

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'2002

3
П53078



2002 №4

«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 бромида при стабильной ХОБЛ приводит к более выраженному и более продолжительному увеличению ОФВ₁, 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.



И
бе

1753078

И[®]Н

БЕРОДУАЛ[®]Н Дозированный аэрозоль

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:

ипратропиума бромида 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 в соответствии с рекомендациями врача. Взрослым и детям. **Лечение приступов** В большинстве случаев ингаляционных доз аэрозоля, можно повторить. Если эффект отсутствует, можно использовать дополнительные ингаляции с помощью ингаляционной помощи к в. **Длительная терапия** и. По 1-2 ингаляции на ой ингаляции 3 раза в ден. Дозированный аэрозоль назначению врача и под

необходимо правильно использовать

аэрозоля в первый раз на клапан аэрозоля. использовался более трех дней, но нажать на клапан до по-

пация, тахикардия; повышенному, атропиноподобным вещества.

руководству по медицинскому

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



4'2002

Научно-практический журнал

Выходит 5 раз в год

Основан в 1990 году

Инфекционные болезни органов дыхания

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия)

“AVENTIS PHARMA” (Франция, Германия, США)

“NOVARTIS PHARMA” (Швейцария)

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала “Пульмонология”
телефон/факс 465-48-77
E-mail: pulmo@dol.ru
<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

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 17.10.2002. Формат 84×108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 17.
Усл. кр.-отт. 19,04. Тираж 2000 (1 завод 1—1300). Заказ 407.

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

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

1753078

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовая статья

Editorial

Приймак А.А. Проблемы туберкулеза 6

Priymak A.A. TB problems

Оригинальные исследования

Original studies

Сухов В.М., Гнездилова Е.В. Опыт применения офлоксацина, ликопида и психологическая коррекция у больных хроническим туберкулезом легких 9

Sukhov V.M., Gnezdilova E.V. An experience of application of ofloxacin, Likopid and psychological correction in patients with chronic lung tuberculosis

Яушев М.Ф. Информативность метода пищевого зондирования для оценки параметров механики дыхания больных туберкулезом легких 12

Yaushev M.F. Informative value of esophageal probing method for assessment of respiratory mechanics parameters in lung tuberculosis patients

Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодых А.А. Показатели ферритина в мониторинге и прогнозе больных инфильтративным туберкулезом легких 18

Malysheva O.K., Shniger N.U., Molodykh A.A. Detection of ferritin level in monitoring and prognosis of patients with infiltrative lung tuberculosis

Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Сезонная динамика физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы при физической нагрузке у больных хроническим бронхитом 21

Vavilova N.N., Perelman Yu.M. Seasonal dynamics of work capacity and respiratory functional condition on exertion in chronic bronchitis patients

Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Марков Б.А., Иванов А.П. Постинфекционный облитерирующий бронхолит в разные возрастные периоды 25

Spichak T.V., Lukina O.F., Markov B.A., Ivanov A.P. Post-infectious obliterating bronchiolitis in various aged patients

Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Трубников Г.А. Иммунохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени эндобронхита 29

Sukharev A.E., Ermolayeva T.N., Beda N.A., Trubnikov G.A. Immunochemical assay of bronchial secretion for evaluation of endobronchitis severity

Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Колодезная И.Л., Кореньяк Н.А. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией 37

Trubnikov G.V., Varshavsky B.Ya., Galaktionova L.P., Elchani-nova S.A., Kolodeznaya I.L., Korenyak N.A. Oxidant and antioxidant status in patients with chronic bronchitis and pneumonia

Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Респираторный теплообмен у больных хроническим бронхитом 40

Perelman Yu.M., Prikhodko A.G. Respiratory heat exchange in patients with chronic bronchitis

Школьник М.А., Буторов И.В. Показатели окислительного метаболизма и антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным хроническим легочным сердцем, и их изменения в процессе лечения 45

Shkolnik M.A., Butorov I.V. The oxidizing metabolism, the antioxidant defence system and their dynamics under a treatment in patients with chronic obstructive bronchitis complicated by the chronic cor pulmonale

Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Зыков К.А., Чачиашвили М.В., Горбачева О.И., Шевелев В.И. Газообмен и общий метаболизм у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным кетоацидозом 50

Sokolov E.I., Demidov Yu.I., Zykov K.A., Chachiashvili M.V., Gorbacheva O.I., Shevelev V.I. Gas exchange and basal metabolism in insulin-dependent diabetic patients with ketoacidosis

Шойхет Я.Н., Лагутин А.А., Беднаржевская Т.В., Райкин Р.И. Критерии эффективности воздействия ипратропиума бромида на давление в легочной артерии 54

Shoikhet Ya.N., Lagutin A.A., Bednarzhevskaya T.V., Raykin R.I. An effect of ipratropium bromide to the pulmonary artery pressure

Ильина Н.И., Ханова Ф.М., Червинская Т.А., Бондарева Г.П., Агранат В.З., Шашко Ю.А., Кобякова О.С. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов 58

Ilyina N.I., Khanova F.M., Chervinskaya T.A., Bondareva G.P., Agranat V.Z., Shashko Yu.A., Kobyakova O.S. Seretid: achieving the bronchial asthma control and improving the patients' quality of life

Чикина С.Ю., Пашкова Т.Л., Копылев И.Д., Чернышев А.Л., Самсонова М.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов Чернобыльской аварии: результаты 7-летнего наблюдения 66

Chikina S.Yu., Pashkova T.L., Kopylev I.D., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Respiratory functional status of Chernobyl clean-up workers: results of 7-year observation

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита 70

Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Fesenko O.V. Results of open non-randomized non-comparative study of efficacy and safety of Levofloxacin in community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic bronchitis

Новиков К.Ю., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Респираторный статус у больных хроническим бронхитом во время отказа от табакокурения 78

Novikov K.Yu., Sakharova G.M., Chuchalin A.G. Respiratory status in chronic bronchitis patients under smoking cessation

Бельтюков Е.К. Эффективность локальной программы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы в небольшом промышленном городе Среднего Урала 82

Beltyukov E.K. Effect of a local programme of detection, treatment and prevention of bronchial asthma in an industrial town at the Middle Ural

Обзоры

Reviews

Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких 85

Maev I.V., Vorobev L.P., Busarova G.A. Status of digestive tract in chronic bronchitis, bronchial asthma and lung emphysema

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>Овчинников А.А.</i> Патогенез и дифференциальная диагностика хронического кашля | 92 | <i>Ovchinnikov A.A.</i> Pathogenesis and differential diagnosis of chronic cough | |
| <i>Авдеев С.Н.</i> Альмитрин при хронической обструктивной болезни легких | 100 | <i>Avdeev S.N.</i> The role of almitrin in chronic obstructive pulmonary disease | |
| <i>Цой А.Н., Архипов В.В.</i> Формотерол (форадил) в лечении хронической обструктивной болезни легких с позиций доказательной медицины | 109 | <i>Tsoy A.N. Arkhipov V.V.</i> Formoterol (foradil) in treatment of chronic obstructive pulmonary disease by evidence-based medicine | |
| Лекции | | Lectiions | |
| <i>Дворецкий Л.И.</i> Туберкулез или другое заболевание? (гипотезы о болезни и смерти Ф.Шопена) | 112 | <i>Dvoretzky L.I.</i> TB or other diseases? (hypotesis about disease and death of F.Shopen) | |
| <i>Дворецкий Л.И.</i> Оправдана ли антибактериальная терапия при обострении хронического бронхита? | 118 | <i>Dvoretzky L.I.</i> What is the role of antibiotic therapy in exacerbation chronic bronchitis? | |
| Заметки из практики | | Practical notes | |
| <i>Черняев А.Л., Суханова Е.М.</i> Склерозирующая гемангиома легких, выявленная при диспансеризации | 122 | <i>Chernyaev A.L., Sukhanova E.M.</i> Sclerosing haemangioma of lungs, diagnosed in dispanserisation | |
| Некролог | | Obituary | |
| Памяти Михаила Давыдовича Машковского | 125 | By the memory Of M.D.Mashkovsky | |
| Дискуссия | | Discussion | |
| <i>Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С.</i> Рецензия на статью "Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы "фтиза-школа" | 126 | <i>Senkevich N.Yu., Belevsky A.S.</i> The article "TB patient's orientation to the disease recovery by use of "Phtysia school" educational program" review | |

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 Мать Божия подает исцеления всем, прибегающим к ее заступлению.

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

Тропарь, глас 4

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

Т.Л.Гончарова

Редакционная колонка

Уважаемый читатель!

У Вас в руках четвертый номер журнала "Пульмонология" за 2002 г. Значительная часть материалов посвящена весьма актуальной в практическом отношении тематике проблеме туберкулеза. Номер открывается передовой статьей, которая так и называется "Проблемы туберкулеза", написанной известным ученым А.А.Приймаком. Во всем мире отмечается тревожная тенденция — нарастание распространенности и смертности от туберкулеза: ежегодно выявляется 20 млн заболевших, более 4 млн больных туберкулезом в год умирают. В России и государствах СНГ распространенность этого заболевания принимает поистине угрожающий характер. На страницах журнала читатель найдет оригинальные работы, посвященные изучению механики дыхания при разных формах туберкулеза (М.Ф.Яушев), изучению содержания ферритина в качестве прогностического фактора при инфильтративной форме туберкулеза легких (О.К.Малышева и соавт.), исследованию эффективности терапии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких фторхинолонами в сочетании с иммуномодулятором ликопидом. Хотелось бы обратить внимание читателя на статью Л.И.Дворецкого "Туберкулез или другое заболевание? (гипотезы о болезни и смерти Ф.Шопена)", которая также примыкает к блоку работ по туберкулезу, опубликованных в данном номере. Статья написана в необычном жанре — с позиций сегодняшнего уровня медицинских знаний делается попытка переоценить историю болезни знаменитого композитора.

Привлекает внимание статья М.А.Школьника и И.В.Буторова, посвященная изучению состояния перекисного окисления липидов и систем их регуляции в патогенезе ХОБ и влиянию на эти процессы конкретного препарата — цитохрома С. Оказалось, что включение его в комплексную терапию больных с обострением ХОБ, осложненного хроническим легочным сердцем, достоверно повышает исходно сниженные показатели антиоксидантной защиты, нормализует процессы ПОЛ и сопровождается заметным клиническим улучшением. Механизм реализации эффектов цитохрома С связан с наличием в простетической группе Fe, способного переходить из окисленного в восстановленное состояние, в итоге ускоряются эндогенные окислительно-восстановительные процессы, утилизация кислорода, активируется метаболизм клеток. Таким образом, практические врачи, по-видимому, получили эффективное и безопасное средство, обладающее выраженным антиоксидантным и цитопротективным действием для коррекции тяжелых метаболических расстройств при гипоксии и воспалении различного генеза.

Статья Ю.М.Перельмана и А.Г.Приходько посвящена важному, но часто остающемуся в тени вопросу состояния респираторного теплообмена у больных хроническим бронхитом. Авторы подчеркивают, что эффективный газообмен в легких возможен только в условиях тепло-влажностного гомеостаза. Авторы показали, что при этом заболевании происходит снижение кондиционирующей способности респираторного тракта, проявляющееся снижением температуры выдыхаемого воздуха. Более тяжелые расстройства наблюдались при формировании обструкции бронхов. Авторами предложен способ ранней диагностики нарушений респираторного теплообмена.

В этом номере широко представлены работы по диагностике и лечению наиболее важных заболеваний респираторного тракта, в частности, обзоры, посвященные дифференциальной диагностике хронического кашля (А.А.Овчинников), лечению хронической обструктивной болезни легких с позиций доказательной медицины с применением формотерола (А.Н.Цой, В.В.Архипов), альмитрина (С.Н.Авдеев), а также статья коллектива авторов, руководимого А.Г.Чучалиным, "Функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов Чернобыльской аварии: результаты 7-летнего наблюдения".

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

© ПРИЙМАК А.А., 2002

УДК 616-002.5

А.А.Приймак

ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

В настоящее время туберкулез находится в зоне повышенного внимания. В 1998 г. принята Федеральная программа о необходимых мерах борьбы с туберкулезом до 2004 г. В 2001 г. принят и подписан Президентом Закон о туберкулезе. В медицинских кругах обсуждаются постановление правительства и приказ Минздрава РФ, увеличивается финансирование, но анализ статистических показателей по туберкулезу выявляет их достоверное ухудшение и мрачные прогнозы этого заболевания.

Кстати, о прогнозах. Еще в 1986–1990 гг. в Российском институте фтизиопульмонологии Минздрава РФ были сделаны прогнозы до 2000 г. с учетом принятия и финансирования Федеральной программы и при отсутствии программы. Результаты прогнозов попали в точку по наихудшему варианту нарастания социального ущерба, отсутствия централизованного руководства и достаточного финансирования по представленной программе борьбы с туберкулезом.

Мы очень долго утверждали и спорили о программе — больше 10 лет и туберкулез этим воспользовался. В чем же причина развития туберкулезной инфекции в России, когда уже около 2,5 млн человек нуждаются в помощи фтизиатра? И не так важны споры сколько больных по данным ВОЗ, Европейским или Российским критериям находится на учете, важно, что социальная среда обитания человека-макроорганизма заметно не улучшается, вопросы социальные, этнические, экологические, алиментарные, иммунологические, генетические и др. (каждый может много сказать об этих факторах) создают благоприятный фон для микобактерий туберкулеза (МБТ), их процветания в организме человека, животных и среде обитания.

Несколько вопросов, на которых, как мне кажется, стоит остановиться. Нужно ли говорить о почти 2,5 млн россиян, нуждающихся в услугах фтизиатра или ограничить их число больными, у которых МБТ выявляются методом прямой микроскопии по Цилю-Нильсену (как рекомендуют эксперты ВОЗ) — примерно, 30–40 тыс. человек; и в соответствии с европейскими требованиями — число больных с опреде-

лением возбудителя микробиологическими методами — 150–200 тыс. человек.

Мы абсолютно уверены, что более правильное понимание туберкулеза как предмета разговора, предлагаемое российскими фтизиатрами: инфекционное заболевание, вызываемое МБТ, с характерной клинической, рентгенологической, патоморфологической, функциональной и т.д. картиной, с выделением или без выделения в данный момент МБТ. А излечение от туберкулеза — это не только прекращение выделения МБТ, но и максимально возможное восстановление нарушенной клинической, рентгенологической, патофизиологической, функциональной картины в процессе лечения и реабилитационных мероприятий. Тогда становится ясной цифра 2,5 млн человек, нуждающихся в услугах фтизиатра, — это около 500 000 с неактивным или активным туберкулезом без выделения МБТ; более 250 000 контактов с больными активным туберкулезом (из них около 100 000 детей); около 800 000 детей из групп риска, инфицированных МБТ, и около 800 000 лиц с посттуберкулезными изменениями. Нужно ли их учитывать? В экономически развитых странах их не учитывают. В экономически и социально неблагоприятных условиях России эти группы риска, имеющие непосредственную связь с туберкулезом, необходимо контролировать и, по возможности, оказывать им помощь, сохраняя коечный фонд санаториев, больниц, диспансеров, развивая амбулаторную помощь, хосписы, помощь на дому, выделяя и централизованно бесплатно распределяя медикаменты, аппаратуру и т.д. Но даже делая прозрачной цифру 2,5 млн человек мы не ответили на вопрос, насколько опасны различные категории больных туберкулезом.

В советское время при флюорографическом обследовании населения выявляли на 2000 обследованных 1 больного туберкулезом, 1 — раком легких, 8–10 — пульмонологических больных. Если не обследовали 2% и более от подлежащих флюорографии, то "оставалось" и общей лечебной сети, и санэпидслужбе, и противотуберкулезной службе. Флюорографических исследований сейчас проводится в половину меньше, чем еще 10 лет назад. Разрушена организа-

ционная структура флюорослужбы, не хватает специалистов, аппаратуры. Радиофобия диктует переход на малодозную технику. Качественная техника производится и в России, но цена составляет до 100 000 долларов за стационарный, 50 000 долларов за передвижной флюорограф. Даже приблизительный подсчет оснащения и замены устаревших флюорографов — 5000 стационарных и 1000 передвижных — дает астрономическую цифру около 1 млрд долларов.

Сейчас при профосмотрах выявляется только каждый 2-й больной туберкулезом, остальные — по обращению в лечебные учреждения, как правило, в запущенном состоянии. В течение года около 20% впервые выявленных не поддаются лечению и умирают. А сколько не обследовано? Бомжи, "новые русские", мигранты, беженцы, несчастные представители малого бизнеса, "челноки", бывшие заключенные и т.п. — гримасы нашей жизни. Пожалуй, наиболее характерно, что количество больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (самой тяжелой хронической запущенной формой) не уменьшается, а остается на уровне до 30 000. А сколько их не выявлено и не зарегистрировано?! Можно прогнозировать не меньшее число. Это — бактериальное ядро, бомба не замедленного, а постоянного действия.

Очевидно, что туберкулез надо переводить в разряд особо опасных инфекций со всеми дефинициями, положенными этому разряду болезней. В то же время в России есть положительный опыт дифференцированного определения кратности флюорографических исследований (Новомосковск Тульской обл., Ставрополь, Оренбург), где раннее выявление туберкулеза в группах риска при резком сокращении числа обследуемых привело к уменьшению числа больных с запущенными формами, фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Большое число выявленных и невыявленных больных с открытой формой туберкулеза делает население беззащитным против инфекции. Именно поэтому риск, инфицирования детей в ряде территорий России более 2% в год, а во многих территориях по заболевшим детям определяют туберкулез у взрослых, послуживших причиной инфицирования детей. По статистике в таких территориях, а их в России более 10, заболеваемость детей превышает заболеваемость взрослых.

Кстати, во фтизиопедиатрии есть один показатель, косвенно характеризующий уровень организации службы и эпидемиологическую опасность, — туберкулезный менингит. Этот показатель в пересчете на 100 000 детского населения в России в 2 раза меньше, чем в США, в 5–10 раз меньше, чем в республиках СНГ на пространстве бывшего Советского Союза.

Еще тема для размышления — эпидемический статус туберкулеза в России. "Умом Россию не понять, аршином общим не измерить..." — это классика, но когда мы обсуждаем различные предложения, оптимальные для маленьких, компактных, ухожен-

ных стран, мы забываем наши просторы, когда между населенными пунктами 300–400 км и то по зимнику или воде или 10 000–13 000 деревень, как в Тверской обл. с населением 1–3 бабушки в каждой деревне. К тому же, пожалуй, 3/4 территории России — это или Север с тяжелой инфраструктурой, или юго-восточный пояс, граничащий с Казахстаном, где и в советские времена с выявлением и лечением туберкулеза было плохо, плюс территории Северного Кавказа с потоками мигрантов, беженцев, бандитов и обиженных, не желающих или не имеющих возможности работать, обследоваться, лечиться. Туберкулез нарастает от центра и северо-запада России к Уралу, Сибири, Дальнему Востоку, коренным жителям Севера и заложникам Юго-востока и Северного Кавказа. Эти цифры достоверны, они говорят об эпидемии и о том, что усилия надо предпринимать не на суверенном (районном, областном) уровне, а на уровне государства. Предложения были сделаны еще 5–10 лет назад учеными Санкт-Петербургского института. Считать эти территории единым очагом туберкулеза со всеми вытекающими для санитарно-эпидемической и противотуберкулезной служб последствиями и мероприятиями: режимы выявления (в том числе флюорографии, бактериологии), затраты на усиленную санобработку, профилактический прием химиопрепаратов, внимание на социальные аспекты, на ту же санпросветработу, о которой мы забываем. Все вышеперечисленное не дает реальных доходов. Судя по телепередачам, россиянам не грозит эпидемия туберкулеза, им грозит отсутствие прокладок и сникерсов — это живые деньги для руководителей телевидения.

Не менее важным для государства, а скорее для республик с прозрачными границами на пространствах бывшего Советского Союза, является реанимация и доработка в реальных условиях общих принципов, взглядов и положений в отношении эпидемиологии, взаимного влияния и профилактических мер при туберкулезе.

Третья тема статьи — туберкулез и иммунодефицит. Сейчас уже можно говорить о группе заболеваний, объединенных состоянием иммунодефицита — болезни старческого возраста, СПИД, туберкулез, атипично протекающие заболевания, вызываемые банальными инфекциями. Их количество и отрицательные качества можно прогнозировать как линейную зависимость от социальных, этнических, экономических дефектов в государстве. Вернемся к туберкулезу и иммунодефициту. Сейчас 60–70% больных туберкулезом имеют сочетанную или сопутствующую патологию, у 70–80% неспецифическая микрофлора устойчива к антибиотикам в дополнение к нарастающему числу больных с МБТ, устойчивым к одному или нескольким химиопрепаратам, и подчас лечение туберкулеза должно начинаться или проводиться одновременно с хроническими заболеваниями легких. Отсюда иерархия, необходимая для успешного врачевания больного туберкулезом, — терапия —

пульмонология — фтизиатрия и переход институтов, кафедр, противотуберкулезных учреждений на рельсы фтизиопульмонологии оправдан и перспективен. Но появился опасный крен в сторону легочной патологии. Возможно, это связано с тем, что к руководству институтов, кафедр фтизиатрии и Министерства здравоохранения пришли специалисты по пульмонологии, хирургии, торакальным дисциплинам и совсем мало внимания уделяется сейчас внелегочному туберкулезу. Два фактора всегда отделяли туберкулез от слияния с пульмонологией — эпидемиологический характер и наличие внелегочного компонента туберкулеза. В.Покровский считает, что в России число ВИЧ-инфицированных приближается к 1–1,5 млн человек. СПИД приводит к иммунодефициту, а это в условиях выраженной инфицированности туберкулезом, несомненно, даст толчок развитию вторичных форм туберкулеза, которые, как правило, проявятся в виде внелегочных форм. Первые отечественные исследования показали, что туберкулез у больных СПИДом протекает атипично, труден для диагностики и лечения. Корни туберкулеза и СПИДа одни — асоциальные группы населения, наркоманы, алкоголики, бомжи и естественно было бы обследование этих групп проводить комплексно — на туберкулез и ВИЧ-инфекцию. Тем более, что технология определения антигенов и антител отработана не только для СПИДа, но и для туберкулеза. За 5 лет в лабораториях и центрах диагностики ВИЧ-инфицирования обследуются до 100 млн человек. Можно представить, сколько больных туберкулезом будет выявлено в этой группе, которая уж точно не проходит флюорографию. Это государственный подход к комплексной диагностике ВИЧ-инфицированных и туберкулеза.

К тому же Россия неблагоприятна по туберкулезу крупного рогатого скота, который вызывают МБТ бычьего типа. Контакты ученых ветеринаров и медиков ослаблены и сейчас трудно сказать, где заражаются скотники от животных, а где животные от скотников и других животноводов, но опять же не вызывает сомнения, что фермы, где есть зараженные туберкулезом животные, — это тоже единый очаг инфекции, а таких очагов в России несколько десятков тысяч. Необходим организационный центр по изучению и практическим мероприятиям по борьбе с туберкулезом крупного рогатого скота и туберкулезу человека, вызванного МБТ бычьего типа. Если ВИЧ-инфицированных, а в перспективе более 1 млн больных СПИДом можно прогнозировать, повторяю, в условиях выраженного инфицирования туберкулезом, развитие вторичных форм туберкулеза — минимум у 200–300 тыс. человек. Мы к этому не готовы! Ликвидирован Санкт-Петербургский институт внелегочного туберкулеза, имеющиеся институты и кафедры фтизиопульмонологии больше заняты фтизиопульмонологией и торакальной патологией, — ликвидированы внелегочные отделения, уходят высококвалифицированные специалисты так весьма пожилого возраста.

И не менее трагичное — в условиях суверенизации территорий — разрушены созданные в 60–70-х годах межобластные внелегочные центры и никто не захотел брать больных соседних территорий без оплаты их лечения, да и поехать в другую территорию накладно для большинства больных, а обеспеченным пациентам не позволяет бизнес, дом не оставить. Как в 80–90 годы мы предупреждали о грозящей эпидемии легочного туберкулеза, так и сейчас мы говорим о том, что в ближайшие годы нам грозит эпидемия внелегочного туберкулеза в отсутствие специальной аппаратной диагностической базы и главное организационной структуры для руководства службой внелегочного туберкулеза. В настоящее время 80% впервые выявленных урологических больных подлежат оргоуносящим операциям ввиду запущенной диагностики, позднего выявления. Очевидно, необходимо проведение "полевых" исследований в условиях нескольких репрезентативных для регионов территорий с поголовным обследованием населения на внелегочный туберкулез с участием федеральных институтов фтизиопульмонологии, противотуберкулезных диспансеров, территориальных мединститутов и с привлечением сотрудников кафедр ортопедии, урологии, офтальмологии и др. и определением групп риска и количества больных внелегочным туберкулезом для расчета потребности в специалистах, койках, медикаментах.

Руководство институтов фтизиопульмонологии должно взять на себя обязательство по возрождению и развитию служб внелегочного туберкулеза вместе со специалистами однопрофильных кафедр региональных медицинских институтов с ответственностью за анализ, прогнозы, науку и практику этой проблемы в своем регионе. Это то же государственное решение проблемы. Необходим организационно-методический центр фтизиатрии с ветеринарией, который взял бы на себя анализ, прогнозы, научные и практические вопросы туберкулеза крупного рогатого скота и туберкулеза человека, вызванного МБТ бычьего типа.

Проблем в медицине много. К тому же, как это ни парадоксально звучит, чем сильнее руководитель здравоохранения любого уровня, тем больше шансов, что на него, на Министерство, на фтизиатрическую службу взалют и полную ответственность за выполнение заданий программы. И это, естественно, приводит к тому, что туберкулез начинает трактоваться как чисто медицинская (минздравовская, обл-, крайздравовская) проблема.

В то же время основное в борьбе с туберкулезом принадлежит социальным, экономическим, этническим и другим аспектам, медицинские составляют 10–15%. И решение проблем туберкулеза намного легче в организации межведомственных структур, комиссий под руководством главы, зам. главы администрации по социальным вопросам с участием служб и сотрудников Минздрава, МВД, Минюста, Минэкономики, Минсельхоза и ветеринарии, Мин-

образования, Минобороны на любых уровнях района, области, территории, республики, России.

Например, в сильных Ставропольском и Краснодарском краях, в Якутии совещания по туберкулезу проводили на межведомственных совещаниях под руководством зам. главы администрации по социальным вопросам для заместителей глав администраций

районов, отвечающих за проблему туберкулеза, с приглашением фтизиатров и сотрудников других ведомств. Туберкулез многообразен и безбрежен как мир. В статье лишь несколько аспектов этой проблемы, вызывающих раздумья и дающих, на наш взгляд, темы для дискуссии и принятия решений.

Поступила 22.11.01

Оригинальные исследования

© СУХОВ В.М., ГНЕЗДИЛОВА Е.В., 2002

УДК 616.24-002.52-085.33

В.М.Сухов, Е.В.Гнездилова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОФЛОКСАЦИНА, ЛИКОПИДА И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Самарский государственный медицинский университет

AN EXPERIENCE OF APPLICATION OF OFLOXACINE, LIKOPID AND PSYCHOLOGICAL
CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG TUBERCULOSIS

V.M.Sukhov, E.V.Gnezdilova

Summary

The article demonstrates results of treatment of 32 patients with chronic fibrous-and-cavernous BK-positive lung tuberculosis with the lung tissue destruction. The treatment course lasted for 3 months and involved 4 or 5 antituberculosis drugs including ofloxacin. All the patients received the domestic immune modulating drug Likopid as a pathogenic therapy. A psychological correction was used according to the "Phthisa-school" educating programme. The combined therapy of the chronic lung tuberculosis patients using ofloxacin, Likopid and psychological correction was quite effective. BK contamination decreased including highly viable *Micobacteria*; a volume of the lung tissue destruction reduced. Our experience can be recommended for treatment of chronic lung tuberculosis patients with plentiful contamination by drug-resistant *Micobacteria*.

Резюме

В статье приведены результаты лечения 32 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с бацилловыделением и распадом легочной ткани. Курс лечения продолжался 3 мес и включал 4-5 противотуберкулезных препаратов, в том числе офлоксацин. В качестве средства патогенетической терапии всем больным был назначен отечественный иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид). Для создания настроения на благополучный исход заболевания, повышения дисциплины лечения и выполнения правил личной гигиены проводилась психологическая коррекция в рамках образовательной программы "Фтиза-школа". Комплексное лечение больных хроническим туберкулезом легких, включавшее офлоксацин, ликопид и психологическую коррекцию, оказалось достаточно эффективным. Уменьшилось бацилловыделение, в том числе микобактерий с высокой жизнеспособностью, уменьшился объем распада легочной ткани. Наш опыт лечения может быть рекомендован к применению в практике врачей-фтизиатров при лечении больных хроническим туберкулезом легких с обильным бацилловыделением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий.

Неблагополучная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России в последние годы обуславливает необходимость разработки и внедрения в практику новых эффективных методов лечения больных туберкулезом.

Правительство Российской Федерации утвердило Федеральную целевую программу № 582 от 11 июня 1998 г. "Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998–2004 гг."

Основной целью программы является стабилизация эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Это возможно при условии эффективного лечения больных и прекращения ими бацилловыделения.

Известно, что туберкулез легких приводит к изменению структуры личности, нарушает межличностные отношения. Потеря веры в благополучный исход заболевания препятствует адекватной терапии, социальная дезадаптация проявляется в игнорировании правил личной гигиены [1,4,5,8,12–14]. Для повышения эффективности лечения больного туберкулезом легких необходимо сделать его активным участником процесса выздоровления, вселить ему веру в благополучный исход, который зависит от его дисциплины лечения, точности выполнения врачебных назначений.

Современная терапия больных туберкулезом является комплексной и включает применение фторхинолонов [6]. Новая технология лечения туберкулезной инфекции отличается от существующих режимов химиотерапии индивидуализированным подходом к назначению противотуберкулезных препаратов, обладающих наряду с противотуберкулезной активностью широким спектром антимикробной активности.

По данным литературы, туберкулез вне зависимости от формы клинических проявлений характеризуется вторичной иммунологической недостаточностью [3,7,9,11]. В качестве средства патогенетической терапии без контроля за иммунограммой рекомендовано использовать иммуномодуляторы, например отечественный препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид).

Целью исследования являлось определение эффективности одновременного применения офлоксацина, иммуномодулятора ликопида и психологической коррекции у больных хроническим туберкулезом легких.

Была обследована группа больных, мужчин и женщин, страдающих фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, проходивших курс стационарного лечения в туберкулезном отделении городской туберкулезной больницы №4 Самары. Больные были обследованы общеклиническими, рентгенологическими, бактериологическими, функциональными методами.

Выраженность симптомов туберкулезной интоксикации оценивалась по 5-балльной системе: 1–2 балла — синдром туберкулезной интоксикации выражен значительно, наблюдается отрицательная динамика; 3 балла — синдром интоксикации выражен умеренно и без отрицательной динамики; 4 балла — сам пациент жалоб не предъявляет, симптомы

выражены слабо; 5 баллов — общее состояние пациента можно считать вполне удовлетворительным.

Жизнеспособность микобактерий туберкулеза оценивали по следующим критериям: низкая жизнеспособность — число колоний менее 20, высокая жизнеспособность — число колоний более 20.

Клинические, рентгенологические, бактериологические характеристики больных были проанализированы и представлены в табл.1.

Анализ табл.1 свидетельствует о том, что у всех больных имеется хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких с бактериовыделением и распадом.

Курс терапии проводился в течении 3 мес 4–5 противотуберкулезными препаратами. Ликопид был назначен всем больным по схеме: 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней и затем повторно по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Для создания настроения на благополучный исход заболевания с каждым больным проводилась индивидуальная образовательная программа по методике "Фтиза-школы". [2]. Больные получали достоверную информацию о своем заболевании в позитивном ключе. В результате этого у них изменялось отношение к болезни, они понимали, что туберкулез излечим, исход заболевания находится в их руках и зависит от дисциплины лечения, точности выполнения врачебных назначений. Вынужденная социальная изоляция, обусловленная страхом заражения близких и окружающих, может быть преодолена при соблюдении больным правил личной гигиены. Образовательная программа была разработана по результатам обследования 464 больных туберкулезом легких и внедрена в практику работы туберкулезного отделения городской туберкулезной больницы №4. Практикой применения образовательной программы доказано, что она является способом целенаправленной психологической коррекции больных туберкулезом легких. "Фтиза-школа" может проводиться с группой больных или индивидуально, как в данном случае, при этом также корректируются семейные и межличностные отношения. Тематика занятий следующая:

1. Общие сведения о туберкулезе.
2. Принципы современной химиотерапии туберкулеза.
3. Понятие о хронической обструктивной болезни легких, необходимость пикфлоуметрии для самоконтроля.
4. Патогенетическая терапия туберкулеза. Особенности питания при туберкулезе.
5. Лечебная физическая культура и закаливание при туберкулезе.
6. Личная гигиена больного туберкулезом.

Психологическая коррекция способствовала дисциплинированному и точному выполнению врачебных назначений. Рентгенологическое и бактериологическое обследование проводилось до начала лечения и сразу после его окончания.

Эффективность лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с одновременным приме-

Таблица 1

Характеристики больных туберкулезом

| Показатель | Число больных | % |
|-----------------------------------------------|---------------|-----------|
| Всего больных | 32 | 100,0 |
| Пол: | | |
| мужской | 24 | 75,0 |
| женский | 8 | 25,0 |
| Возраст, годы | | |
| до 20 | 1 | 3,1 |
| 20–29 | 4 | 12,5 |
| 30–39 | 10 | 31,3 |
| 40–49 | 16 | 50,0 |
| 50–59 | 1 | 3,1 |
| фиброзно-кавернозный туберкулез | 32 | 100,0 |
| Распространенность процесса: | | |
| односторонний в пределах доли | 1 | 3,1 |
| односторонний более доли | 12 | 37,5 |
| двусторонний в пределах доли с каждой стороны | 15 | 50,0 |
| двусторонний распространенный | 3 | 9,4 |
| Бактериовыделение | | |
| БК+ | 32 | 100,0 |
| в том числе с высокой жизнеспособностью БК | 23 | 71,9 |
| Лекарственная устойчивость: | | |
| всего | 12 | 37,5 |
| к одному препарату | 5 | 15,6/41,6 |
| к двум препаратам | 3 | 9,4/25,0 |
| к трем препаратам | 2 | 6,3/16,7 |
| более трех препаратов | 2 | 6,3/16,7 |
| Клинические проявления интоксикации: | | |
| выраженные | 28 | 87,5 |
| умеренные или слабые | 4 | 12,5 |
| отсутствуют | – | – |
| Наличие распада: | | |
| всего | 32 | 100,0 |
| несколько полостей | 29 | 90,6 |
| одна полость | 3 | 9,4 |
| Химиотерапия: | | |
| изониазид | 29 | 90,6 |
| рифампицин | 26 | 81,3 |
| заноцин | 25 | 78,3 |
| пиразинамид | 20 | 62,5 |
| стрептомицин или канамицин | 17 | 53,2 |
| этамбутол | 17 | 53,2 |
| прочие | 4 | 12,8 |

Таблица 2

Эффективность лечения

| Показатель | До начала лечения (n=32) | По окончании лечения (n=32) |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Клинические проявления интоксикации: | | |
| выраженные | 28 | 3 |
| умеренные и слабые | 4 | 18 |
| отсутствуют | – | 11 |
| Распад ткани: | | |
| несколько полостей | 29 | 14 |
| одна полость | 3 | 11 |
| отсутствие полостей | – | 7 |
| Бактериовыделение: | 32 | 14 |
| с высокой жизнеспособностью БК | 23 | 5 |
| отсутствие бактериовыделения | – | 18 |

нением офлоксацина, ликопада и целенаправленной психологической коррекции была проанализирована и представлена в табл.2.

Анализ результатов свидетельствует, что комплексное лечение больных хроническим туберкулезом легких, включающее офлоксацин, ликопад и психологическую коррекцию, оказалось достаточно эффективным. Уменьшилось бактериовыделение, в том числе микобактерий с высокой жизнеспособностью, объем распада легочной ткани.

Прекращение бактериовыделения повышает коммуникацию пациентов, их социальную активность.

Наш опыт лечения больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с одновременным использованием фторхинолона офлоксацина, иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ликопада) в качестве патогенетической терапии и целенаправленной психологической коррекции может быть рекомендован к применению в практике врачей-фтизиатров при лечении больных хроническим туберкулезом легких с обильным бактериовыделением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Арламов Ш.Ш., Яушев М.Ф., Шпанер И.Я. и др. Медико-социальные характеристики больных туберкулезом легких на стационарном этапе лечения. Пробл. туб. 1996; 3: 16–18.
2. Гнездилова Е.В. Фтиза-школа как способ психологической и социальной коррекции больных туберкулезом легких. Там же 2002; 3: 11–12.
3. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Ликопад (глюкозаминилмурамилдипептид) — новый отечественный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. Иммунология 1996; 2: 4–6.

4. Колесников В.В. Профилактика и пути повышения эффективности лечения туберкулеза у социально-дезадаптированных лиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1990.
5. Колесников В.В. Социальные аспекты диспансеризации больных туберкулезом легких. В кн.: Сборник резюме 3-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 1992. 955.
6. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции: Пособие для врачей. М.; 2000.
7. Носков Ф.С., Никитин Л.Е., Масленникова Л.К. и др. Иммуностимулирующая и антиинфекционная активность синтетических аналогов гликопептидов бактериальной клеточной стенки. Иммунология 1984; 4: 53–55.
8. Панкратова Л.Э. Нарушение психической деятельности впервые выявленных больных туберкулезом легких и факторы, способствующие их возникновению. В кн.: Сборник резюме XII/XIV Съезда Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург; 1997. 233.
9. Старостенко Е.В., Селицкая Р.П., Салпагарова А.М. и др. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Пульмонология 2001; 1: 1–15.
10. Толстых А.С. О некоторых психологических особенностях больных туберкулезом. Пробл. туб. 1990; 8: 69–70.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия. Лечащий врач 1999; 2–3: 12–14.
12. Худзик Л.Б., Шульгина З.Л., Морозова Т.И., Тонканица В.А. Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких и его влияние на течение заболевания. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 502.
13. Rodrigo T., Cayla J.A. Characteristics of patients with tuberculosis generate secondary cases. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1997; 1 /4/: 352–357.
14. Schluger N.W. Tuberculosis infection and disease among persons seeking social service in New York city. Ibid. /1/: 31–37.

Поступила 01.03.02

© ЯУШЕВ М.Ф., 2002

УДК 616.24–002.5–07:616.24–008.4–072.2–031:611.329

М.Ф. Яушев

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА ПИЩЕВОДНОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кафедра физиопульмонологии Казанского государственного
медицинского университета Минздрава РФ

INFORMATIVE VALUE OF ESOPHAGEAL PROBING METHOD FOR ASSESSMENT
OF RESPIRATORY MECHANICS PARAMETERS IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

M.F. Yaushev

Summary

To evaluate respiratory mechanics parameters 78 lung tuberculosis patients were examined. Patients with acute infiltrative tuberculosis predominated. The study design included the flow — volume loop, the body-plethysmography, the static and dynamic compliance. Ventilation disorders were absent in 25 (32.1%) patients, the insulated obstruction was in 25 (32.1%) patients, the insulated restriction was in 4 (5.1%) patients and combined obstructive and restrictive disorders were in 24 (30.2%) patients. Lung function disturbances were registered in local (50%) and diffuse (62 to 71%) tuberculosis forms as well. A severity of the ventilation disorders depended on a spread, duration and a form of the lung tuberculosis. Changes in the static and dynamic lung compliance were different and due to pleural-and-pulmonary adhesions at the upper segments of the lungs, severity of the ventilation disorders and a spread of the pathological process.

Резюме

Для оценки информативности показателей механики дыхания при туберкулезе легких было комплексно обследовано 78 больных с вновь выявленным туберкулезом легких: преобладали больные со свежим инфильтративным туберкулезом. Исследование механики дыхания включало поток–объем форсированного выдоха, общую плетизмографию, метод пищевода зондирования. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выявило отсутствие вентиляционных нарушений у 25 (32,1%), изолированную обструкцию у 25 (32,1%), смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения у 24 (30,8%), изолированную рестрикцию у 4 (5,1%). Нарушения ФВД регистрировались как при свежем локальном процессе (при туберкулезе у 50%), так и при распространенном туберкулезе (от 62% больных при инфильтративном туберкулезе до 71% при диссеминированном). Выраженность этих изменений

зависела от распространенности, длительности, формы туберкулеза легких. Проведено изучение показателей статической и динамической растяжимости легких. Изменения показателей статической растяжимости были разнонаправленными и зависели преимущественно от локализации туберкулеза, наличия и выраженности плевропюльмональных сращений в верхних отделах легких. Показатели динамической растяжимости зависели от степени выраженности вентиляционных нарушений и распространенности туберкулезного процесса.

Исследованию механики дыхания больных туберкулезом легких посвящено немало работ отечественных авторов [3,9,10]. Изучены различные аспекты нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), особенности вентиляционной функции в зависимости от характера течения туберкулезного процесса, сопутствующей патологии бронхолегочного аппарата, в частности хронической обструктивной болезни легких, и т.д. [4-7].

Вместе с тем осталось немало нерешенных вопросов. Значительная морфологическая дезорганизация легочной ткани, многообразие изменений, обусловленные туберкулезным процессом, создают существенные трудности в анализе данных исследования ФВД у больных туберкулезом [3]. Вместе с тем практические врачи заинтересованы в более адекватной клинической интерпретации данных исследований. Резкий скачок в усовершенствовании оборудования для оценки ФВД и оснащенности крупных медицинских центров создает необходимые предпосылки для более точного анализа полученных данных [2]. Остается потенциально очень информативным исследование ФВД методом пищеводного зондирования [3,4].

С этой целью было проведено комплексное исследование механики дыхания 78 больных с вновь выявленным туберкулезом легких, поступивших в стационар Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера Минздрава Татарстана.

Материалы и методы исследования

Кроме необходимых клинико-рентгено-лабораторных исследований включало наряду с обычными — спирометрия, поток — объем форсированного выдоха несколько более редкие — общую плетизмографию, исследование механики дыхания методом пищеводного зондирования, оценивающего эластические свойства бронхолегочного аппарата. Исследование проводилось на аппаратном комплексе *Master-Lab-Body-Transfer* ("E.Jaeger", Германия).

