европейское респираторное общество в отличие от многих других врачебных сообществ является открытым для своих членов и имеет понятную демократическую систему управления. Основой членства в ERS является регистрационный взнос. Предусмотрено несколько видов членства в ERS: полное членство, ассоциативное членство, добавочное членство, почетное членство. Каждый из видов членства предусматривает свою величину регистрационного взноса, которая соответственно уменьшается от полного к почетному. Кроме того, для стран Восточной Европы (Венгрия, Польша, Россия, Румыния, Словакия, Чехия) имеется специальное предложение, учитывающее экономическое положение этих стран. Так, постоянно проживая на территории Российской Федерации и оплатив регистрационный взнос в 15 швейцарских франков (около 10 долларов США), Вы можете стать на 12 последующих месяцев ассоциативным членом ERS. Это позволит Вам принимать участие в ежегодном Конгрессе ERS, Вы будете получать специально выпускаемые монографии по основным разделам респираторной медицины, Вас будут информиро-

вать о деятельности общества, проводимых обучающих семинарах, грантах на стажировку в лучших клиниках Европы. В случае оплаты регистрационного взноса в 125 швейцарских франков (около 85 долларов США), что соответствует полному членству для лиц, проживающих в странах Восточной Европы, в дополнение к указанным материалам Вы будете получать ежемесячный научный журнал общества (*European Respiratory Journal*).

Оплату своего членства Вы можете произвести тремя различными способами. Во-первых, путем перевода денежной суммы на счет общества. Такой денежный перевод можно произвести практически из любого банка Российской Федерации. После перевода денег копию платежного поручения и заполненную регистрационную форму следует направить по факсу в адрес общества. Регистрационную форму можно получить у национального делегата ERS от России или на русской странице ERS в сети Интернет по адресу <http://ers.pulmonology.ru>.

Во-вторых, для оплаты можно использовать дорожные чеки или кредитные и дебитные карты (*VISA, Eurocard/Mastercard, American Express*). При наличии таких платежных документов Вам необходимо указать их номер, срок действия, свой адрес, заполнить и подписать анкету регистрации и направить указанные данные по факсу в адрес общества.

В третьих, Вы можете заплатить регистрационный взнос доверенному лицу ERS на специально организуемом стенде Общества в рамках Национальных конгрессов по болезням органов дыхания, или произвести оплату через российского национального делегата в Европейском респираторном обществе.

## Где и как ознакомиться с деятельностью ERS

Европейское респираторное общество представлено в глобальной информационной сети Интернет по адресу <http://www.ersnet.org>. Здесь Вы можете получить самую последнюю информацию о деятельности ERS и проводимых обществом мероприятиях, поучаствовать в викторинах, ознакомиться с самыми новыми клиническими рекомендациями и т.д. Сайт общества отличается дружелюбным дизайном и простотой организации поиска. Вы также можете найти информацию о других членах ERS по стране, имени или научной группе, и даже редактировать свои персональные данные на личной страничке, используя свой регистрационный номер в качестве пароля.

## Кто является национальным делегатом ERS от России

С 6 февраля 2002 г. по 6 февраля 2006 г. эти полномочия делегированы доктору *Сергею Львовичу Бабаку*, избранному на эту общественную должность из 6 претендентов членами ERS от России путем тайного голосования. В компетенцию национального делегата входят вопросы регистрации членов ERS, информирование о предстоящих конгрессах и мероприятиях общества, условиях организации стажировки за рубежом, а также персональные вопросы получения почтовой корреспонденции, предложения по улучшению работы структур общества. Национальный делегат не имеет полномочий в решении финансовых проблем общества и его участников.