Для оценки состояния внешнего дыхания использовали следующие показатели: общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), максимальную объемную скорость (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), общее сопротивление дыхательных путей (R_{tot}), инспираторное сопротивление (R_{in}), экспираторное сопротивление (R_{ex}), динамическую растяжимость (C_{dyn}), удельную динамическую растяжимость (C_{dyn}/ОЕЛ), статическую растяжимость (C_{st}), удельную статическую растяжимость

(C_{st}/ОЕЛ), максимальное давление ретракции (P_{max}), давление ретракции на уровне 90% ОЕЛ (P_{el90%} TLC), давление ретракции на уровне 60% ОЕЛ (P_{el60%} TLC), общую работу дыхания (W_{tot}), эластическую работу дыхания (W_{el}), динамическую работу дыхания (W_{vis}).

При оценке результатов исследования ФВД использовали должные величины экспертов Европейского союза угля и стали [1]. Интерпретацию характера и степени выраженности изменений показателей ФВД проводили по общепринятым правилам [4].

Результаты исследования

Для исследования были отобраны преимущественно больные с вновь выявленным туберкулезным процессом до назначения противотуберкулезной химиотерапии вне зависимости от сроков госпитализации с момента выявления, реже — проходившие курс химиотерапии и подлежащие хирургическому лечению по поводу хронического туберкулезного процесса.

Всего обследовано 78 больных, в том числе 56 (71,8%) мужчин и 22 (28,2%) женщины. Средний возраст больных составил $36,8 \pm 1,5$ года.

Распределение больных по формам туберкулеза легких было следующим: инфильтративный туберкулез 53 (68%), в том числе осложненный экссудативным плевритом 8 (10,3%); диссеминированный 7 (9%), очаговый 2 (2,6%), казеозная пневмония 4 (5,1%), туберкулома 8 (10,3%), кавернозный 1 (1,3%), фиброзно-кавернозный 3 (3,8%).

Длительность туберкулезного процесса с момента выявления и/или первых клинических проявлений заболевания составила $9,2 \pm 2,1$ мес, в том числе наименьшая при инфильтративном туберкулезе — $5,2 \pm 0,8$ мес, наибольшая при диссеминированном — $24,1 \pm 5,8$ мес и туберкуломе — $15 \pm 1,7$ мес.

Больные в равной мере были представлены с малой, средней и большой протяженностью туберкулезного процесса, которая составила в среднем $3,6 \pm 0,23$ сегмента, причем малая протяженность (2 сегмента и менее) у 28 (35,9%) больных, 3 сегмента у 18 (23,1%), распространенный процесс (4 сегмента и более) у 32 (41%).

Среднее значение СОЭ составило $20,7 \pm 2,5$ мм/ч, что говорило об активном туберкулезе. Низкое количество лейкоцитов ($6,8 \pm 0,49 \cdot 10^9$ /л, в периферической крови является обычным для активного туберкулеза).

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ), диагностированный прежде всего на основании анамнеза (клиника ХОБ и/или изменения ФВД до выявления

туберкулеза), отмечен только у 6 (7,7%) больных. Эмфизема (характерное изменение ФВД в сочетании с данными рентгенографии) выявлена только у 1 больного. Мы считаем, что использование для постановки диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) только данных исследования ФВД (гиперинфляция, бронхиальная обструкция) вне связи с клиникой, анамнезом (при ХОБ) и рентгенографией легких (при эмфиземе) неправомерно при туберкулезе легких, поскольку последний сам вызывает значительные нарушения ФВД у большого числа больных.

В зависимости от характера и выраженности изменений показателей вентиляции легких больные были распределены на 4 группы: 1-я — без нарушений ФВД (показатели воздушного потока при форсированном выдохе более 80% от должной величины (д.в.), ОЕЛ более 90% д.в.); 2-я — изолированная обструкция (показатели воздушного потока менее 80% д.в., ОЕЛ более 90% д.в.); 3-я — изолированная рестрикция (показатели воздушного потока более 80% д.в., ОЕЛ менее 90% д.в.); 4-я — смешанные нарушения вентиляции (показатели воздушного потока менее 80% д.в., ОЕЛ менее 90% д.в.). Несколько завышенный порог нормы для ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ по сравнению с общепринятым [4] обусловлен тем, что, по нашему мнению, верхнее значение нормы — 60% отражает прежде всего повышенный риск развития дыхательной недостаточности, в то время как нас интересовали наиболее ранние нарушения вентиляции при туберкулезе.

В соответствии с этими критериями в равной мере были представлены больные без вентиляционных нарушений (25; 32,1%), с изолированной обструкцией (25; 32,1%) и смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями (24; 30,8%), значительно реже — с изолированной рестрикцией (4; 5,1%).

В табл.1. представлены особенности вентиляционных нарушений в зависимости от формы туберкулеза.

Несмотря на малочисленность групп, некоторые особенности просматриваются.

Для свежего туберкулеза (инфильтративный) легких у трети больных изменения ФВД отсутствуют, в

то время как около 60% больных имеют в легких обструктивные или смешанные нарушения вентиляции. Изолированная рестрикция для инфильтративного туберкулеза нехарактерна. Для свежего инфильтративного туберкулеза, осложненного экссудативным плевритом, нехарактерно наличие изолированной рестрикции, легкие обструктивные нарушения присутствуют во всех клинических случаях. Для диссеминированного туберкулеза характерна более высокая частота изолированной рестрикции. Даже при относительно локальном ограниченном туберкулезе (туберкулома) у больных развиваются обструктивные нарушения.

Анализ характера и степени выраженности изменений показателей вентиляции в группе в целом показал преимущественно легкие нарушения бронхиальной проходимости. Так, средние значения по группе составили: ОЕЛ 104,5±1,98% д.в., ООЛ 139,2±4,1% д.в., ЖЕЛ 94,1±2,22% д.в., ОФВ₁ 88,4±2,65% д.в., ПОС 82,1±2,6% д.в., МОС₂₅ 78,7±3,15% д.в., МОС₅₀ — 72,0±3,75% д.в., МОС₇₅ — 69,3±4,67% д.в.

Эти данные полностью согласуются с преобладанием в группе больных преимущественно не распространенного свежего туберкулеза легких, в сочетании с низкой частотой сопутствующего ХОБ (6 больных) и эмфиземой легких (1 больной).

Однако исследование растяжимости легких методом пищеводного зондирования выявило несколько неожиданные результаты, требующие объяснения.

Так, средние значения по группе C_{dyn}, C_{dyn}/ОЕЛ, C_{st}, C_{st}/ОЕЛ, P_{max}, P_{el90%} TLC, P_{el60%} TLC составили соответственно: 85,6±5,2% д.в., 78,3±3,8% д.в., 117,3±6,0% д.в., 105,8±5,8% д.в., 73,3±4,1% д.в., 57,9±3,3% д.в., 41,9±4,3% д.в.

Обращает на себя внимание как снижение давления ретракции при низких значениях ОЕЛ, так и легкое увеличение показателя удельной статической растяжимости легких (C_{st}/ОЕЛ). Это тем более неожиданно, поскольку, во-первых, не могут быть объяснены незначительными обструктивными нарушениями в целом по группе, во-вторых, низкой частотой ХОБ и эмфиземой, в-третьих, свежие инфильтративные нарушения в легких в рамках закономерностей механики дыхания должны были бы снизить показатели растяжимости легких.

Величина C_{st}/ОЕЛ ниже 90% д.в. выявлена у 29 (37,2%) больных, в интервале от 90 до 120% д.в. — у 23 (29,5%), более 120% д.в. — у 26 (33,3%). Таким образом, у трети больных отмечалось существенное увеличение показателя удельной статической растяжимости легких.

Проведен анализ связи C_{st}/ОЕЛ с протяженностью туберкулезного процесса, выраженностью обструктивных нарушений (табл.2).

Не выявлено связи удельной статической растяжимости с объемом туберкулезного процесса, выраженностью обструкции (по данным снижения пиковой скорости воздушного потока и потока на уровне 50% от ЖЕЛ). Хотя, справедливости ради, следует

Таблица 1

Структура вентиляционных нарушений (в %) при разных формах туберкулеза

| Вентиляционные нарушения | инфильтративный (n=45) | инфильтративный+плеврит (n=8) | диссеминированный (n=7) | туберкулома (n=8) |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Без нарушений | 37,8 | — | 28,6 | 50 |
| Изолированная обструкция | 33,3 | 50 | 14,3 | 50 |
| Изолированная рестрикция | 4,4 | — | 28,6 | — |
| Смешанный тип | 24,4 | 50 | 28,6 | — |

Таблица 2

Связь Cst/ОЕЛ (в % д.в.) с протяженностью туберкулеза и выраженностью обструкции

| Cst/ОЕЛ | Протяженность туберкулеза, сегм. | ПОС, % д.в. | МОС ₅₀ , % д.в. |
|---------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------------|
| Менее 90 (n=29) | 3,96±0,3 | 83,4±0,8 | 76,4±0,7 |
| 90–120 (n=23) | 3,35±0,28 | 84,1±0,7 | 70,9±0,6 |
| Более 120 (n=26) | 3,38±0,21 | 78,9±0,8 | 67,9±0,6 |
| <i>p</i> (Kruskal–Wallis) | 0,55 | 0,69 | 0,78 |

отметить слабую тенденцию увеличения удельной растяжимости легких со снижением МОС₅₀ д.в. от 76 до 67,9% д.в.

Учитывая разнообразие рентгеноморфологических особенностей больных, проведен анализ зависимости удельной статической растяжимости от формы туберкулеза легких (табл.3).

В зависимости, с одной стороны, от степени изолированности процесса в легких и выраженности перифокальных изменений плевры, а с другой стороны, на основании патогенетической связи отдельных форм, больные были условно объединены в 2 группы: группа 1 — инфильтративный туберкулез, туберкулома, фиброзно-кавернозный туберкулез; группа 2 — диссеминированный и очаговый туберкулез.

Статистический анализ показал, что при формах с более изолированными изменениями в легких (группа 2) показатель удельной статической растяжимости достоверно ниже, чем при формах туберкулеза с более выраженными перифокальными изменениями плевры преимущественно в верхних отделах. Следует учитывать, что Cst/ОЕЛ является косвенным, а не прямым (зависящим от внутриплеврального давления) показателем растяжимости легких.

Такая же зависимость была выявлена при анализе связи показателя удельной статической растяжимости легких с преимущественной локализацией туберкулеза в верхних или нижних отделах (табл.4).

Табл.4 демонстрирует наметившуюся тенденцию: при верхней локализации туберкулеза показатель удельной статической растяжимости легких выше, чем при преимущественно нижней. При увеличении

числа больных с нижней локализацией достижение статистической достоверности вполне прогнозируемо.

Приводим 2 клинических случая иллюстрирующих намеченные закономерности.

Больной С., 1957 года рождения, поступил в стационар Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера МЗ РТ с диагнозом: инфильтративный туберкулез С₁₋₂ левого легкого в фазе распада, ВК+. Туберкулез выявлен 6 мес назад по обращению в связи с высокой температурой, ознобом. Жалобы в настоящее время отсутствуют. Хронический кашель, одышку при физической нагрузке в прошлом отрицает. В периферической крови: изолированное увеличение СОЭ (25 мм/ч), изменения в формуле крови отсутствуют.

Данные обзорной рентгенографии легких: в С₁₋₂ левого легкого на фоне петлито-ячеистой деформации легочного рисунка определяется участок просветления с четкими равномерно утолщенными стенками, контуры интенсивные, четкие, наружный и внутренний контур повторяют друг друга. Дорожка к корню. Полиморфные очаги вокруг полости. Плевропульмональные спайки между полостью и костальной плеврой. Уровень стояния верхнего контура правого купола диафрагмы соответствует переднему отрезку VIII ребра. Клинический диагноз: инфильтративный туберкулез С₁₋₂ левого легкого в фазе распада, эмфизема.

Данные исследования ФВД: Rtot 77,7% д.в., ОЕЛ 127% д.в., ООЛ 216% д.в., ЖЕЛmax 90,2% д.в., ОФВ₁ 50,3% д.в., индекс Тиффо 44%, ПОС 48% д.в., МОС₂₅ 20,5% д.в., МОС₅₀ 19,4% д.в., МОС₇₅ 18,4% д.в., Сdyn 206% д.в., Сdyn/ОЕЛ 162% д.в., Cst 203% д.в., Cst/ОЕЛ 160% д.в., Pmax 38,1% д.в.

Несмотря на проведенный 4-месячный курс химиотерапии, сформировалась каверна. Проведена экономная резекция С₁₋₂ левого легкого. При внешнем интраоперационном осмотре оперированного легкого — левое легкое повышенной воздушности, выраженная диффузная эмфизема.

Учитывая рентгенологические данные (низкое стояние купола диафрагмы), данные ФВД были расценены как характерные для эмфиземы легких. Этот диагноз полностью подтвердился во время операции.

Больной М., 1973 года рождения поступил в стационар Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера МЗ РТ с диагнозом кавернозный туберкулез С₁₋₂ левого легкого в фазе распада, ВК+, рецидив. Находится на учете с 1994 г. Последнее обострение выявлено 12 мес назад. Проведен полноценный 10-месячный курс химиотерапии. Жалобы в настоящее время отсутствуют. Хронический кашель, одышку при физической нагрузке в прошлом отрицает. Периферическая кровь: СОЭ 4 мм/ч, лейкоциты 6,6·10⁹/л, формула крови — без изменений. Данные обзорной рентгенографии легких после проведенного курса химиотерапии: соответственно С₁₋₂ левого легкого на фоне деформированного легочного рисунка определяется полость деструкции диаметром 1,5×2,5 см с четкими ровными наружными и внутрен-

Таблица 3

Величина Cst/ОЕЛ (в % д.в.) у больных с разными формами туберкулеза

| Форма туберкулеза | Cst/ОЕЛ |
|---------------------------|-----------|
| Группа 1 (n=56) | 113±7,3 |
| Группа 2 (n=9) | 86,3±10,3 |
| <i>p</i> (Kruskal–Wallis) | 0,05 |

Таблица 4

Величина Cst/ОЕЛ (в % д.в.) в зависимости от локализации туберкулеза

| Локализация | Cst/ОЕЛ |
|--------------------------------|-----------|
| Преимущественно верхняя (n=63) | 108,2±6,2 |
| Преимущественно нижняя (n=5) | 69,5±25,7 |
| <i>p</i> (Kruskal–Wallis) | 0,11 |

ними контурами. Дорожка к корню интенсивная, узкая. Левый корень легкого подтянут вверх, неструктурен. Признаки пневмосклероза С₁₋₂ левого легкого. Полиморфные очаги вокруг каверны. Верхний контур правого купола диафрагмы на уровне переднего отрезка VI ребра.

Данные исследования ФВД: Rtot 80,9% д.в., ОЕЛ 88% д.в., ООЛ 98% д.в., ЖЕЛ_{max} 84,7% д.в., ОФВ₁ 95,9% д.в., индекс Тиффно 91%, ПОС 111% д.в., МОС₂₅ 118% д.в., МОС₅₀ 131% д.в., МОС₇₅ 132% д.в., С_{dyn} 101% д.в., С_{dyn}/ОЕЛ 115% д.в., Cst 163% д.в., Cst/ОЕЛ 186% д.в., P_{max} 78,1% д.в., P_{el90}/ОЕЛ 16% д.в., P_{el60}/ОЕЛ 48% д.в.

Учитывая наличие хорошо сформированной каверны после полного курса химиотерапии, решено прибегнуть к хирургическому лечению. При внешнем осмотре легкого во время операции — фиброз С₁₋₂₋₃ левого легкого, массивные плевропульмональные сращения, признаков эмфиземы нет.

Учитывая рентгенологическую картину, характер описания макропрепарата, данные исследования ФВД были нами расценены как изолированная рестрикция легкой степени. Увеличение показателей статической растяжимости и удельной статической растяжимости (Cst 163% д.в., Cst/ОЕЛ 186% д.в.) в сочетании с низкими значениями давления ретракции (P_{el90}/ОЕЛ 16% д.в., P_{el60}/ОЕЛ 48% д.в.) были нами расценены как проявление выраженного спаечного процесса в верхних отделах легких.

Для иллюстрации были преднамеренно взяты так называемые "парные" случаи (сходные изменения в легких, однонаправленные изменения показателей растяжимости легких). В 1-м случае высокие значения показателей растяжимости были обусловлены эмфиземой легких, во 2-м случае — массивными плевропульмональными сращениями в верхних отделах легких.

Помимо показателей статической растяжимости легких наше внимание привлекли показатели динамической растяжимости легких (С_{dyn}, С_{dyn}/ОЕЛ). Проведенный анализ показал большую, чем у статической растяжимости, зависимость С_{dyn}, С_{dyn}/ОЕЛ от протяженности туберкулезного процесса и типа вентиляционных нарушений.

Табл.5 иллюстрирует связь удельной динамической растяжимости с типом вентиляционных нарушений (критерии группировки описаны выше). Cst/ОЕЛ достоверно снижается с увеличением степени выраженности вентиляционных нарушений от нормы к смешанным обструктивно-рестриктивным.

Таблица 5

Величина С_{dyn}/ОЕЛ (в % д.в.) в зависимости от типа нарушения ФВД

| Тип нарушения ФВД | С _{dyn} /ОЕЛ |
|---------------------------------|-----------------------|
| Без нарушений (n=25) | 88,9±5,6 |
| Изолированная обструкция (n=25) | 81,9±8,4 |
| Изолированная рестрикция (n=4) | 75,1±9,75 |
| Смешанные нарушения (n=24) | 63,9±5,48 |
| <i>p</i> (Kruscal-Wallis) | 0,03 |

Таблица 6

Величина С_{dyn}/ОЕЛ (в % д.в.) в зависимости от распространенности туберкулеза легких

| Распространенность туберкулеза | С _{dyn} /ОЕЛ |
|------------------------------------------------|-----------------------|
| Диффузный односторонний ¹ (n=16) | 75,0±11,1 |
| Диффузный двусторонний ² (n=13) | 64,6±8,7 |
| Ограниченный односторонний ³ (n=34) | 86,5±5,9 |
| Диффузный односторонний ⁴ (n=15) | 63,9±4,3 |
| <i>p</i> (Kruscal-Wallis) ¹⁻²⁻³⁻⁴ | 0,19 |
| <i>p</i> (t-test) ²⁻³ | 0,05 |

Примечание. 1-4 группы больных

Данные табл.6 демонстрируют связь удельной динамической растяжимости и распространенности туберкулезного процесса. При локализации в пределах 2 сегментов процесс рассматривался нами как ограниченный, более 2 сегментов — распространенный.

Видно, что величина С_{dyn}/ОЕЛ снижается от нормальных значений при преимущественно ограниченном одностороннем туберкулезе до низких при диффузном двустороннем процессе.

Обсуждение

Проведенное нами исследование позволило констатировать как уже известные [3,6,9], по данным литературы, закономерности вентиляционных нарушений при туберкулезе легких, так и установить относительно новые, ранее не в полной мере раскрытые другими авторами особенности.

С точки зрения клинического физиолога, занимающегося исследованием респираторной механики, туберкулез легких представляет собой процесс, вызывающий многообразные как по типу, так и по выраженности изменения ФВД у больных [6,10]. Причем эти изменения являются очень частыми (не менее чем у 60% больных) и могут возникать вне всякой связи с распространенностью, длительностью, формой туберкулеза легких. Нарушения ФВД регистрируются как при свежем локальном процессе (при туберкуломе у 50%), так и распространенном туберкулезе (от 62% больных при инфильтративном туберкулезе до 71% при диссеминированном). Выраженность этих изменений прямым образом зависит от распространенности, длительности, формы туберкулеза легких [9,10].

Изменения чаще носят смешанный обструктивно-рестриктивный характер, хотя на ранних этапах процесса выявляется изолированная обструкция.

Высокая частота выявляемой обструкции при свежем вновь выявленном туберкулезе в сочетании с низкой частотой рестриктивных нарушений во многом определяется, с одной стороны, более чувстви-

тельными современными методами выявления нарушений бронхиальной проходимости [3,5] (показатели воздушного потока при форсированном выдохе, Rtot, Rex), в то время как для достоверного выявления рестрикции используется преимущественно ОЕЛ, с другой стороны, тем, что обструктивные нарушения влияют на статические объемы (увеличение ООЛ) и, тем самым, нивелируют рестриктивные тенденции.

В связи с этим понятен интерес клинических физиологов к расширению арсенала методов исследования ФВД. В этом смысле очень интересным и потенциально информативным при туберкулезе легких нам представляется исследование механики дыхания методом пищеводного зондирования [3,4,10]. Полученные этим методом результаты позволяют судить о возможных механизмах развития вентиляционных нарушений.

С целью поиска динамического и информативного показателя для оценки характера и выраженности изменений в легочной ткани при туберкулезе и мониторинга инволюции туберкулеза в процессе химиотерапии мы обратились к показателям статической и динамической растяжимости.

Мы столкнулись с несколькими неожиданными для нас результатами. У больных с вновь выявленным туберкулезом была зарегистрирована высокая частота увеличения показателя статической и удельной статической растяжимости (у 33,3% больных). Мы преднамеренно снизили верхнюю границу нормы этих показателей с 140 до 120% д.в., поскольку искали наиболее ранние проявления нарушений механики дыхания.

Эти изменения статической растяжимости мы не смогли объяснить высокой частотой сопутствующей эмфиземы у исследованных больных. Характерные для эмфиземы клинические, рентгенологические данные, а также изменения ФВД (выраженная обструкция, увеличение ООЛ, увеличение ОЕЛ, форма кривой поток-объем) были выявлены только у 1 больного. Вместе с тем анализ полученных данных позволил заподозрить связь увеличения Cst/ОЕЛ, Cst с перифокальным плевропульмональным спаечным процессом преимущественно в верхних отделах легких. В то время как при костно-диафрагмальной локализации плеврита показатели статической растяжимости были снижены.

Хорошо известно, что туберкулезный процесс в легком очень часто сопровождается выраженными перифокальными изменениями плевры [8]. Это отмечают как многие опытные рентгенологи, так и торакальные хирурги. Более того, характер этих сращений, спаек может колебаться от "рыхлых" до прочных [8], что по-разному влияет на механику дыхания.

Из физиологии дыхания известно, что Cst/ОЕЛ, Cst являются косвенными показателями растяжимости и производными соотношения объем/давление в плевральной полости. В норме внутриплевральное давление вследствие гравитационного распределения

выше по амплитуде в верхних отделах и значительно снижается в базальных отделах плевральной полости. В связи с этим можно предположить, что плевропульмональные сращения окажут большее влияние при локализации в верхних отделах легких по сравнению с базальной локализацией. Поскольку излюбленная (хотя далеко не всегда) локализация вторичного туберкулеза легких — верхние отделы, то логично предположить, что перифокальные плевропульмональные сращения именно при этой патологии будут иметь существенное значение в формировании внутриплеврального давления, а следовательно, влиять на показатели статической растяжимости. Наши данные полностью согласуются с этой гипотезой.

Выводы

1. При вновь выявленном туберкулезе легких отмечается высокая частота разнообразных по типу ранних нарушений вентиляции.
2. Метод пищеводного зондирования является очень информативным для анализа воспалительных туберкулезных изменений в легких.
3. Изменения показателя статической растяжимости являются разнонаправленными и зависят от преимущественной локализации туберкулеза, наличия и выраженности плевропульмональных сращений в верхних отделах легких.
4. Показатели статической растяжимости легких не могут использоваться для мониторинга туберкулезного процесса в легких при значениях выше нормы.
5. Показатели динамической растяжимости зависят от степени выраженности вентиляционных нарушений и распространенности туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Standardized lung function testing. Bull. Eur. Physiopathol. Resp. 1983; 19 (suppl.5): 1-95.
2. Визель А.А. Функциональная диагностика во фтизиопульмонологии. Пробл. туб. 1995; 1: 46-48.
3. Евфимьевский В.П. Механика дыхания при туберкулезе легких: Дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 1987.
4. Евфимьевский В.П. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях легких иной природы. М.; 1998.
5. Евфимьевский В.П. Обструктивные нарушения вентиляции при туберкулезе легких. Пробл. туб. 1993; 1: 14-18.
6. Нефедов Б.В., Шергина Е.А. Клинико-физиологические проявления и патофизиологические механизмы дыхательной недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких. Пробл. туб. 1996; 4: 11-14.
7. Нефедов Б.В., Смирнова Д.Г. Динамика функции легких при химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких. Там же 6: 60-63.
8. Помельцов К.В. Рентгенологическая диагностика туберкулеза легких. М.: Медицина; 1965.
9. Стрелис А.К., Тетенев Ф.Ф. Биомеханика дыхания при туберкулезе. Томск; 1986.
10. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.; 1980.

Поступила 05.06.2000

О.К.Малышева, Н.У.Шнигер, А.А.Молодык

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРИТИНА В МОНИТОРИНГЕ И ПРОГНОЗЕ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Московский НИИ фтизиопульмонологии, Московская городская клиническая больница № 11

DETECTION OF FERRITIN LEVEL IN MONITORING AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS

O.K.Malysheva, N.U.Shniger, A.A.Molodykh

Summary

When distinct clinical and radiological signs of lung tissue destruction are absent, radioimmune detection of serum ferritin level becomes an additional criterion to assess destruction in lung tuberculosis.

A permanent hyperferritinemia exceeding the normal level in 2–3 times or more with a tendency of beta₂-globulin concentration to decrease appears to be a sign of the continuing lung tissue destruction and indicates a necessity of further specific anti-tuberculosis therapy, a course and a prognosis of the disease.

Резюме

При отсутствии прямых клинических и рентгенологических признаков деструкции легочной ткани радиоиммунологическое определение ферритина в сыворотке крови является дополнительным критерием оценки деструктивного процесса при туберкулезе легких.

Сохранение устойчивой гиперферритинемии, превышающей нормальные значения в 2–3 раза и более, при тенденции к снижению концентрации β₂-микроглобулина, свидетельствует о продолжающемся распаде легочной ткани и указывает на необходимость продолжения специфического противотуберкулезного лечения больных, определяет особенность течения заболевания и прогноз.

Распространение туберкулеза во всех странах мира принимает угрожающие размеры: ежегодно выявляют 20 млн заболевших, среди которых 10 млн бактериовыделители и столько же лиц, у которых туберкулез протекает без выделения микобактерий, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения больных. Смертность от туберкулеза достигает до 4 млн больных в год [7]. В России и государствах СНГ в условиях локальных войн и ухудшения условий жизни и быта большей части населения отмечен быстрый рост заболеваемости туберкулезом [3].

В повседневной практике поликлиник, противотуберкулезных диспансеров возникают затруднения при диагностике разных форм туберкулеза, актуальность данной проблемы не вызывает сомнения [6,7]. Это стимулирует поиск новых критериев, отражающих особенности течения туберкулезного процесса, его исход, эффективность лечения. В клинике широко используются радиоиммунологические методы исследования. В пульмонологии в последние годы отмечен повышенный интерес к изучению железосодержащего белка — ферритина. Показано, что при воспалительно-деструктивных процессах в легких, при малигнизации легочной ткани, в сыворотке крови повышается содержание ферритина. Однако вопросы

диагностической ценности гиперферритинемии остаются открытыми [2,5]. Проводится определение β₂-микроглобулина — опухолево-ассоциированного антигена, концентрация которого во многих случаях увеличивается в сыворотке крови по мере прогрессирования болезни, сопутствуя явлениям интоксикации и иммунодепрессии [1,4,8]. Но до настоящего времени не разработаны критерии для определения особенностей течения деструктивных форм туберкулеза легких и прогнозирования течения болезни, а также возникновения рецидива заболевания.

В нашей работе была поставлена задача изучить содержание ферритина и β₂-микроглобулина в сыворотке крови больных с различными формами туберкулеза легких, оценить информативность этих антигенов для оценки эффективности консервативного лечения и диагностики различных форм туберкулеза (в частности, с деструкцией и без нее).

Обследовано 100 больных с инфильтративной формой туберкулеза легких, лечившихся в Московском НИИ туберкулеза в 1987–1990 г. Лечение больных проводилось в соответствии с рекомендациями МНИИТ 1982 г. и ЦНИИТ 1983 г.

Контрольные группы — это 20 практически здоровых мужчин и женщин. Радионуклидные исследования проводились в динамике — при поступлении в

клинику, через 2 нед, 1, 2, 4, 6, 8 мес и перед выпиской больного. Для определения маркеров в сыворотке крови больных использовали стандартные наборы реактивов: "рио-бета-2-микро-125-йод" и "ирмоферритин" (Минск).

По нашим данным, нормальный уровень ферритина в сыворотке крови практически здоровых мужчин, не имеющих легочной патологии, составляет $49,1 \pm 11,9$ мкг/л, у женщин — $52,3 \pm 7,5$ мкг/л. Поскольку эти показатели достоверно не различаются, мы приняли за норму среднюю величину, равную $50,5 \pm 7,2$ мкг/л. Концентрация β_2 -микроглобулина у лиц контрольной группы составила $1,88 \pm 0,16$ мкг/л.

По клиническим признакам и течению заболевания было выделено 4 группы больных. Рассматриваемая в данной работе группа — больные с признаками полной клинической ремиссии после проведенного курса лечения — составила 12 человек в возрасте от 22 до 58 лет.

Диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез легких с деструкцией и обсеменением. ВК обнаружено в 92% случаев. При поступлении у всех больных этой группы отмечены интоксикация, субфебрильная температура, высокая СОЭ, повышение уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови. Рентгенологически полости разных размеров обнаружены чаще в 1 и 2 сегментах легких.

У больных данной группы уровень сывороточного ферритина превышал показатели, характерные для здоровых лиц, в 4 раза и более, достигая значений 500 мкг/л. После проведенного лечения при выписке больные жалоб не предъявляли. Общее состояние больных значительно улучшилось. Отмечена положительная динамика показателей крови, но рентгенологически полного рассасывания инфильтратов не зафиксировано. Концентрация ферритина у больных этой группы в разные сроки лечения и перед выпиской существенно не изменялась по сравнению с показателями, зарегистрированными до лечения. В тех же случаях, когда концентрация ферритина снижалась, это было кратковременным. Углубленное комплексное клиничко-лабораторное обследование этой группы больных обнаружило у них выраженные признаки деструкции легочной ткани. Выявленная гиперферритинемия также указывала на отсутствие полной клинической ремиссии. Не случайно большинство больных этой группы поступили на повторное лечение через 3–4 мес. Показательно сравнение этой группы больных с 1-й группой — благоприятное течение заболевания, стойкий положительный эффект лечения. В эту группу вошли 34 больных в возрасте от 18 до 52 лет. Клинический диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, очаговый туберкулез легких, диссеминированный туберкулез, туберкуломы, первичный туберкулезный комплекс, фиброзно-кавернозный туберкулез. При поступлении у всех больных этой группы была выражена интоксикация, повышенное содержание щелочной фосфатазы и

трансаминаз в крови. ВК обнаружено в 52% случаев. На стационарном лечении больные находились от 6 до 8 мес. К моменту выписки больные жалоб не предъявляли, рентгенологически у них отмечено рассасывание инфильтратов и очагов. Показатели крови и печеночных проб в норме. Содержание ферритина у больных этой группы превышало показатели, характерные для нормы, примерно в 2 раза — $136 \pm 24,4$ мкг/л, через 2 нед после лечения показатели уменьшились — $94,5 \pm 17,7$ мкг/л, затем наблюдалось дальнейшее снижение содержания ферритина, через месяц после начала лечения его значения не превышали значений, характерных для здоровых людей, и далее нормальное содержание ферритина сохранялось в течение 6 мес и более, а также при выписке больного.

На рис.1 и 2 представлена динамика содержания ферритина в процессе лечения больных 1-й и 2-й групп.

Анализируя клиничко-лабораторные исследования и концентрацию ферритина у этих групп, можно сделать вывод о более осторожном подходе к оценке эффективности и окончания сроков лечения индивидуально у каждого больного. Определение ферритина может существенно помочь в решении данного вопроса. Больные с высокими показателями ферритина в сыворотке крови нуждаются в тщательном обследовании, наблюдении и контрольном определении концентрации ферритина для своевременного проведения терапии. Что касается β_2 -микроглобулина, то использование этих показателей в данной группе оказалось неинформативным. В процессе лечения больных статистически достоверных изменений концентрации антигена по сравнению с исходным уровнем до лечения не выявлено, хотя некоторую тенденцию к снижению этого показателя можно отметить.

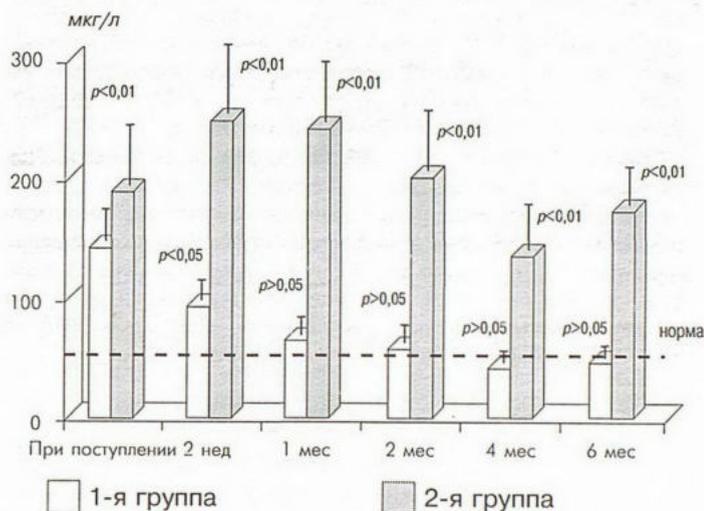


Рис.1. Динамика концентрации сывороточного ферритина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с благоприятным исходом заболевания (1-я группа) и исходом в неустойчивую ремиссию (2-я группа).

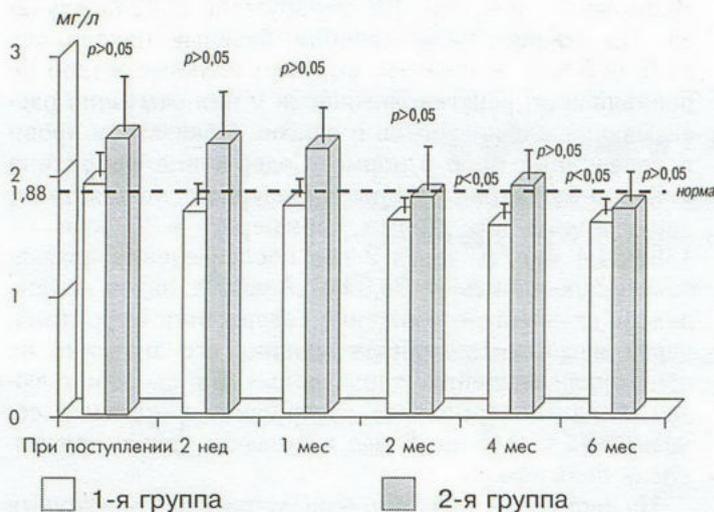


Рис.2. Динамика концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с благоприятным исходом заболевания (1-я группа) и исходом в неустойчивую ремиссию (2-я группа).

Для иллюстрации приводим выписки из историй болезни некоторых больных:

Больной Ф., 33 года, поступил 14.01.87 в клинику МНИИТ с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения с локализацией полостей в S_{1-2-3} левого легкого и очаговых теней S_2 правого легкого. При поступлении жалобы на слабость, субфебрильную температуру, кашель со скудной мокротой. Объективно: больной пониженного питания, отмечается бледность кожных покровов. Реакция Манту с 2 ТЕ 15 мм. В легких притупление перкуторного звука с обеих сторон. Аускультативно: единичные мелкопузырчатые влажные хрипы. Сердечные тоны приглушены. Анализ крови от 19.01.87: СОЭ 33 мм/ч, гемоглобин 14,1%; эритроциты 4,7 млн/мл, цв. пок. 0,9, л. 6000 мл, э. 1%, лим. 27%, мон. 8%, п. 8%. Биохимические показатели крови: трансаминазы 96,2 ммоль/л; щелочная фосфатаза 97,5 Е/л.

Рентгенологически: в S_{1-2-3} левого легкого выявлена система полостей распада небольших размеров с четкими внутренними контурами с выраженными инфильтративными изменениями в стенках каверн. В S_2 правого легкого немногочисленные мелкоочаговые тени. При бронхоскопии отмечается левосторонний катаральный эндобронхит I степени. Показатели РИА от 19.02.87: β_2 -микроглобулин 1,9 мг/л, ферритин 319 мкг/л.

Больной находился 140 дней на стационарном лечении. При выписке отмечалась положительная динамика, жалоб не предъявляет. Функциональные пробы печени и биохимические показатели нормализовались. Рентгенологически отмечается рассасывание инфильтрации и очаговых теней слева. Справа сохраняются очаги неоднородной структуры, деструкции отчетливо не видны. Слева мелкие ячеистые деструкции сохраняются. Показатели РИА от 19.07.87: β_2 -микроглобулин 1,5 мг/л, ферритин 160 мкг/л.

Больной Л., 24 лет, поступил в клинику МНИИТ 20.10.87 с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе инфильтрации, обсеменения с локализацией процесса в S_2 правого легкого (ВК+). Реакция Манту с 5 ТЕ 18 мм. При поступлении жалобы на слабость, выделение мокроты, субфебрильную температуру. Объективно: больной пониженного питания, кожные покровы не изменены, в легких справа притупление перкуторного тона. Аускультативно: на фоне жесткого дыхания определяются единичные мелкопузырчатые хрипы.

Рентгенологически: в S_2 правого легкого отмечается группа очаговых теней с инфильтрацией вокруг. Во 2-м межреберье латерально определяется полость с выраженной инфильтрацией вокруг, с четкими внутренними контурами. В корнях легких петрификаты. При бронхоскопическом исследовании отмечаются явления гнойного эндобронхита. Показатели РИА от 27.10.88: β_2 -микроглобулин 2,5 мг/л, ферритин 250 мкг/л.

Через 2 мес после начала терапии больной отмечал плохую переносимость препаратов: на коже появилась сыпь, усилился кашель, увеличилось количество мокроты, появился насморк и поднялась температура до 37,7°C. Рентгенологически определяются некоторые рассасывания инфильтрации и очагов. Полость сохраняется. Содержание β_2 -микроглобулина в крови составляет 1,8 мг/л, ферритина — 500 мкг/л. Больному продолжено специфическое лечение — рифампицин по схеме.

Через 6 мес после проведенного лечения состояние больного улучшилось. В легких хрипы не прослушиваются, температура нормализовалась. Очаговые тени справа рассосались, полость не определяется. Показатели РИА от 28.02.89: β_2 -микроглобулин 1,5 мг/л, ферритин 320 мкг/л. Через 7 мес наблюдалась клиническая ремиссия с отсутствием активного туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Торицина Л.К., Гурьева И.В. Бета-2 МГ в клинической практике. Мед. радиол. 1985; 30 (3): 83–89.
2. Афанасьева А.В., Грачева Л.Н. Диагностическое значение альфа-2-ферропротеина в сыворотке крови больных туберкулезом и раком легкого. Казан. мед. журн. 1978; 5: 40–41.
3. Голубева Т.М. Медико-социальные аспекты эпидемиологии туберкулеза на Крайнем Севере: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1993.
4. Касаткин Ю.Н., Аметов А.С., Митьков В.В. Опухолевые маркеры при очаговых и диффузных заболеваниях печени. Мед. радиол. 1984; 29 (4): 39–43.
5. Ничога В.Д., Добренький М.Н. Радиоиммунологическое определение опухолевых антигенов у больных доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. В кн.: Гистохимические и иммунохимические маркеры злокачественных опухолей: Сборник науч. трудов. Саратов; 1988. 3–12.
6. Приймак А.А., Калюк А.Н. Современные методы выявления туберкулеза. Пробл. туб. 1992; 11–12: 24–26.
7. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная проблема (по материалам 27-го Международного конгресса и рабочего совещания ВОЗ). Там же 1991; 1: 3–5.
8. Nakamura S. Serum B-2- microglobulin in chronic liver diseases. Tohoku J. Exp. Med. 1981; 134 (2): 221–222.

Поступила 05.07.2000

Н.Н.Вавилова, Ю.М.Перельман

**СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ**

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск

SEASONAL DYNAMICS OF WORK CAPACITY AND RESPIRATORY FUNCTIONAL CONDITION
ON EXERTION IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS

N.N.Vavilova, Yu.M.Perelman

Summary

The purpose of the study was to evaluate a functional status of oxygen delivery system in various seasons in chronic bronchitis patients. The ergospirometry method was used to detect some parameters of work capacity, hemodynamics, ventilation and gas exchange under the maximal muscle activity in 93 patients and 40 healthy persons. Seasonal differences in cardiorespiratory maintenance of the maximal metabolic intensity and in a respiratory system's reaction to the muscle activity were found in patients with chronic bronchitis.

Резюме

Цель работы состояла в комплексной оценке функционального состояния системы транспорта кислорода в различные сезоны года при хроническом бронхите. Методом эргоспирометрии определены показатели физической работоспособности, гемодинамики, вентиляции и газообмена при максимальной мышечной деятельности у 93 больных и 40 здоровых лиц. Выявлены сезонные различия кардиореспираторного обеспечения максимальной метаболической активности и реакции дыхательной системы на мышечную деятельность у больных хроническим бронхитом.

Многолетние наблюдения за больными хроническим бронхитом (ХБ) свидетельствуют о длительном течении заболевания, постоянном ухудшении функции кардиореспираторной системы и снижении физической работоспособности. В этой связи возрастает актуальность проблемы исследования несовершенства компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватное функционирование дыхательной системы в различные сезоны года.

О сезонных изменениях можно говорить как об адаптации, проходящей на фоне оптимальных энергозатрат при изменении метаболизма у здоровых лиц, связанного с влиянием метеорологических факторов. Исследование реакции дыхания на физическую нагрузку у больных ХБ представляет определенный интерес с точки зрения имеющейся выраженной динамики вентиляционной функции легких при сезонных внешнесредовых воздействиях различной интенсивности.

В естественных условиях внешней среды адаптивные изменения в организме всегда осуществляются на фоне мышечной активности. Сезонные ритмы различных физиологических функций организма складываются под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Среди эндогенных наиболее важное значе-

ние имеют циклические изменения нейрогуморальной регуляции, среди экзогенных — метеорологические и гелиофизические факторы.

Изучение взаимосвязи физической работоспособности с гелиогеофизическими и метеорологическими факторами ранее проводилось непосредственно во время занятий физической культурой или в процессе цикла годичной подготовки спортсменов [5]. Было установлено, что холодные условия (низкая температура воздуха в сочетании с высокой влажностью, высоким атмосферным давлением и скоростью движения ветра) неблагоприятно влияют на функцию кардиореспираторной системы и соответственно снижают двигательную активность [2]. В дни холодного атмосферного фронта по сравнению с днями устойчивой погоды происходит учащение ЧСС, снижается максимальное потребление кислорода (PO_2). При прохождении теплого фронта не происходит изменений ЧСС и АД в состоянии покоя, снижается максимальное PO_2 . При этом показатели физической работоспособности могут повышаться [1].

Положительное влияние на организм оказывает солнечная погода и "привычное" направление ветра, отрицательно действуют пасмурная погода и ветер "непривычного" направления. В то же время повышен-

ная температура внешней среды снижает адаптационные способности организма. В экспериментальной термокамере при температуре 40°C физическая работоспособность спортсменов снижалась на 13% [3].

Комплексных исследований физической работоспособности с анализом данных функции аппарата вентиляции, гемодинамики и газообмена при сезонной адаптации больных ХБ к внешнесредовым воздействиям различной интенсивности в течение года не проводилось. По данным литературы, среди больных с бронхиальной астмой с атопическим синдромом и астмой физического усилия группу риска составляют больные, у которых выявлена сезонная реакция при различных климатических условиях [11].

Цель настоящей работы состояла в комплексной оценке функционального состояния системы транспорта кислорода в различные сезоны года у больных ХБ.

Методы исследования

В течение года были обследованы 93 больных ХБ и 41 здоровый. В зависимости от сезона года все обследованные были разделены на 3 группы: при обследовании с ноября по март — "зимнюю", с июня по август — "летнюю" и в переходный период с апреля по май — "межсезонье". Все обследования больным проводили в стационарных условиях.

Реакция дыхательной системы на физическую нагрузку изучалась методом эргоспирометрии на аппарате "Эрго-пневмотест" ОМ/05-Ц ("Эрих Егер", Германия) с газоанализом выдыхаемого воздуха по O_2 и CO_2 . Анализ максимальных абсолютных и относительных величин системы транспорта кислорода проводили по частоте дыхания (ЧД), минутному объему дыхания (МОД), максимальному потреблению кислорода (PO_2), метаболической интенсивности (Мет). Анаэробный компонент газообмена оценивали по количеству дополнительно выделенного неметаболического CO_2 (BCO_2 доп.Т), дыхательному коэффициенту (ДК), анаэробной фракции работы (ААФ). Газотранспортная функция системы кровообращения определялась по максимальной ЧСС, кислородному пульсу (КП). Напряжение сердечно-сосудистой системы по отношению к достигнутому уровню газообмена оценивалось по показателю прироста ЧСС от величины покоя до максимума к максимальной Мет ($\Delta ЧСС/Мет$). Объем выполненной нагрузки оценивали в единицах работы (W) и мощности (\dot{W}).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что кардиореспираторное обеспечение максимальной мышечной деятельности у здоровых существенно изменялось в "межсезонье" (табл.1). Уровень развиваемой вентиляции на высоте нагрузки стал достоверно ниже преимущественно за счет уменьшения дыхательного

Таблица 1

Сезонная динамика показателей кардиореспираторной системы на высоте нагрузки у здоровых и больных ХБ

| Показатель | Зима | Лето | Межсезонье |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| ЧСС в 1 мин | $163,7 \pm 3,41$ $159,2 \pm 3,04$ | $162,5 \pm 7,57$ $157,8 \pm 2,71$ | $161,3 \pm 2,53$ $160,1 \pm 3,50$ |
| КП, мл | $15,7 \pm 1,39$ $15,4 \pm 0,45$ | $2,6 \pm 1,44$ $111,2 \pm 0,68^{***}$ | $13,5 \pm 0,94$ $12,6 \pm 0,61^{***}$ |
| $\Delta ЧСС/Мет$ | $9,1 \pm 0,75$ $9,2 \pm 0,43$ | $10,6 \pm 1,00$ $11,3 \pm 0,63^*$ | $10,2 \pm 0,53$ $9,3 \pm 0,34$ |
| ЧД в 1 мин | $33,0 \pm 1,19$ $33,6 \pm 1,10$ | $35,9 \pm 1,99$ $34,5 \pm 1,03$ | $30,7 \pm 1,19$ $33,2 \pm 1,54$ |
| МОД, л | $76,7 \pm 7,96$ $69,5 \pm 2,20$ | $64,5 \pm 7,37$ $58,8 \pm 3,59^{**}$ | $59,5 \pm 3,73^*$ $58,7 \pm 2,59^{**}$ |

Примечание. Здесь и в табл.2-4 в числителе — показатели здоровых, в знаменателе — больных ХБ. Достоверность различий в группах по сравнению с зимой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

объема по сравнению с данными в "зимний" период года; в "летний" период эти различия стирались.

Динамика гемодинамического ответа при максимальной мышечной деятельности у здоровых была менее выраженной, чем динамика вентиляторного ответа (см. табл.1). Основные параметры транспорта кислорода (максимальная ЧСС и КП) достоверно не изменились в динамике обследования. Незначительно увеличивалась хронотропная деятельность сердца по отношению к достигнутому максимальному уровню газообмена ($\Delta ЧСС/Мет$) в "летний" период и "межсезонье". Данные $\Delta ЧСС/Мет$ на уровне 9 ед. в "зимний" период свидетельствуют об адекватной деятельности сердечно-сосудистой системы в обеспече-

Таблица 2

Сезонная динамика показателей газообмена на высоте нагрузки у здоровых и больных ХБ

| Показатель | Зима | Лето | Межсезонье |
|----------------|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| PO_2 , л/мин | $2,48 \pm 0,25$ $2,33 \pm 0,09$ | $1,96 \pm 0,25$ $1,73 \pm 0,12^{***}$ | $2,05 \pm 0,14$ $1,92 \pm 0,10^{**}$ |
| PO_2 , мл/кг | $33,5 \pm 3,21$ $31,7 \pm 1,50$ | $27,2 \pm 2,28$ $24,9 \pm 1,65^{**}$ | $28,5 \pm 1,38$ $29,9 \pm 1,36$ |
| Мет | $9,6 \pm 0,91$ $9,1 \pm 0,43$ | $7,8 \pm 0,65$ $7,1 \pm 0,47^*$ | $8,1 \pm 0,39$ $8,5 \pm 0,39$ |
| ААФ, % | $18,7 \pm 4,14$ $17,2 \pm 1,70$ | $17,1 \pm 4,22$ $13,6 \pm 1,60$ | $13,4 \pm 1,94$ $14,9 \pm 2,39$ |
| ФАН | $0,24 \pm 0,05$ $0,27 \pm 0,03$ | $0,38 \pm 0,06$ $0,40 \pm 0,04^{***}$ | $0,35 \pm 0,03$ $0,33 \pm 0,03$ |
| ДК | $1,13 \pm 0,04$ $1,13 \pm 0,02$ | $1,14 \pm 0,10$ $1,14 \pm 0,02$ | $1,1 \pm 0,02$ $1,1 \pm 0,02$ |

нии транспорта кислорода при максимальной физической нагрузке.

Максимальное PO_2 на высоте физической нагрузки в динамике годового цикла достоверно не изменялось (табл.2). Суммарные параметры легочного газообмена за весь период тестирования (табл.3) согласуются с сезонными изменениями аппарата вентиляции у обследованных лиц. Соответственно выполненной работе PO_2 Т и VCO_2 Т в "межсезонье" были достоверно ниже, чем в "зимний" период (табл.3). Неметаболический избышек выделяемого углекислого газа, характеризующий степень анаэробных процессов в организме во время мышечной деятельности, не изменялся в динамике годового цикла.

Изучению изменений функции внешнего дыхания в зависимости от сезонов года в отечественной литературе посвящено мало работ. В большинстве из них исследования проводили в состоянии относительного покоя, и внимание уделялось преимущественно вопросам адаптации внешнего дыхания приезжего населения к условиям Сибири и Крайнего Севера. У здоровых людей в осенне-зимний период происходит снижение бронхиальной проходимости, увеличение воздухонаполненности легких, повышение реактивности дыхательных путей, снижение возбудимости дыхательного центра и изовентиляторная перестройка дыхания с увеличением дыхательного объема и уменьшением частоты дыхания [7].

М.М.Евдокимов и соавт. [4] выявили увеличение PO_2 , КП и коэффициента использования кислорода при воздействии низких температур. *М.Т.Луценко и соавт.* [6] также описали увеличение PO_2 и МОД в осенне-зимний период года по сравнению с летним в зоне муссонного климата Дальневосточного региона. Противоположные данные получены *М.А.Якименко и соавт.* [10]. *Л.Г.Филатовой* [9] была установлена сезонная динамика жизненной емкости легких: летом она была минимальной, к осени начинала увеличиваться и достигала максимума зимой, а весной имела тенденцию к снижению.

Полученные нами данные свидетельствуют, что у здоровых лиц физическая работоспособность и кар-

диореспираторное обеспечение мышечной деятельности закономерно изменяются под влиянием внешнесредовых воздействий различной интенсивности в течение годового цикла. В "зимний" период года на фоне высокой физической работоспособности газотранспортная функция кардиореспираторной системы адекватна. В переходный период года снижаются резервные возможности аппарата вентиляции, нарушается эффективность гемодинамического обеспечения и как результат снижается уровень газообмена. В "летний" период наблюдается восстановление функционального состояния кардиореспираторного обеспечения мышечной деятельности.

В группе больных ХБ в "летний" период, как и в "межсезонье", отмечалось достоверное снижение PO_2 на высоте физической нагрузки (см. табл.2) и соответственно суммарного PO_2 и VCO_2 за время тестирования (см. табл.3). Функциональное аэробное несоответствие (ФАН) должному уровню было минимальным в "зимний" период года. В "межсезонье" ФАН повышалось с 28 до 33%, а летом отклонение уже достигало 40%. Анаэробная фракция работы и дефицит кислорода (PO_2 Д), характеризующие анаэробные механизмы энергообеспечения, у здоровых и больных ХБ в динамике годового цикла достоверно не различались.

Изменения вентиляции, гемодинамики, как и газообмена у больных ХБ в "межсезонье" и "летом", соответствовали их энергообмену во время максимальной мышечной деятельности. Достоверно снижался КП и уровень развиваемой вентиляции. По данным эргоспирометрии для выполнения меньшей по мощности нагрузки по сравнению с "зимним" периодом больным ХБ требовалась выраженная мобилизация возможностей сердечно-сосудистой системы, на что указывал высокий уровень хронотропной реакции сердца ($\Delta ЧСС/Мет$). Прирост ЧСС от уровня покоя к достигнутому уровню газообмена "летом" находился в патологической области в отличие от реакции здоровых лиц. Из данных табл.4 видно, что максимальная физическая работоспособность у больных ХБ в летний период года была ниже, чем зимой. Ранее показа-

Таблица 3

Сезонная динамика суммарных показателей газообмена у здоровых и больных ХБ за время тестирования

| Показатель | Зима | Лето | Межсезонье |
|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| PO_2 Т, л | $19,9 \pm 1,92$ $18,8 \pm 0,74$ | $16,3 \pm 2,31$ $14,2 \pm 0,99^{**}$ | $15,6 \pm 1,04^*$ $15,3 \pm 0,69^{***}$ |
| VCO_2 Т, л | $20,7 \pm 2,20$ $19,7 \pm 0,83$ | $17,8 \pm 2,45$ $15,4 \pm 1,07^{**}$ | $15,7 \pm 1,06^*$ $16,6 \pm 0,79^{**}$ |
| VCO_2 доп. Т, л | $4,32 \pm 0,68$ $3,92 \pm 0,26$ | $3,59 \pm 0,72$ $3,00 \pm 0,30^*$ | $3,02 \pm 0,33$ $3,56 \pm 0,38$ |
| PO_2 Д, л | $0,36 \pm 0,07$ $0,40 \pm 0,03$ | $0,27 \pm 0,04$ $0,33 \pm 0,03$ | $0,40 \pm 0,04$ $0,34 \pm 0,03$ |

Таблица 4

Сезонная динамика показателей физической работоспособности у здоровых и больных ХБ

| Показатель | Зима | Лето | Межсезонье |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| W, кДж | $69,3 \pm 10,13$ $57,2 \pm 2,83$ | $72,8 \pm 13,75$ $50,9 \pm 3,52$ | $56,1 \pm 4,15$ $48,7 \pm 3,59$ |
| \dot{W} , Вт | $227,3 \pm 23,56$ $205,7 \pm 7,43$ | $218,2 \pm 28,35$ $176,2 \pm 9,56^*$ | $196,1 \pm 12,37$ $186,1 \pm 9,09$ |
| \dot{W} , Вт/кг | $3,09 \pm 0,33$ $2,82 \pm 0,14$ | $3,01 \pm 0,24$ $2,60 \pm 0,15$ | $2,74 \pm 0,12$ $2,84 \pm 0,14$ |
| \dot{W} , % долж. | $95,6 \pm 4,44$ $89,7 \pm 2,87$ | $101,1 \pm 7,54$ $86,9 \pm 3,50$ | $88,3 \pm 1,85$ $82,8 \pm 2,48$ |

но, что сезонная динамика регуляции дыхания заключается в уменьшении порога чувствительности и снижении возбудимости дыхательного центра зимой, что сопровождается увеличением МОД и изменением его паттерна [7]. В исследованиях с физической нагрузкой установлено, что напряжение механизмов регуляции дыхания ведет к снижению физической работоспособности больных ХБ [8].

Таким образом, анализ данных эргоспирометрии в динамике годичного цикла показал, что в "зимний" период у больных ХБ, как и у здоровых лиц, сохраняется относительно высокий уровень физической работоспособности. Толерантность к физической нагрузке "летом" ниже, чем в переходные периоды года. Кроме того, изменяется и фазовый характер сезонной перестройки функционального состояния системы транспорта кислорода. Сглаживания сезонных различий в реакции кардиореспираторной системы на мышечную деятельность в "летний" период у больных ХБ не происходит по сравнению со здоровыми. Следовательно, выполнение в этот период года физической работы, не соответствующей возможностям больных ХБ, будет способствовать неблагоприятному течению заболевания и может привести к срыву механизма компенсации.

В этой связи влияние метеосезона на функциональное состояние кардиореспираторной системы при определении максимальной физической работоспособности следует рассматривать с позиции профессиональных энергозатрат и рационального сочетания труда и отдыха, планирования отпусков и санаторно-курортного лечения. Использование средств физической культуры в комплексной программе восстановительного лечения должно включать в себя сезонное программирование адекватной мышечной нагрузки.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наилучшие условия для развития тренированности организма, как видимо имеются в "зимнее" время. Целесообразно использовать для этого элементы циклических видов спорта (бег, плавание, работа на велотренажере и т.п.) в связи с высокими требованиями этого вида деятельности к работе кислородтранспортной системы организма. С учетом полученных нами данных о снижении толе-

рантности к физической нагрузке в "летний" период года при проведении лечебно-восстановительной программы предпочтение следует отдавать гимнастическим упражнениям с элементами дыхательной терапии, а также методам "пассивной" реабилитации (массажу, аутотренингу, психотерапии и физиотерапии с водными процедурами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Арингазина А.М., Касенов К.У. Влияние атмосферных фронтов на физическую работоспособность и адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы. Физиология человека 1986; 6: 1034-1035.
2. Арингазина А.М., Касенов К.У. Влияние некоторых гелиогеофизических и метеорологических факторов на физическую работоспособность. Теор. и практ. физ. культуры 1987; 6: 44-45.
3. Длигач Д.А., Пономарев В.А., Литвин А.Г. Влияние повышенной температуры воздуха на адаптацию организма спортсмена к физическим нагрузкам. В кн.: Физиологические механизмы адаптации к мышечной деятельности: Тезисы докладов науч. конф., Ленинград 17-19 сент., 1984. М.; 1984: 79-80.
4. Евдокимов В.Г., Кетлин А.Г. Сезонные изменения кардиореспираторных показателей у человека на Севере. Физиология человека 1982; 3: 481-488.
5. Коган В., Коган А. Динамика функционального состояния спортсменов по академической гребле в годичном тренировочном цикле. В кн.: Тезисы Студенческой науч. конф. по гуманитарным и естественным наукам. Тарту; 1982. 94.
6. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Башкатов В.А. Особенности распространения и характер течения ХНЗЛ и эффективность пульмонологической помощи в зоне муссонного климата Дальневосточного региона. К кн.: Актуальные вопросы пульмонологии. Благовещенск; 1983. 3-14.
7. Прилипко Н.С. Сезонные изменения вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1991.
8. Соколов А.В. Взаимосвязь физической работоспособности и вентиляционной чувствительности к гиперкапническому стимулу у больных хроническим бронхитом: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
9. Филатова Л.Г. Физиологические функции у акклиматизированного человека в условиях Киргизии и их сезонные изменения. В кн.: Физиология человека в природных условиях СССР. Л.: Наука; 1980. 162-173.
10. Якименко М.А., Симонова Т.Г. Влияние длительного воздействия холода на некоторые показатели внешнего дыхания у человека при физической работе. В кн.: Физиологические механизмы природных адаптаций. Новосибирск; 1978. 64-68.
11. Karjalainen J., Lindqvist A., Laitenen L.A. Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors. Effect of birch pollen allergy. Clin. Exp. Allergy 1989; 19 (3): 273-278.

Поступила 19.02.02

Т.В.Спичак, О.Ф.Лукина, Б.А.Марков, А.П.Иванов

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Научный центр здоровья детей Российской АМН, Москва

POST-INFECTIOUS OBLITERATING BRONCHIOLITIS IN VARIOUS AGED PATIENTS

T.V.Spichak, O.F.Lukina, B.A.Markov, A.P.Ivanov

Summary

The article shows results of prolonged (up to 19 years) surveillance of 62 children with post-infectious the functional status of the pulmonary ventilation, perfusion and cardiac morphofunctional status were used dynamically. In most adolescents the development of the cor pulmonale was accompanied by the absence of the pulmonary injury progressing, a steadiness of obstructive disorders and a significant reduction in pulmonary perfusion, and a progress of morphofunctional right heart disturbances.

Резюме

В статье представлены результаты длительного (до 19 лет) катamnестического наблюдения за 62 детьми с постинфекционным облитерирующим бронхитом. Используются современные клинко-рентгенологические методы, а также современные методы исследования функционального состояния сердца в динамике болезни. Выявлены отсутствие прогрессирования повреждения легких, стойкость обструктивных вентиляционных нарушений, значительное снижение легочной перфузии и прогрессирование морфофункциональных изменений правого желудочка с развитием у большинства больных подросткового возраста легочного сердца.

Облитерирующий бронхит традиционно рассматривается как тяжелое прогрессирующее заболевание легких. Однако после того, как были установлены этиологические причины его развития (ингаляции токсических веществ, осложнение медикаментозной терапии, болезни соединительной ткани, легочные и легочно-сердечные трансплантации, инфекции) и выделены 2 основных морфологических варианта (пролиферативный и констриктивный) была отмечена связь тяжелого прогрессирующего течения болезни с продуктивным воспалением в стенке бронхит [8,10,11].

В настоящее время известно, что постинфекционный облитерирующий бронхит, как правило, развивается у детей не старше 2 лет после тяжелых респираторно-вирусных инфекций, среди которых наиболее неблагоприятную роль играют аденовирусная (3, 7 и 21 типа), а также респираторно-синцитиальная инфекция. У более старших детей и взрослых описаны спорадические случаи облитерирующего бронхит, причиной которых были корь, коклюш, микоплазменная, легионеллезная инфекции, грипп А [5-7,12-14]. Морфологической основой постинфекционного облитерирующего бронхит является разрастание грануляционной ткани из стенки в просвет бронхиты [8,10,11].

Длительное время постинфекционный облитерирующий бронхит оставался редкой и малоизучен-

ной формой патологии. Благодаря исследованиям последних лет, основанным на наблюдении и многоплановом обследовании довольно больших групп детей с данным заболеванием, изучение проблемы значительно продвинулось [1-4,9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей проявлений постинфекционного облитерирующего бронхиты в разные возрастные периоды и оценке его отдаленного прогноза.

Концентрация больных с различными формами хронической бронхолегочной патологии в пульмонологическом отделении НИЦЗД РАМН позволила нам выявить среди более 7000 больных около 100 детей с постинфекционным облитерирующим бронхитом. Из них 62 ребенка наблюдались в катamnезе в среднем на протяжении 8 лет (от 1 года до 19 лет). В это число входят 10 больных, достигших 17-23 лет.

Программа исследования включала ретроспективный анализ клинко-рентгенологических признаков начала заболевания, клинческое, рентгенологическое, бронхологическое обследование, выполнение легочных функциональных тестов: спирографии, общей плетизмографии ("Бодитест", фирма "Эрих Егер", Германия); перфузионную сцинтипневмографию с макроагрегированным альбумином, меченым ^{99m}Tc (гамма-камера Lfov фирмы "Searle", сопряженная с компьютером PDP-11/34); эхокардио- и доплеро-

кардиографию (*Aloka SSD-650* и *SSH-40A*, Япония) в динамике заболевания.

Диагноз постинфекционного облитерирующего бронхоолита основывался на совокупности анамнестических данных и выявленных нами ранее характерных признаках болезни [3]:

- тяжелые респираторные вирусные инфекции с бронхообструктивным синдромом в анамнезе;
- стойкие влажные мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабленного дыхания в зонах облитерации, рецидивирующий бронхообструктивный синдром;
- одностороннее обеднение легочного сосудистого рисунка, часто уменьшенные размеры легочного поля при рентгенографии, положительный симптом "воздушной ловушки";
- незаполнение контрастным веществом бронхов на уровне генераций 5–6-го порядка и ниже при бронхографии;
- выраженное снижение легочной перфузии в зонах поражения при скинтипневографии;
- стойкие вентиляционные нарушения с преобладанием обструктивной формы.

Из 62 катamnестически обследованных больных 18 имели тотальный вариант болезни (1-я группа), 37 — односторонний очаговый (2-я группа), 5 — двусторонний очаговый (3-я группа) и 1 — долевого вариант (4-я группа). Более половины детей (56%) впервые поступили в пульмонологическое отделение в возрасте от 8 мес до 7 лет.

При катamnестическом наблюдении учитывались частота и тяжесть обострений болезни, динамика респираторных жалоб, изменения физикальных данных легких и сердца, а также основных рентгенологических и функциональных проявлений болезни.

Как видно из табл.1, у детей раннего возраста при продолжительности заболевания 1–2 года были отмечены частые рецидивы болезни (5 раз и более в год) с развитием одышки, "шумного" дыхания за счет удлиненного выдоха и двусторонних сухих хрипов. Мелкопузырчатые влажные хрипы (чаще односторонние) имеют постоянный характер. В этом возрастном периоде клиническая картина нередко напоминает

бронхиальную астму с непрерывно-рецидивирующим течением, что создает определенные дифференциально-диагностические проблемы. У трети больных, большинство из которых составляют дети с тотальным вариантом болезни, выслушивается акцент II тона над легочной артерией, который является клиническим признаком легочной гипертензии.

Дети дошкольного возраста имеют более редкие обострения (до 3–4 раз в год), которые также сопровождаются бронхообструктивным синдромом. При этом одышка возникает реже — лишь у каждого третьего ребенка. В физикальной картине на первый план выступают локальные звонкие мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабленного дыхания в больном легком. Акцент II тона над легочной артерией в этой возрастной группе выслушивается уже у половины детей.

У школьников отмечены редкие обострения (не более 2 раз в год) с умеренно выраженным бронхообструктивным синдромом. Одышку при физической нагрузке имеет не более трети детей. Меняется физикальная картина в легких. У большинства больных, особенно с односторонним очаговым вариантом, сокращается количество мелкопузырчатых влажных хрипов в легком, они становятся более глухими.

Клинические проявления болезни у 10 больных, достигших 17–23 лет, мало отличаются от отмеченных у подростков. Один из них имел эпизод кровохарканья во время бега на стадионе в связи с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности.

Рентгенологическая прозрачность пораженного легкого в процессе наблюдения нарастала. Однако, как показали результаты повторной скинтипневографии, это не было связано с ухудшением легочной перфузии.

У ряда детей с тотальным и реже с односторонним очаговым вариантами болезни (у 17 и 5% соответственно) гиперинфляция здорового легкого привела к образованию медиастинальной грыжи и развитию сколиоза грудного отдела позвоночника в подростковом возрасте.

У каждого 6-го ребенка школьного возраста (17%) с тотальным вариантом болезни наблюдается выбуха-

Таблица 1

Особенности клинических проявлений при постинфекционном облитерирующем бронхоолите в разные возрастные периоды

| Признаки | Ранний возраст | Дошкольный возраст | Школьный возраст | Взрослые |
|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Рецидивы болезни (число в год) | 5 раз и более | 3–4 раза | 1–2 раза | 0–1 раз |
| Одышка, % | 100 | 30 | 30 | 30 |
| Хрипы (постоянные) | Мелкопузырчатые влажные | Мелкопузырчатые влажные (звонкие) | Мелкопузырчатые влажные (глухие) | Мелкопузырчатые влажные (глухие) |
| Акцент II тона над легочной артерией, % | 30 | 50 | 50 | 50 |

ние дуги легочной артерии, которое служит рентгенологическим признаком легочной гипертензии.

Повторная бронхография, выполненная почти у трети детей (27%) в среднем через 9 лет, не выявила существенных различий по сравнению с первым исследованием. Это позволяет говорить о стабильности изменений бронхиального дерева и отсутствии прогрессирования облитерации бронхиол.

Для контроля за состоянием вентиляции легких в процессе наблюдения неоднократно проводились исследования ФВД. При первом исследовании, которое проводилось у детей старше 5 лет, вентиляционные нарушения были выявлены у большинства больных (83%). При этом заметно преобладала обструктивная форма (74%). Степень вентиляционных нарушений устанавливалась на основании критериев, разработанных И.С.Ширяевой и О.Ф.Лукиной (1976, 1981).

Как видно на рис.1, исходно все обследованные больные (18 детей) с тотальным вариантом болезни имели вентиляционные нарушения от II до IV степени, причем значительные и резко выраженные нарушения (III–IV степени) были выявлены почти у половины обследованных (28 и 17%). Из 22 детей с односторонним очаговым вариантом болезни при первом исследовании у 2 (9%) вентиляционные нарушения отсутствовали, у остальных они распределялись между I и III степенями (19, 45 и 27% соответственно).

Последнее обследование было проведено в среднем через 7 лет у больных с тотальным и через 4 года у детей с односторонним очаговым вариантами. У большинства больных степень вентиляционных нару-

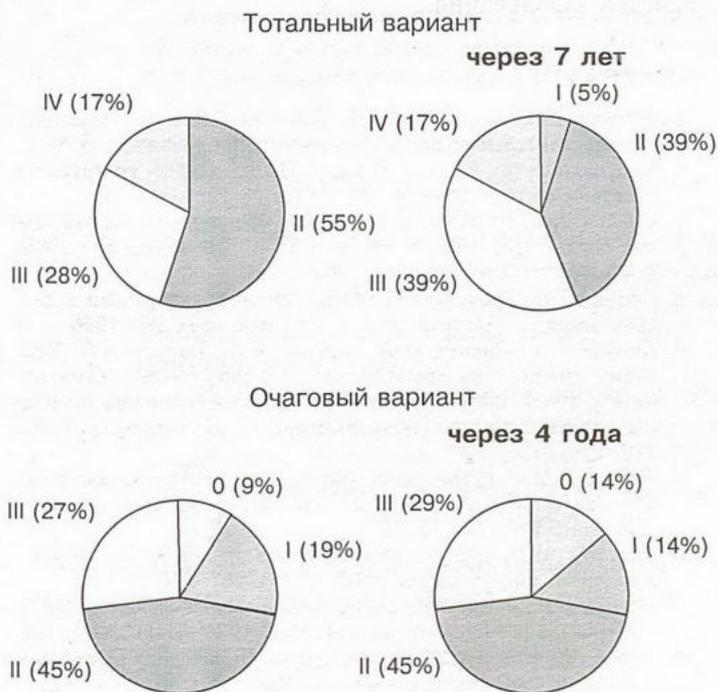


Рис.1. Динамика вентиляционных нарушений при хроническом бронхолите с облитерацией.

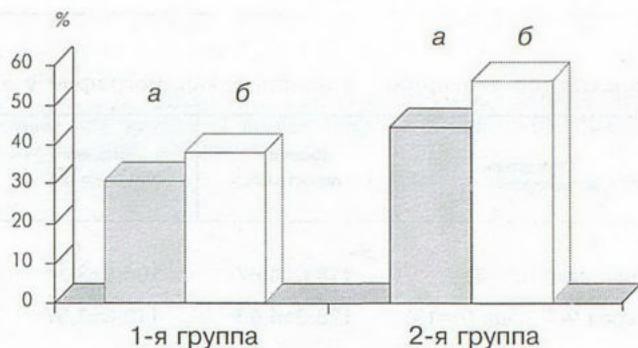


Рис.2. Изменения перфузии в процессе наблюдения.

1-я группа — "тотальный", 2-я группа — "очаговый" варианты; а, б — средние значения (в %Д) при первом и последнем обследованиях соответственно.

шений оставалась неизменной на протяжении ряда лет. Улучшение вентиляционных показателей за счет уменьшения обструкции отмечено у 1 (5%) ребенка с тотальным и у 1 (5%) с односторонним очаговым вариантами болезни. Эти больные изначально имели незначительные или умеренные вентиляционные нарушения. Нарастание обструктивных нарушений от умеренных (II степень) до значительных (III степень) наблюдалось у 2 (11%) больных с тотальным вариантом. У одного больного это было связано с активными занятиями спортом, у другого — с нерегулярностью наблюдения и лечения.

Из 5 детей с двусторонним очаговым вариантом при первом обследовании 4 имели III и 1 — IV степень вентиляционных нарушений, а при последнем исследовании в среднем через 8 лет у всех детей была диагностирована IV степень.

Отсутствие прогрессирования бронхографических признаков облитерации позволяло предполагать такую же стабильность перфузионных нарушений в легких. Однако полученные результаты превзошли наши ожидания.

Повторная сцинтипневмография была выполнена в среднем спустя 8 лет у 27 больных. Среди них было 9 детей с тотальным и 18 с односторонним очаговым вариантами. При первом обследовании (рис.2) легочная перфузия в большом легком составляла в среднем 27% от должной величины у больных с тотальным вариантом и 39% — у детей с односторонним очаговым. В процессе наблюдения перфузия пораженного легкого ни у кого из детей не ухудшилась. Более того, при индивидуальном анализе почти у половины больных — у 4 из 9 с тотальным и 10 из 18 с односторонним очаговым вариантами — кровоснабжение пораженного легкого улучшилось в среднем на треть по сравнению с исходным уровнем. Тем не менее перфузия в нем оставалась значительно сниженной и составляла в среднем 35% от должной величины при тотальном и 52% при одностороннем очаговом вариантах.

Наиболее вероятным объяснением улучшения легочной перфузии в подростковом возрасте может служить расширение капиллярной сети за счет рос-

Показатели эхокардио- и доплерокардиографии у детей с облитерирующим бронхиолитом

| Показатели | Диаметр полости ПЖ | Толщина миокарда ПЖ | Диаметр полости ЛЖ | Фракция изгнания, усл. ед. | Отношение времени предизгнания ко времени изгнания в легочной артерии |
|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Исходные (n=13) | 118,6±4,87 | 104,8±3,14 | 97,7±0,9 | 0,6±0,01 | 0,3±0,02 |
| Через 2–3 года (n=13) | 128,2±4,53 | 110,8±3,97 | 96,5±1,22 | 0,6±0,01 | 0,3±0,01 |
| | | | $p > 0,05$ | | |
| Исходные (n=12) | 108,3±2,28 | 102,2±0,87 | 96,8±1,48 | 0,6±0,01 | 0,3±0,02 |
| Через 8 лет (n=12) | 136±3,71 | 116,6±4,07 | 95,3±3,72 | 0,6±0,01 | 0,3±0,02 |
| p | <0,0001 | <0,002 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание. ПЖ и ЛЖ — правый и левый желудочки сердца.

та числа альвеол, который обычно происходит у детей до 15-летнего возраста [15].

В процессе наблюдения также оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы. Помимо ЭКГ у 25 больных повторно проводилась эхокардио- и доплерокардиография. В их число вошли больные с тотальным, односторонним и двусторонним очаговыми вариантами (7, 15 и 3 детей соответственно). Повторные обследования у половины детей проводились в среднем через 8 лет, у остальных — с 2–3-летним интервалом (табл.2).

Как видно из табл.2, при повторном обследовании больных в среднем спустя 8 лет наблюдалось достоверное увеличение диаметра полости ($p < 0,0001$) и толщины миокарда правого желудочка ($p < 0,002$). При этом легочная гипертензия в среднем практически не менялась.

При индивидуальном анализе к 5-летнему возрасту морфофункциональные изменения правого желудочка имела половина обследованных в этом возрасте больных с тотальным (56%) и четверть (26%) детей с односторонним очаговым вариантами, а к 15 годам они наблюдались у всех больных с I и у 2/3 детей со II вариантами. При этом давление в легочной артерии даже у взрослых пациентов не превышало 0,39.

Таким образом, данные длительного катамнестического наблюдения за детьми с постинфекционным облитерирующим бронхиолитом свидетельствуют об отсутствии прогрессирования болезни, что отличает его от облитерирующих бронхиолитов другой этиологии.

Благоприятная динамика клинических проявлений болезни с возрастом не сопровождается улучшением функциональных показателей легких и сердца. При отсутствии соответствующих инструментальных методов исследования это может привести к неадекватной оценке состояния больного.

Стойкость обструктивных вентиляционных нарушений обусловлена облитерацией бронхиол и постоянством возникшего несоответствия между объемом

легкого и площадью поперечного сечения бронхиального дерева.

Значительные нарушения легочной перфузии, несмотря на некоторое ее улучшение с возрастом детей, способствуют развитию легочной гипертензии и морфофункциональных изменений правого желудочка сердца.

Большинство больных с тотальным и двусторонним очаговым вариантами постинфекционного облитерирующего бронхиолита в связи с тяжелыми вентиляционными нарушениями и ранним развитием хронического легочного сердца становятся инвалидами с детского возраста, что во многом определяет прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Блинова Т.В. и др. Особенности воспалительного процесса в легких при хронических бронхо-бронхиолитах у детей. В кн.: 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 1271.
2. Спичак Т.В., Реутова В.С. Стойкие бронхолегочные нарушения после перенесенных бронхиолитов. Пульмонология 1995; 4: 46–50.
3. Спичак Т.В. Хронический бронхиолит с облитерацией в детском возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
4. Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Марков Б.А., Иванов А.П. Проблемы диагностики хронического облитерирующего бронхиолита у детей. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблшинг; 2000. 110–121.
5. Becroft D.M.O. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. J. Clin. Path. 1971; 24: 72–82.
6. Calabria M.D. Bronchiolitis obliterans in the child. Review. Allergol. et Immunopathol. 1995; 23 (6): 267–270.
7. Coultas D.B., Samet J.M., Butles C. Bronchiolitis obliterans due to mycoplasma pneumoniae. West. J. Med. 1986; 144(1): 471–474.
8. Ezri T., Kunichezky S., Eliraz A. et al. Bronchiolitis obliterans—current concepts. Review. Quart. J. Med. 1994; 87(1): 1–10.
9. Hardy K.A. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press Ltd; 1994. 415–426.
10. King T.E., Jr. Bronchiolitis obliterans. Lung 1989; 167: 69–93.

11. King T.E., Jr. Bronchiolitis. In: Olivieri D., du Bois R.M., eds. Interstitial lung diseases. Huddersfield, UK; 2000. 244–266.
12. Penn C.C., Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. Review. Clin. Chest Med. 1993; 14 (4): 645–654.
13. Sato P., Madtes D.K., Thorning D., Albert R.K. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. J. Chest 1985; 87: 840–842.
14. Spiegelblatt L., Rosenfeld R. Hyperlucent lung: long term complication of adenovirus type 7 pneumonia. J. Can. Med. Assoc. 1983; 128: 47–49.
15. Zeltner T.B., Caduff J.H., Gehr P. et al. The postnatal development and growth of human lung. I. Morphometry. Respir. Physiol. 1987; 67: 247–267.

Поступила 05.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002–7.616.233–008.8–074

А.Е.Сухарев, Т.Н.Ермолаева, Н.А.Беда, Г.А.Трубников

ИММУНОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЭНДОБРОНХИТА

Астраханская государственная медицинская академия

IMMUNOCHEMICAL ASSAY OF BRONCHIAL SECRETION
FOR EVALUATION OF ENDOBRONCHITIS SEVERITY

A.E.Sukharev, T.N.Ermolayeva, N.A.Beda, G.A.Trubnikov

Summary

We detected albumin (A), lactoferrin (LF), ferritin (F), C-reactive protein (CRP), fibrinogen degradation products (FDP), serum α -, β - and γ -globulins, non-specific tissue esterase (NTE), total and placental alkaline phosphatase (TAP and PAP) dynamically in the bronchial secretion (sputum and bronchial aspirates) of 268 patients with bronchopulmonary pathology (pneumonia, chronic non-specific lung diseases, lung abscess, tuberculosis, lung tumours, pleural empyema) using immunochemical methods with rabbit anti-sera and corresponding reagents.

A strong correlations between a width of the antigen spectrum and endoscopic, clinical-and-radiological, cytological or bacteriological evidences of endobronchitis severity were found. The appearance of NTE and PAF thermoresistent forms demonstrates a high risk for malignance development or tumor occurrence.

Резюме

С помощью кроличьих антисывороток и соответствующих реактивов иммунохимическими методами в бронхиальном секрете (мокрота, бронхоаспираты) определяли альбумин (А), лактоферрин (ЛФ), ферритин (Ф), С-реактивный протеин (С-РП), продукты деградации фибриногена (ПДФ), сывороточные α -, β -, γ -глобулины, неспецифическую тканевую эстеразу (НТЭ), суммарную и плацентарную щелочную фосфатазу (СЩФ и ПЩФ) у 268 больных с бронхолегочной патологией (пневмония, хронические неспецифические заболевания легких, абсцесс, туберкулез, опухоли легких, эмпиема плевры) в динамике заболевания.

Обнаружена высокая корреляция между насыщенностью антигенного спектра бронхиального секрета и эндоскопическим, клинико-рентгенологическим, цитологическим и бактериоскопическим подтверждением степени выраженности эндобронхита. Появление термостабильных изоформ НТЭ и ПЩФ отражает высокий риск или наличие малигнизации.

Воспалительные неспецифические заболевания и рак легких имеют тенденцию к росту по показателям заболеваемости, инвалидизации, экономического ущерба, а также смертности [2,5,10,13]. К тому же известно, что заболевания бронхолегочной системы, с одной стороны, являются фоном, на котором возникает рак легкого, с другой — как правило, бронхит является неотъемлемым сопутствующим компо-

нентом разнообразной легочной и внелегочной патологии. Однако состояние слизистой оболочки бронхов мало учитывается в клинической практике из-за отсутствия надежных лабораторных тестов. Это часто приводит к неадекватной терапии и возникновению различных неблагоприятных исходов, таких как несостоятельность культи бронха после его резекции, хронизация воспалительного процесса с разви-

тием деформирующего эндо- и перибронхита, бронхоэктазов, пневмосклероза, метаплазии, гиперплазии, малигнизации [4,7,9,13,15,16].

Такие, широко применяемые в пульмонологии методы контроля за лечением, как бронхография, томография, бронхоскопия, цитологическое и бактериологическое исследования бронхиального секрета, определение лейкоцитоза, СОЭ и сывороточных острофазовых белков, порой оказываются недостаточно информативными в оценке состояния непосредственно слизистой оболочки бронхов. Поэтому вопросы диагностики такого общего для многих форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и опухолей легких патологического компонента, как эндобронхит, являются весьма актуальными в клинике внутренних болезней и онкологии [2,4,8,16].

Перспективным направлением в пульмонологии являются иммунохимические исследования антигенных компонентов тканей и биологических жидкостей, в том числе энзимов, онкофетальных антигенов и острофазовых белков [5,7,12,16,17]. С этой точки зрения в дополнение к существующим методам мы применили способ иммунохимической оценки ферментативной активности и антигенного спектра бронхиального секрета с целью определения степени выраженности эндобронхита в сопоставлении с клинико-эндоскопическими и лабораторными данными.

Материал и методики исследования

В качестве материала для исследования использовали образцы мокроты и бронхоальвеолярных аспиратов 268 больных с бронхолегочной патологией (пневмония, ХНЗЛ, абсцесс, туберкулез, опухоли легких, эмпиема плевры) в динамике заболевания. Данные о характере легочной патологии основывались на окончательном диагнозе, установленном в соответствующих специализированных отделениях (пульмонологическом, торакальном I АМОКБ и ООД, противотуберкулезном диспансере Астрахани).

Состояние слизистой оболочки бронхов оценивали визуально при фибробронхоскопии (ФБС) и цитологическом исследовании мазков-отпечатков и бронхиальной слизи в соответствии с эндоскопической классификацией эндобронхита [4]. По данным ФБС наблюдавшиеся больные были распределены следующим образом: без патологии в бронхах — 20%, катаральный эндобронхит — 40%, катарально-гнойный — 22,9%, гнойный — 17,1%.

Для разжижения и разрушения мукополисахаридных компонентов в мокроту добавляли раствор лидазы из расчета 6 ЕД на 1 мл мокроты и азид натрия в качестве консерванта. Смесь инкубировали при 37°C в течение 4–6 ч, центрифугировали при 8000 об/мин 20 мин. Остаток отбрасывали, а к надосадочной жидкости добавляли 40% раствор полиэтиленгликоля (молекулярная масса 3000) в соотношении 1:1 и вновь центрифугировали при 8000 об/мин, после чего надосадок отбрасывали. Осадок

растворяли в веронал-мединаловом буфере. Полученная белковая фракция мокроты использовалась для последующего иммунодиффузионного анализа в научно-исследовательской работе для изучения антигенного спектра.

Для рутинной лабораторной практики с целью определения степени выраженности эндобронхита мы использовали упрощенный вариант этой методики без концентрации мокроты полиэтиленгликолем. Следует отметить, что лидаза, разрушая мукополисахаридный компонент мокроты, не влияет на состав ее белков. Не рекомендуем для этой цели использовать мукосольвин (ацетилцистеин), который блокирует реакцию эстеразы в пробах.

Методами иммунодиффузии [1,14,18], энзимодиффузии и иммуноэлектрофореза [11,14] в агаре в бронхиальном секрете определяли альбумин (А), лактоферрин (ЛФ), ферритин (Ф), С-реактивный протеин (С-РП), продукты деградации фибриногена (ПДФ), сывороточные α -, β -, γ -глобулины, неспецифическую тканевую эстеразу (НТЭ), суммарную и плацентарную щелочную фосфатазу (ЩЩФ и ГЩФ). Для идентификации указанных антигенов применяли кроличьи моноспецифические и поливалентные антисыворотки к сывороточным белкам человека, полученные в нашей лаборатории, и коммерческие. Для выявления активности ЩЩФ и НТЭ в преципитатах агаровые пластинки подвергали гистохимической окраске с соответствующими реактивами по *Б.П.Суринову и соавт.* [11] и *Нахласу и соавт.* [6]. Термостабильные изоформы гидролаз выявляли после прогревания исследуемых образцов при 60°C в течение 15 мин.