**ERS Headquarters Lausanne Membership Department**  
4 Ave Saint-luce  
CH-1003 LAUSANNE, SWITZERLAND  
Tel: 41 21 213 01 42,  
Fax: 41 21 213 01 04,  
E-mail: [members@ersnet.org](mailto:members@ersnet.org)

**Национальный делегат ERS от России**  
105077 Москва, ул. 11-я Парковая 32/61,  
НИИ пульмонологии МЗ РФ,  
**Бабак Сергей Львович**  
Тел.: (095) 771-03-61, Факс: (095) 465-53-64,  
E-mail: [sergbabak@mail.ru](mailto:sergbabak@mail.ru)



# эrespал®

фенспирид

**Новое эффективное  
противовоспалительное средство**

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

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

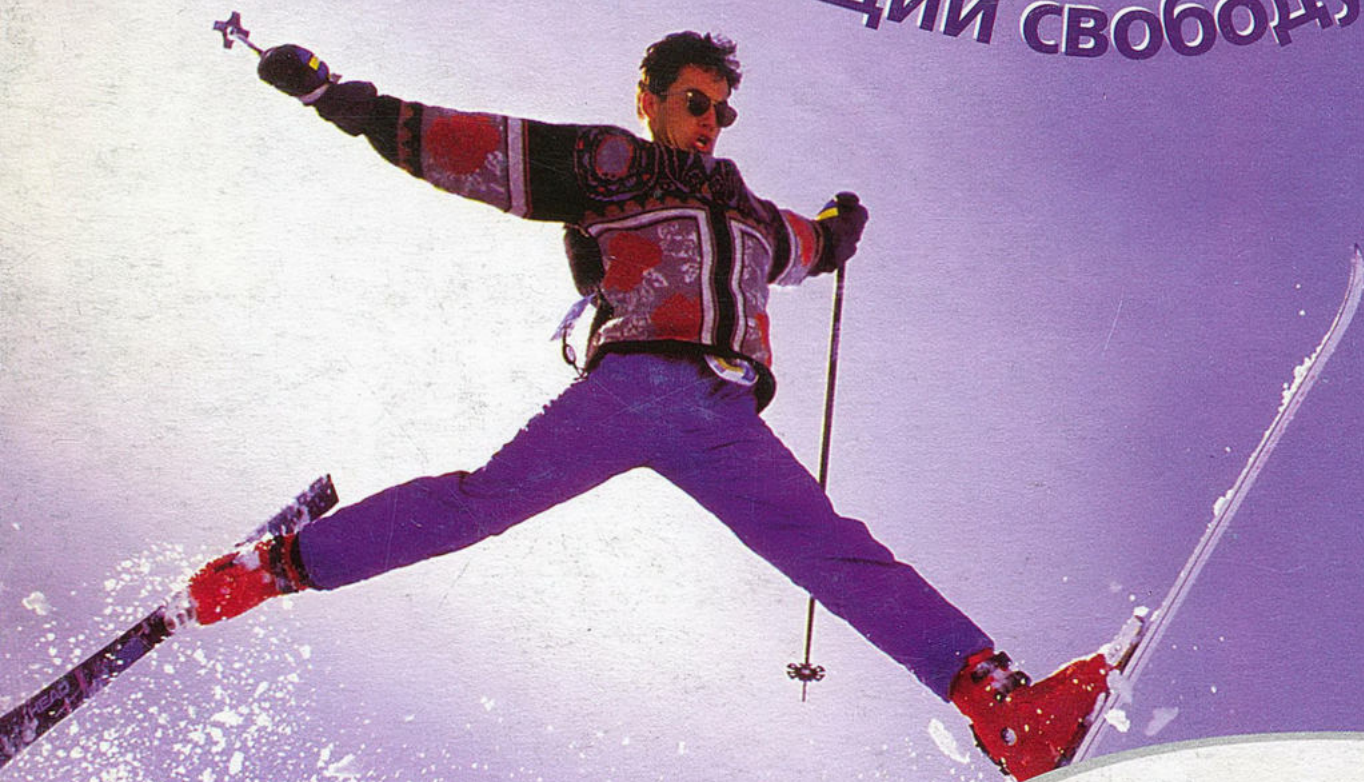




# Контроль астмы, дающий свободу.



00346620



- 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