Результаты и обсуждение

Имунохимическая оценка бронхиальной слизи

В зависимости от нозологических форм легочной патологии и наличия эндобронхита в составе бронхиального секрета обнаруживаются как тканевые (ЩФ, НТЭ, ЛФ, Ф), так и сывороточные белки (альбумин, глобулины, С-РП, ПДФ).

При пневмонии обнаружено, что положительные результаты на ЩФ и эстеразу в мокроте встречаются в 54,5 и 81,2% случаев, при острых абсцессах — в 50 и 56,5% и активном туберкулезе — в 45,5 и 80% случаев соответственно. При этом в мокроте отмечается относительно высокое содержание (до титров 1/128–1/256) ЛФ, ПДФ и альбумина (до 0,6 г%). Число сывороточных белков в зоне α_1 -, α_2 -, β_1 - и γ -глобулинов, образующих при иммуноэлектрофорезе линии преципитации с соответствующей кроличьей антисывороткой, колеблется от 3–4 до 8–11 (табл.1). Частота обнаружения в бронхиальном секрете Ф и С-РП при пневмонии, острых абсцессах и активном туберкулезе легких различна. Так, Ф при пневмонии не выявлен, тогда как при острых абсцессах легких он встречается в 13,3%, а С-РП — в

Таблица 1

Уровни гидролаз и острофазовых белков в мокроте при воспалительных заболеваниях и раке бронхолегочной системы

| Диагноз | СЩФ | | НТЭ | | ЛФ | | Ф | | С-РП | | ПДФ | | Альбумин, г/% | Число линий преципитации в иммуноэлектрофорезе |
|--------------------------------------|-----|------|-----|------|------------|-----|----|------|------|------|-----|------|---------------|------------------------------------------------|
| | n | % | n | % | титр | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Пневмония | 22 | 54,5 | 32 | 81,2 | 1/16-1/256 | 100 | 19 | 0 | 22 | 9,1 | 30 | 76,7 | 0,15-0,6 | 4-11 |
| Абсцессы легкого | 16 | 50,0 | 26 | 57,0 | 1/16-1/128 | 100 | 15 | 13,3 | 18 | 50 | 22 | 91,0 | 0,15-0,6 | 4-11 |
| Эмпиема плевры | 6 | 0 | 6 | 33,3 | 1/8-1/32 | 100 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 33,3 | 0,001-0,002 | 3-4 |
| ХНЗЛ | 31 | 29 | 34 | 67,6 | 1/8-1/32 | 100 | 17 | 11,2 | 26 | 7,7 | 96 | 8,3 | 0,005-0,3 | 3-10 |
| Туберкулез легких | 11 | 45,5 | 10 | 80 | 1/8-1/128 | 100 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 80,0 | 0,002-0,6 | 4-12 |
| Доброкачественные образования легких | 10 | 0 | 10 | 0 | 1/4-1/8 | 100 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 10,0 | 0,001 | 3-4 |
| Рак легкого II-V стадии | 38 | 39,5 | 63 | 73 | 1/8-1/32 | 100 | 49 | 10,2 | 54 | 5,6 | 58 | 79,3 | 0,01-0,6 | 3-8 |
| При фибробронхоскопии: | | | | | | | | | | | | | | |
| без патологии | 22 | 13,6 | 20 | 30 | 1/8-1/32 | 100 | 20 | 0 | 20 | 0 | 20 | 0 | 0,001-0,04 | 3-4* |
| эндобронхит | 32 | 62,5 | 32 | 65,6 | 1/64-1/256 | 100 | 32 | 6,2 | 17 | 29,4 | 16 | 75 | 0,04-0,6 | 6-11** |

Примечание. n — общее число проб; % — количество положительных проб; *, ** p<0,001 (содержание антигенов в мокроте при "эндобронхите" достоверно выше, чем "без патологии").

50% случаев (см. табл.1), что ассоциируется с деструкцией легочной ткани.

При ряде хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (ХБ, бронхоэктатическая болезнь, поликистоз, пневмосклероз, хронический абсцесс легких) частота выявления СЩФ (25-29,6%), титры ЛФ и альбумина значительно ниже, чем эстеразы (60-67,6%). Появление в мокроте 11-18% больных ХНЗЛ Ф, С-РП, высоких концентраций альбумина (до 0,3-0,6 г%), ПДФ и других сывороточных белков обусловлено обострением воспалительного процесса в бронхах.

В бронхоаспиратах больных с туберкуломами и доброкачественными опухолями легких, не имеющих признаков сопутствующего бронхита, гидролазы и острофазовые белки не определяются, а содержание альбумина и число линий преципитации других сывороточных белков минимальное (2-3 линии).

При эмпиеме плевры, когда воспалительный процесс отдален от бронхиального дерева, в бронхоаспиратах также регистрируется бедный антигенный спектр, и лишь у 33% пациентов отмечено наличие эстеразной активности.

Достоверные отличия в насыщенности мокроты антигенами выявлены при воспалительном процессе в бронхиальной слизистой (отек, гиперемия по дан-

ным ФБС) в отличие от группы больных с благоприятной эндоскопической оценкой слизистой оболочки бронхов. Так, при выраженном эндобронхите значительно чаще выявлялись СЩФ, СЭ, С-РП, ПДФ, Ф, высокие концентрации ЛФ, альбумина и широкий спектр α_1 -, α_2 -, β_1 - и γ -глобулинов. При благоприятной эндоскопической картине лишь у 13,6 и 30% больных отмечено появление в мокроте соответственно СЩФ и эстеразы, низкое содержание ЛФ, альбумина и других сывороточных белков.

Сопоставление эндоскопических, иммунохимических и клинико-лабораторных данных

Отсутствие патологических изменений в бронхах или эндобронхит I степени отмечались при диффузном или ограниченном постпневмоническом пневмосклерозе, единичных воздушных кистах и поликистозе легких, хроническом бронхите в стадии ремиссии, туберкуломах и доброкачественных опухолях, эхинококке и не дренирующемся абсцессе легкого, иногда — при сегментарных пневмониях и эмпиеме плевры. Катарально-гнойный (II ст.) и гнойный (III ст.) эндобронхиты выявлены при обострениях бронхоэктатической болезни, дренирующихся абсцессах легких и бронхоплевральных свищах. При возрастании степени выраженности эндобронхита увеличивалась насыщенность

Беротек® Н

дозированный аэрозоль



Беротек® :

- один из наиболее часто применяемых бронхолитиков в России
- быстрое и мощное бронхолитическое действие
- выраженный бронхолитический эффект

Новая форма – Беротек® Н:

- бесфреоновый дозированный ингалятор
- не разрушает озоновый слой Земли
- безопасен для окружающей среды

Беротек® Н:

полностью идентичен Беротеку® по

- действующему веществу
- по мощности и скорости наступления эффекта

Беротек® Н (Berotec® N) фенотерол, бронходилататор из группы селективных β_2 -адреномиметиков.

Показания: симптоматическое лечение бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. **Режим дозирования:** одна-две ингаляционные дозы на прием, но не более 8 доз в день. **Форма выпуска:** дозированный аэрозоль, баллон 10 мл (200 доз), 100 мкг/доза. **Противопоказания:** гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардии. Гиперчувствительность к фенотерола гидробромиду или неактивным компонентам дозированного аэрозоля. **Побочные эффекты:** наиболее часто – мелкий тремор скелетных мышц, нервозность, тахикардия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Более подробная информация приведена в инструкции к препарату.

Регистрационное удостоверение П№ 011310/01-1999. Дата регистрации: 10.08.1999.

Регистрационное удостоверение П№ 011310/01-1999. Дата регистрации: 10.08.1999.

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

 **Boehringer
Ingelheim**

БЕКЛОФОРТЕ

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

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

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



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

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

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

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

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

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

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

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

Побочные эффекты

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

Противопоказания

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

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

 GlaxoSmithKline

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

Стационарный спирометр SuperSpiro с широкими возможностями и изысканным дизайном

Спирометр SuperSpiro определяет более 40 показателей до и после приема лекарственных препаратов, визуализирует кривые поток/объем, объем/время в реальном времени. Полученные результаты остаются в памяти прибора с возможностью дальнейшей распечатки на встроенном термопринтере или передачи данных на ПК.



✓ Тесты:

- открытая спирометрия
- закрытая спирометрия
- максимальная произвольная вентиляция
- провокационные тесты
- бронхиальное сопротивление (опция)
- негативное давление выдоха (опция)

- ✓ Должные значения для детей и взрослых
- ✓ Детская программа, облегчающая контакт с ребенком (программа с "жевательной резинкой")
- ✓ Память до 1000 тестов
- ✓ Специальная программа для передачи данных на ПК
- ✓ Язык: русский, английский
- ✓ Небольшие размеры
- ✓ Цветной хорошо читаемый ЖК дисплей

Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БЕНАКОРТ® БУДЕСНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции
Per. № 99/382/5

САЛЬБЕН® САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции
Per. № 99/280/9

САЛЬГИМ®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции
Per. № 2000/200/4
порошок для ингаляции
Per. № 2000/201/7

САЛЬТОС®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью
Per. № 99/292/10

ПУЛЬМОТЕСТ®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ПОТОКА
ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

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



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

Форадил формотерол®

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

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

 **NOVARTIS**

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

Авелокс – новый
антибактериальный
препарат широкого
спектра действия

Авелокс[®]
Моксифлоксацин

АВЕЛОКС- ФОРМУЛА СКОРОСТИ



БЫСТРО, ПРОСТО, НАДЕЖНО

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

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

Bayer 

Байер АГ, Лейпциг, Германия.

За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:

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

<http://www.avelox.com>

<http://www.bayerhealthvillage.com>

Торговое (патентованное) название препарата:
АРМАНОР®.

Международное (непатентованное) название: альмитрин (INN) бисмесилат.

Химическое название: 2,4-Ди(аллиламино)-6(ди-4(4-фторфенил)метил)-1-пиперазинил)-1,3,5-триазин бисмесилат.

Фармакодинамика

У людей в дозах, рекомендованных для лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (50–100 мг/сут.), **АРМАНОР®** улучшает показатели газообменной функции за счет стимуляции периферических хеморецепторов артерий и каротидного синуса:

- увеличение SaO_2 и PaO_2 ;
- уменьшение PaCO_2 .

При применении препарата в указанных дозах наблюдаемые эффекты не зависят от любых изменений вентиляции в целом, на что указывают:

- отсутствие каких-либо изменений определяемых показателей при стандартных функциональных пробах: жизненный объем, частота дыхания, потребление O_2 ;
- уменьшение гипоксемии после перорального приема **АРМАНОРА®** у больных с острой декомпенсацией дыхательной функции, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких.

В исследованиях, посвященных изучению механизма действия препарата **АРМАНОР®**, было показано, что наблюдавшееся улучшение показателей газообменной функции сочетается с соответствующим улучшением вентиляционно-перфузионного отношения.

Указанные эффекты сочетались с улучшением альвеолярной вентиляции, что наблюдалось при длительном применении препарата и способствовало общему улучшению газообменной функции.

При применении препарата в дозах, превышающих 100 мг (перорально, однократный прием), возможно преходящее и умеренное увеличение общей вентиляции, которое может стать причиной плохой переносимости препарата.

Фармакокинетика

Альмитрин быстро абсорбируется после перорального приема, пиковая концентрация в плазме достигается через 3 часа. В исследованиях, посвященных изучению распределения препарата, было показано, что он метаболизируется, главным образом, в печени. Выведение препарата происходит в основном с калом, в меньшей степени – с мочой, в виде неактивных метаболитов. После однократного приема период полувыведения составляет 40–80 часов. При повторном приеме он достигает 30 дней. Альмитрин очень хорошо связывается с белками крови (более 99%).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

АРМАНОР® показан для лечения хронической дыхательной недостаточности при обструктивных заболеваниях легких.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

На сегодняшний день противопоказаниями к назначению **АРМАНОРА®** являются тяжелые заболевания печени, а также периоды беременности и лактации. При назначении **АРМАНОРА®** больным с заболеваниями печени необходим тщательный контроль клинических и лабораторных показателей.

ОСОБЫЕ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Периферическая нейропатия.

АРМАНОР® не следует принимать вместе с другими препаратами, содержащими альмитрин (PREMODAL). Рекомендованные дозы и режим дозирования следует согласовывать в следующих случаях:

- при снижении веса более чем на 5% от исходного;

- при наличии стойкого покаявания или онемения нижних конечностей, парестезии.

Лечение следует прекратить:

- беременность и лактация.

АРМАНОР® противопоказан во время беременности или кормления грудью.

МЕТОД ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

АРМАНОР® назначается в дозе 50–100 мг (1–2 таблетки в день) в два приема. Препарат принимают во время основного приема пищи. После начального периода лечения в течение 3 месяцев в стартовой дозе рекомендуется поддерживающая терапия, которая проводится по следующей схеме: два месяца лечения с последующим перерывом в приеме препарата на один месяц. При приеме препарата может возникнуть необходимость коррекции дозы в зависимости от веса больного, выраженности расстройств газообменной функции и наличия побочных эффектов:

- вес больного: у больных с массой тела менее 50 кг рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в день;
- выраженность расстройств газообменной функции: в исключительных случаях доза препарата может быть увеличена до 3, или даже 4 таблеток в день на короткий период и под наблюдением в специализированном отделении;
- побочные эффекты (см. особые предосторожности).

При назначении препарата в дозе, превышающей 2 таблетки в сутки, необходима консультация специалиста.

Отсутствие почечного пути выведения препарата означает, что у больных с почечной недостаточностью коррекции дозы **АРМАНОРА®** не требуется.

Применение **АРМАНОРА®** совместимо с сопутствующей кислородотерапией.

Препарат отпускается только по рецепту врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, отмечаемые в редких случаях:

- снижение веса, периферическая нейропатия с парестезией в области нижних конечностей (покаывание, онемение). Эти эффекты обычно развивались при длительном применении препарата, в течение 1 года и более (см. Особые предосторожности);
- тошнота, изжога и тяжесть в эпигастрии, диспепсия, расстройства стула, нарушения сна (бессонница), сонливость, ажитация, тревожность, сердцебиение, головокружение;
- субъективное сознательное ощущение дыхательных движений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не было отмечено случаев передозировки препарата. Тем не менее, в случаях значительной случайной передозировки **МОГУТ** появиться признаки гипокпапии с развитием респираторного алкалоза. Лечение: симптоматическое лечение имеющихся нарушений под контролем функции легких, сердца и газов крови.

ФОРМА ВЫПУСКА

30 таблеток, содержащих по 50,0 мг альмитрина бисмесилата, в блистерных упаковках, вложенных в картонную коробку.

ХРАНЕНИЕ

Специальных условий хранения не требуется.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Les Laboratoires Servier

Москва, 113054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.

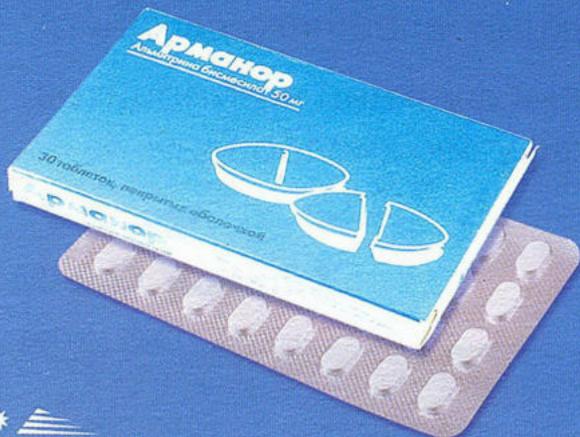
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01.

**Хроническая дыхательная недостаточность
при обструктивных заболеваниях легких**

Арманор®

Альмитрин бисмесилат

**Улучшение вентиляционно-
перфузионного соотношения**



- Улучшение газового состава крови
- Снижение частоты и тяжести эпизодов ночной десатурации
- Улучшение диспноэ и адаптация к физическим нагрузкам
- Снижение числа обострений бронхиальной инфекции

Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

Для перорального длительного применения

**Антиоксидант и муколитик для лечения ХОБЛ
и других заболеваний легких**



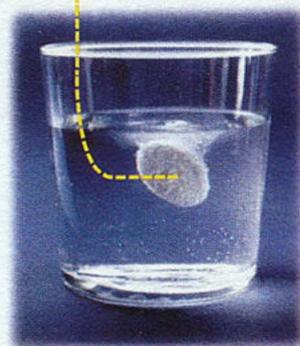
**Длительное курсовое
лечение
N-ацетилцистеином**

1

Шипучая таблетка
в день

24

Защита легких
в течение суток



- Блокирует свободные радикалы, восстанавливает систему глутатиона^{1,5}
- Уменьшает воспаление бронхов³
- Улучшает показатели функции внешнего дыхания^{8,9}
- Нормализует морфологию и функции эритроцитов, улучшает транспорт и диффузию кислорода^{6,7}

Библиография: 1. Repine J.E. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. 341-357. 3. Eklund A. et al. Oral N-Acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 832-838. 5. Bridgeman, M.M.E. et al. Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-Acetylcysteine // Thorax, 1991. V. 46. P. 39-42. 6. Stralace E. Effects of N-acetylcysteine on erythrocytes from COPD patients: a morphometric study // Fundamental Clinical Pharmacology, July 1999. Budapest. 7. Malomi V. Morphological alterations in erythrocytes of COPD patients: susceptibility to oxidative stress and beneficial effects of N-Acetylcysteine // Medical Forum Oxidative Stress and Pulmonary Pathology. Novembre 1999, Taormina. 8. Lundback B. FEV-1 and NAC in chronic bronchitis // ERS Congress, September 1993, Florence. 9. Nowak D. et al. Long-term administration of N-Acetylcysteine reduces the number of acute exacerbation episodes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: reports of the BREATHE study // Euro. Resp. J. October 1999, V. 4, suppl. 30.



Zambon Group

Россия, 119002 Москва,
Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-30, 933-38-32
Тел./факс: (095) 933-38-31

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

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**

(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

Степень выраженности эндобронхита при воспалительных заболеваниях легких по данным комплексного обследования

| Степень эндобронхита | Цитологический состав бронхиального секрета | Иммунохимическая оценка | |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | по числу белковых фракций | концентрация альбумина, % |
| Без патологии | Слизь, клетки плоского и мерцательного эпителия, альвеолярные макрофаги (единичные в поле зрения) 20% | 3-4 | 0,001-0,004 |
| Катаральный (I ст.) | Слизь, метаплазированный эпителий бронхов, пролиферирующий цилиндрический эпителий, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы до 10-20 в поле зрения, единичные эритроциты 40% | 5-7 | 0,01-0,03 |
| Катарально-гнойный (II ст.) | Слизь, большое количество нейтрофилов, гистиоцитов, альвеолярных макрофагов, смешанная флора, стафилококки, дрожжевые грибы, эритроциты 22,9% | 7-9 | 0,04-0,6 |
| Гнойный (III ст.) | Слизь, лейкоциты закрывают все поле зрения, смешанная микрофлора, много гистиоцитов, макрофагов, эритроцитов 17,1% | 10-16 | 0,04-0,6 |

клеточного состава мокроты лейкоцитами, альвеолярными макрофагами, бактериями (табл.2).

У больных раком легкого при ФБС картина опухоли, стенозирующей просвет бронха, выявляется чаще на фоне хронического бронхита I степени или даже макроскопически неизменной слизистой. Однако при цитологическом исследовании мазков-отпечатков в 26% случаев обнаруживались признаки метаплазии бронхиального эпителия.

По нашему мнению, отмеченные изменения антигенного спектра мокроты могут служить дополнительным критерием оценки активности местного воспалительного процесса в бронхах наряду с другими клинико-лабораторными показателями, отражающими активность воспаления. Так, при оценке общего анализа крови, где наиболее информативными являются такие критерии, как лейкоцитоз и повышенная СОЭ, частота последних довольно низка при ХНЗЛ и пневмонии (15-27%) и возрастает до 45-65% лишь при нагноительных осложнениях.

При раке легкого повышение СОЭ отмечается в 65% лишь в III-IV стадиях заболевания, тогда как в ранних стадиях болезни общий анализ крови в большинстве случаев неинформативен (табл.3).

Изменения спектра белков в бронхиальном секрете при синхронном определении не всегда совпадают с изменениями общего анализа крови или с выявлением острофазовых белков в периферической крови больных, поскольку отражают разные фазы воспалительного или пролиферативного процессов в бронхолегочной системе. Так, совпадение признаков местного и общего воспаления отмечается в большинстве случаев лишь в остром периоде заболевания, при обострении хронического процесса. Ретроспективная оценка показала, что частота положительных иммунохимических тестов воспаления в бронхиальном секрете преобладала над сывороточными его показателями.

Так, иммунохимические маркеры воспаления в мокроте определяются и в начале, и в разгар заболевания и отражают динамику процесса (рис.1).

Следует отметить, что при локализации патологического очага в легочной паренхиме (пневмония, абсцесс, туберкулез, эмпиема) состояние слизистой оболочки бронхов при ФБС, цитологическом и иммунохимическом исследовании бронхиальной слизи нередко оценивается как без патологии, тогда как в периферической крови отмечаются и лейкоцитоз, и повышенные уровни СОЭ, ЛФ, С-РП, ПДФ. И наоборот, при выраженном эндобронхите (по клинико-эндоскопическим данным), но без инфильтративных или деструктивных процессов в легочной паренхиме (физикальный и рентгенологический контроль) в мокроте определяется большое количество острофазовых белков на фоне благополучных показателей лейкоцитоза, СОЭ и острофазовых белков в периферической крови.

Наблюдения показывают, что в динамике воспаления антигенный состав бронхиального секрета меня-

Таблица 3

Частота лейкоцитоза и повышенной СОЭ в периферической крови больных с легочной патологией

| Диагноз | Лейкоцитоз, % | Повышенная СОЭ, % |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|
| ХНЗЛ, пневмония | 15-27 | 18-22 |
| Абсцесс легкого Эмпиема плевры | 45-65 | 55-65 |
| Рак легкого: | | |
| I-II стадии | 6-8 | 15-20 |
| III-IV стадии | 15-20 | 50-65 |



Рис. 1. Частота (в %) признаков воспаления в мокроте и сыворотке крови больных бронхолегочной патологией в зависимости от фазы заболевания (обострения).

ется раньше, чем его цитология (число лейкоцитов, альвеолярных макрофагов, гистиоцитов и других клеточных элементов), т.е. иммунохимическая фаза легочного воспаления предшествует цитологической.

Клинические примеры

Больной А., 25 лет, поступил в торакальное отделение I-й ОКБ с жалобами на кашель со слизистой мокротой до 200 мл в сутки с примесью крови, боли в груди слева, общую слабость, высокую температуру тела (до 40°C). Данные симптомы появились месяц назад.

Из анамнеза: болен около 8 лет, когда впервые стали отмечаться периодические кашель с мокротой, повышение температуры тела. В тот период при флюорографии выявлена патология в легких, расцененная как "пневмония". После противовоспалительного лечения наступило клиническое выздоровление, при рентгенологическом контроле в течение 5 лет патологии не обнаружено. 2 года назад вновь пневмония. Курит 11 лет по 1–2 пачки сигарет в день.

При рентгенологическом обследовании выявлена бронхогенная киста нижней доли левого легкого размером 10 × 16 см с горизонтальным уровнем жидкости.

При ФБС: дренажный эндобронхит, в просвете бронхов слизистая мокрота. При цитологическом исследовании мокроты выявлены слизь, клетки плоского метаплазированного эпителия, незначительное количество нейтрофилов, альвеолярных макрофагов.

Посев мокроты: синегнойная и кишечная палочки в большом количестве, нечувствительные к антибиотикам.

При иммунохимическом исследовании мокроты: высокая активность СЩФ и НТЭ, титры ЛФ (до 1/128) и альбумина (до 1/4096 — 0,6 г%) и большое количество (до 8 линий преципитации) белковых фракций в зоне α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и γ -глобулинов. С-РП и Ф не обнаружены.

В общем анализе периферической крови изменений в лейкоцитарной формуле не выявлено, однако отмечена повышенная СОЭ (до 48 мм/ч), в динамике некоторое повышение общего числа лейкоцитов ($7,6-8,0 \cdot 10^9$ /л), однако это повышение не выходит за верхнюю границу нормы.

В комплексном лечении использованы антибиотикотерапия, дезинтоксикационные средства, торакоцентез с дренированием нагноившейся кистозной полости.

Через 2 нед от начала лечения СОЭ снизилась до 15 мм/ч, температура тела — до 37°C, но реакция сыворотки крови на С-РП осталась положительной (++).

После подготовки больной оперирован. 1.03. выполнена резекция нижней доли левого легкого.

Макроскопическое исследование удаленного препарата: в S₆ и S₁₀ полость 10 × 12 см с тонкой стенкой, выстланной эпителием. В стенке полости сосуды до 3 мм в диаметре, гранулезная ткань,

полость сообщается с бронхом B₁₀. Гистологическое исследование: стенка кисты соединительнотканная с грануляциями. В легком — участки пневмосклероза, мелкие перибронхиальные воспалительные инфильтраты, скопления макрофагов. В лимфоузлах доли — гиперплазия лимфоидной ткани.

Послеоперационный период протекал без осложнений и 29.03. больной выписан с выздоровлением.

Таким образом, у больного с воспалившейся бронхогенной кистой развились дренажный реактивный эндобронхит, перибронхит, бронхоаденит без деструкции легочной ткани. При этом ни местная, ни общая лейкоцитарная реакция не выражены, а из лабораторных признаков воспаления отмечено лишь повышение СОЭ и С-РП в периферической крови с положительной динамикой в процессе предоперационной подготовки.

Наиболее информативным оказалось иммунохимическое (наряду с цитологическим и бактериологическим) исследование мокроты, где в роли острофазовых маркеров экссудативного и продуктивного воспаления выступили гидролазы, ЛФ, альбумин и белковые фракции глобулинов.

В ряде случаев активный воспалительный процесс в бронхолегочной ткани в фазе деструкции сопровождается высокой активностью СЩФ и других белков в мокроте при отсутствии реакции неспецифической тканевой эстеразы.

Больной С., 46 лет, находился в торакальном отделении с 5.04 по 10.04 с диагнозом: центральный рак правого легкого, стадия IIb (T2N1M0), плоскоклеточный вариант. Хронический бронхит курильщика, буллезная болезнь легкого.

При ФБС от 12.04 выявлена опухоль устья среднедолевого бронха с полным стенозом его.

Общий анализ крови от 6.04: эр. $3,44 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 110 г/л, цв. пок. 0,9; л. 5800 мл, п. 5%, с. 66%, лимф. 19%, мон. 10%; СОЭ 55 мм/ч.

Мокрота на цитологическое исследование 3-кратно: много слизи, лейкоцитов 5–10 в поле зрения, эпидермальный стафилококк и *Candida albicans* в большом количестве, метаплазированный эпителий верхних дыхательных путей, опухолевых клеток не найдено.

Иммунохимическое исследование мокроты: белковый спектр скудный (до 4 линий преципитации), С-РП, Ф отсутствуют, титр альбумина и ЛФ низкий, однако выражена активность СЩФ и ЩФ, а также общей и термостабильной тканевой эстеразы. 23.04 выполнена пневмонэктомия справа.

Препарат: в верхней доле — множественные буллы, в средней доле — плотная ткань, опухолевый узел отдельно не дифференцируется. На разрезе — опухоль с распадом в центре, врастает в устье среднедолевого бронха.

Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак с массивными некрозами и прорастанием стенки бронха.

Больная Т., 55 лет, находилась в торакальном отделении с 17.02 по 10.03 с диагнозом: периферический рак верхней доли левого легкого, IV стадия, метастазы в средостение, плевру; паралич левой половины гортани.

При ФБС слизистая бронхов бледно-розовая. Мазки-отпечатки: клетки мерцательного и метаплазированного плоского эпителия.

Мокрота скудная, слизистая с бедным клеточным составом (единичные лейкоциты, альвеолярные макрофаги).

Иммунохимическое исследование мокроты: умеренное количество белковых фракций (6 линий преципитации), титр ЛФ 1/8, альбумина 1/512, отсутствует Ф, но выявлены С-РП, СЩФ и

ПЩФ, суммарная и термостабильная НТЭ. Общий анализ крови без отклонений от нормы, лишь СОЭ повышена до 50 мм/ч.

25.02 — торакотомия слева в 4-м межреберье, ревизия: в S₂ плотная опухоль 3,5 × 4 см в диаметре, спаивая с париетальной плеврой, уходит вглубь S₆, прилегает к плотной бугристой метастатической опухоли, "вколоченной" в аортальное окно. Биопсия опухоли — аденокарцинома.

В описанных выше случаях центрального и периферического рака легкого цитологическое исследование мокроты не выявило раковых клеток, а при эндоскопическом исследовании не выражены явления эндобронхита, но на фоне метаплазированного бронхиального эпителия и малигнизированной легочной ткани и относительно бедного белкового спектра мокроты в последней обнаружены СЩФ и плацентарная ЩФ, а также термостабильная НТЭ.

В процессе санации бронхиального дерева на фоне обеднения спектра белковых фракций и стихания воспаления при хроническом пролиферативном и атрофическом бронхите в мокроте и бронхиальных аспиратах еще долго сохраняется активность тканевой эстеразы, а при наличии метаплазии бронхиального эпителия — и ЩФ. При этом установлено, что в бронхиальном секрете при раке легкого частота выявления термостабильных гидролаз достоверно выше, чем при ХНЗЛ (рис.2).

Таким образом, насыщенность мокроты тканевыми и сывороточными белками тесно связана с характером патологического процесса в бронхолегочной системе, коррелирует со степенью выраженности эндобронхита, но не всегда совпадает с реакцией острофазовых белков крови и другими лабораторными показателями воспаления.

Изменения антигенного состава бронхиального секрета, безусловно, отражают наличие патологического процесса в бронхиальном дереве, тогда как патологические изменения в паренхиме легкого или в плевральной полости мало влияют на состав бронхиального секрета и чаще вызывают реакции со стороны периферической крови.

Совпадение местных (бронхиальный секрет) и общих (сыворотка крови) признаков воспаления отмечается лишь в разгар гнойно-деструктивного эндобронхита, перибронхита, пневмонии, тогда как в начале

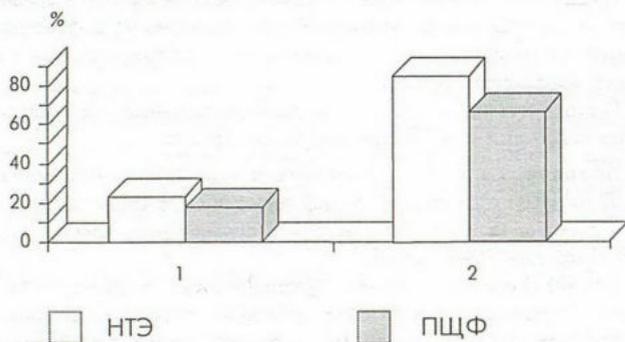


Рис.2. Частота выявления (в %) термостабильных гидролаз в бронхиальном секрете при ХНЗЛ и раке легкого.

1 — ХНЗЛ, 2 — рак легкого, $p < 0,001$.

заболевания и при наступлении клинической ремиссии на фоне благополучных анализов крови лишь в мокроте определяются иммунохимические маркеры патологического процесса, что свидетельствует о гораздо большей их информативности. К тому же появление иммунохимических маркеров воспаления в мокроте регистрируется раньше появления в ней диагностически значимого количества лейкоцитов, альвеолярных макрофагов и других клеточных элементов, т.е. "иммунохимическая" фаза воспаления всякий раз предшествует "цитологической". При успешной санации бронхиального дерева иммунохимические маркеры воспаления исчезают из бронхиального секрета последними, что также может служить дополнительным диагностическим и прогностическим тестом в контроле за эффективностью лечения.

По нашему мнению, обнаруженные изменения антигенного спектра мокроты могут использоваться как дополнительные диагностические критерии для оценки местного воспалительного процесса в бронхах, в частности степени "готовности" бронха к резекции в плане предоперационной подготовки, контроля за эффективностью лечения и профилактики послеоперационных осложнений, так и в экспертизе при диспансеризации больных с бронхолегочной патологией и формировании групп повышенного онкологического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелев Г.И., Цветков В.С.* Выделение специфического антигена перевивной гепатомы мышей методом иммунофльтрации. *Вопр. онкол.* 1960; 6 (6): 62.
2. *Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г.* Облитерирующий бронхиолит. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 [№4 (64)]: 228–240.
3. *Бассалык Л.С., Любимова Н.В., Пащинцева Л.П.* Клиническое использование опухолевых маркеров. Критическая оценка: (Медицина и здравоохранение. Вып.1). М.; 1989.
4. *Верболович В.П., Иоффе Л.Ц., Петренко Е.П., Демченко Л.К.* Оценка состояния бронхов по данным биохимического анализа бронхиального содержимого: (Метод. рекомендации). Алма-Ата; 1985.
5. *Виноградова Н.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями по данным канцер-регистра медицинского центра при Правительстве Российской Федерации. *Клин. вестн.* 1993; 1: 5–10.
6. *Лейтес Ф.Л.* Выявление "неспецифических эстераз" по Нахласу, Зелигману, Гомори. В кн.: *Принципы и методы гистохимического анализа в патологии.* Л.; 1971. 21–23.
7. *Мороз Г.С., Дрыжак В.И., Дыкан И.Н. и др.* Опухолевые маркеры — диагностический и прогностический тест. *Вопр. онкол.* 1991; 3: 289–293.
8. *Мухин Н.А., Корнев Б.М., Коган Е.А., Попова Е.Н.* Актуальные проблемы клиники и диагностика интерстициальных болезней легких. *Международ. мед. журн. "Топ медицина"* 1997; 5: 15–16.
9. *Саперов В.Н.* Клиническая пульмонология. Чебоксары; 1998.
10. *Сборник здоровья населения России и деятельности учреждений здравоохранения в 1995 г.: Статистические материалы.* М.; 1996.
11. *Суринов Б.П., Кошкин К.П., Бочкова Д.Н., Кузина А. А.* Определение активности изоферментов при помощи электрофореза в агаровом геле. *Лаб. дело* 1970; 4: 240–243.
12. *Татаринев Ю.С.* Прошлое и будущее онкофетальных белков: Лекция к актовому дню 2-го Моск. гос. мед. ин-та. М.; 1988.
13. *Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М.* Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России в 1996 году. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 (10): 616–621.

14. Фримель Х. Иммунологические методы. М.: Мир; 1979.
15. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М.; 1989.
16. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (по материалам 2-го Ежегодного Конгресса Европейского общества респираторной медицины). Пульмонология 1992; 3: 6-9.
17. Kao L.R., Motoyama N., Dauterman W.C. Multiple forms of esterases in mouse; rat and rabbit liver, and their role in hydrolysis of organophosphorus and pyrethroid insecticides. Pesticide Biochem. Physiol. 1985; 23 (1): 66-73.
18. Ouchterloni O. Diffusion in gel methods for immunological analysis. Progr. Allergy 1958; 5: 1.

Поступила 06.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233+616.241-002.2-07:616-008.93-074

*Г.В.Трубников, Б.Я.Варшавский, Л.П.Галактионова, С.А.Ельчанинова,
И.Л.Колодезная, Н.А.Кореньяк*

ОКСИДАНТНЫЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И ПНЕВМОНИЕЙ

Кафедра факультетской терапии и кафедры биохимии и клинической
лабораторной диагностики Алтайского медицинского университета

OXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH
CHRONIC BRONCHITIS AND PNEUMONIA

G.V.Trubnikov, B.Ya.Varshavsky, L.P.Galaktionova, S.A.Elchaninova, I.L.Kolodeznaya, N.A.Korennyak

Summary

The study was performed during a treatment of 50 chronic bronchitis patients including those with exacerbation of the disease, and 20 pneumonia patients. Oxidant status was assessed using the total oxidant activity parameters and lipid hydroperoxides and malonyldialdehyde serum levels; antioxidant status was evaluated using the total antioxidant activity and superoxide dismutase and catalase activities parameters in erythrocytes. The patients with exacerbation of the chronic bronchitis had a severe oxidative stress provided by a significant hyperproduction of free-radical metabolites against the background of a decreased activity of intracellular antioxidant enzymes. The severity of the oxidative stress improved under the therapy, basically due to reducing in free radical production and the absence of a considerable change in antioxidant enzymes' activity. Patients with stable chronic bronchitis have still kept the oxidative imbalance. The pneumonia patients have the similar oxidative stress mostly at the top of the clinical signs, which was characterized by the initiation of the free-radical oxidation on the permanent activity of intracellular antioxidant enzymes.

Резюме

Исследование проведено в процессе лечения у 50 больных хроническим бронхитом, в том числе у 30 в фазе обострения, и 20 больных пневмонией. Оксидантный статус оценивали по показателям общей оксидантной активности и уровня гидропероксидов липидов и малонилдальдегида в плазме, антиоксидантный статус — по показателям общей антиоксидантной активности и активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. У больных хроническим бронхитом в фазе обострения выявлен выраженный оксидативный стресс, проявляющийся в значительной гиперпродукции свободнорадикальных метаболитов на фоне сниженной активности внутриклеточных антиоксидантных энзимов. В процессе лечения регистрируется снижение выраженности оксидативного стресса в основном за счет уменьшения продукции свободных радикалов без существенных сдвигов в показателях активности антиоксидантных энзимов. У больных хроническим бронхитом в фазе стойкой ремиссии сохраняется оксидативный дисбаланс. У больных с пневмонией выявляется в той же степени выраженный оксидативный стресс, обнаруживаемый преимущественно на высоте клинических симптомов заболевания, характеризующийся инициацией свободнорадикального окисления при сохраняющейся активности внутриклеточных антиоксидантных энзимов.

В патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы одним из ведущих звеньев является активация свободнорадикального окисления, спо-

собная вызывать повреждение легочных структур [2,5,6,10,12]. Токсическое влияние ингаляций кислорода из-за активации свободнорадикального окисле-

ния на бронхолегочную систему у больных с хронической дыхательной недостаточностью нами было отмечено ранее [7]. При этом выявлено, что оно было наиболее выраженным у пациентов с дефицитом внутриклеточного уровня микроэлементов (меди, марганца и др.), выполняющих роль кофакторов антиоксидантных ферментов, причем обнаружена четкая связь между, с одной стороны, возникновением осложнений и эффективностью консервативного и хирургического лечения хронических и острых заболеваний легких и, с другой — внутриклеточной концентрацией переходных металлов [8]. В связи с этим на современном этапе развития пульмонологии актуальность приобрело изучение активности основных внутриклеточных антиоксидантных металлоэнзимов, особенно в сравнении с состоянием оксидантного статуса у больных с различными бронхолегочными заболеваниями, что позволит оценить эффективность существующих и наметить новые пути в формировании патогенетически-обоснованных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Целью настоящей работы явилось исследование внутриклеточной активности основных антиоксидантных металлоэнзимов (каталаза и супероксиддисмутазы) в эритроцитах больных хроническим бронхитом (ХБ) и пневмонией.

Под наблюдением находилось 70 пациентов (45 мужчин, 25 женщин), из них 50 больных ХБ и 20 пневмонией. Среди больных ХБ 22 были в возрасте от 16 до 44 лет, 28 больных — от 45 до 67 лет. Длительность заболевания от 2 до 5 лет была у 8, от 5 до 10 лет — у 19, более 10 лет — у 23 пациентов. Начало заболевания 3 больных связывали с перенесенной пневмонией, 5 пациентов — с острым бронхитом затяжного течения. У 18 человек на возникновение бронхита повлияли производственные факторы (электро- и газосварщики, монтажники, маляры). Курильщиком было 39, все мужчины, у большинства из которых (34) был обструктивный ХБ. Из общего числа больных с ХБ 30 поступили в пульмонологическое отделение клиники с обострением заболевания, что проявлялось усилением кашля, увеличением количества мокроты (у большинства гнойной), симптомами интоксикации. У 12 больных отмечалась повышенная (выше 38°C) температура тела. Исходно у всех больных отсутствовали симптомы артериальной гипоксемии ($SaO_2 > 95\%$). ОФВ₁ у 24 пациентов превышал 60%, у 6 составлял от 50 до 60%. Остальные 20 больных ХБ наблюдались амбулаторно в фазе стойкой ремиссии.

Среди больных пневмонией было 14 пациентов в возрасте от 16 до 44 лет, 6 — от 45 до 60 лет; причем 8 больных поступили в стационар на 4–8-й день заболевания, остальные в первые 3 дня. У всех больных пневмония была первичной, диагноз подтвержден рентгенологически. У 9 пациентов пневмония была легкой степени, у 11 — средней тяжести и лишь у 3 больных отмечалось осложнение в виде парапневмонического, быстро разрешившегося экссу-

дированного плеврита. Сопутствующих заболеваний не обнаружено.

В лечении больных использовались антибиотики (эмпирически), бронходилататоры (атровент, эуфиллин), дезинтоксикационные средства (гемодез), симптоматические препараты, физиотерапевтические процедуры. Глюкокортикоиды и витамины не назначались. После лечения у всех больных был достигнут положительный эффект, позволивший оценить исход у пациентов с ХБ как состояние ремиссии, а у пациентов с пневмонией как клиническое выздоровление.

Оксидантный статус оценивали по общей прооксидантной активности (ОПА) плазмы, определяемой по накоплению в модельной системе малонилдиальдегида при окислении твином-80 [4], уровню в плазме промежуточных продуктов свободнорадикального окисления гидроперекисей липидов (ГПЛ), определяемых после их экстрагирования гептаном [3], а также по концентрации в плазме конечного продукта перекисного окисления липидов малонилдиальдегида (МДА), определяемого фотометрически по окраске комплекса МДА с тиобарбитуратом [3]. Антиоксидантный статус характеризовался определением в эритроцитах общей антиоксидантной активности (ОАА) по степени ингибирования аскорбат-ферроиндуцированного окисления твином-80 [1], а также активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) — по степени восстановления нитротетразолия супероксидным радикалом и каталазы (КАТ) — по окраске, образующейся при взаимодействии перекиси водорода с молибдатом натрия [10]. Кровь для исследования у больных брали на 2-й день поступления и повторно при выписке. Больные ХБ в фазе обострения составили основную группу, в фазе ремиссии — группу сравнения. Контрольную группу составили 30 человек (доноры крови), которые по возрасту и полу сопоставимы с группой больных.

Наблюдения показали (табл.1), что у больных ХБ в фазе обострения (основная группа) выявлен повышенный относительно здоровых людей плазменный уровень ОПА (в 9 раз), МДА (в 6 раз) и ГПЛ (на 29%). Одновременно в эритроцитах пациентов этой группы наблюдался сниженный уровень ОАА (в 1,4 раза), активности КАТ (на 33%) и СОД (на 40%), причем выявлялась обратная корреляционная зависимость между показателями ОПА и ОАА ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Показателем наблюдаемого оксидативного дисбаланса в организме было, как видно из табл.1, значительное увеличение вычисляемого оксидативного индекса (ОПА/ОАА).

Представленные в табл.1 данные также свидетельствуют, что после проведенного курса лечения больных ХБ наблюдалось лишь небольшое увеличение в эритроцитах уровня ОАА (на 9%), а также внутриклеточной активности КАТ (на 9%) и СОД (20%), тем не менее оксидативный индекс у этих пациентов значительно уменьшился, что обуславливалось прежде всего существенным снижением в плазме ОПА (в

Таблица 1

Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у больных хроническим бронхитом ($\bar{X} \pm m$)

| Показатель | Контрольная группа (n=30) | Основная группа (n=30) | | | | | Группа сравнения (n=20) | | | |
|---------------------|---------------------------|------------------------|-------|------------|-------|----------------|-------------------------|-------|----------------|----------------|
| | | поступление | p | выписка | p | p ₁ | поступление | p | p ₁ | p ₂ |
| ОПА пл., % | 6,0±0,4 | 56,4±3,2 | 0,001 | 35,3±2,4 | 0,001 | 0,001 | 24,2±2,8 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| ГПЛ пл., усл. ед. | 3,4±0,1 | 5,7±0,4 | 0,001 | 4,4±0,3 | 0,001 | 0,01 | 4,4±0,1 | 0,001 | 0,01 | |
| МДА пл., мкМ/л | 1,9±0,1 | 13,4±0,9 | 0,001 | 10,5±0,5 | 0,001 | 0,01 | 8,2±0,9 | 0,001 | 0,001 | 0,02 |
| ОАА эр., % | 42,2±2,6 | 30,5±1,5 | 0,001 | 32,2±1,2 | 0,01 | | 35,1±1,6 | 0,02 | 0,05 | |
| СОД эр., ед/мгНв | 12,5±0,3 | 7,4±1,2 | 0,001 | 7,9±1,3 | 0,001 | | 10,5±0,9 | 0,05 | 0,05 | |
| КАТ эр., ед/мгНв | 703,7±16,8 | 469,1±12,5 | 0,001 | 510,3±13,0 | 0,001 | 0,05 | 607,8±12,8 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| Оксидативный индекс | 0,14±0,01 | 1,8±0,2 | 0,001 | 1,1±0,1 | 0,001 | 0,001 | 0,69±0,06 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Примечание. p — достоверность различия по сравнению с контрольной группой, p₁ — то же по сравнению с показателями основной группы при поступлении, p₂ — то же по сравнению с показателями при выписке.

1,8 раза), концентрации ГПЛ и МДА, причем до уровня регистрируемого у больных ХБ в фазе стойкой ремиссии. Следует отметить, что по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ХБ в фазе ремиссии имелись достоверно более высокие уровни ОПА (в 4 раза), ГПЛ (на 29%) и МДА (в 4 раза), что сочеталось с относительно сниженными показателями ОАА (на 17%), КАТ (на 14%) и СОД (на 16%), в связи с чем вычисляемый оксидативный индекс существенно превышал уровень здоровых людей.

Таким образом, больные ХБ находятся в состоянии персистирующего оксидативного стресса, развивающегося на фоне сниженного уровня внутриклеточных антиоксидантных металлоэнзимов. С купированием обострения у больных наступают положительные

сдвиги исследованных показателей оксидативного стресса, что особенно проявилось в снижении уровня активных форм кислорода в организме больных. Тем не менее с выходом в состояние ремиссии остаются существенные отклонения от нормального уровня как оксидантных, так и антиоксидантных показателей, причем последнее обуславливает ситуацию так называемой готовности к обострению.

Из табл.2 видно, что у больных пневмонией при поступлении, равно как и у больных ХБ при обострении, было выражено повышение показателей свободнорадикального окисления в плазме (ОПА, ГПЛ, МДА) с маловыраженным снижением показателей антиоксидантной защиты. При выписке у больных отмечено значительное снижение показате-

Таблица 2

Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у больных пневмонией ($\bar{X} \pm m$)

| Показатели | Поступление (n=20) | p | p ₁ | Выписка (n=20) | p | p ₂ | p ₃ |
|---------------------|--------------------|-------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|
| ОПА пл., % | 46,0±2,6 | 0,001 | 0,05 | 15,3±0,3 | 0,001 | | 0,001 |
| ГПЛ пл., усл. ед. | 5,4±0,3 | 0,001 | | 2,9±0,2 | 0,02 | 0,001 | 0,001 |
| МДА пл., мкМ/л | 5,8±0,7 | 0,001 | 0,001 | 2,5±0,1 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| ОАА эр., % | 39,6±1,8 | | 0,001 | 40,4±1,7 | | | 0,001 |
| СОД эр., ед/мгНв | 11,8±0,7 | | 0,001 | 12,8±0,5 | | | 0,001 |
| КАТ эр., ед/мгНв | 578,0±10,2 | 0,001 | 0,001 | 703,5±18,6 | | 0,001 | 0,001 |
| Оксидативный индекс | 1,16±0,1 | 0,001 | 0,001 | 0,4±0,05 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Примечание. p — достоверность различия по сравнению с контрольной группой, p₁ — то же по сравнению с показателями основной группы при поступлении, p₂ — то же по сравнению с показателями у больных при поступлении, p₃ — то же по сравнению с показателями основной группы при выписке.

лей свободнорадикального окисления в плазме при нормализации антиоксидантных показателей. Следовательно, в результате лечения у больных пневмонией по сравнению с больными ХБ отмечена более выраженная положительная динамика показателей оксидативного стресса. Однако некоторые исследуемые показатели оксидантного статуса сохранялись повышенными и в период реконвалесценции.

Выводы

1. У больных ХБ наблюдается отчетливый оксидативный стресс при наличии стойкой несостоятельности внутриклеточных антиоксидантных металлоэнзимов, усугубляющийся в фазе обострения.
2. У больных пневмонией выявляется в той же степени выраженный оксидативный стресс, который обнаруживается преимущественно на высоте клинических симптомов заболевания, характеризующийся гиперпродукцией свободных радикалов при сохраняющейся активности внутриклеточных антиоксидантных металлоэнзимов.
3. Дисбаланс оксидантного и антиоксидантного статуса у больных ХБ в фазе стойкой ремиссии является одной из основ патогенеза хронизации воспалительного бронхолегочного процесса и возникновения обострений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Благородов С.В., Шелепов А.П.* В кн.: Биоантиоксидант 2: Тезисы Всесоюзной конф. М.; 1986; т.1: 28–29.

2. *Величковский Б.Т.* Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний пылевой этиологии. Пульмонология 1995; 1: 6–9.
3. *Владимиров Ю.М., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука; 1972.
4. *Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А.* Состояние перекисного окисления у больных язвенной болезнью желудка. Клин. лаб. диагн. 1997; 6: 10.
5. *Соодаева С.К.* Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.; СПб; 1998. 92–110.
6. *Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петреян В.П.* Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом с использованием микроэлемента селена. Пульмонология 1995; 1: 43–45.
7. *Трубников Г.В.* О зависимости между реакцией больных хронической пневмонией на дыхание кислородом и содержанием микроэлементов в плазме и эритроцитах крови. В кн.: Микроэлементы в биосфере и применение их в сельском хозяйстве и медицине Сибири и Дальнего Востока. Улан-Уде; 1972. 213–215.
8. *Трубников Г.В.* Микроэлементы при воспалительных и опухолевых заболеваниях легких: Дис. ... д-ра. мед. наук. Барнаул; 1972; т.1. 458.
9. *Трубников Г.В., Рыбальченко О.С.* Перекисное окисление липидов как показатель адаптогенности больных хроническим бронхитом при санаторно-курортном лечении со сменой климатогеографической зоны. Тер. арх. 1985; 10: 61–65.
10. *Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я.* Определение антиоксидантных параметров и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб. дело. 1991; 10: 9–13.
11. *Шмелев Е.Н.* Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.; СПб; 1998. 82–91.
12. *Cottin V., Court-Fortune I., Crevon J., Mornex J.F.* Oxidant-antioxidant imbalance in the experimental interstitial lung disease induced in sheep by visna-maedi virus. Eur. Respir. J. 1996; 9: 1983–1988.

Поступила 20.07.99

© ПЕРЕЛЬМАН Ю.М., ПРИХОДЬКО А.Г., 2002

УДК 616.233-002.2-07:[616-008.9-092:612.53]-07

Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько

РЕСПИРАТОРНЫЙ ТЕПЛООБМЕН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН, Благовещенск

RESPIRATORY HEAT EXCHANGE IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

Yu.M.Perelman, A.G.Prikhodko

Summary

We examined 88 patients with chronic bronchitis to study the respiratory heat exchange. A progressive decrease in the conditioning abilities of the respiratory system with a reduction in the exhaled air temperature was revealed. While the airway obstruction progressing, the respiratory reserve for the maintenance of the respiratory heat exchange exhausted. A diagnostics of latent disorders of the lung conditioning function was developed.

С целью изучения респираторного теплообмена проведено обследование 88 больных хроническим бронхитом. Установлено прогрессирующее снижение кондиционирующих возможностей аппарата дыхания, которое проявляется уменьшением температуры выдыхаемого воздуха. По мере прогрессирования обструкции происходит истощение резервных возможностей дыхательной системы в поддержании должного уровня респираторного теплообмена. Предложены способы диагностики скрытых нарушений кондиционирующей функции легких.

Эффективное осуществление газообменной функции легких возможно лишь в условиях тепло-влажностного гомеостаза [3]. Такой гомеостаз достигается благодаря адекватному кондиционированию воздуха в дыхательных путях человека. Очевиден факт, что заболевания органов дыхания влекут за собой изменения респираторных теплопотерь [1,2]. У лиц, страдающих хроническим бронхитом (ХБ), структурные изменения и функциональные сдвиги, обусловленные длительно текущим воспалительным процессом в дыхательных путях, могут нарушать кондиционирующую функцию легких, что при изменении температуры и влажности вдыхаемого воздуха может привести к срыву компенсаторных механизмов и повлечь за собой обострение процесса [4]. Нарушение кондиционирования воздуха при ХБ может оказывать существенное влияние на функциональное состояние рецепторного аппарата дыхательных путей, нарушения внутрилегочного гомеостаза и функции внешнего дыхания. Для выяснения патофизиологических механизмов нарушений респираторного теплообмена необходимо изучение его особенностей при различных условиях и режимах дыхания.

Целью исследования являлось определение характера и роли изменений респираторного теплообмена в патогенезе функциональных нарушений у больных ХБ.

На базе комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы "Эрих Егер" (Германия) нами создана автоматизированная система оценки кондиционирующей функции легких, включающая устройство для измерения температуры вдыхаемого (выдыхаемого) воздуха, установку для охлаждения воздуха, пневмотахограф, газоанализатор, аналого-цифровой преобразователь, ЭВМ, дисплей, принтер [5]. Для термометрии использовали малоинерционные термисторы МТ-56, помещенные в загубник и носовую маску. Пневмотахометрия обеспечивала синхронное определение объемно-временных и скоростных параметров воздушного потока.

Программой предусмотрена работа в режимах дыхания холодным и комнатным воздухом в покое и при выполнении дыхательных маневров (жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, задержки дыхания на высоте максимального вдоха, изокапнической гипервентиляции — ИГХВ). ИГХВ проводили в течение 3 мин охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержавшей 5% CO_2 . Уровень вентиляции соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле: $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \cdot 35$.

Продолжительность и уровень вентиляции были выбраны в соответствии с рекомендациями [6,7]. Значения температуры вдыхаемого-выдыхаемого воздуха, минутного объема дыхания (МОД), частоты дыхания (ЧД), дыхательного объема (ДО) во время ИГХВ усреднялись за каждые 10 с, а по истечении 3 мин регистрация их прекращалась. Измерение температуры тела проводили при помощи диагностического комплекса КТД-8 (Венгрия). Температурный датчик устанавливали в ротовой полости на слизистую щеки.

Определение воздухонаполненности легких, бронхиального сопротивления, сопротивления полости носа и общего сопротивления всего дыхательного тракта проводили методом общей плетизмографии при помощи барометрического плетизмографа "Bodytest" OM/04-A фирмы "Эрих Егер" (Германия).

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента и использованием корреляционного анализа.

Обследовано 114 пациентов, составивших 3 группы. В 1-ю включено 26 здоровых лиц, во 2-ю — 50 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), в 3-ю — 38 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Обследование проводилось через 2 ч после легкого завтрака. Исключался контакт с холодным воздухом и холодной водой за 1,5–2 ч до исследования, запрещалось курение сигарет за 2 ч до исследования, прием лекарственных препаратов отменялся в соответствии с условиями проведения бронхопровокационных проб [8].

Исследование респираторного теплообмена у больных ХБ выявило прогрессирующее снижение кондиционирующих возможностей аппарата дыхания даже в комфортных условиях. Дыхание через нос теряло свои термоадаптационные свойства. Из данных, представленных в табл.1, следует, что уже при спокойном носовом дыхании в обеих группах больных наблюдалось достоверное снижение температуры выдыхаемого воздуха ($T^{\circ}\text{выд}$) и разности температур между вдыхаемым и выдыхаемым воздухом (ΔT°) в сравнении со здоровыми. У больных 2-й группы $T^{\circ}\text{выд}$ была связана с общим сопротивлением дыхательных путей при вдохе ($r = -0,46$; $p < 0,05$) и выдохе ($r = -0,59$; $p < 0,01$), однако в отличие от здоровых лиц ($r = 0,54$; $p < 0,05$) эта связь носила обратный характер. Следовательно, увеличение сопротивления приводило к снижению температуры выдыхаемого носом воздуха. При появлении обструктивного синд-

рома исчезала зависимость температуры от сопротивления дыхательных путей.

Средняя температура выдыхаемого ртом воздуха в обеих группах больных статистически достоверно не отличалась от значений у здоровых, хотя тенденция к снижению имела по мере формирования обструкции. При этом у больных ХНБ были выявлены положительные корреляции $T^{\circ}_{\text{выд}}$ с дыхательным объемом ($r=0,60$; $p<0,01$), средними скоростями вдоха ($r=0,62$; $p<0,01$) и выдоха ($r=0,63$; $p<0,01$), максимальными скоростями потока вдыхаемого ($r=0,47$; $p<0,05$) и выдыхаемого ($r=0,48$; $p<0,05$) воздуха и обратная — с остаточным объемом легких ($r=-0,51$; $p<0,05$). Больным ХОБ для того чтобы нормально кондиционировать вдыхаемый воздух, необходимо было уменьшить максимальную скорость поступающего в дыхательные пути воздуха ($r=-0,50$; $p<0,05$). $T^{\circ}_{\text{выд}}$ у них в большей степени зависела от условий окружающей среды: температуры воздуха ($r=-0,97$; $p<0,001$) и его относительной влажности ($r=-0,73$; $p<0,01$). Это связано с тем, что анатомическое мертвое пространство уменьшается пропорционально увеличению обструкции дыхательных путей.

Во время респираторных нагрузок в обеих группах больных в сравнении со здоровыми имелось достоверное снижение $T^{\circ}_{\text{выд}}$ при выполнении дыхательных маневров носом (табл.2). При дыхании ртом эти различия нарастали с появлением обструкции. По мере увеличения времени пребывания воздуха в дыхательных путях (задержка дыхания) отмечено повышение $T^{\circ}_{\text{выд}}$ при обоих типах дыхания. Наименьшие значения получены при форсированном дыхании, что свя-

зано с ухудшением проходимости дыхательных путей и возрастающей в связи с этим неравномерностью вентиляции, приводившими к увеличению затрат на восстановление тепла и воды в слизистой оболочке.

Проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить у больных ХНБ обратно пропорциональную зависимость между температурой выдыхаемого носом воздуха и продолжительностью выдоха ($r=-0,51$; $p<0,05$), а также прямую — со средней ($r=0,45$; $p<0,05$) и максимальной скоростями потока на выдохе ($r=0,49$; $p<0,05$) при маневре ЖЕЛ. При форсированном дыхании сохранялась связь $T^{\circ}_{\text{выд}}$ с длительностью выдоха ($r=-0,47$; $p<0,05$), а при задержке дыхания — с максимальной скоростью выдоха ($r=0,56$; $p<0,01$). У больных ХОБ ΔT° имела обратную связь со средней скоростью потока ($r=-0,57$; $p<0,05$) на вдохе, максимальными скоростями инспираторного ($r=-0,56$; $p<0,05$) и экспираторного ($r=-0,51$; $p<0,05$) потоков при маневре ЖЕЛ. При форсированном дыхании наблюдалась зависимость его от глубины дыхания ($r=-0,66$; $p<0,01$), средних скоростей потока на вдохе ($r=-0,77$; $p<0,001$) и выдохе ($r=-0,66$; $p<0,01$), максимальных скоростей инспираторного ($r=-0,72$; $p<0,01$) и экспираторного ($r=-0,75$; $p<0,01$) потоков.

Нами не обнаружено различий в температуре выдыхаемого носом воздуха при описанных маневрах между группами больных. Различия были заметнее, когда больные переходили на дыхание ртом. Существенно, что при выдохе через рот после задержки дыхания у больных ХОБ не наблюдалось дополнительного увеличения $T^{\circ}_{\text{выд}}$, как у здоровых и больных

Таблица 1

Результаты пневмотермометрии при спокойном дыхании у больных хроническим бронхитом ($M \pm m$)

| Показатель | Тип дыхания | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | p_1 | p_2 | p_3 |
|-------------------------------|-------------|------------|---------------|-------------|-------|--------|-------|
| $T^{\circ}_{\text{вд}}$, °C | Нос | 25,79±0,42 | 23,64±0,82 | 23,23±0,52 | <0,05 | <0,001 | >0,05 |
| | Рот | 24,59±0,44 | 22,49±0,68** | 22,29±0,63 | <0,05 | <0,01 | >0,05 |
| $T^{\circ}_{\text{выд}}$, °C | Нос | 32,61±0,32 | 31,01±0,53 | 31,43±0,25 | <0,05 | <0,01 | >0,05 |
| | Рот | 32,69±0,19 | 32,46±0,15** | 32,26±0,17* | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ΔT° , °C | Нос | 6,82±0,38 | 7,38±0,48 | 8,20±0,39 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| | Рот | 8,10±0,45* | 10,15±0,73*** | 9,99±0,59* | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| МОД, л/мин | Нос | 6,04±0,67 | 7,33±0,71 | 8,71±1,09 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| | Рот | 7,70±0,61 | 9,76±1,08 | 9,68±0,82 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДО, л | Нос | 0,53±0,10 | 0,47±0,05 | 0,52±0,07 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| | Рот | 0,49±0,06 | 0,55±0,05 | 0,51±0,04 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ЧД в 1 мин | Нос | 14,64±1,47 | 17,35±0,83 | 18,38±1,12 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| | Рот | 17,73±1,44 | 18,13±0,72 | 19,13±0,83 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание. p_1 — различие между 1-й и 2-й группами; p_2 — различие между 1-й и 3-й группами; p_3 — различие между 2-й и 3-й группами. Звездочки — различия при дыхании носом и ртом: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

Температура выдыхаемого воздуха (°С) у больных хроническим бронхитом при выполнении дыхательных маневров

| Группа | Тип дыхания | Маневры | | | p ₂ |
|------------|-------------|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| | | ЖЕЛ | ФЖЕЛ | задержка дыхания | |
| 1-я группа | Нос | 34,30±0,22 | 33,85±0,28 (p ₁ <0,01) | 34,53±0,20 (p ₁ <0,01) | <0,001 |
| | Рот | 33,92±0,26 | 33,36±0,36 (p ₁ <0,05) | 34,41±0,28 (p ₁ <0,05) | <0,001 |
| 2-я группа | Нос | 33,14±0,38* | 32,99±0,32 | 33,45±0,35** (p ₁ <0,05) | >0,001 |
| | Рот | 33,49±0,18 | 33,08±0,22 | 33,97±0,19 (p ₁ <0,001) | <0,001 |
| 3-я группа | Нос | 33,14±0,17*** | 32,83±0,15** (p ₁ <0,01) | 33,81±0,13** (p ₁ <0,001) | <0,001 |
| | Рот | 33,31±0,19* | 32,62±0,18 (p ₁ <0,001) | 33,49±0,21* | <0,001 |

Примечание. p₁ — различие в сравнении с ЖЕЛ; p₂ — различие между ФЖЕЛ и задержкой дыхания. Звездочки — различия в сравнении с 1-й группой: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

ХНБ. Это свидетельствовало об истощении резервных возможностей дыхательной системы в поддержании теплообмена. По этой причине терялась связь между температурой тела и T°_{выд}, которая была выявлена у здоровых лиц (r=0,70; p<0,05). В обеих группах больных появлялась корреляционная зависимость температуры выдыхаемого носом воздуха от условий окружающей среды, свидетельствовавшая об ухудшении термоадаптационных свойств.

При проведении холодовой провокации все больные ХНБ адекватно выполняли навязываемую им вентиляционную нагрузку (90,9±2,3%), тогда как больные ХОБ не могли достичь заданного уровня вентиляции (70,9±4,3%) и достоверно отличались от группы здоровых (101,2±5,9%) и больных ХНБ.

Из табл.3 видно, что все испытуемые подвергались одинаковому температурному воздействию (T°_{вд}). Абсолютные значения температуры выдыхаемого в конце провокации воздуха (T°_к), градиента температур выдыхаемого в начале и конце провокации воздуха (ΔT°_{выд}) достоверно не отличались ни в одной из групп больных ХБ по сравнению со здоровыми. Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению градиента температур выдыхаемого воздуха (ΔT°₂₀) в начале гипервентиляции (с 10-й по 30-ю секунду) по мере нарастания обструктивных нарушений. В конце холодовой провокации отмечалась четкая тенденция к снижению T°_к по мере прогрессирования заболевания.

Учитывая, что уровень вентиляции в группе больных ХОБ во время ИГХВ был достоверно ниже, чем у здоровых, а в группе больных ХНБ имел тенденцию к снижению, мы сопоставили объем провентилированного воздуха (V) с градиентом температур выдыхаемого воздуха в начале и конце ИГХВ. У больных ХНБ индекс V/ΔT°_{выд}, отражающий резерв кондиционирования, составил 49,6±5,93 л/°С, у больных ХОБ — 40,0±5,39 л/°С (у здоровых 66,8±6,30 л/°С, p<0,05).

Во время холодовой провокации у больных ХБ отмечено удлинение обеих фаз дыхательного цикла по сравнению со здоровыми людьми. С одной стороны, увеличение инспираторной фазы служило защитным механизмом в ответ на холодовой раздражитель с це-

Таблица 3

Параметры респираторного теплообмена и вентиляции легких при ИГХВ

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|----------------------------|-------------|---------------|------------------------|
| T° _{вд} , °С | -18,47±0,35 | -19,10±0,28 | -18,15±0,42 |
| T° _{выд} , °С | 29,28±0,55 | 28,75±0,45 | 29,22±0,32 |
| ΔT°, °С | 47,79±0,74 | 47,85±0,59 | 47,17±0,53 |
| ΔT° _{выд} , °С | 3,96±0,36 | 3,77±0,43 | 4,66±0,29 |
| ΔT° ₂₀ , °С | 2,57±0,27 | 2,27±0,23 | 1,86±0,16 |
| T° _{кон.} , °С | 28,16±0,65 | 27,58±0,61 | 27,02±0,31 |
| ЧД в 1 мин | 44,87±2,13 | 38,26±1,38* | 35,32±1,77** |
| МВ, л/мин | 81,38±7,00 | 60,33±2,61*** | 52,68±4,25*** |
| ДО, л | 1,85±0,15 | 1,64±0,06 | 1,52±0,11 |
| ДО/T° _{выд} , л/с | 3,27±0,26 | 2,31±0,10*** | 1,90±0,16*** p<0,05 |
| МС _{выд} , л/с | 4,52±0,40 | 3,22±0,14*** | 2,70±0,24*** |
| T° _о , с | 1,39±0,07 | 1,68±0,06** | 1,82±0,08*** |
| T° _{вд} , с | 0,80±0,04 | 0,93±0,03* | 0,94±0,04* |
| T° _{выд} , с | 0,57±0,03 | 0,73±0,03** | 0,85±0,04*** |

Примечание. Звездочками отмечены различия в сравнении с 1-й группой: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001). МС_{выд} — максимальная скорость выдоха, T°_о — длительность дыхательного цикла, T°_{вд} — длительность вдоха, T°_{выд} — длительность выдоха. МВ — минутная вентиляция.

люю предотвратить глубокую пенетрацию некондиционированного воздуха. У больных 2-й группы выявлена прямая зависимость $T^{\circ}_к$ от относительной продолжительности вдоха ($r=0,61$; $p<0,01$), что подтверждает высказанное предположение. С другой стороны, более интенсивный теплообмен на границе стенка-воздух способствовал еще большему охлаждению и высушиванию слизистой дыхательных путей при вдохе, что увеличивало тепловые потребности системы при выдохе. Компенсаторное удлинение выдоха, в свою очередь, снижало температуру выдыхаемого воздуха, о чем свидетельствовала корреляция $T^{\circ}_к$ с длительностью выдоха ($r=-0,57$; $p<0,01$).

Важно, что возникающие в ходе провокации нарушения респираторного теплообмена и проходимости дыхательных путей у больных ХНБ зависели от того, какой уровень вентиляции и скоростные параметры были у них в начале исследования. У больных 2-й группы ΔT°_{20} оказался линейно связан с минутной вентиляцией ($r=0,47$; $p<0,05$), максимальной ($r=0,40$; $p<0,05$) и средней скоростями ($r=0,53$; $p<0,05$) экспираторного потока. У больных 3-й группы данные корреляционные связи терялись.

На рис.1 представлена динамика изменений температуры выдыхаемого воздуха в течение ИГХВ. У больных ХНБ в отличие от здоровых основное снижение $T^{\circ}_{выд}$ происходило в первые 50 с провокации, что было связано с кратковременной локальной ишемией дыхательных путей. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение температуры с каждым последующим циклом дыхания, достигавшее минимума в конце провокации. В этот момент скорость перфузии крови в бронхиальных сосудах переставала успевать за нарастающими температурными требованиями. У больных ХОБ отмечалось более равномерное снижение $T^{\circ}_{выд}$ без температурного плато и резкого снижения в начале и конце гипервентиляции.

Полученные данные использованы для разработки способа диагностики нарушений респираторного теплообмена по динамике температуры выдыхаемого воздуха во время ИГХВ. С этой целью построена номограмма (рис.2), по которой расстройства респираторного теплообмена диагностируют, если факти-

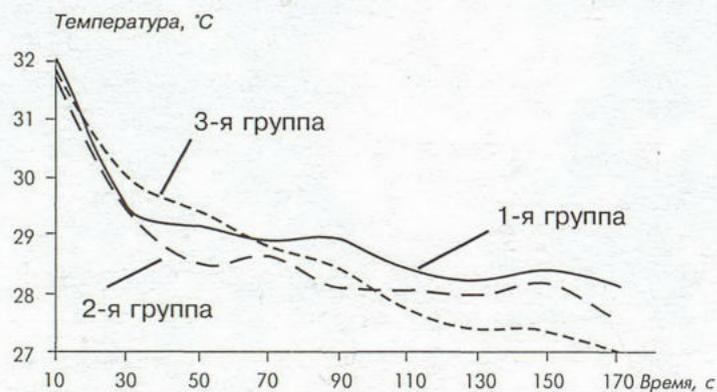


Рис.1. Динамика температуры выдыхаемого воздуха у здоровых и больных хроническим бронхитом на протяжении ИГХВ.

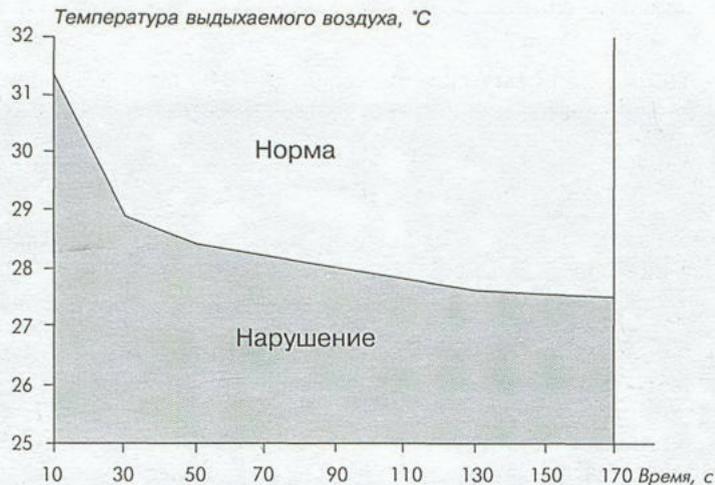


Рис.2. Номограмма для диагностики расстройств респираторного теплообмена у больных хроническим бронхитом при проведении пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом.

ческое значение $T^{\circ}_{выд}$ на протяжении ИГХВ оказывается ниже линии, соответствующей нижней границе доверительного интервала для средних значений температуры у здоровых людей. Применение разработанного способа обеспечивает диагностику скрытых нарушений кондиционирующей функции дыхательных путей.

Выводы

1. У больных ХБ происходит прогрессирующее снижение кондиционирующей способности дыхательных путей, которое проявляется уменьшением температуры выдыхаемого воздуха.
2. Дыхание через нос у больных ХБ теряет термоадаптационные свойства. При дыхании ртом снижение температуры выдыхаемого воздуха происходит по мере формирования обструкции и зависит от условий окружающей среды и скорости выдоха.
3. Эффективными способами диагностики скрытых нарушений респираторного теплообмена являются проведение дыхательных маневров и оценка динамики температуры выдыхаемого воздуха при изокапнической холодной гипервентиляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков С.Ф. Роль гемодинамики в патогенезе недостаточности кондиционирующей функции дыхательного аппарата. Укр. кардиол. журн. 1998; 2: 58–60.
2. Агарков С.Ф. Недостаточность кондиционирующей функции дыхательного аппарата при некоторых заболеваниях системы дыхания и кровообращения. Тер. арх. 1999; 3: 48–51.
3. Агарков Ф.Т. Кондиционирующая функция дыхательного аппарата при различных условиях и состояниях организма. Физиология человека 1986; 12 (6): 907–913.
4. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. Благовещенск; 1990. 124–130.
5. Приходько А.Т., Ульянычев Н.В., Перельман Ю.М. и др. Автоматизированный комплекс для исследования теплообмена в дыхательных путях человека. В кн.: Информатизация в

- деятельности медицинских служб: Респ. сб. науч. тр. М.; 1992; ч.2: 187–194.
6. Assoufi B.K., Dally M.B., Newman-Taylor A.J., Denison D.M. Cold air test: a simplified method for airway reactivity. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 349–357.
7. Caire N., Cartier A., Ghezzi H., Malo J.L. Influence of the duration of inhalation of cold dry air on the resulting bron-

choconstriction in asthmatic subjects. Eur. Respir. J. 1989; 2: 741–745.

8. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjer P.H. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1983; 19: 495–514.

Поступила 19.04.2000

© ШКОЛЬНИК М.А., БУТОРОВ И.В., 2002

УДК [616/233-002/28-06:616.12-005]-07:616-008.93-074

М.А.Школьник, И.В.Буторов

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ, И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Муниципальная клиническая больница №5, Кишинев, Республика Молдова

THE OXIDIZING METABOLISM, THE ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM AND THEIR DYNAMICS UNDER A TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS COMPLICATED BY THE CHRONIC COR PULMONALE

M.A.Shkolnik, I.V.Butorov

Summary

Nowadays there is no a unique approach for evaluation of a role of lipid peroxidation (LP) and its regulation in chronic obstructive bronchitis (COB) complicated by the chronic cor pulmonale (CCP).

The aim of our trial was to investigate the LP, the antioxidant defence system (AODS) and the proteases — antiproteases system in patients with COB complicated by the CCP and also to determine opportunities for a pharmacological correction of their disorders.

Forty-eight patients aged 28 to 52 years (the average age was 43 ± 1.7 years) suffering from COB complicated by the CCP were examined. Among them 36 persons received the antioxidant drug cytochrome C and 12 ones formed the comparative group. The controls were 14 healthy persons with the average age of 44 ± 1.0 years. We studied initial parameters of LP–AODS in erythrocytes and blood plasma, hemodynamic parameters and their changes under the treatment.

The patients with COB complicated by the CCP were found to increase LP products level and lysosomal and proteolytic enzymes activity. The activity of antioxidant enzymes and proteases' inhibitors were noted to reduce simultaneously. The vigour of these shifts depended on a respiratory failure severity and respiratory system's structural disorders. A combination of cytochrome C and enalapril in patients with COB complicated by the CCP decreased pulmonary hypertension, improved the central and peripheral haemodynamics, blood gas content and acid-and-alkaline blood condition more effective than a traditional therapy. Such the dynamics facilitates shortening the inpatient period and improves the course of the disease.

Резюме

До настоящего времени отсутствует единая концепция в оценке значимости реакция перекисного окисления липидов (ПОЛ) и систем их регуляции при хроническом обструктивном бронхите (ХОБ), осложненном хроническим легочным сердцем (ХЛС).

Цель нашего исследования — изучить показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты (АОС), систему протеаз — ингибиторы протеаз у больных ХОБ, осложненным ХЛС, и определить возможность фармакологической регуляции этих нарушений.

Обследовано 48 пациентов в возрасте от 28 до 52 лет (в среднем $43 \pm 1,7$ года) с ХОБ, осложненным ХЛС, из них 36 человек получали антиоксидант цитохром С, 12 человек составили группу сравнения. Группу контроля составили 14 практически здоровых лиц, средний возраст 44 ± 1 года. Изучали исходные показатели ПОЛ–АОС в эритроцитах и плазме крови и показатели гемодинамики, а также их динамику на фоне лечения.

Установлено, что у больных ХОБ, осложненным ХЛС, повышены содержание продуктов ПОЛ, активность лизосомальных и протеолитических ферментов. Параллельно отмечалось снижение активности антиоксидантных ферментов и ингибиторов протеаз. Выраженность этих изменений зависела от степени дыхательной недостаточности и структурных изменений бронхолегочной системы. Использование цитохрома С в сочетании с эналаприлом в комплексном лечении больных ХОБ, осложненным ХЛС, позволяет достичь большего, чем при традиционном лечении, снижения легочной гипертензии, улучшить показатели центральной и периферической гемодинамики, газового и кислотно-щелочного состояния крови, что способствует сокращению сроков стационарного лечения и улучшает течение заболевания.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), распространенность которых составляет от 5 до 10% популяции. Значительная распространенность и прогрессирующий рост заболеваемости ХОБЛ, обычно завершающихся развитием легочно-сердечной недостаточности, делают эту проблему одной из наиболее актуальных в клинике внутренних болезней [3,7]. Об этом свидетельствует тот факт, что в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия значительный удельный вес занимает сердечная недостаточность, связанная с развитием хронического легочного сердца (ХЛС). Самой частой причиной развития ХЛС является широко распространенное заболевание бронхолегочной системы — хронический обструктивный бронхит (ХОБ), который в силу большой распространенности имеет не только медицинское, но и социальное значение [8,9]. По данным литературы, в сыроворотке крови больных ХОБЛ выявляется отчетливо выраженная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременным истощением системы антиоксидантной защиты [1,2,5,6]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует единая концепция в оценке значимости реакций ПОЛ и систем их регуляции в эволюции патологических процессов при ХОБ, осложненным ХЛС, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза, поиска новых методов диагностики и совершенствования методов лечения больных ХОБЛ.

Цель исследования — изучение изменений показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты и системы протеаз — ингибиторы протеаз у больных ХОБ, осложненным ХЛС, и определение возможностей их фармакологической коррекции.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 48 пациентов в возрасте от 28 до 52 лет (средний возраст $43 \pm 1,7$ года), страдавших ХОБ, осложненным ХЛС, длительность заболевания была в среднем 12 ± 2 года, давность возникновения одышки — $8 \pm 1,5$ года.

Уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) в эритроцитах и плазме определяли по методу *В.Б.Гаврилова и соавт.* (1988), малонового диальдегида (МДА) — *Н.Окхави* в модификации *Э.Н.Корабейникова и соавт.* (1988). Изучение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах проводилось по методу

Е.В.Макаренко и соавт. (1988), каталазы — по методу *М.А.Королюк* (1988), активность бета-глюкуронидазы — по методу *V.Gudumac* (1996). Протеолитические ферменты (эластаза, трипсин) и ингибиторы протеаз (α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин) исследовали по методу *И.Ю.Карягина и соавт.* (1990).

Регистрация параметров гемодинамики проводилась методом эхокардиографии на аппарате "АЛОКА 55-118" (Япония) и реографическим методом по Кубичеку в модификации *Ю.Т.Лушкаря и соавт.* на многоканальном регистраторе "Bioset-6000" (Германия).

Исследования проводили в 2 этапа: на 1-м определяли исходные показатели ПОЛ-АОС, которые сопоставляли с показателями 14 практически здоровых лиц, на 2-м — прослежена динамика изменений ПОЛ-АОС в процессе курсового применения у 36 пациентов (основная группа) антиоксиданта цитохрома С. Цитохром С (Санкт-Петербургский завод фармацевтических препаратов "Самсон" АО) вводился внутримышечно в дозе 20 мг/сут. В группу сравнения вошло 12 пациентов, не получавших цитохрома С, но также проходившие лечение в условиях этой же лечебной базы, в этот же период и соответствующие основной группе по диагнозу, возрасту, длительности заболевания, степени активности воспалительного процесса и выраженности кардиореспираторных расстройств ($p > 0,1$).

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями активности воспалительного процесса [4] из 42 обследованных больных у 32 (66,6%) диагностирована минимальная, у 12 (25,0%) — умеренная и у 4 (8,4%) — выраженная степень активности.

Нарушения вентиляционной функции легких определялись у всех больных: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в среднем равнялась $2,73 \pm 0,1$ л ($53,6 \pm 2,0\%$ от нормальных величин), общая емкость легких (ОЕЛ) — $6,24 \pm 0,9$ л ($104 \pm 5,2\%$), общий объем легких (ООЛ) — $2,86 \pm 0,9$ л ($141,8 \pm 8,3\%$), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — $1,22 \pm 0,3$ л/с ($34,6 \pm 2,1\%$), ОФВ₁/ЖЕЛ — $35,2 \pm 1,1\%$, максимальная объемная скорость (МОС₂₅₋₇₅) — $0,9 \pm 0,13$ л/с ($19,7 \pm 1,4\%$). У всех обследованных больных выявлена разной степени выраженности гипоксемия, величина p_aO_2 в среднем была равна $60,1 \pm 0,4$ мм рт.ст, а p_aCO_2 — $43,3 \pm 0,8$ мм рт.ст.

В процессе исследования установлено, что у больных ХОБ, осложненным ХЛС, содержание ранних и поздних ГПЛ_{эп} составило $15,97 \pm 0,9$ и $4,23 \pm 0,1$ усл. ед., МДА_{эп} — $0,501 \pm 0,03$ нмоль/л·гНб, в то время как у здоровых эти показатели были $13,18 \pm 0,2$ усл. ед. ($p < 0,001$), $1,98 \pm 0,1$ усл. ед. ($p < 0,001$) и $0,228 \pm 0,04$ нмоль/л·г ($p < 0,001$) соответственно. Активность лизосомальных ферментов, в частности бета-глюкуронидазы и кислой фосфатазы, достигала значений $14,22 \pm 0,42$ и $174,0 \pm 4,84$ нмоль/с·л против $7,26 \pm 0,15$ и $88,28 \pm 5,23$ нмоль/с·л ($p < 0,001$) у здоровых. Активность протеолитических ферментов (эластазы и трипсин) составила $22,41 \pm 0,8$ ммоль/с·л и $365,3 \pm 12,22$ нмоль/с·л, превысив уровень анализируемых показателей группы здоровых в 1,4 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,001$).

Параллельно выявленным изменениям отмечалось снижение активности антиоксидантных ферментов: уровень СОД составил $37,19 \pm 1,87$ мг/л против $88,58 \pm 1,93$ мг/л ($p < 0,001$), активность каталазы — $8,07 \pm 0,61$ ммоль/с·гНб, в то время как у здоровых лиц этот показатель составил $17,32 \pm 0,98$ нмоль/с·гНб, $p < 0,001$. Активность ингибиторов протеаз: α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина была в 1,3 и 1,7 раза ниже, чем у здоровых, достигая значений $4,81 \pm 0,14$ и $5,46 \pm 0,11$ нмоль/с·л ($p < 0,001$).

Анализ изменений в системе ПОЛ-АОС в зависимости от степени дыхательной недостаточности показал, что уровень поздних ГПЛ_{эп}, МДА_{эп} и активность бета-глюкуронидазы при выраженной степени дыхательной недостаточности превысили показатели здоровых лиц в 2,3, 2,2 и 1,9 раза, а при значительной — в 2, 1,9 и 1,7 раза соответственно. Активность эластазы и трипсина при выраженной степени дыхательной недостаточности превышала показатели здоровых лиц в 1,4 и 1,6; при значительной — в 1,3 и 1,5 раза соответственно, при этом наблюдалось снижение СОД в 2,2 раза при выраженной и в 1,9 раза при значительной, каталазы в 1,7 и 1,6 раза соответственно, активность ингибиторов протеолиза: α_1 -антитрипсина была снижена в 1,6 раза при выраженной и в 1,5 раза при значительной степени дыхательной недостаточности, α_2 -макроглобулина — в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

Изучение состояния системы ПОЛ-АОС в зависимости от активности воспалительного процесса в бронхах показало, что у больных с выраженной активностью наблюдалось увеличение содержания поздних ГПЛ_{эп} в 2,5 и МДА в 2 раза по сравнению с минимальной активностью и в 1,6 и 1,5 раза — с умеренной степенью активности. Активность бета-глюкуронидазы и кислой фосфатазы у больных ХОБ с выраженным воспалительным процессом были в 1,8 и 1,6 раза выше, чем при минимальной, и в 1,4 и 1,3 раза соответственно при умеренной степени. Показатели АОС у обследованных больных находились в обратной зависимости от степени выраженности активности воспалительного процесса в бронхах. Так, при выраженном воспалении уровень СОД был

в 2,3 раза ниже, чем у больных с минимальной, и в 1,4 раза — с умеренной степенью, активность каталазы была соответственно в 2,2 и 1,4 раза ниже. Активность α_1 -антитрипсина у больных с выраженной и умеренной степенью активности воспалительного процесса была ниже в 1,3, 1,2 раза соответственно по сравнению с минимальной степенью активности.

Исследование системы ПОЛ-АОС и протеаз — ингибиторы протеаз в зависимости от клинического варианта ХОБ выявило более выраженную интенсификацию ПОЛ у больных с бронхитическим типом ХОБ (содержание поздних ГПЛ_{эп}, МДА_{эп} превысило уровень здоровых лиц в 2,3 и 2,2 раза соответственно) по сравнению с эмфизематозным типом, при котором определялся более глубокий дефицит ингибиторов протеолиза (активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в 1,5 и 1,6 раза ниже, чем у здоровых лиц).

У больных ХОБ, осложненным застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) IV функционального класса (ФК), уровень поздних ГПЛ_{эп} и МДА_{эп} превысил значения здоровых лиц в 2,9 и 2,2 раза, при ЗСН III ФК в 1,8 и 1,6 раза соответственно, активность бета-глюкуронидазы и эластазы при ЗСН IV ФК превышала уровень нормы в 1,9 и 1,7 раза, при ЗСН III ФК — в 1,6 и 1,4 раза соответственно.

Терапевтический эффект цитохрома С и его влияние на функцию внешнего дыхания (ФВД), газовый состав крови и ПОЛ-АОС изучено у 36 больных ХОБ, осложненным ХЛС. На фоне комплексного лечения с включением цитохрома С у обследованных больных одышка уменьшалась с $5 \pm 0,3$ дня, ортопноэ и застойные явления в легких с $9,0 \pm 0,5$ дня, в то время как в группе контроля — с $9 \pm 0,5$ и 15 ± 1 дня лечения соответственно ($p < 0,001$). Исчезновение периферических отеков констатировано у 79,4% боль-

Таблица

Показатели ФВД под влиянием лечения (в % от должных величин)

| Показатель | Основная группа (n=36) | | Контрольная группа (n=12) | |
|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| ЖЕЛ | $52,2 \pm 3,22$ | $57,88 \pm 3,3^*$ | $53,18 \pm 3,46$ | $55,4 \pm 3,58$ |
| ОФВ ₁ | $30,66 \pm 2,89$ | $39,32 \pm 3,28^{**}$ | $31,45 \pm 2,77$ | $35,03 \pm 2,91$ |
| ОФВ ₁ /ЖЕЛ | $34,7 \pm 2,77$ | $42,78 \pm 2,3^{***}$ | $35,6 \pm 2,93$ | $36,67 \pm 2,54$ |
| МОС _{25%} | $15,06 \pm 2,22$ | $19,90 \pm 2,43^*$ | $16,72 \pm 1,49$ | $17,90 \pm 1,52$ |
| МОС _{50%} | $16,94 \pm 1,96$ | $25,86 \pm 2,87^{***}$ | $15,73 \pm 1,83$ | $18,55 \pm 1,87$ |
| МОС _{75%} | $24,58 \pm 2,84$ | $36,69 \pm 2,76^{***}$ | $26,02 \pm 3,41$ | $31,38 \pm 3,06$ |
| ПОС | $41,58 \pm 4,21$ | $67,18 \pm 4,18^{***}$ | $42,31 \pm 3,82$ | $47,18 \pm 3,18$ |

Примечание. Различия достоверны: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ных основной группы на 10 ± 1 день лечения, в группе контроля к этому периоду только в 25% случаев.

Динамика показателей ФВД у больных основной и контрольной групп под влиянием лечения представлена в таблице.

Видно, что в группе больных, получавших в комплексном лечении антиоксидант цитохром С, отмечалось достоверное улучшение показателей $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{50\%}$, $МОС_{75\%}$, $ПОС$, что свидетельствует об уменьшении обструктивных изменений и улучшении бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего и мелкого калибров. В группе контроля также отмечалось улучшение этих же показателей, однако существенного прироста показателей бронхиальной проходимости по сравнению с основной группой не выявлено.

Включение в комплексную терапию цитохрома С благоприятным образом сказалось на газовом и кислотно-щелочном состоянии крови: pO_2 выросло с $61,2 \pm 0,87$ до $68,9 \pm 0,93$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), pCO_2 уменьшилось с $43,3 \pm 0,90$ до $34,8 \pm 0,92$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), полностью компенсировался дефицит буферных оснований (ВЕ сместился от $1,67 \pm 0,01$ до $0,62 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$), при этом наблюдалось снижение интенсивности процессов гликолиза — увеличение анодных фракций ЛДГ при достоверном снижении ЛДГЗ и ЛДГ4 (от $17,8 \pm 0,9$ до $12,2 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$ и от $2,9 \pm 0,210$ до $2,0 \pm 0,48\%$; $p < 0,01$), чего не наблюдалось у пациентов группы контроля ($p > 0,1$).

Проводимая терапия у больных основной группы сопровождалась нормализацией процессов ПОЛ: уровень поздних ГПЛ_{эп} и МДА_{эп} снизился с $4,21 \pm 0,1$ до $1,99 \pm 0,1$ усл. ед. и с $0,503 \pm 0,03$ до $0,231 \pm 0,02$ нмоль/л·гНв, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с исходными данными (рис.1). Активность лизосомальных ферментов, в частности бета-



Рис.1. Динамика показателей ПОЛ-АОС в группе больных, получавших цитохром С.

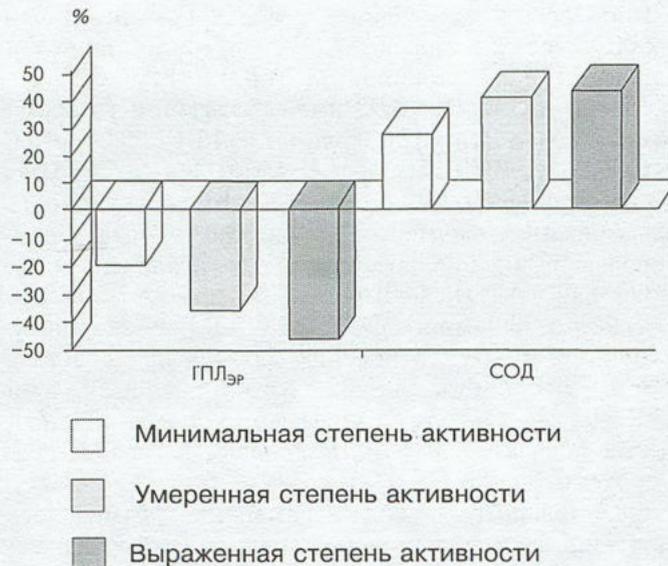


Рис.2. Изменение показателей ПОЛ-АОС в зависимости от выраженности активности воспалительного процесса.

глюкуронидазы, уменьшилась на 49,3% ($p < 0,001$), кислой фосфатазы — на 48,9% ($p < 0,001$), снижение активности эластазы и трипсина по сравнению с исходными данными — на 28,7 и 36,8% ($p < 0,001$).

У больных с минимальной степенью активности воспалительного процесса уровень поздних ГПЛ_{эп} при комплексном лечении снизился на 18,2% ($p < 0,001$), с умеренной — на 36,5% ($p < 0,001$), а у больных с выраженным воспалением — на 44,1% ($p < 0,001$); содержание МДА_{эп} уменьшилось на 21,3, 41,5 и 45,4% ($p < 0,001$) соответственно (рис.2). Состояние антиоксидантной системы, в частности уровень СОД, увеличился у больных с умеренной и выраженной активностью воспалительного процесса на 42,0 и на 46,6% ($p < 0,001$), тогда как при минимальной — на 29,5% ($p < 0,001$); активность каталазы — соответственно на 28,5, 42,8 и 13,6% ($p < 0,001$). В группе контроля изменения этих показателей были незначительными и статистически недостоверными.

Наряду с положительным клиническим эффектом у больных, получавших энап в сочетании с цитохромом С, к концу 3-й недели лечения ЧСС уменьшилась на $13,0 \pm 1,8$ в 1 мин ($p < 0,001$) от исходных данных, что обусловлено улучшением гемодинамики за счет снижения общего периферического (ОПСС) и регионарного сосудистого сопротивления (РСС) в среднем на $857,5 \pm 74,4$ дин/с·см⁵ ($p < 0,001$) и на $14,2 \pm 3,0$ усл. ед. соответственно, ($p < 0,001$), общее и удельное легочное сопротивление уменьшились в среднем на $248,7 \pm 43,2$ дин/с·см⁵ ($p < 0,01$) и на $5,1 \pm 0,3$ усл. ед. соответственно ($p < 0,01$), что способствовало уменьшению сопротивления легочному кровотоку и приводило к снижению систолического давления в легочной артерии (СДЛА) на $15,0 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В группе контроля ЧСС уменьшилась только на $5,9 \pm 1,7$ в 1 мин ($p < 0,05$), при

этом ОПСС снизилось на $197,3 \pm 52,9$ дин/с·см⁵ ($p > 0,05$), а РСС — на $1,4 \pm 0,8$ усл. ед. ($p > 0,05$). Общее и удельное легочное сопротивление снизилось на $102,4 \pm 34,8$ дин/с·см⁵ и на $1,2 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно, различия показателей были статистически недостоверными ($p > 0,05$), а СДЛА снизилось всего лишь на $4,5 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

Курсовое лечение энапом в сочетании с цитохромом С сопровождалось увеличением ударного индекса на $21,4 \pm 1,3$ мл/м² ($p < 0,001$), вследствие чего сердечный индекс имел четкую тенденцию к увеличению, в группе контроля изменения этих показателей были статистически недостоверными ($p > 0,1$).

Согласно полученным данным, можем предположить, что ПОЛ, протеолитическая активность и снижение антиоксидантной защиты являются одним из существенных патогенетических факторов, определяющих развитие патологических нарушений в органах дыхательной системы при ХОБ, обуславливая тяжесть и прогноз патологического процесса. Эти нарушения в большой мере определяются типом ХОБ, степенью активности воспалительного процесса и ФК ЗСН. Возможно, что все вышеперечисленные факторы образуют порочные круги как на уровне целого организма, так и на уровне органов и их функциональных структур.

Выводы

1. У больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным ХЛС, выявляется интенсификация процессов ПОЛ и активности протеолитических ферментов со снижением активности ингибиторов, выраженность которых зависит от активности воспалительного процесса, степени дыхательной недостаточности и структурных изменений бронхолегочной системы.
2. Включение в комплексную терапию больных ХОБ, осложненным ХЛС, антиоксиданта цитохрома С значительно улучшает общее состояние больных, способствует нормализации исходно избыточного

свободнорадикального окисления липидов и сниженной антиоксидантной активности сыворотки крови и положительным образом сказывается на газовом составе и кислотно-щелочном состоянии крови.

3. Использование ингибитора АПФ энапа в сочетании с цитохромом С в комплексном лечении больных ХОБ, осложненным ХЛС, позволяет достичь большего, чем при традиционном лечении, снижения легочной гипертензии, улучшения показателей центральной и периферической гемодинамики, что благоприятным образом сказывается на течении заболевания и способствует сокращению сроков пребывания больных в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамовская А.К., Черноус В.И., Гуревич Г.Л., Камышников В.С.* Особенности нарушений липоперекисного гомеостаза и иммунологических показателей у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, работающих на химическом производстве. Мед. труда и пром. экол. 1993; 2: 9–12.
2. *Бернаржевская С.В.* Система перекисного окисления липидов, антиокислительной активности, протеазы ингибиторы протеаз в мокроте больных неспецифическими заболеваниями легких, коррекция нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 1992.
3. *Буторов И.В., Матковский С.К.* Хроническое легочное сердце (патофизиология, лечение, профилактика). Кишинев: Штиинца; 1988.
4. *Григорьев С.П.* Состояние системы "перекисное окисление липидов — антирадикальная активность" у больных хроническим бронхитом и хронической легочной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
5. *Жмуров В.А., Лапик С.В., Попова Т.Б.* Состояние окислительного метаболизма и антиоксидантной защитной системы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1995; 4: 60.
6. *Логвиненко И.И.* Хронические неспецифические заболевания легких — биологический индикатор экологического благополучия Крайнего севера. Там же 1997; 2: 52.
7. *Москалев М.Н.* О тактике использования дитэка у больных хроническим обструктивным бронхитом. Клини. мед. 1996; 5: 52–53.
8. *Новиков Ю.К.* Эффективность антибиотиков макролидов в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей. Пульмонология 1995; 4: 84.

Поступила 12.02.99

*Е.И.Соколов, Ю.И.Демидов, К.А.Зыков, М.В.Чачиашвили,
О.И.Горбачева, В.И.Шевелев*

ГАЗООБМЕН И ОБЩИЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ

Лаборатория пульмонологии, кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии
Московского государственного медико-стоматологического университета,
Спасо-Перовский госпиталь Мира и Милосердия, Москва

GAS EXCHANGE AND BASAL METABOLISM IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC PATIENTS WITH KETOACIDOSIS

*E.I.Sokolov, Yu.I.Demidov, K.A.Zykov, M.V.Chachiashvili,
O.I.Gorbacheva, V.I.Shevelev*

Summary

Gas exchange and basal metabolism were investigated in young insulin-dependent diabetic patients with ketoacidosis. Fourteen patients were enrolled in this study. The energy expenditure and fat and keton utilisation increased, the respiratory exchange ratio VCO_2/VO_2 reduced in these patients. The hypoxemia was not revealed. The lung hyperinflation and a reduction of single breath carbon monoxide diffusing capacity transfer factor were also registered. A pathogenic role of these disturbances is discussed in the article.

Резюме

У 14 молодых пациентов с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным декомпенсированным кетоацидозом, изучались состояние систем газотранспорта, основного обмена и утилизации метаболитических субстратов. Выявлены повышение расходования энергии со снижением отношения респираторного обмена, отсутствие гипоксемии, резкое возрастание утилизации жиров и кетонов. Анализ механики внешнего дыхания и диффузионной способности позволил зафиксировать гиперинфляцию легких и снижение фактора переноса в режиме однократной задержки дыхания. В работе обсуждается патогенетическая роль выявленных нарушений респираторной системы.

Диабетический кетоацидоз — грозное осложнение сахарного диабета 1-го типа, являющееся следствием абсолютной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Именно кетоацидотическая кома, несмотря на оптимизацию схем инсулиновой терапии, является в настоящее время одной из основных причин смертности больных диабетом в возрасте до 20 лет [3,7].

В большинстве исследований, посвященных диабетическому кетоацидозу, основное внимание уделяется нарушениям углеводного, жирового, белкового, водно-электролитного обмена, а также расстройствам кислотно-основного состояния [2,3,5]. Вместе с тем крайне мало работ посвящено изучению газообменного статуса при данном осложнении сахарного диабета. В этих исследованиях тканевая гипоксия при декомпенсации диабета объясняется ухудшением диссоциации оксигемоглобина в результате повышения фракции гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижения в эритроцитах концентрации 2,3-дифосфоглицерата [2,4]. В последние годы все

более очевидным становится факт существенной роли расстройств трансмембранного обмена жидкости в легких [1,6] и нарушений вентилиционно-перфузионных отношений [1] в развитии дыхательной недостаточности при гипергликемической коме. Это приобретает особую значимость в условиях возникновения респираторного дистресс-синдрома, наблюдаемого в ряде случаев при тяжелой декомпенсации сахарного диабета [2]. Необходимо отметить, что ряд исследователей связывают данные изменения с проведением неконтролируемой регидратационной терапии [1,6]. В сложившейся ситуации необходимы дальнейшие исследования проблемы реакции системы газотранспорта в комплексе с изменениями общего метаболизма у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом.

Целью исследования явилось изучение системы газотранспорта, утилизации метаболитических субстратов и основного обмена при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа (ВВСД1) с наличием декомпенсированного кетоацидоза (ДКА).

Исходя из этого осуществлялся анализ кислородного статуса артериализированной капиллярной крови при ДКА с позиции концепции "The Deep Picture" [8], уточнялась специфика влияния кетогенеза на уровень расходования энергии и соотношение потребляемых питательных веществ; проводилась оценка вентиляционного ответа респираторной системы на развитие декомпенсированного метаболического ацидоза при ВВСД1; исследовалось состояние структуры статических объемов и диффузионной способности легких в ближайшие сроки после ликвидации острых проявлений кетогенеза.

Материалы и методы

В основную группу были включены 14 некурящих пациентов (средний возраст 19 лет; 11 юношей и 3 девушки) с ВВСД1, осложненным ДКА (рН крови $7,12 \pm 0,11$, гликемия $23,4 \pm 2,1$ ммоль/л), без предшествующего анамнеза хронических легочных заболеваний, признаков острой респираторной инфекции, анемии. Контрольную группу составили 10 лиц, отобранных по критериям здоровья Н.Н.Канаева (1975) и соответствовавших изучаемому контингенту больных по полу, возрасту, антропометрическим данным.

Всем пациентам проводились следующие исследования: 1) анализ газового состава артериализированной капиллярной крови и уровня молочной кислоты (ABL-555, "Radiometr", Дания); 2) определение кислородного потребления, выделения двуокси углерода и сопряженных с ними метаболических параметров, а также вентиляции легких и капнографии ("Oxycon Alpha", "Erich Jaeger", Германия); 3) компьютерная спирометрия ("SuperSpiro", "MicroMedical", Великобритания), изучение структуры общей емкости легких (гелиево-диффузионный метод), диффузионной способности по величине фактора переноса окиси углерода в режиме однократной задержки дыхания (TLsb) и устойчивого состояния (TLss) на аппарате "Transfer-screen-II" ("Erich Jaeger", Германия).

Концепция "The Deep Picture" базируется на документальной физиологии [8], при этом параметры кислородного статуса подразделяются на 3 группы, отражая последовательные звенья переноса O_2 из альвеол легких к периферическим тканевым структурам: а) поступление; б) транспорт; в) высвобождение O_2 . Ключевым показателем, используемым для суждения об адекватности поступления O_2 из легких, является pO_2 (а) — парциальное напряжение O_2 в артериальной крови. Транспорт O_2 характеризуется величиной артериальной концентрации общего кислорода (ctO_2) — сумма O_2 , связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме. Высвобождение O_2 определяется степенью его сродства к гемоглобину, при этом аффинитет системы гемоглобин — кислород выражается через кривую диссоциации оксигемоглобина, положение которой определяется значением напряжения O_2 при 50% десатурации артериальной крови ($p50$).

Важным дополнительным ассоциированным показателем оценки газового состава крови является значение напряжения экстракции артериального кислорода (рх). Последний представляет собой меру экстрактивности O_2 артериальной крови, характеризующая комплексное влияние изменений pO_2 , ctO_2 и $p50$ на возможность рекрутирования O_2 к тканям. Данный параметр — это величина парциального давления кислорода после экстракции 2,3 ммоль O_2 из 1 л артериальной крови при постоянном рН и pCO_2 , определяющий таким образом конечно-капиллярное pO_2 и адекватность доставки O_2 к клеткам [8].

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении кислородного статуса у лиц с ВВСД1, осложненным ДКА, не зафиксировано расстройств поступления O_2 из легочной системы в кровотоки (табл.1). В основной группе pO_2 не имеет статистически значимых различий с аналогичной величиной параметра контрольной группы и находится в пределах референтного уровня [8]. Приемлемым оказался и транспорт O_2 от системы внешнего дыхания к периферическим тканям (ctO_2). Вместе с тем высвобождение O_2 ($p50$) в условиях выраженного кетоацидоза было существенно повышено. Это обусловлено снижением аффинитета гемоглобина к O_2 на фоне декомпенсированного метаболического ацидоза (сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо).

У пациентов с ВВСД1, осложненным ДКА, потенциальная способность артериальной крови к доставке O_2 на периферию избыточна (см.табл.1), о чем свидетельствует достоверный рост параметра рх, составивший $52,3 \pm 6,6$ мм рт.ст. в основной группе. рх, являясь интегративным показателем кислородного статуса, не менее не учитывает особенностей метаболизма и циркуляции, поскольку экстракция 2,3 ммоль/л O_2 происходит в условиях адекватной тканевой перфузии и нормальных запросов O_2 .

При диабетическом кетогенезе отмечается значимое возрастание кислородного потребления (VO_2),

Таблица 1

Кислородный статус "The Deep Picture" у пациентов с ВВСД1, осложненным ДКА

| Показатель | pO_2 , % от должного | ctO_2 , ммоль/л | $p50$, мм рт.ст. | рх, мм рт.ст. |
|---------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Основная группа | $91,0 \pm 9,3$ | $8,63 \pm 1,59$ | $44,7 \pm 7,7^*$ | $52,3 \pm 6,6^*$ |
| Контрольная группа | $89,1 \pm 4,4$ | $8,89 \pm 1,33$ | $26,4 \pm 1,1$ | $37,1 \pm 2,1$ |
| Референтный уровень | Более 81 | 7,1–9,9 | 24–28 | 32–42 |

Примечание. Здесь и в табл.2–4 * — различия с контрольной группой статистически значимы — $p < 0,05$.

Таблица 2

Расходование энергии, кислородное потребление и уровень молочной кислоты у больных ВВСД1, осложненным ДКА

| Показатель | REE, % от должного | VO ₂ , мл/мин | Лактат, ммоль/л |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|
| Основная группа | 137,7±11,7* | 334,8±39,6* | 1,88±0,36* |
| Контрольная группа | 101,7±8,2 | 236,3±19,7 | 1,04±0,21 |
| Референтный уровень | 100±10 | 200–300 | 0,5–1,6 |

расходования энергии в покое (*REE* — *resting energy expenditure*), что отражает существенное повышение динамики кислородзависимых обменных процессов (табл.2).

Возрастание уровня лактата при диабетическом кетоацидозе представляет собой отражение, с одной стороны, относительного дефицита лактатдегидрогеназы, связанного с выраженной недостаточностью инсулина, и несостоятельности печени в переработке избыточно образующейся молочной кислоты из мышечной ткани в цикле Кори [3], с другой стороны, развитие клеточной гипоксии способствует смещению обмена веществ в область анаэробного гликолиза с существенным нарастанием анализируемого субстрата (см.табл.2).

Однако, как было показано выше, потенциальная поставка O₂ к тканям чрезмерна, т.е. наряду с энергетическим голоданием клеток ("голод среди избобия" [2,3]) при сахарном диабете, осложненном кетоацидозом, имеет место и состояние "гипоксии без гипоксемии". Это обусловлено расстройством микроциркуляции за счет обезвоживания, гемореологических сдвигов, изменением системы гемостаза, гиперлипидемией, а также нарушением утилизации O₂ в тканях при реально избыточном его высвобождении.

Таблица 3

Отношение респираторного обмена, утилизация метаболических субстратов у лиц с ВВСД1, осложненным ДКА

| Показатель | RER | Глюкоза, % | Жиры, % |
|---------------------|--------------|------------|-------------|
| Основная группа | 0,703±0,033* | 4,07±8,14* | 95,93±8,14* |
| Контрольная группа | 0,846±0,016 | 47,8±4,20 | 52,20±4,20 |
| Референтный уровень | 0,83 | 43 | 57 |

При анализе потребления O₂ и выделения углекислого газа выявлено, что отношение респираторного обмена (*RER* — *respiratory exchange ratio* VCO₂/VO₂) при кетоацидозе достоверно снижено по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл.3).

Низкое значение *RER* отмечается в ситуациях, при которых имеет место глюконеогенез и продукция кетоновых тел (ацетоацетат и бета-гидроксибутират) [4]. Достоверное снижение *RER* в основной группе указывает на неспособность к утилизации глюкозы тканями этих пациентов, в связи с чем их организм в условиях абсолютного дефицита инсулина вынужден использовать другие источники энергии, в частности жиры и кетоны (см. табл.3).

В условиях метаболического ацидоза легочная система осуществляет его респираторную компенсацию путем увеличения минутной вентиляции. Это сопровождается развитием гипокемии (снижение парциального давления двуокиси углерода в конце выдоха *P_{et}CO₂*) и ростом отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (*V_d/V_t*) (табл.4).

При выполнении исследования механики внешнего дыхания и диффузионной способности легких у лиц с манифестацией сахарного диабета в состоянии кетоацидоза нами зафиксированы 2 основных феномена: 1) гиперинфляция легких; 2) снижение фактора переноса окиси углерода в режиме однократной задержки дыхания (*TL_{sb}*) (см. рисунок). Признаков ограничения воздушного потока у пациентов основной группы не выявлено.

Гипервоздушность легких характеризуется увеличением *FRC* (функциональной остаточной емкости легких, детектируемой гелиево-дильуционным методом) (130,6±13,2% от должного) и ростом остаточного объема — *RV* (159,8±18,5% от должного) (см. рисунок). Повышение воздушности легочной паренхимы при диабетическом кетоацидозе представляется вполне обоснованным, поскольку данная приспособительная реакция является одним из проявлений респираторной компенсации метаболического ацидоза и направлена на выведение избыточно образую-

Таблица 4

Минутная вентиляция и данные капнографии (*End Tidal CO₂*) у больных ВВСД1, осложненным ДКА

| Показатель | VE, мл/мин | <i>P_{et}CO₂</i> , мм рт.ст. | V _d /V _t |
|---------------------|---------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| Основная группа | 28,1±4,6* | 12,3±5,4* | 0,47±0,10* |
| Контрольная группа | 6,3±1,5 | 40,6±2,7 | 0,23±0,06 |
| Референтный уровень | 5–10 | 36–45 | Менее 0,3 |

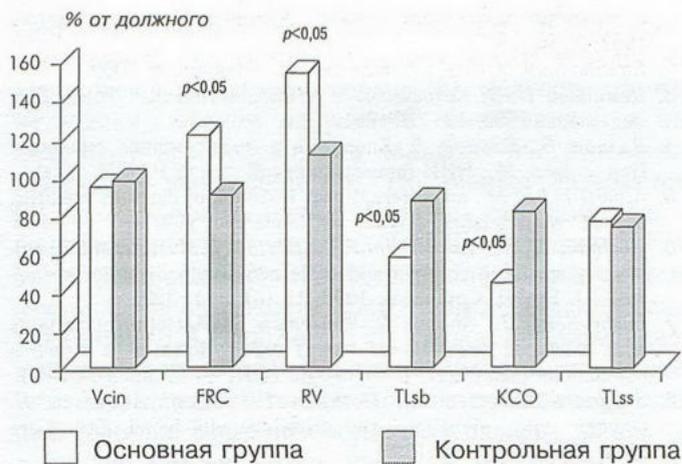


Рис. Структура общей емкости и диффузионной способности легких у пациентов с ВВСД1.

щихся кетонов и CO_2 . Расправление легких ведет к растяжению альвеоларно-капиллярной мембраны, вовлечению в газообмен ранее не функционировавших альвеол для увеличения диффузии газов через аэрогематический барьер. Однако Tlsb и коэффициент переноса (KCO) оказываются достоверно сниженными у пациентов основной группы, соответственно $63,8 \pm 10,8$ и $53,4 \pm 13,5\%$ от должного (см. рисунок). Эти изменения отражают развитие альвеоларно-капиллярного блока и сокращение активно функционирующего объема легких при декомпенсации ВВСД1. С другой стороны, высокое значение трансфер-фактора CO , определяемого методом устойчивого состояния (Tlss), свидетельствует об отсутствии выраженных расстройств "гемодинамического" компонента диффузионной способности легких в дебюте заболевания.

При сахарном диабете 1-го типа, осложненном ДКА, несмотря на выраженные проявления вентиляционно-перфузионных несоответствий с ростом физиологического мертвого пространства возможно развитие гипероксии периферических тканей. В условиях абсолютной недостаточности инсулина при декомпенсации ВВСД1, происходит включение резервных механизмов энергообеспечения с резким повышением роли жиров и кетонов как источников ресинтеза АТФ. Расходование энергии при диабетическом кетоацидозе значительно возрастает. Хорошо известно, что общее потребление O_2 и продукция углекислоты в единицу времени прямо соотносятся с количеством освобождаемого тепла на тканевом уровне. Хотя жиры обеспечивают продукцию большего количества килокалорий на 1 г вещества, чем углеводы, при их окислении требуется больше O_2 по сравнению с окислением углеводов. Таким образом, потребление O_2 для поддержания жизненных функций организма, связанных с деятельностью сердечно-сосудистой системы и работой дыхания, также существенно возрастает при использовании жиров в качестве главного метаболического субстрата, что снижает экономичность функционирования клеточ-

ных субъединиц организма и предъявляет повышенные требования к доставке O_2 газотранспортными системами.

Сахарный диабет с ДКА сопровождается компенсаторной гипервентиляцией и потенциально избыточной доставкой O_2 к тканевым структурам, в связи с чем следует признать малообоснованным обязательное назначение кислородотерапии (нередко директивно осуществляемой медицинским персоналом при одышке) у данной категории пациентов. В такой ситуации имеется реальная опасность возникновения кислородной интоксикации с интенсификацией липопероксидации биологических мембран и снижением чувствительности специфических рецепторных структур к инсулину. Сахарный диабет, осложненный ДКА, сопровождается усиленной вентиляцией и гипервоздушностью легких, что отражает респираторную компенсацию метаболического кетоацидоза. Вместе с тем без своевременной коррекции данного состояния последнее может привести к формированию утомления дыхательной мускулатуры, так как запасы мышечного гликогена быстро истощаются при невозможности активного поступления глюкозы в миоциты в отсутствие инсулина. Более того, в условиях повышения анаэробного гликолиза и снижения активности пируватдегидрогеназы происходит накопление в мышечной ткани лактата и ионов водорода, снижающих сократительную способность "дыхательной помпы".

У пациентов с ВВСД, осложненным ДКА отмечается расстройство "мембранного" компонента диффузионной способности легких, при сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена. Это, вероятно, связано с утолщением и изменением физико-химических свойств альвеоларно-капиллярной мембраны вследствие накопления гликолизированного коллагена в базальной мембране легочных микрососудов, продуктов полиолового пути обмена глюкозы, а также в результате альтерации сурфактанта, представляющего собой первый элемент аэрогематического барьера (фосфолипиды сурфактанта существенно облегчают транспорт O_2 в кровоток). Однако гипоксемии у пациентов основной группы нами не выявлено. Это объясняется тем, что равновесие альвеоларного и капиллярного pO_2 наступает прежде, чем эритроцит преодолевает треть длины капилляра, поэтому даже при умеренном снижении диффузионной способности наличие функциональных резервов в легких может обеспечить это равновесие до того как эритроцит завершит свой путь по капилляру.

Выводы

1. При сахарном диабете 1-го типа, осложненном кетоацидозом, гипоксемии не наблюдается, напротив, возникает потенциальная возможность гипероксической альтерации тканевых структур.
2. Расходование энергии при диабетическом кетоацидозе существенно возрастает. При этом проис-

ходит включение резервных механизмов энергообеспечения за счет повышения роли жиров и кетонов как источников ресинтеза АТФ.

- Сахарный диабет с ДКА сопровождается повышенной минутной вентиляцией и гипервоздушностью легких, что отражает респираторную компенсацию метаболического кетоацидоза.
- У пациентов с ВВСД1 отмечается расстройство "мембранного" компонента диффузионной способности легких при сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена.

ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.Н., Бобринская И.Г., Спиридонова Е.А. О механизмах острой дыхательной недостаточности у больных

с гипергликемическими комами. Анестезиол. и реаниматол. 1997; 2: 16–18.

- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина; 2000.
- Демидова И.Ю. Кетоацидоз и кетоациidotическая кома. Рус. мед. журн. 1998; 12: 780–784.
- Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: Пер. с англ. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН; 2000.
- Alberti K.J.M.M., ed. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. West Sussex: J.Wiley and Sons Ltd; 1997.
- Hoffman W.N., Locksmith J.P., Burton E.M. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. J. Diabet. Complicat. 1998; 12 (6): 314–320.
- Laron-Kenet T., Shamis I., Weitzman S. Mortality of patients with childhood onset (0–17 years) type I diabetes in Israel: a population-based study. Diabetologia 2001; 44 (suppl.3): 81–86.
- Siggaard-Andersen O., Gothgen I.H., Fogh-Andersen N. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. Crit. Care Med. 1995; 23: 1284–1293.

Поступила 06.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.131-008.331-07:615.234.015

Я.Н.Шойхет, А.А.Лагутин, Т.В.Беднаржевская, Р.И.Райкин

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА НА ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Алтайский краевой пульмонологический центр, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра теоретической физики физико-технического факультета Алтайского государственного университета

AN EFFECT OF IPRATROPIUM BROMIDE TO THE PULMONARY ARTERY PRESSURE

Ya.N.Shoikhet, A.A.Lagutin, T.V.Bednarzhevskaya, R.I.Raykin

Summary

An investigation of pulmonary artery pressure was performed in 70 chronic obstructive bronchitis patients based on echodopplercardiography and lung function testing results. Against the background of the acute test with 40 mcg of ipratropium bromide the pulmonary artery pressure decreased by 3.8 mm Hg in average. When the data obtained analyzed with mathematic statistic methods the correlation was revealed between the decreasing the pulmonary artery pressure and lung function parameters. The pulmonary artery pressure was not decreased under $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$ condition. Thus, the effect of ipratropium bromide to the pulmonary haemodynamics is limited by certain parameters of the lung function.

Резюме

Проведено исследование давления в легочной артерии по данным эходопплерокардиографии и показателей функции внешнего дыхания у 70 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Под воздействием 40 мкг ипратропиума бромидом в "остром опыте" давление в легочной артерии снижалось в среднем на 3,8 мм рт.ст. Анализ полученных данных методами математической статистики выявлена зависимость между снижением давления в легочной артерии и показателями функции внешнего дыхания. Отмечено, что при $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$ снижения давления в легочной артерии не происходит; таким образом, влияние ипратропиума бромидом на легочную гемодинамику ограничено определенными параметрами функции внешнего дыхания.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) как составляющий хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) имеет широкое распространение во всем мире [9]. В последние годы наблюдается на-

растание частоты клинически тяжелых форм ХОБ с развитием легочно-сердечной недостаточности, что ведет к инвалидизации пациентов и преждевременной смертности [2]. По данным аутопсийных исследо-

ваний до 85% больных ХОБЛ умирают от декомпенсированной сердечной недостаточности вследствие хронического легочного сердца [4]. Ведущим патогенетическим звеном нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения являются обструктивные изменения вентиляции [8]. По данным литературы [6], между показателями легочной гемодинамики и функции внешнего дыхания (ФВД) отсутствует статистически значимая прямая корреляционная зависимость. Степень тяжести обструкции, согласно исследованиям В.А.Соболева [7], также не определяет выраженности отдельных интракардиальных изменений. Имеется достаточное количество работ, изучающих влияние сердечно-сосудистых препаратов как на легочную гемодинамику, так и на ФВД [1,5]. В доступной нам литературе не найдено исследований, позволяющих оценить выраженность воздействия М-холинолитика ипратропиума бромида (атровента) на легочную гипертензию и определить прогностически значимые показатели ФВД, которые могут быть использованы в качестве критерия для подтверждения адекватности терапии.

В основу работы положены данные обследования 70 пациентов с ХОБ различной степени тяжести. Среди больных было 64 (91,4%) мужчины и 6 (8,6%) женщин, средний возраст пациентов — 54 года. 1-ю группу составили 26 больных с ХОБ тяжелой степени тяжести, 2-ю — 21 пациент с ХОБ средней степени тяжести и 3-ю — 23 больных с ХОБ легкой степени тяжести. В качестве контроля обследована группа здоровых в возрасте от 18 до 56 лет.

Для определения легочной гипертензии проводилась доплероэхокардиография — неинвазивный метод диагностики, коррелирующий с результатами катетеризации легочной артерии и правых отделов сердца [3]. Использовался прибор "Aloka" с электронным дуплексным датчиком частотой ультразвука 2,5 мГц и углом сканирования в секторе 90° в положении больного лежа на спине. Среднее давление в легочной артерии (ДЛА) рассчитывали по формуле, предложенной G. Maham [9]. Исследование ФВД проводили на аппарате "Masterlab" фирмы "Erich Jaeger". Использовались значения основных показателей ФВД, скорректированные по отношению к условиям ВTPS, выраженные как процентное отношение абсолютных цифр (показатели: $(RV*100)/FRC$ в % — доля остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких и $RV\%TLC$ — доля остаточного объема в общей емкости легких), так и в процентах от должной величины для каждого конкретного больного.

Каждому пациенту, в том числе и в группе здоровых, после измерения ДЛА ингалировали 2 дозы (40 мкг) атровента, повторное измерение проводили через 40 мин, вычисляли разницу давления в легочной артерии — Δ ДЛА.

Полученные результаты обрабатывали статистически с оценкой достоверности различий с помощью *t*-критерия Стьюдента (для зависимых и незави-

симых выборок) и определением корреляционных связей.

Среднее значение ДЛА ($\bar{X} \pm m$) у 21 человека группы контроля составляло $10,1 \pm 0,6$ мм рт.ст. Показатель варьировал от 7,6 до 17,8 мм рт.ст. Выборочному среднему соответствовали значения ДЛА у 7 (33,3%) пациентов; у 4 (19,1%) человек ДЛА было большим, у 10 (47,6%) — меньшим. Величина Δ ДЛА в контрольной группе составляла $0,6 \pm 0,3$ мм рт.ст., т.е. снижения ДЛА под действием атровента не происходило. Повышение Δ ДЛА от 0,3 мм рт.ст. и выше наблюдалось у 9 (42,9%) человек, снижение от 0,3 мм рт.ст. и ниже отмечалось у 4 (19,1%), у остальных 8 (38%) обследованных ДЛА оставалось неизменным.

Среди 26 пациентов с ХОБ тяжелой степени (1-я группа) ДЛА варьировало от 9,2 до 39,6 мм рт.ст. У 2 (7,7%) больных ДЛА до пробы было в пределах или ниже нормы, у остальных 92,3% превышало $11,3 \pm 0,7$ мм рт.ст. У большинства пациентов (22, или 84,6%) исходный уровень ДЛА оказался больше максимального значения контрольной группы (17,8 мм рт.ст.). Изменения ДЛА после ингаляции атровента варьировали от $-13,4$ до $+1,4$ мм рт.ст. У 3 (11,5%) больных реакция отсутствовала, в том числе у одного пациента с исходно низким ДЛА (9,2 мм рт.ст.). Парадоксальная реакция (увеличение ДЛА) была зафиксирована также у 3 (11,5%) больных. Всего в группе с ХОБ тяжелой степени снижения ДЛА не было у 6 (23,1%) человек. У остальных 20 (76,9%) пациентов отмечено снижение ДЛА на 0,5 мм рт.ст. и более.

Среди больных с ХОБ средней степени тяжести (2-я группа) изменения ДЛА варьировали от 10,7 до 39,5 мм рт.ст. ДЛА ниже максимального значения у группы здоровых пациентов было у 4 (19,1%) больных, в том числе нормальные показатели — у 3 (14,3%) человек. Показатели Δ ДЛА варьировали от $-15,3$ до $+3,9$ мм рт.ст. Снижение ДЛА на 0,5 мм рт.ст. и более было отмечено у 15 (71,4%) пациентов, у одного ДЛА уменьшилось на 0,2 мм рт.ст. Таким образом, 76,2% пациентов с ХОБ средней степени тяжести реагировали на ингаляцию атровента снижением ДЛА. В то же время у 5 (23,8%) больных при повторном измерении ДЛА было выше исходного.

Среди наблюдавшихся 23 больных с ХОБ легкой степени тяжести (3-я группа) ДЛА варьировало от 10,5 до 44,9 мм рт.ст. Выборочному среднему соответствовало ДЛА 1 (4,4%) пациента, интервал ниже максимума контрольной группы (17,8 мм рт.ст.) — у 3 (13%) пациентов. Атровент у всех больных ХОБ легкой степени тяжести снижал ДЛА: от $-0,4$ до $-14,1$ мм рт.ст. При этом у большинства пациентов (22, или 95,7%) было отмечено снижение ДЛА более чем на 0,5 мм рт.ст.

На основании приведенных данных, можно утверждать, что ДЛА не зависит от степени тяжести ХОБ. Отметим также, что атровент снижал ДЛА у всех больных в группе ХОБ легкой степени.

Таблица 1

Абсолютные значения и динамика изменений у больных ХОБ после ингаляции атровента (в мм рт.ст.)

| Показатель | Контрольная группа | | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | |
|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | $\bar{x} \pm m$ | $\bar{x} \pm m$ | $\bar{x} \pm m$ | p | $\bar{x} \pm m$ | p | $\bar{x} \pm m$ | p |
| ДЛА до пробы | 10,1±0,6 | 25,6±1,5 | <0,01 | | 24,3±1,7 | <0,01 | 23,3±1,4 | <0,01 |
| ДЛА после пробы | 10,7±0,6 | 22,5±1,7 | <0,01 | | 21,5±1,9 | <0,01 | 17,8±1,2 | <0,01 |
| ΔДЛА | +0,6±0,3 | -3,1±0,8 | <0,01 | | -2,8±1,1 | <0,01 | -5,5±0,9 | <0,01 |
| p_1 | >0,05 | <0,05 | | | <0,05 | | <0,001 | |

Примечание. (+) — увеличение ДЛА, (-) — уменьшение ДЛА, p — достоверность различия показателей у больных и контрольной группы, p_1 — достоверность изменений ДЛА под влиянием пробы с атровентом.

Средние значения ДЛА и ΔДЛА в обследованных группах приведены в табл.1.

Показатели ДЛА во всех группах достоверно превышали значения контроля как до пробы, так и после пробы. Атровент достоверно снижал ДЛА при ХОБ любой степени тяжести, в контрольной группе изменения ДЛА статистически недостоверны. В среднем по трем группам больных ХОБ снижение ДЛА составило $3,8 \pm 0,5$ мм рт.ст.

В зависимости от исходного уровня ДЛА было выделено 4 подгруппы: первая (I) — ДЛА до 20 мм рт.ст., вторая (II) — от 20 до 25 мм рт.ст., третья (III) — от 25 до 30 мм рт.ст., четвертая (IV) — больше 30 мм рт.ст. Статистические показатели приведены в табл.2.

Подгруппы по исходному ДЛА достоверно отличались друг от друга ($p < 0,001$). После пробы с атровентом II (20 < ДЛА < 25) и III (25 < ДЛА < 30) подгруппы не имели статистически достоверных различий по ДЛА. Снижение ДЛА под влиянием атровента было достоверным во всех подгруппах.

Полученные данные свидетельствуют о различной степени влияния атровента на давление в легочной артерии при ДЛА < 25 мм рт.ст. и ДЛА > 25 мм рт.ст. (в подгруппах III и IV снижение ДЛА оказалось в среднем более выраженным).

Целью дальнейшего исследования было выявление зависимости между показателями ФВД и ΔДЛА. Корреляционный анализ показал отсутствие значительных (с возможностью построения надежной регрессионной модели) корреляционных зависимостей. Методами многокомпонентного анализа [10] подобных зависимостей между ΔДЛА и линейными комбинациями различных показателей ФВД также не было выявлено. Тем не менее установлена статистически значимая (уровень значимости 0,002) корреляционная связь между ΔДЛА и долей остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких: $(RV*100)/FRC$. Выборочные коэффициенты корреляции Пирсона r между ΔДЛА и параметрами ФВД для всей группы больных ХОБ представлены в табл.3.

На рис.1 приведена гистограмма распределения всей обследованной группы по ΔДЛА (промежуток от -17 до +5 мм рт.ст., в котором заключены все значения ΔДЛА, разбит на интервалы шириной 2 мм рт.ст.; затем для каждого интервала подсчитано количество попавших в него значений ΔДЛА пациентов из обследованной группы). Следует отметить значительную асимметрию распределения за счет выраженной подгруппы из 9 больных (12,9% от общего количества), для которых снижение ДЛА составило более 11 мм рт.ст. Проверка амбулаторных карт этих пациентов показала, что 7 (77,8%) из них были обследованы во время окончания стационарного лечения или сразу после выписки.

На рис.2 изображена зависимость ΔДЛА от $(RV*100)/FRC$, где хорошо видна область выраженной корреляционной зависимости при $(RV*100)/FRC > 83\%$ (в этой области формально построена пунктирная регрессионная прямая). Заметим, что исключение данных двух пациентов со значениями $(RV*100)/FRC < 65\%$ (так как норма $-64,0 \pm 1,0\%$), а также 7 пациентов, обследованных во время окончания стационарного лечения и сразу после выписки

Таблица 2

Показатели ДЛА и ΔДЛА в зависимости от исходного уровня ДЛА (в мм рт.ст.)

| Показатель | Подгруппа | | | |
|-----------------|-----------|----------|----------|----------|
| | I | II | III | IV |
| ДЛА до пробы | 16,1±0,8 | 22,0±0,4 | 27,3±0,3 | 33,9±1,1 |
| ДЛА после пробы | 13,2±0,9 | 19,2±1,1 | 21,5±1,4 | 30,5±1,4 |
| ΔДЛА | -2,9±0,6 | -2,8±1,0 | -5,8±1,3 | -3,6±1,2 |
| p | <0,05 | <0,05 | <0,01 | <0,05 |

Примечание. p — достоверность изменений ДЛА под влиянием пробы с атровентом.

Таблица 3

Корреляция между параметрами ФВД и ДДЛА у больных ХОБ (в порядке увеличения модуля коэффициента корреляции)

| Показатели ФВД | R для всей группы |
|---------------------|-------------------|
| FEV ₁ %1 | -0,09 |
| R _{tot} | 0,1 |
| PEF ₂₅ | -0,13 |
| TLC | 0,13 |
| ERV | -0,19 |
| MMEF | -0,2 |
| PEF | -0,2 |
| PEF ₅₀ | -0,2 |
| RV | 0,22 |
| FEV ₁ | -0,25 |
| VC _{in} | -0,26 |
| FVC | -0,26 |
| PEF ₇₅ | -0,27 |
| RV%TLC | 0,27 |
| (RV*100)/FRC | 0,37 |

(заштрихованные области на рис.2), приводит к существенному росту модуля выборочного коэффициента корреляции ($r=-0,53$). Так же важно отметить, что при $(RV*100)/FRC > 90\%$ все значения ДДЛА пациентов из обследованной группы оказались неотрицательными (отсутствовало снижение ДЛА).

Таким образом, представляется перспективной дальнейшая работа по поиску комбинации различных параметров ФВД, которая может быть использо-

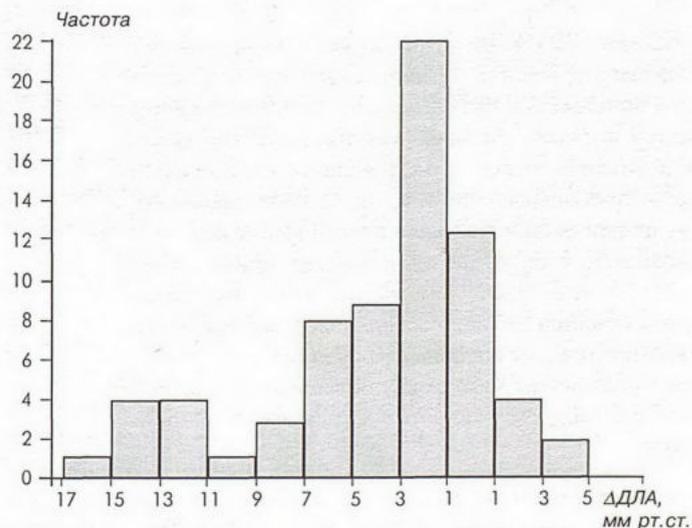
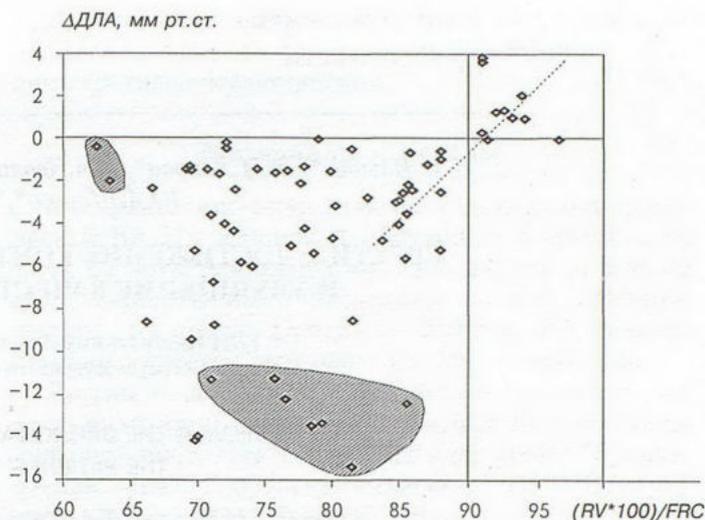


Рис.1. Гистограмма распределения 70 пациентов по ДДЛА.

Рис.2. Зависимость ДДЛА от $(RV*100)/FRC$.

Пояснение см. текст.

вана в качестве критерия выбора адекватной терапии синдрома легочной гипертензии.

Выводы

1. "В остром опыте" ипратропиум бромид эффективно снижает ДЛА по данным ЭхоКГ у больных ХОБ.
2. Между показателями ФВД и ДДЛА существует статистически значимая корреляционная связь.
3. При $(RV*100)/FRC > 90\%$ атронт не влияет на легочную гемодинамику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Н.В. Применение норваска для коррекции системной и легочной артериальной гипертензии при хроническом обструктивном синдроме. Пульмонология. 1997; 4: 24-26.
2. Жданов В.Ф., Александров А.П. и др. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца. Современные проблемы изучения клинической и практической пульмонологии. Л.; 1992. 63-73.
3. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
4. Замотаев И.П. Легочно-сердечная недостаточность. М.; 1978.
5. Кахновский И.М., Сивков С.И., Маркова З.С., Иванова И.В., Сивков А.С. Возможности лечения изоптином легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом. Клин. мед. 1997; 12: 48-51.
6. Кривенко Л.Е., Гельцер Б.И. Адаптивные реакции кардиореспираторной системы при хроническом бронхите и его преморбидных формах. Тер. архив. 1998; 3: 32-36.
7. Соболев В.А. Интракардиальные взаимоотношения как отражение ремоделирования сердца при заболеваниях легких с обструктивным типом нарушения вентиляции. Клин. мед. 2001; 7: 43-46.
8. Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998.
9. Уэйр Е.К., Ривс Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов. М.: Медицина; 1995.
10. Esbensen K.H. Multivariate Data Analysis — In Practice 4-th Ed., CAMO, 2000.

Поступила 08.07.02

*Н.И.Ильина**, *Ф.М.Ханова**, *Т.А.Червинская**, *Г.П.Бондарева**, *В.З.Агранат**,
*Ю.А.Шашко**, *О.С.Кобякова***

СЕРЕТИД: ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

* ГНЦ Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва;

** Сибирский государственный медицинский университет, Томск

SERETID: ACHIEVING THE BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND IMPROVING
THE PATIENTS' QUALITY OF LIFE

*N.I.Ilyina, F.M.Khanova, T.A.Chervinskaya, G.P.Bondareva, V.Z.Agranat,
Yu.A.Shashko, O.S.Kobyakova*

Summary

The aim of this study was to assess abilities to achieve the control of the disease and to improve the quality of life in moderate to severe bronchial asthma patients under the therapy with Seretid Multidisk. Twenty-four patients were examined, among them 12 were moderate and other 12 were severe asthmatics.

A dynamics of clinical symptoms, peakflowmetry and flow — volume loop parameters, forced expiratory volume values and daily need in β_2 -agonists were evaluated during the 12-week therapy with Seretid-Multidisk 50/250 mcg given in 1 dose twice a day to the 1st group patients and in 2 doses twice a day to the 2nd group patients. The hypothalamic, hypophysial and adrenal function (a morning serum cortifan level) and cardiac safety (an influence on the heart beat rate and arterial blood pressure) were also investigated. The quality of life was assessed using the general questionnaire SF36 and the special AQLQ.

The results demonstrated that the therapy with Seretid Multidisk led to a positive dynamics in PEF and FEV₁ values as well as to a reduction in clinical symptoms and exacerbation rate and to improvement in the quality of life. The safety testing did not reveal any significant systemic and cardiac adverse events.

So, the optimal control to the asthma is possible in moderate asthmatic patients. This fact provides Seretid to be recommended as the first line therapy for patients with uncontrolled asthma course.

Резюме

Целью исследования явилась оценка возможности достижения контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения на фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском. Обследованы 24 больных: 12 со среднетяжелым и 12 с тяжелым течением заболевания.

Динамика клинических симптомов, пикфлоуметрии, показателей кривой поток-объем, форсированного выдоха и суточной потребности в β_2 -агонистах оценивалась в течение 12-недельного курса терапии серетидом мультидиском 50/250 мкг, который пациенты принимали 2 раза в день по 1 ингаляции в 1-й группе и по 2 ингаляции по 2-й. Также оценивалась функция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечник (уровень кортизола в сыворотке крови в утренние часы) и безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы (влияние на частоту сердечных сокращений и артериальное давление). Для оценки качества жизни использовали опросники — общий SF36 и специализированный AQLQ.

Полученные данные продемонстрировали, что назначение серетид мультидиска приводит не только к положительной динамике ПСВ и ОФВ₁, но и к клинически значимому уменьшению симптомов и частоты обострения заболевания, а также к улучшению качества жизни. Исследования безопасности препарата не обнаружили серьезных системных и кардиотоксических побочных эффектов.

Таким образом, достижение целей оптимального контроля астмы возможно у большинства больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, что позволяет рекомендовать серетид в качестве препарата выбора при лечении больных с неконтролируемой астмой.

Основной целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижения контроля над заболеванием. Данные современных эпидемиологичес-

ких исследований *AIRE*, *AIA*, *AIRCEE* показали, что, несмотря на внедрение новых противоастматических средств, приблизительно у 70% больных

Таблица 1

Критерии оптимального контроля БА

| Критерии по <i>E.Bateman</i> | Хорошо контролируемая БА | "Золотой стандарт" |
|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Дневные симптомы | < 0,1 | Нет |
| Ночные симптомы | < 0,05 | Нет |
| Обострения | Нет | Нет |
| Потребность в бронхолитиках, доза/сутки | < 2 | Нет |
| Обращение за неотложной помощью | Нет | Нет |
| Суточная лабильность бронхов, % | < 20 | < 20 |
| Среднесуточные значения пиковой скорости выдоха, % | > 80 | > 85 |
| Побочные эффекты препаратов | Нет | Нет |

симптомы БА остаются. Отсутствие контроля над БА неуклонно ведет к прогрессированию болезни, увеличению числа тяжелых форм, инвалидизации больных, а также, что немаловажно, к снижению качества жизни (КЖ) пациента [3,5,12].

Критерии оптимального контроля над БА приведены в документе *GINA* [1]. Однако в исследовательской работе специалисты больше ориентированы на количественные характеристики контроля, предложенные *E.Bateman* [11]. Представленные в табл.1 критерии соответствуют высшему и среднему уровню контроля над БА.

В настоящее время все более очевидной становится высокая эффективность комбинированной терапии при отсутствии контроля над БА [10,13]. Концепция комбинированной терапии основана на преимуществе дополнительного (аддитивного) эффекта пролонгированных β_2 -агонистов перед удвоенной дозой ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [17]. Первым препаратом комбинированного действия, сочетающим флутиказона пропионат (ФП) и сальметерола ксинафоат в одном ингаляторе, является серетид мультидиск ("*GlaxoSmithKline*") [6].

Для оценки эффективности современных методов ведения больных с неконтролируемой БА рекомендовано использовать динамику показателей, характеризующих КЖ [7,14,16,18]. Сегодня стало очевидным, что субъективное мнение болеющего человека столь же ценно, как и показатели лабораторных и инструментальных методов исследования. КЖ прежде всего оценивается при определении оптимальных лечебных программ в свете их эффективности и безопасности.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности достижения контроля и улучшения КЖ

у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения на фоне комбинированной терапии серетидом мультидиск.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 больных атопической БА (19 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 17 до 52 лет с длительностью заболевания от 2 до 30 лет. Пациенты были разделены на две основные группы. 1-я группа ($n=12$) — больные БА средней степени тяжести, 2-я группа ($n=12$) — тяжелой.

Диагностика БА осуществлялась в соответствии с рекомендациями Совместного доклада ВОЗ и Национального института сердца, легкие, кровь "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [1] и Руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [2].

При аллергологическом обследовании у всех больных выявлена сенсibilизация к домашней пыли с круглогодичными проявлениями болезни, у 6 (25%) — сенсibilизация к пыльцевым аллергенам. В связи с этим для исключения влияния сезонных факторов исследование проводилось с октября по февраль.

До включения в группу исследования пациенты находились на оптимальной базисной терапии иГКС в течение 3–5 лет. Так, дозы иГКС при среднетяжелой БА составили 800–1000 мкг по беклометазону дипропионату (БДП) в сутки; при тяжелой БА — 1500–2000 мкг по БДП. У троих пациентов данной группы в анамнезе отмечался беспорядочный прием системных глюкокортикостероидов (сГКС). Однако, несмотря на адекватную предшествующую базисную терапию, в обеих группах не был достигнут контроль БА.

В исследование не включались пациенты, которые находились в периоде обострения БА при первоначальном обследовании или имели сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации; или применяли в течение последнего месяца сГКС, препараты теофиллина и пролонгированные бронхолитики.

Клиническое исследование соответствовало следующей схеме: 2-недельный вводный период, когда пациенты получали "привычное" неизменное в течение последних 4 нед лечение, и 12-недельный основной курс лечения. В качестве базисной терапии применяли комбинированный препарат серетид 50/250 два раза в сутки (утром и вечером) с помощью порошкового ингалятора мультидиск. В 1-й группе серетид мультидиск назначали в суточной дозе 500 мкг по ФП, во 2-й группе — в дозе 1000 мкг по ФП. Симптоматическая терапия β_2 -агонистами короткого действия использовалась в режиме "по требованию".

Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражалась динамика дневных и ночных симптомов астмы, суточная потребность β_2 -агонистов короткого действия, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии (измере-

ния ПСВ с регистрацией наилучших показателей). В дневниках отмечали также нежелательные явления, связанные с терапией, если они были.

На этапах 4 и 12 нед от начала терапии проводилась оценка:

- эффективности лечения по шкале *Bateman*;
- безопасности по субъективным и объективным критериям, мониторингованию ЧСС, АД, ЭКГ и динамике базального уровня кортизола;
- КЖ пациентов по результатам опросников — общего SF36 и специализированного AQLQ.

Эффективность

В результате проведенного исследования выявлено, что к окончанию 4-й недели лечения в 1-й группе пациентов, получавших серетид мультидиск в дозе 500 мкг/сут по ФП, отмечалась достоверная положительная динамика по всем критериям контроля (табл.2). Пропорционально снижалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитиков в сутки, возросло число бессимптомных дней. К окончанию 12-й недели терапии полностью отсутствовали потребность в β_2 -агонистах короткого действия, дневные и ночные симптомы, что подтверждается количеством бессимптомных дней (табл.3). Значения ПСВ к концу лечения повысились до нормальных величин, а вариабельность ПСВ снизилась в 10 раз. Следовательно, использование серетида мультидиска обеспечило "золотой стандарт" контроля над БА спустя 12 нед после начала лечения у всех пациентов со среднетяжелой БА.

Анализ результатов исследования во 2-й группе с позиции достижения контроля показал, что 4-недельный курс терапии серетидом мультидиск в дозе 1000 мкг по ФП привел к значительному улучшению всех показателей, хотя по критериям *Bateman* контроль оценивался как недостаточный. К концу 3-го месяца терапии у части пациентов данной группы удалось приблизиться к контролю только по 7 из 8 критериев. Число ночных симптомов превышало мак-

Таблица 2
Динамика клинко-функциональных показателей на фоне терапии серетидом мультидиск в 1-й группе

| Показатель | Исходно | Через 4 нед | Через 12 нед |
|---------------------------------------------|---------|-------------|--------------|
| Дневные симптомы, баллы | 2,5 | 0 | 0 |
| Ночные симптомы, баллы | 1,9 | 1,4 | 0 |
| Потребность в β_2 -агонистах, инг/сут | 6,3 | 1,2 | 0 |
| Количество бессимптомных дней | 2,3 | 22,8 | 30 |
| ПСВ, % | 69,9 | 86,5 | 94,7 |
| Вариабельность ПСВ, % | 25 | 10 | 2,6 |

Таблица 3

Динамика клинко-функциональных показателей на фоне терапии серетидом мультидиск во 2-й группе

| Показатель | Исходно | Через 4 нед | Через 12 нед |
|----------------------------------------------|---------|-------------|--------------|
| Дневные симптомы, баллы | 2,6 | 1,5 | 0 |
| Ночные симптомы, баллы | 2,9 | 1,1 | 0,1 |
| Потребность в β_2 -агонистах, инг /сут | 7,7 | 4,7 | 1,4 |
| Количество бессимптомных дней | 0 | 10,2 | 26,4 |
| ПСВ, % | 58,4 | 81,3 | 85,9 |
| Вариабельность ПСВ, % | 33 | 14,3 | 6,3 |

симально допустимый уровень и составляло 0,1 балла вместо 0,05. Несмотря на столь высокие требования к контролю заболевания, подавляющее большинство пациентов с тяжелой БА достигли стандарта "хорошо контролируемой астмы" через 12 нед от начала приема серетида мультидиска (табл.3).

Таким образом, все пациенты со среднетяжелой БА и 86% с тяжелой достигли оптимального контроля над заболеванием в результате применения комбинированной терапии.

Несомненно, что одним из важных факторов достижения контроля у больных, включенных в исследование, было повышение приверженности к рекомендуемой терапии [8]. В нашем исследовании влияние на комплаенс, несомненно, оказал уникальный способ доставки лекарственного препарата — мультидиск. Большинство пациентов сошлись во мнении, что мультидиск имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими системами доставки. Так, мультидиск был особенно высоко оценен по таким свойствам, как простота в обращении, отсутствие необходимости синхронизации вдоха и нажатия на рычажок, наличие



Рис.1. Концентрация кортизола в сыворотке крови.

* — $p < 0,05$.

счетчика доз. Кроме того, уменьшалось общее количество и кратность ингаляций в течение суток.

Безопасность

Поскольку серетид мультидиск содержит сальметерол и ФП, исследование влияния комбинированной терапии на сердечно-сосудистую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы представлялось целесообразным [4,9,15]. Такие показатели, как ЧСС и АД, не претерпевали достоверных изменений на фоне проводимой терапии. Проявлений кардиотоксического действия (нарушений сердечного ритма, изменений комплекса Q-T по ЭКГ) не было зарегистрировано. Исследования базального уровня кортизола до и после лечения серетидом мультидискком показало, что у всех пациентов уровень кортизола был в пределах нормы (рис.1). Среди незначитель-



Рис.2. Влияние БА на КЖ больных (по SF36).

* — $p < 0,05$.

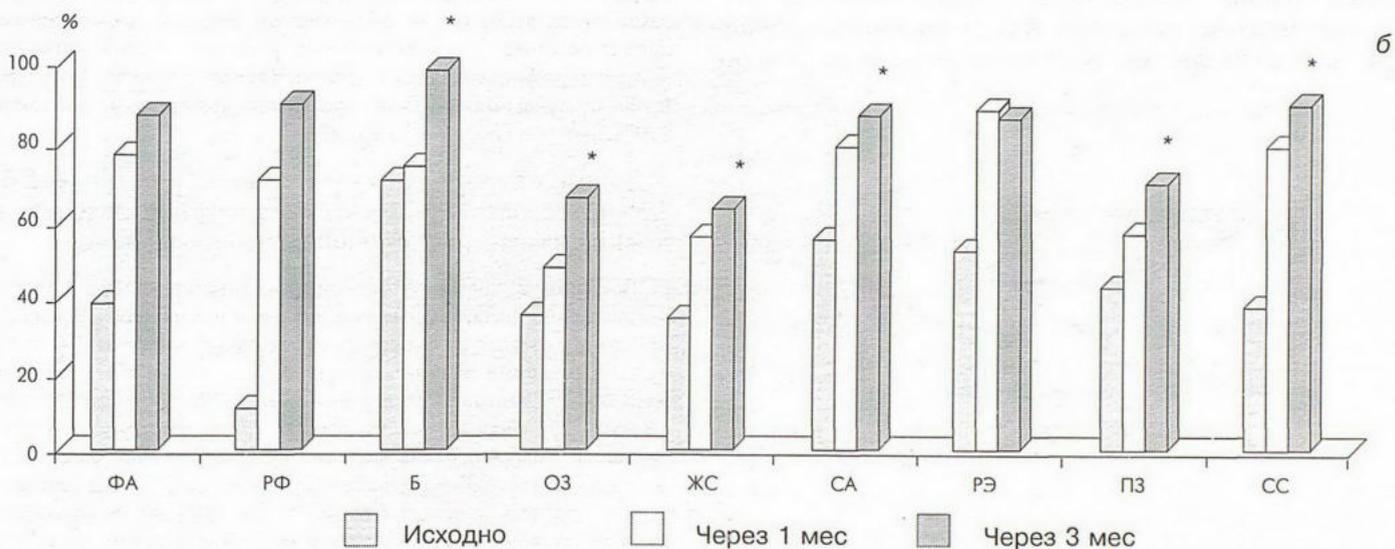
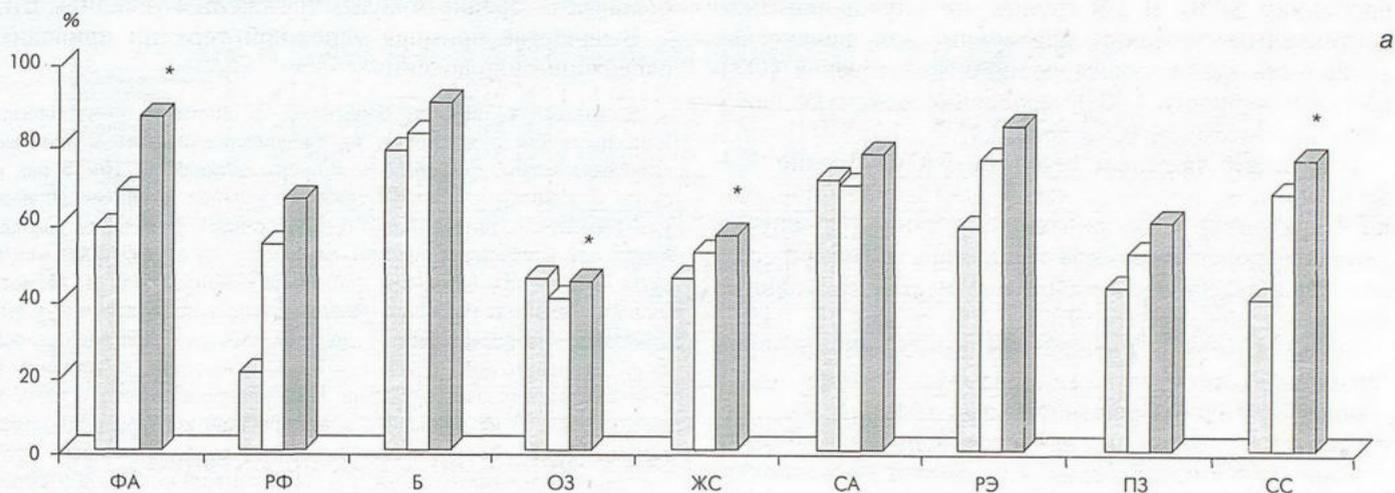


Рис.3. Влияние терапии серетидом мультидискком на КЖ больных БА (по SF36). а: среднетяжелая астма — 1-я группа. б: тяжелая астма — 2-я группа.

* — $p < 0,05$.

ных нежелательных явлений отмечались осиплость голоса (2 пациента), раздражение слизистой глотки (2 пациента), которые во всех случаях были кратковременными и прошли самостоятельно.

Качество жизни

Результаты анализа КЖ с помощью общего опросника SF36 продемонстрировали, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось исходно резкое снижение всех показателей (рис.2). Особенно это касалось значительного повышения роли физических (РФ) и эмоциональных проблем (РЭ) в ограничении жизнедеятельности. Были зафиксированы также низкие жизнеспособность (ЖС), общее восприятие здоровья (ОЗ) и ухудшение самочувствия за год (СС).

На фоне комбинированной терапии серетидом мультидиском к концу 3-го месяца лечения в обеих группах выявлено улучшение всех критериев КЖ по опроснику SF36. В 1-й группе это улучшение было достоверным по таким критериям, как физическая активность (ФА), общее восприятие здоровья (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС) (рис.3,а).

В группе с тяжелым течением БА улучшение КЖ было намного значительнее и достовернее по большим критериям. Дополнительно в данной группе отмечалось более выраженное влияние комбинированной терапии на психоэмоциональную и социальную сферы больного (рис.3,б).

Представляется интересным динамика критерия "сравнение самочувствия с предыдущим годом" (СС). Данный критерий, чувствительный только при прогнозируемой ситуации, является дополнительным и учитывается в исследованиях, направленных на оценку эффективности нового лечения для больного. Настоящее исследование, несмотря на небольшой срок, продемонстрировало, что даже за 3 мес оценка своего состояния у пациентов достоверно улучшалась.

Применение опросника AQLQ позволило обнаружить значительное улучшение КЖ на фоне терапии

серетидом мультидиском, хотя исходные показатели КЖ пациентов 1-й и 2-й групп были значительно сниженными по сравнению с расчетным максимумом. Улучшение КЖ произошло за счет всех компонентов: снизилась выраженность симптомов, повысился эмоциональный тонус, уменьшились ограничения, связанные с физической активностью и воздействием факторов окружающей среды. Интегративная шкала "общее качество жизни" (ОКЖ) наглядно продемонстрировала как комбинированная терапия серетидом мультидиском приводит к достоверному повышению уровня КЖ уже на 3-й день лечения с сохранением положительной динамики в течение последующих 3 мес (рис.4).

ОКЖ — свободный показатель КЖ

Таким образом, применение серетидом мультидиска сопровождалось существенным повышением КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

В качестве примера успешной терапии приводим следующие наблюдения.

Больная А., 28 лет, обратилась в Институт иммунологии Минздрава РФ с жалобами на ежедневные ночные и дневные симптомы астмы, потребность в бронхолитиках до 10–15 раз в сутки. С 1998 г. страдает БА тяжелого течения, атопической формой (сенсibilизация к бытовым аллергенам). В течение последних 2 лет непрерывно принимала фликсотид в дозе 1000 мкг в сутки. По данным анамнеза, дневников самонаблюдения, несмотря на проводимую базисную терапию, у больной сохранялись выраженная гиперреактивность бронхов, которая подтверждалась 60% среднесуточным разбросом ПСВ, и высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Назначение высоких доз иГКС у данной больной не приводило к достижению контроля над симптомами (рис.5). Больной была назначена комбинированная терапия серетидом мультидиском 250/50 2 ингаляции 2 раза в сутки (1000 мкг по ФП в сутки), на фоне которой уже через 10 дней полностью отсутствовали дневные и ночные симптомы астмы, а также потребность в бронхолитиках короткого действия. ПСВ достигла 79% от должного, однако разброс ПСВ в течение суток оставался значительным — 50% (рис.6). Через 2 мес от начала приема серетидом мультидиска наряду с положительной клинической динамикой отмечалась и положительная динамика функциональных показателей: ПСВ превысила должные и составила 110%, разброс ПСВ — 7% (рис.7).

Таким образом, получен полный контроль БА. Для этого потребовалось смена тактики лечения, а именно назначение комбинированной терапии.

Больная В., 40 лет, 36 лет страдает среднетяжелой БА атопической формы (сенсibilизация к бытовым аллергенам). В последний год находилась на поддерживающей дозе фликсотидом 750 мкг в сутки. По данным анамнеза особенностью течения БА у больной являлось утяжеление заболевания в предменструальный период, которое характеризовалось учащением приступов удушья, усугублением признаков бронхиальной обструкции на спирограмме и даже развитием в 1995 г. астматического статуса в предменструальный период. Прием высоких доз иГКС (до 1500 мкг фликсотидом в сутки) в предменструальный период не предотвращал развития очередного обострения и не влиял на его тяжесть. У пациентки еще до появления субъективного и объективного предменструального утяжеления наблюдалось резкое снижение ПСВ, разброс достигал 40% (рис.8). Больной был назначен серетидом мультидиском 250/50 2



Рис.4. Влияние терапии серетидом мультидиском на КЖ больных БА (по AQLQ).

* — $p < 0,05$.

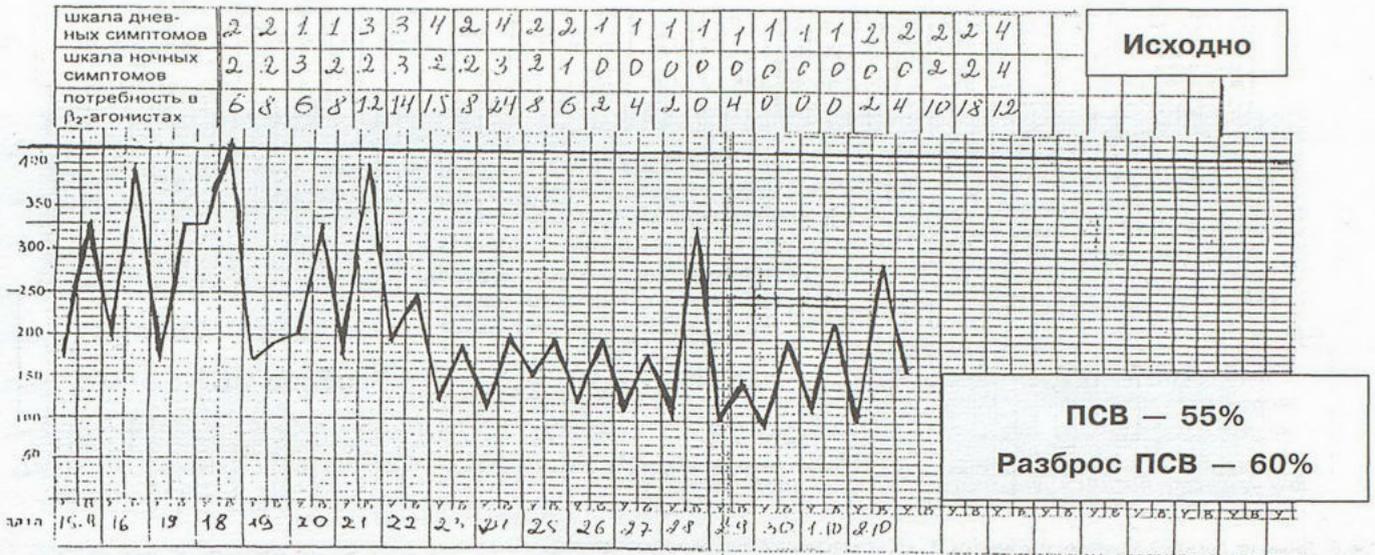


Рис.5. Дневник самонаблюдения пациентки А. до назначения серетид мультидиска.



Рис.6. Дневник самонаблюдения пациентки А. через 1 мес приема серетид мультидиска.

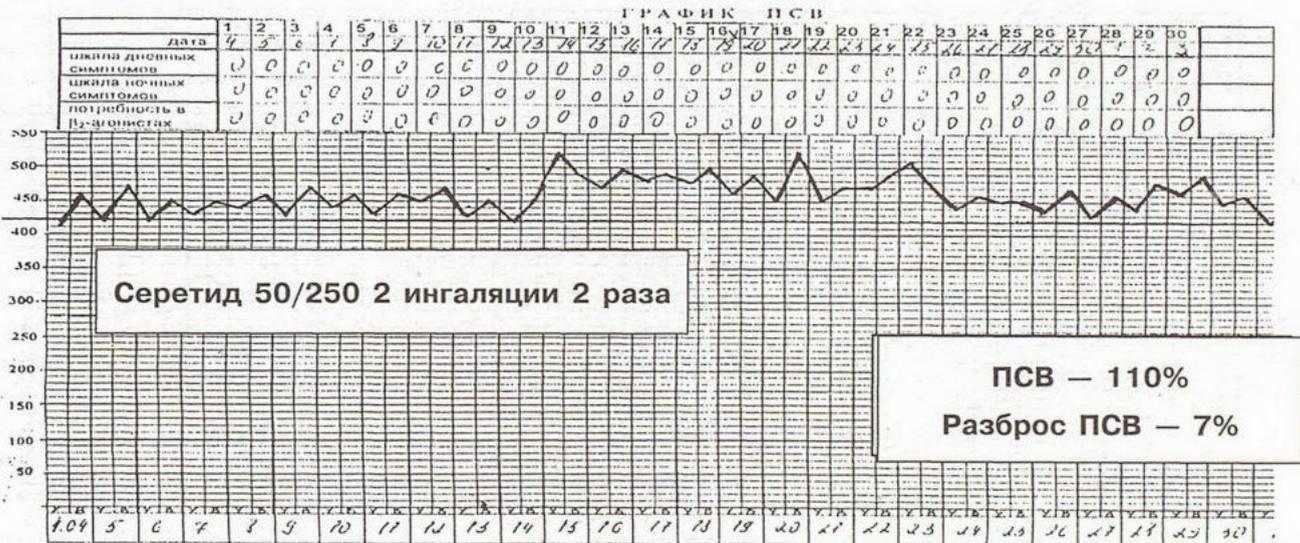


Рис.7. Дневник самонаблюдения пациентки А. через 3 мес приема серетид мультидиска.

11. *Bateman E.* Simplifying asthma treatment. Berlin; 1999.
12. *Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L.* Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589–595.
13. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219–222.
14. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E.* Measuring quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 832–838.
15. *Markham A., Adkins J.C.* Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination review of use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2000; 105: 162–166.
16. *Pedersen S., Byrne P.O.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroid in asthma. *Eur. J. Allergy* 1997; 52: 1–34.
17. *Shrewsbury S., Pyke S., Britton M.* A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368.
18. The WHOQOL Group. What quality of life? *Wld Hlth Forum* 1995; 8: 354–356.

Поступила 03.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.2–092–057:613.648

*С.Ю. Чикина, Т.Л. Пашкова, И.Д. Копылев, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова,
З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 7-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва

RESPIRATORY FUNCTIONAL STATUS OF CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS:
RESULTS OF 7-YEAR OBSERVATION

*S.Yu.Chikina, T.L.Pashkova, I.D.Kopylev, A.L.Chernyaev, M.V.Samsonova,
Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin*

Summary

We assessed results of 7-year monitoring of lung function in 33 Chernobyl accident liquidators using spirometry, bodyplethysmography, lung diffusion capacity test, BAL cytology, and lung tissue biopsy. Among them 20 patients were treated since 1993, 13 patients were not treated. All the treated patients initially showed normal lung function values, but now 9 of them have kept normal flow rate values (the 1st group). Ten others developed bronchial obstruction (the 2nd group). The untreated patients (the 3rd group) had airflow limitation starting the observation. The 2nd group patients reduced their FVC from 4.67±0.15 in 1993 to 3.52±0.16 L in 2000 and FEV₁ from 3.69±0.15 to 2.72±0.17 L ($p<0.02$). The average FEV₁ annual decline was 71.16±36.58 mL for the 1st group and 127.8±44.51 mL for the 2nd group. Lung volume parameters were normal in all the groups and did not change significantly. A number of alveolar macrophages containing Chernobyl dust particles decreased reliably in the 1st group: from n 24.65±5.18% in 1993 to 6.0±2.42% in 2000 ($p<0.05$), but not reliably in the 2nd group (from 17.83±4.24% in 1993 to 3.33±2.16% in 2000). The 3rd group patients has greatly less amount of such macrophages in spite of the absence of the therapy. Focal pulmonary fibrosis was revealed in 5 patients of the 1st group (55.6%), 4 patients of the 2nd group (36.4%) and 2 patients of the 3rd group (15.4%, $p<0.025$) without any X-ray features of lung fibrosis.

Thus, 73% of persons had exposed to inhaled radionuclides developed lung function disorders which greatly and progressively impair. A number of laden alveolar macrophages reduces over time without any eliminating treatment. Initial elimination rate of radionuclides provides a severity of delayed bronchial obstruction. Bronchial obstruction occurs less frequently and severe under the eliminating therapy. Focal pulmonary fibrosis at the initial stage does not influence the respiratory functional status probably due to its small size.

Резюме

Мы проанализировали нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) в динамике за 7 лет у 33 мужчин, участвовавших в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986–1988 гг. и в настоящее время страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями. Из них 20 человек на протяжении 7 лет получали лечение, направленное на элиминацию радионуклидов из бронхоальвеолярного пространства. Данное исследование включало спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной

способности легких, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с цитологическим исследованием лаважной жидкости, трансбронхиальную биопсию. По результатам обследования пациенты, наблюдаемые с 1993 г., разделены на 2 группы: 9 человек, у которых сохраняются нормальные показатели ФВД, — 1-я группа, и 11 человек, у которых к 2000 г. развилась бронхиальная обструкция, — 2-я группа. Пациенты, не получавшие лечения до 2000 г., составили 3-ю группу.

Во 2-й группе FVC снизился с $4,67 \pm 0,15$ до $3,52 \pm 0,16$ л, FEV₁ — с $3,69 \pm 0,15$ до $2,72 \pm 0,17$ л ($p < 0,02$). В 3-й группе основные показатели ФВД значительно ниже, чем в 1-й группе, но почти не отличаются от таковых 2-й группы. Ежегодное снижение FEV₁ составило в 1-й группе $71,16 \pm 36,58$ мл, во 2-й — $127,8 \pm 44,51$ мл. У пациентов 1-й и 2-й групп при неизменной общей легочной диффузии регистрировалось снижение удельной диффузионной способности легких. Число альвеолярных макрофагов с включениями пылевых частиц у пациентов 1-й и 2-й групп уменьшалось со временем: в 1-й группе достоверно (с $24,65 \pm 5,18\%$ в 1993 г. до $6,0 \pm 2,42\%$ в 2000 г.; $p < 0,05$), а во 2-й — нет ($17,83 \pm 4,24$ и $3,33 \pm 2,16\%$ соответственно). В 3-й группе количество "нагруженных" макрофагов значительно меньше, чем в 1-й и 2-й группах до начала лечения. Выявлен очаговый пневмофиброз: в 1-й группе у 5 (55,6%) человек, во 2-й — у 4 (36,4%) и в 3-й — у 2 (15,4%, $p < 0,05$) человек.

Таким образом, у 73% лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов, развились прогрессирующие нарушения ФВД. Скорость элиминации в первые годы после воздействия радионуклидов определяет выраженность бронхиальной обструкции в отдаленном периоде. При проведении лечебных БАЛ, направленных на элиминацию радионуклидов из дыхательной системы, бронхиальная обструкция развивается реже и менее выражена. Очаговый пневмофиброз на ранних этапах своего развития не влияет на функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов.

В результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в атмосферу были выброшены частицы отработанного радиоактивного топлива, которые за счет своей высокой температуры соединялись с атмосферной и строительной пылью, осели на почве, траве, внутри помещений. В ходе ликвидационных работ пациенты вдыхали эти частицы, и те, депонируясь в дыхательных путях, стали основным источником радиационного поражения людей, находившихся в зоне ЧАЭС в 1986–1988 гг. В состав этих частиц входили более 30 химических элементов — компонентов топлива АЭС: уран (U), нептуний (Np), плутоний (Pu), цезий (Cs), радий (Ra), радон (Rn), америций (Am), протактиний (Pa), торий (Th), франций (Fr), актиний (Ac), астат (At), свинец (Pb), висмут (Bi), полоний (Po), церий (Ce), цирконий (Zr), рубидий (Rb), ниобий (Nb), стронций (Sr), криптон (Kr), кобальт (Co),

кадмий (Cd), серебро (Ag), йод (I), олово (Sn), индий (In), сурьма (Sb), конструкционных материалов атомных реакторов и продукты их распада, а также почвообразующие элементы: железо, медь, цинк, марганец, хром, кобальт, никель [1,3,4]. При этом биологическими маркерами участия в аварийных работах на ЧАЭС являлись церий и цирконий, с которыми человек практически не встречается в естественных условиях [3,4,6].

Таким образом, легкие людей подвергались воздействию уникального по своим физическим свойствам "чернобыльского" аэрозоля.

По данным Российского национального государственного регистра, уже начиная с 1991 г. патология органов дыхания у ликвидаторов вышла на 1-е место; это лидерство сохраняется и по сей день (22,5% в структуре общей заболеваемости), хотя по сравнению с 1991 г. число заболеваний органов дыхания снизилось в 1,35 раза (с 18 072 в 1991 г. до 13 354 в 1998 г. на 100 000 ликвидаторов) [2].

Мы провели сравнительное когортное исследование с целью анализа функциональных нарушений дыхательной системы у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями, в динамике за 7 лет наблюдения.

Таблица 1

Анамнестические данные обследованных ликвидаторов Чернобыльской аварии (M±m)

| Показатель | Пациенты, наблюдаемые с 1993 г. (n=20) | Впервые обследованные пациенты (n=13) |
|--------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Возраст, годы | 44,8±0,71 | 48,15±2,05 |
| Индекс курения, пачка-лет | 18,3±2,93 | 15,5±4,39 |
| Длительность заболевания, годы | 9,7±0,45 | 11±0,74 |
| Длительность пребывания на ЧАЭС, дни | 134,5±42,11 | 82,69±14,5 |
| Паспортизированная доза облучения, R | 17,4±1,87 | 16,17±2,19 |

Материалы и методы

Обследованы 33 мужчины, участвовавшие в ликвидационных работах в районе ЧАЭС в 1986–1988 гг., у которых после этого периода были диагностированы различные формы хронических бронхолегочных заболеваний. Из них 20 человек наблюдались и лечились в нашей клинике с 1993 г. по поводу хронического бронхита и/или бронхиальной астмы, остальные 13 человек были впервые обследованы в 2000 г. и ранее не получали никакого лечения.

Все пациенты были сравнимы по возрасту, анамнезу курения, продолжительности заболевания, длительности пребывания в районе ЧАЭС, официально зарегистрированной дозе полученного облучения. Никто из них до и после работы на ЧАЭС не контактировал с источниками радиоактивного излучения и не подвергался воздействию других неблагоприятных профессиональных факторов (табл.1).

До работ на ЧАЭС 26 (79%) обследованных пациентов были курильщиками со средним индексом курения $9,0 \pm 1,4$ пачка-лет ($M \pm m$). После 1986 г. число курильщиков несколько увеличилось — до 29 (88%) человек, хотя средний индекс курения снизился до $7,51 \pm 0,94$ пачка-лет ($p > 0,05$).

Пациенты, наблюдаемые с 1993 г., на протяжении 7 лет получали лечение по поводу хронической бронхолегочной патологии, важным компонентом которого была элиминация радионуклидов из бронхоальвеолярного пространства по специально разработанной лечебной программе, включавшей лечебные БАЛ и/или прием N-ацетилцистеина как минимум в течение года [3,5].

В рамках данного исследования всем пациентам проводились спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких, рентгенография органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующим цитологическим исследованием лаважной жидкости, трансбронхиальная биопсия легочной ткани. Функциональные исследования выполняли в стабильном состоянии пациентов на аппарате *Autobox 6200 DL* ("Sensor Medics", США). БАЛ проводили во время фиброbronхоскопического исследования бронхоскопом системы "Olympus": стерильный, подогретый до 37°C физиологический раствор в объеме 250 мл вводили в сегментарный бронх дробно по 50 мл и каждая порция сразу же аспирировалась в силиконовую пробирку. Цитологическое исследование клеточного состава бронхоальвеолярного смыва (БАС) проводили под световым микроскопом. Биоптаты легочной ткани окрашивались гематоксилином — эозином и также исследовались под световым микроскопом.

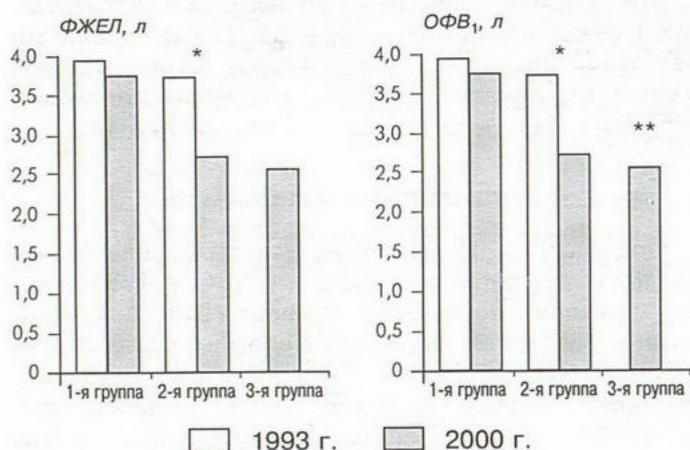


Рис.1. Динамика ФЖЕЛ и ОФВ₁ в группах ликвидаторов (1993 и 2000 гг.).

* — $p_{1993-2000} < 0,0002$, ** — $p_{1-3} < 0,02$.

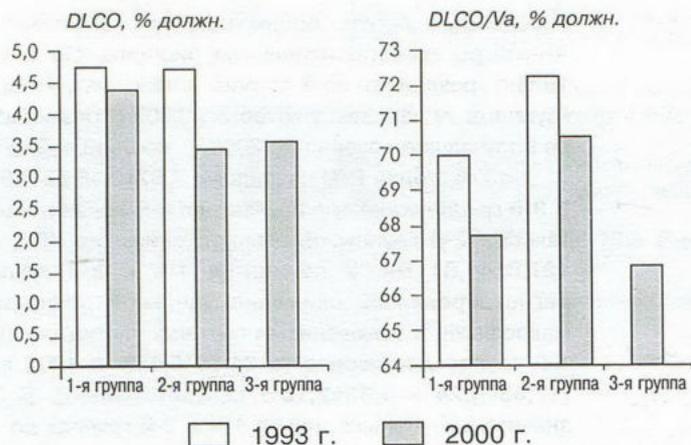


Рис.2. Динамика показателей диффузионной способности легких в группах ликвидаторов.

Результаты

По результатам функционального обследования пациенты, наблюдаемые с 1993 г., были разделены на 2 группы: 9 человек, у которых с начала наблюдения и до настоящего времени сохраняются нормальные показатели ФВД, — 1-я группа, и 11 человек, у которых исходно также регистрировали нормальные показатели ФВД, но к 2000 г. развилась бронхиальная обструкция — 2-я группа. Пациенты, впервые обследованные в 2000 г., составили 3-ю группу.

У пациентов 1-й группы все показатели ФВД были и остаются в пределах нормальных значений (не менее 80% от должных величин), хотя прослеживается тенденция к ухудшению респираторной функции, но достоверных различий между данными 1993 и 2000 г. нет. У пациентов 2-й группы за 7 лет наблюдения форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) снизилась с $4,6 \pm 0,5$ до $3,5 \pm 0,5$ л, ОФВ₁ — с $3,6 \pm 0,4$ до $2,7 \pm 0,6$ л ($p < 0,02$). В 3-й группе, не получавшей лечения в течение 14 лет после радиационного воздействия, к 2000 г. сформировалась бронхиальная обструкция, причем основные показатели бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 с — ОФВ₁ и ФЖЕЛ) у этих пациентов значительно ниже, чем в 1-й группе, и почти не отличаются от таковых во 2-й группе (рис.1).

Таблица 2
Лечение ликвидаторов, наблюдаемых с 1993 г.

| Лечение | 1-я группа (n=9) | 2-я группа (n=11) |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Лечебные БАЛ | 4 | 6 |
| Длительная терапия N-ацетилцистеином | 8 | 9 |
| Среднее число БАЛ | $1,2 \pm 0,5$ | $1,0 \pm 0,5$ |
| Длительность лечения N-ацетилцистеином, мес | $19,3 \pm 3,8$ | $20,3 \pm 3,8$ |

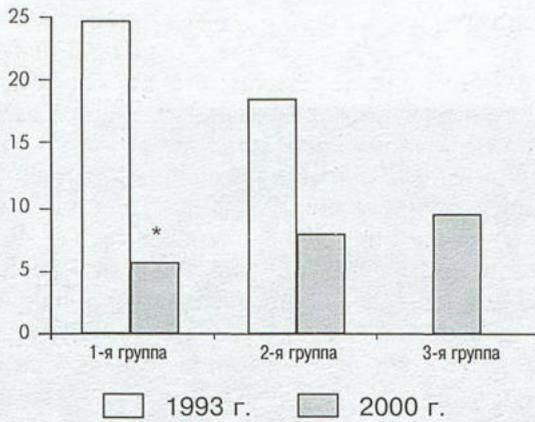


Рис.3. Процентное содержание альвеолярных макрофагов с включениями радионуклидов в БАЛ.

Мы проанализировали ежегодное снижение ОФВ₁ в 1-й и 2-й группах: среднее падение ОФВ₁ в 1-й группе составило 71 ± 37 мл/год, во 2-й — 128 ± 45 мл/год.

Показатели легочных объемов были одинаковыми во всех группах и практически не менялись за время наблюдения, за исключением ЖЕЛ, которая в 2000 г. была достоверно ниже в 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й. Также прослеживается тенденция к увеличению остаточного объема у пациентов 3-й группы ($135 \pm 54\%$ от должного), хотя эти различия недостоверны. У пациентов 1-й и 2-й групп в течение всего периода наблюдения при неизменной общей легочной диффузии регистрировалось снижение удельной диффузионной способности легких, более выраженное в 1-й группе; в 3-й группе оба этих показателя были снижены до 79 ± 13 и 67 ± 12 от должных величин соответственно (рис.2).

В предыдущих работах, выполненных в нашем институте, было продемонстрировано, что фаголизосомы альвеолярных макрофагов ликвидаторов содержат включения "чернобыльской" пыли, которые представляют собой комплекс радионуклидов и элементов неорганической пыли [1,5]. Пациенты 1-й и 2-й групп получали одинаковое лечение, направленное на элиминацию радионуклидов из бронхоальвеолярного пространства: в 1-й группе 4 человека получали лечебные БАЛ и 8 человек длительно принимали N-ацетилцистеин, во 2-й группе — 6 и 9 человек соот-

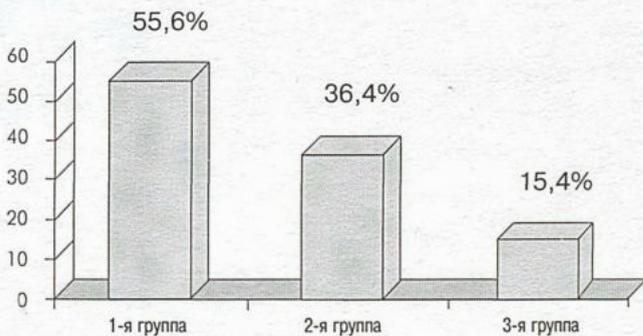


Рис. 4. Частота выявления очагового пневмофиброза в группах ликвидаторов.

ветственно. Среднее число лечебных БАЛ составило в 1-й группе $1,2 \pm 0,5$, во 2-й $1,0 \pm 0,5$ процедуры; средняя продолжительность приема N-ацетилцистеина — $19,3 \pm 3,8$ и $20,3 \pm 3,8$ мес (табл.2).

В настоящем исследовании обращает на себя внимание, что число альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями у пациентов 1-й и 2-й групп уменьшается со временем, причем в 1-й группе в период с 1993 до 2000 г. их процентное содержание снизилось достоверно (с $24,7 \pm 18,6$ до $5,3 \pm 5,7\%$ от общего числа макрофагов жидкости БАЛ; $p < 0,05$), а во 2-й — нет ($19,4 \pm 20,8$ и $3,8 \pm 5,8\%$ соответственно, $p > 0,05$). Вместе с тем у ликвидаторов 3-й группы, несмотря на отсутствие какой бы то ни было терапии бронхолегочной патологии, обнаружено значительно меньше "нагруженных" альвеолярных макрофагов, чем в 1-й и 2-й группах до начала лечения (рис.3).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки не выявило признаков легочного фиброза ни у кого из пациентов. Однако при гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани у некоторых больных обнаружен очаговый пневмофиброз: в 1-й группе у 6 (55,6%) человек, во 2-й у 4 (36,4%) и в 3-й у 2 (15,4%) человек ($p < 0,05$) (рис.4).

Мы исследовали корреляционную связь между параметрами ФВД и некоторыми морфологическими и

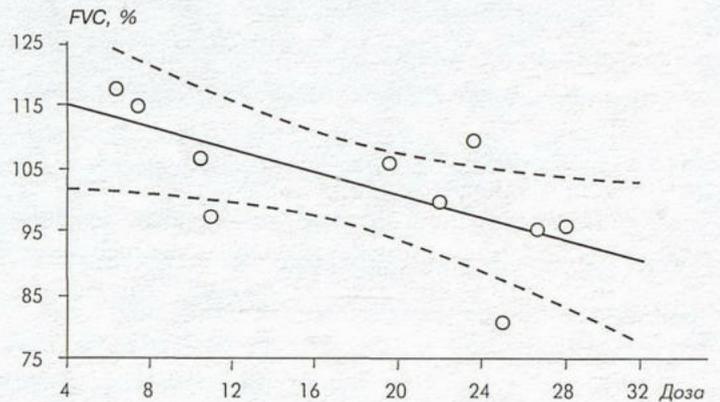


Рис.5. Обратная корреляция между ФЖЕЛ и паспортизированной дозой облучения.

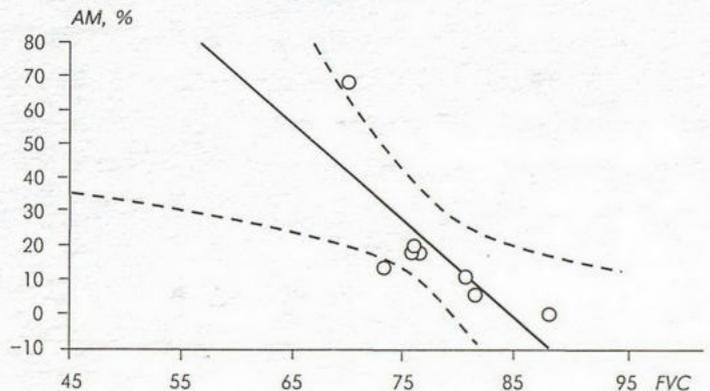


Рис.6. Обратная корреляция между ФЖЕЛ и числом альвеолярных макрофагов (AM), содержащих включения "чернобыльской пыли".

анамнестическими показателями. Получена достоверная обратная корреляция между:

- ФЖЕЛ и паспортизированной дозой облучения ($r=-0,79$; $p<0,01$) — рис.5;
- ФЖЕЛ и числом макрофагов с пылевыми включениями ($r=-0,53$; $p<0,05$) — рис.6;

Достоверная положительная корреляция обнаружена между $ОФВ_1$ и числом выполненных лечебных БАЛ ($r=0,62$; $p<0,05$) — рис.6, а также между FEF_{25-75} и числом выполненных лечебных БАЛ ($r=0,64$; $p<0,05$) — рис.8. Достоверной корреляционной связи между приемом N-ацетилцистеина и параметрами ФВД не получено.

Обсуждение

Из проведенного исследования видно, что у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, развившимися после ингаляционного воздействия радионуклидов, при одинаковых исходных условиях (лечение, направленное на элиминацию радионуклидов из дыхательной системы, начатое в одинаковые сроки после воздействия и после дебюта болезни, одинаковый функциональный статус бронхолегочной системы) только в 50% наблюдений удается добиться сохранения нормальной ФВД и эффективно уменьшить количество альвеолярных макрофагов с фагоцитированными пылевыми включениями.

Согласно международным данным, возрастное уменьшение $ОФВ_1$ у здоровых некурящих людей составляет 20–40 мл в год, у здоровых курильщиков — около 50 мл в год. Ежегодное падение $ОФВ_1$ на 70–90 мл характерно для больных с хроническим обструктивным бронхитом, причем скорость падения $ОФВ_1$ определяет прогноз у этих больных [8–10]. Если в 1-й группе данный показатель практически не выходит за допустимые для курильщиков пределы, то во 2-й группе скорость снижения $ОФВ_1$ достаточно значительна.

На наш взгляд, интересен факт, что наибольшая частота пневмофиброза обнаружена в 1-й группе, где зарегистрированы лучшие показатели бронхиальной проходимости и элиминация макрофагов с пылевыми

включениями в цитоплазме была наиболее эффективна. В этой же группе с самого начала более значительно снижена удельная легочная диффузия. В целом изолированное снижение удельной легочной диффузии при нормальных показателях общей диффузионной способности характерно для радиационных поражений легких [7]. В то же время во 2-й группе удельная диффузия снижена гораздо в меньшей степени и пневмофиброз встречается реже, но у этих пациентов быстрее прогрессирует бронхиальная обструкция, а число макрофагов с пылевыми частицами в результате лечения снизилось недостоверно, несмотря на такую же, как и в 1-й группе, интенсивную и регулярную терапию.

Таким образом, мы наблюдаем 2 типа реакции бронхолегочной системы на ингаляционное воздействие радионуклидов: в первом случае в большей степени поражается легочная ткань с формированием пневмофиброза, во втором преобладает повреждение бронхов с развитием обструкции.

Не исключено, что пациенты, составившие 2-ю группу, имели генетически детерминированную предрасположенность к формированию бронхообструктивного синдрома, а депонирование радиоактивных частиц в дыхательных путях явилось реализовавшим ее фактором. По нашему мнению, с одной стороны, бронхиальная обструкция явилась защитным механизмом при проникновении элементов "чернобыльской" пыли в нижние отделы дыхательных путей, но впоследствии она же препятствовала их выведению, а с другой — содержащие радионуклиды пылевые частицы, поддерживая перманентное воспаление в стенке бронхов, способствовали развитию бронхиальной обструкции. Конечно, лечение, направленное на удаление пылевых частиц из бронхоальвеолярного пространства, необходимо всем больным, подвергшимся ингаляционному радионуклидному воздействию, поскольку без него респираторная функция нарушается чаще и в более ранние сроки. По результатам проведенного исследования мы можем предположить, что такое лечение должно проводиться дифференцированно в зависимости от преобладающего механизма поражения бронхолегочной системы.

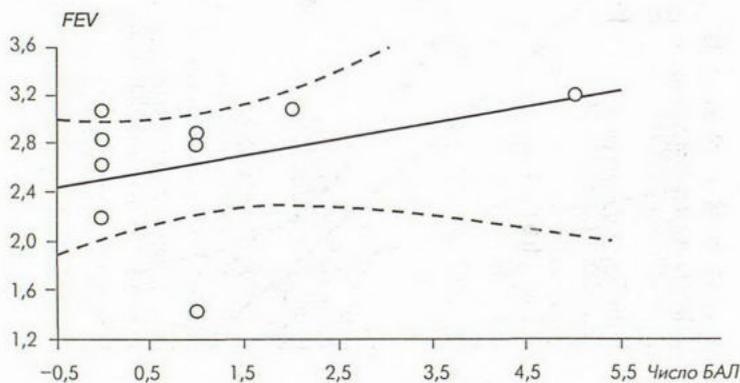


Рис.7. Положительная корреляция между $ОФВ_1$ и числом лечебных БАЛ.

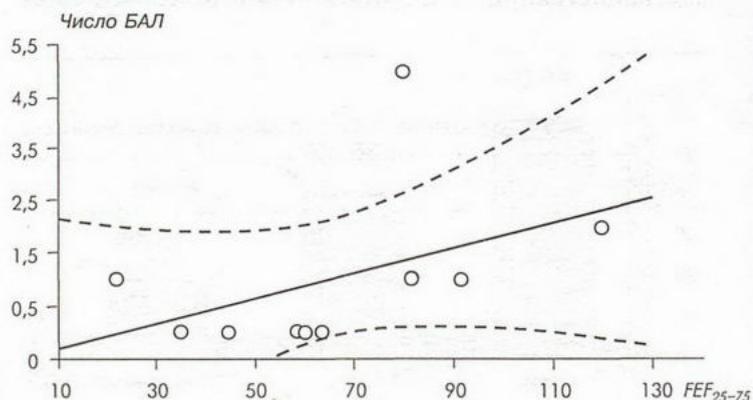


Рис.8. Положительная корреляция между FEF_{25-75} и числом лечебных БАЛ.

Таким образом, несмотря на достаточно длительный период времени, прошедший после Чернобыльской аварии, и на большое число исследований, связанных с этой темой, проблема отдаленного влияния аварии на организм человека далеко не исчерпана.

Выводы

1. У 73% лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов, в среднем через 10 лет после воздействия развиваются прогрессирующие нарушения функции внешнего дыхания.
2. Выраженность бронхиальной обструкции в отдаленном периоде зависит от скорости элиминации радионуклидов, инкорпорированных в легочную ткань.
3. При проведении лечебных бронхоальвеолярных лаважей, направленных на элиминацию радионуклидов из дыхательной системы, бронхиальная обструкция выявляется реже и носит менее выраженный характер.
4. Очаговый пневмофиброз на ранних этапах своего развития не влияет на функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.

2. Бирюков А.П., Иванов В.К., Максюттов М.А. и др. Состояние здоровья ликвидаторов по данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра. В кн.: Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде: Труды II науч.-практ. конф. М.: Вирибус Унитис; 2001. 8–16.
3. Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165–176.
4. Кутьков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. Там же 10–43.
5. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8–12.
6. Чучалин А.Г. Радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 10–19.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. и др. Нарушения респираторной функции и гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 177–189.
8. Annesi Maesano I., Gulsvik A., Viegi G., eds. Respiratory epidemiology in Europe. (European respiratory monograph. Vol.5. Monograph 15). Sheffield; 2000. 2–3.
9. Celli B. A new COPD education initiative. Respir. Care Matters 2001; 6 (1): 2–5.
10. Janssens J.P., Pache J.C., Nicod L. P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur. Respir. J. 1999; 13 (1): 197–205.

Поступила 16.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24-002+616.233-002.2]

А.Г.Чучалин¹, А.И.Синопальников², О.В.Фесенко²

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва;

² Государственный институт усовершенствования врачей Минобразования РФ, Москва

RESULTS OF OPEN NON-RANDOMIZED NON-COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY
AND SAFETY OF LEVOFLOXACIN IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
AND EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

A.G.Chuchalin, A.I.Sinopalnikov, O.V.Fesenko

Summary

The aim of the present study was to evaluate an efficacy and safety of 7-day outpatient therapy with Levofloxacin (500 mg once a day) in adults upward 18 years with community-acquired pneumonia or exacerbation of chronic bronchitis. The study involved 925 patients from 51 sites of Russian Federation: 442 patients with community-acquired pneumonia and 483 patients with exacerbation of chronic bronchitis. The clinical efficacy was assessed in 704 of them in 8–11 days after the finish of taking Levofloxacin. It was 97.5% in

chronic bronchitis patients and 97.6% in pneumonia patients. The drug was well-tolerated. No-one patient was excluded from the study due to occurrence of serious adverse effects.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности 7-дневного амбулаторного курса лечения левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки) взрослых больных (≥ 18 лет), перенесших внебольничную пневмонию или обострение хронического бронхита. В исследование было включено 925 пациентов из 51 центра Российской Федерации: 442 с внебольничной пневмонией, 483 с обострением хронического бронхита. Клиническую эффективность препарата (на 8–11-й день после окончания приема левофлоксацина) удалось оценить у 704 больных: при обострении хронического бронхита она составила 97,5%, а при внебольничной пневмонии – 97,6%, что выявило хорошую переносимость левофлоксацина. Ни один пациент не был исключен из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений.

Внебольничные бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) — пневмония и обострение хронического бронхита — относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний человека [20]. Так, в нашей стране заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых согласно расчетным данным составляет 10–15% [1]. Число же больных, страдающих хроническим бронхитом/хронической обструктивной болезнью легких в России, достигает 11 млн человек [5].

Спектр возбудителей внебольничных ИНДП предсказуем и одновременно характеризуется неоднородностью распространения устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов (табл.1).

Streptococcus pneumoniae является основным возбудителем внебольничной пневмонии и вторым по частоте возбудителем обострения хронического бронхита. Пневмококковая пневмония чаще других осложняется вторичной бактериемией и характеризуется наибольшей летальностью. Сегодня не вызывает сомнений распространение в России штаммов пневмококка, устойчивых к препаратам, наиболее часто назначаемым в амбулаторной практике при лечении инфекций нижних дыхательных путей, — тетрациклину и ко-тримоксазолу. Так, частота устойчивых *S.pneumoniae* к тетрациклину достигает 34%, а к ко-тримоксазолу — 38% [3]. В последние годы во всем мире наблюдается неуклонная тенденция распространения пенициллин-резистентных штаммов пневмококка [19,29]. В некоторых странах (США, Испания, Франция, Япония, Гонконг) частота устойчивых штаммов *S.pneumoniae* достигает 60%. В целом в России пневмококк сохраняет высокую чувствительность к пенициллину. Однако распространение резистентных штаммов носит региональный характер. Так, согласно результатам многоцентрового национального исследования ПеГАС-1, в Сибири около 14% выделенных штаммов пневмококка характеризуется устойчивостью к пенициллину [4]. Пенициллин-резистентные штаммы *S.pneumoniae*, как правило, устойчивы также к аминопеницилинам, цефалоспорином I и II поколения, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу.

Haemophilus influenzae является самым частым возбудителем обострения хронического бронхита у

больных всех возрастных групп, а в 3–10% случаев (особенно у курильщиков) оказывается и возбудителем внебольничной пневмонии. Основной механизм устойчивости *H.influenzae* связан с продукцией β -лактамаз, разрушающих некоторые β -лактамные антибиотики (природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения). Распространение β -лактамазопродуцирующих штаммов *H.influenzae* составляет в среднем 15% [16,26].

Moraxella catarrhalis — грамотрицательные диплококки были впервые выделены от человека в 1986 г. и до недавнего времени считались нормальными

Таблица 1

Этиология внебольничных инфекций нижних дыхательных путей по данным [8,27]

| Возбудитель | % |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Внебольничная пневмония* | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 20–60 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3–10 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 5–50 |
| <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> | 5–15 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> , другие грамотрицательные энтеробактерии | 3–10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3–10 |
| В отдельных случаях выделяются <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Chlamydomphila (Chlamydia) psittaci</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и др. | |
| Возбудитель не обнаружен | 50 |
| Обострение хронического бронхита | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 30–59 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 15–25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 3–22 |

Примечание. * В 3–40% случаев внебольничной пневмонии установлено сочетание "типичных" (например, *S.pneumoniae*) и "атипичных" (например, *M.pneumoniae* или *C.pneumoniae*) возбудителей.

ми обитателями верхних дыхательных путей. Однако за последние 10–15 лет накоплены убедительные данные об их участии в развитии различных инфекционных заболеваний. Так, *M. catarrhalis* занимает 2–3-е место среди бактериальных возбудителей обострения хронического бронхита. До 95% клинических изолятов *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазы, что объясняет устойчивость возбудителя к "незащищенным" пенициллинам, цефалоспорином I поколения [8].

Все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придается так называемым атипичным микроорганизмам, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [11,12,18,23–25]. Впрочем, признание за ними статуса ключевых возбудителей внебольничных ИНДП разделяется далеко не всеми исследователями. Очевидно, что подобные расхождения объясняются прежде всего отсутствием стандартизированных методов диагностики. Однако в последние годы ряду исследователей удалось показать, что наибольшая эффективность в лечении внебольничной пневмонии достигается при назначении антибиотиков, активных в отношении "атипичных" возбудителей — монотерапия "респираторными" фторхинолонами или макролидами в комбинации с β-лактамами антибиотиками.

Практически во всех случаях лечение внебольничных ИНДП, особенно в амбулаторных условиях, начинается эмпирически. При этом, несмотря на большой арсенал антибактериальных препаратов, проблема рационального лечения остается весьма актуальной, что подтверждается сохраняющейся высокой летальностью при внебольничной пневмонии, значительной частотой затяжных и осложненных форм заболевания. Ошибки при проведении антибактериальной терапии являются наиболее частыми в ряду всех лечебных ошибок в пульмонологической практике, оказывая существенное влияние на исход заболеваний [2]. Здесь уместно напомнить, что в последние годы в нашей стране отмечается устойчивая тенденция увеличения смертности от пневмонии (и ее осложнений). Этот показатель в середине 90-х годов достиг отметки 18 на 100 000 населения [1].

В настоящее время в качестве препаратов выбора при лечении внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита в амбулаторной практике обычно рекомендуются аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), "защищенные" аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), "новые" макролиды и доксициклин. Клиническая эффективность всех указанных антибиотиков приблизительно одинакова, однако следует критически подходить к оценке их недостатков, в связи с чем ни один из указанных антибиотиков не может считаться идеальным в лечении внебольничных ИНДП [6].

В этом смысле большие надежды в лечении внебольничной пневмонии и обострения хронического

бронхита в последние годы связываются с появлением так называемых респираторных, или антипневмококковых, фторхинолонов. Как известно, применение классических фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина) при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита ограничено ввиду их субоптимальной активности *in vitro* в отношении основного возбудителя внебольничных ИНДП — *S. pneumoniae*. "Респираторные" фторхинолоны демонстрируют существенно более высокую активность в отношении основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, прежде всего *S. pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и "атипичных" микроорганизмов. Первым из числа фторхинолонов нового поколения явился левофлоксацин (левовращающий изомер офлоксацина), впервые зарегистрированный в Японии в 1993 г. и несколько позже в США и Европе — в 1997 и 1998 гг. соответственно.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничных ИНДП — пневмонии и обострении хронического бронхита.

Материал и методы исследования

По дизайну исследование было многоцентровым нерандомизированным несравнительным и проводилось в 51 центре. В исследование были включены следующие города Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Электросталь, Краснодар, Ростов, Омск, Томск, Новосибирск, Кемерово, Владивосток, Самара, Таганрог.

В исследование включили пациентов с внебольничной пневмонией и обострением хронического бронхита в возрасте 18 лет и старше. Хронический бронхит определялся как заболевание, проявляющееся наличием постоянного или рецидивирующего кашля в течение не менее 3 мес на протяжении 2 лет и более. Указаниями на инфекционное обострение являлись появление гнойной мокроты или увеличение ее продукции в сочетании с учащением или усилением кашля и/или усилением одышки. Диагноз пневмонии требовал рентгенологического подтверждения очагово-инфильтративного процесса в легких.

Обязательным критерием включения в исследование была возможность лечения пациента в амбулаторных условиях.

В исследование не включали пациентов:

- с клиническими проявлениями любого серьезного инфекционного заболевания, кроме внебольничной пневмонии или обострения хронического бронхита;
- с тяжелым инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей, требующим парентеральной антибактериальной терапии и/или лечения в условиях стационара по медицинским и/или социальным показаниям;
- принимавшие более 2 доз любого антибактериаль-

ного препарата в течение недели, предшествующей включению в исследование;

- имеющие в анамнезе любое серьезное сопутствующее заболевание, которое могло помешать проведению исследования, например, отрицательно влияющее на всасывание антибиотика (гастрэктомия, синдром мальабсорбции и др.);
- беременные (положительный тест на беременность) или кормящие грудью;
- которые, по мнению исследователя, не способны соблюдать требования протокола (например, больные, страдающие хроническим алкоголизмом или наркоманией).

Перед началом лечения у всех пациентов проводили тщательный сбор анамнеза, физическое обследование, выполняли общеклинический анализ крови и рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях.

Левифлоксацин назначался в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–10 дней. Предварительно эффективность лечения оценивали на 3–5-й день терапии, окончательно (с обязательной контрольной рентгенографией органов грудной клетки) — на 8–11-й день после окончания лечения.

Результат лечения оценивали как выздоровление (полное исчезновение симптомов активной инфекции), улучшение (неполное исчезновение симптомов при отсутствии необходимости в дополнительной противомикробной терапии), отсутствие эффекта или невозможность оценки (в случае неявки больного к врачу).

Для пациентов, включенных в исследование, был проведен описательный статистический анализ демографических и исходных клинико-рентгенологических данных. Все показатели обследованных пациентов были проанализированы с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии левофлоксацином.

Статистический анализ проводили для одностороннего уровня статистической значимости 0,05 (в том числе и для параметров безопасности). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения *Microsoft Excel* и пакета статистического анализа данных *Statistica 5.1 for Windows* (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение

В период с сентября 2001 г. по май 2002 г. в исследование было включено 925 пациентов (табл.2). Из них с внебольничной пневмонией было 442 (47,8%) пациента, с обострением хронического бронхита — 483 (52,2%). Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл.3.

Являлись курильщиками 41,4% пациентов в группе больных с обострением хронического бронхита и 31,6% в группе больных с внебольничной пневмонией. Указания на сопутствующие хронические бронхолегочные заболевания имели место у 26,3% паци-

Таблица 2

Пациенты, включенные в группу анализа

| Пациенты | Хронический бронхит | Пневмония | Итого |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|-------|
| Включенные в исследование | 483 (52,2%) | 442 (47,8%) | 925 |
| Анализируемые группы: | | | |
| завершившие исследование | 362 (51,4%) | 342 (48,6%) | 704 |
| получившие хотя бы 1 дозу препарата | 483 (52,2%) | 442 (47,8%) | 925 |

ентов с внебольничной пневмонией (у 18,6% хронический бронхит, у 4,8% бронхиальная астма, у 1,8% эмфизема легких, в остальных случаях — сочетание этих заболеваний). Анамнестические указания на сопутствующую бронхиальную астму имелись у 9,6% больных с обострением хронического бронхита. Помимо этого, у наблюдавшихся пациентов были выявлены и другие сопутствующие заболевания, включая патологию опорно-связочного аппарата, желудочно-кишечного тракта, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца и эндокринные заболевания.

При анализе симптомов ИНДП у подавляющего большинства пациентов перед началом лечения отмечалась лихорадка (85,1% при обострении хронического бронхита и 95,7% при пневмонии), кашель различной интенсивности (99,2 и 98,2% соответственно) с выделением гнойной мокроты (78 и 59,4%), одышка различной степени выраженности (79,3 и 76%). Также следует отметить, что 72,4% больных с обострением бронхита и 89,8% с пневмонией

Таблица 3

Демографические данные пациентов, включенных в исследование

| Признак | Статистический показатель | Хронический бронхит | Пневмония |
|----------------|---------------------------|---------------------|-------------|
| Пол: | | | |
| мужской | <i>n</i> (%) | 242 (50,1%) | 213 (48,2%) |
| женский | <i>n</i> (%) | 241 (49,9%) | 229 (51,8%) |
| Возраст, годы | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 45,6±13,5 | 42,6±14,8 |
| Масса тела, кг | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 75,3±12,6 | 72,5±13,0 |
| Рост, см | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 170,8±8,7 | 170,3±8,3 |

Примечание. *n* — число больных, включенных в исследование.

предъявляли жалобы на астенизацию (слабость, недомогание, отсутствие аппетита).

При аускультации у 90,4% пациентов с обострением хронического бронхита и у 86,9% с пневмонией выслушивались хрипы. При этом в большинстве случаев при обострении хронического бронхита (96,5%) они были расценены как диффузные "сухие", а в 95,6% случаев при пневмонии — как локальные "влажные".

При исследовании общеклинического анализа крови лейкоцитоз выявлен у 52,1% пациентов с обострением хронического бронхита (в среднем по группе $8,78 \pm 2,31 \cdot 10^9/\text{л}$) и у 55,3% с пневмонией ($9,26 \pm 3,03 \cdot 10^9/\text{л}$), при этом в 25,3% случаев при обострении хронического бронхита и в 49,3% при пневмонии имел место палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы. Ускорение СОЭ перед началом лечения отмечено у 80,4% больных с обострением хронического бронхита ($21,08 \pm 10,35$ мм/ч) и у 92,1% ($30,45 \pm 12,96$ мм/ч) больных пневмонией.

Как отмечалось выше, диагноз пневмонии у всех пациентов подтверждался рентгенологически. Локализация очагово-инфильтративных изменений в легких была следующей: нижняя доля справа — 44,5%, нижняя доля слева — 31,3%, средняя доля справа — 10,4%, верхняя доля справа — 6,4%, верхняя доля слева — 7,5%.

Динамика основных симптомов в процессе лечения представлена на рис. а, б. Уже на 3–5-е сутки от начала приема препарата (2-й визит) отмечено существенное улучшение состояния у большинства пациентов, перенесших как обострение хронического бронхита, так и пневмонию. Значительная положительная динамика отмечена при оценке температурной реакции, характера выделяемой мокроты. Несмотря на то что у большей части больных ко 2-му визиту сохранялся кашель (у 88,5% пациентов с обострением хронического бронхита и у 91,9% пневмонией), он изменил свой характер с "сильного" на

"умеренный" или "слабый". Так, перед началом лечения 52,5% больных хроническим бронхитом и 42,8% пневмонией описывали свой кашель как "сильный". На 3–5-е сутки от начала приема препарата жалобы на сильный кашель предъявляли лишь 3,2% пациентов с обострением хронического бронхита и 3,3% пневмонией. То же самое можно сказать и о динамике одышки. Она сохранялась ко 2-му визиту у 41,7% больных с обострением хронического бронхита и у 41,3% с пневмонией, однако у большей части больных она характеризовалась как "незначительная". Положительная динамика отмечена и при объективном обследовании больных. Так, хрипы во время 2-го визита выслушивались у 59,6% пациентов с обострением хронического бронхита и 56,4% с пневмонией.

К 3-му визиту (8–11-й день после окончания приема препарата) у большинства пациентов отмечена нормализация состояния. Жалобы на сохраняющийся кашель предъявляли лишь 48,6% больных с обострением хронического бронхита, из них 39,5% характеризовали его как "умеренный", остальные — как "слабый". В группе больных с внебольничной пневмонией кашель сохранялся у 38,7% пациентов, при этом лишь 0,2% из них характеризовали его как "сильный", 1,9% — как "умеренный", а 97,9% — как "слабый". Жалобы на одышку к 3-му визиту предъявляли 18,2% пациентов, перенесших обострение хронического бронхита, и 9,8% — пневмонию. При этом у 0,2% больных хроническим бронхитом она была выраженная, у 3% — умеренная и у 96,8% — минимальная, т.е. возникающая при значительных физических усилиях. Ни один из пациентов, перенесших пневмонию, к 3-му визиту не предъявлял жалоб на выраженную одышку (перед началом лечения она отмечалась у 5,9% больных), 0,7% больных характеризовали одышку как "умеренную", 99,3% — как "незначительную". Следует отметить, что сохраняющиеся к 3-му визиту при внебольнич-

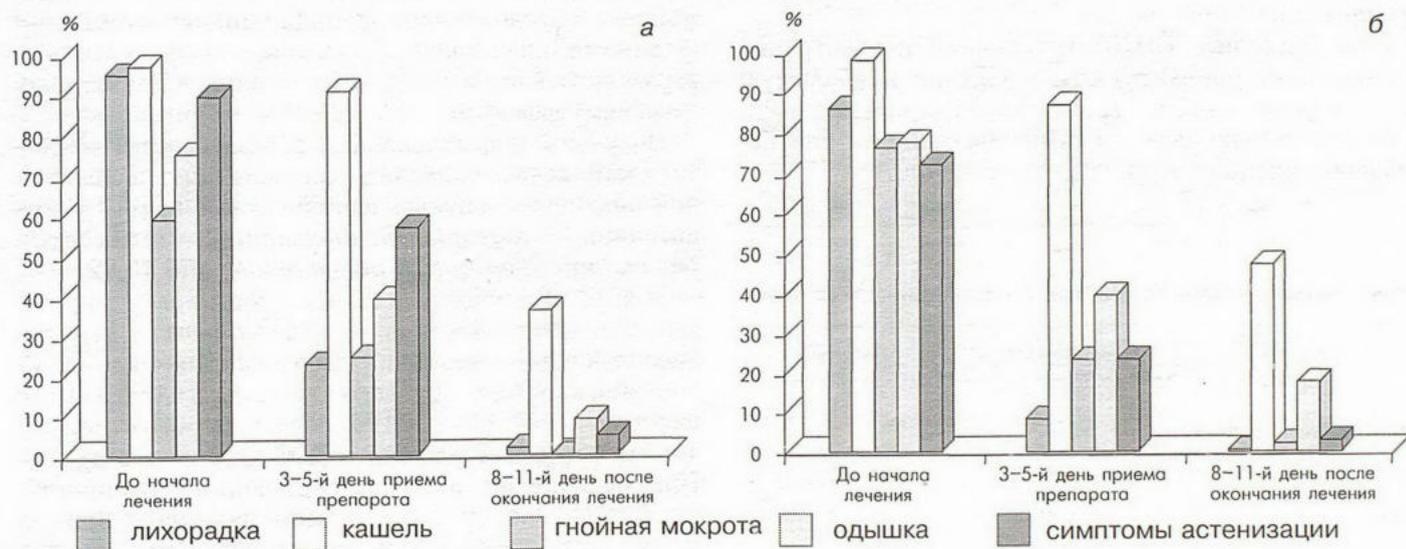


Рис. 1. Динамика основных симптомов внебольничной пневмонии (а) и хронического бронхита (б) на фоне лечения левофлоксацином.

ной пневмонии кашель с выделением гнойной мокроты и одышка наблюдались, как правило, у больных с сопутствующим хроническим бронхитом. При лабораторном исследовании у 96,1% больных с обострением хронического бронхита и 94,3% с пневмонией отмечена нормализация содержания лейкоцитов периферической крови. Ускоренная СОЭ сохранялась к 3-му визиту у 28% больных с обострением хронического бронхита (в среднем по группе $11,06 \pm 6,05$ мм/ч) и у 49% с пневмонией ($14,24 \pm 7,3$ мм/ч).

При контрольной рентгенографии у подавляющего большинства больных пневмонией к 3-му визиту отмечено полное разрешение пневмонической инфильтрации. Лишь в 27 (7,9%) случаях сохранялись очагово-инфильтративные изменения, однако в большинстве случаев (85,2%) отмечено уменьшение их интенсивности и протяженности.

Клиническая эффективность по окончании лечения составила 97,5% среди пациентов, перенесших обострение хронического бронхита и 97,6% пневмонию. При этом выздоровление отмечено у 302 (85,6%) больных с обострением хронического бронхита и у 284 (85%) с пневмонией, а улучшение у 51 (14,4%) и 50 (15%) пациентов соответственно (табл.4).

При оценке всех пациентов, принимавших препарат, не отмечено влияния на эффективность лечения возраста, пола, сопутствующей патологии (прежде всего сердечно-сосудистой).

У всех 925 пациентов, получивших 1 дозу левофлоксацина и более, оценивали его безопасность. Переносимость препарата была очень хорошей. О возникновении 1 и более нежелательных явлений в период исследования сообщили всего 4 пациента. В 3 случаях это были жалобы на тошноту и диарею, в 1 случае — на головную боль. Ни один из пациентов не был исключен из исследования вследствие развития нежелательных явлений. При оценке лабораторных показателей транзиторная эозинофилия периферической крови (>5%) наблюдалась у 5 пациентов. Серьезных нежелательных явлений во время приема препарата отмечено не было.

Внебольничные ИНДП (пневмония и обострение хронического бронхита) обуславливают наибольшую частоту обращений к врачам амбулаторной практики и являются наиболее частыми показаниями для назначения антибактериальных препаратов.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов по окончании терапии

| Показатель | Хронический бронхит | Пневмония |
|---------------------|---------------------|-------------|
| Клинический эффект: | | |
| есть | 353 (97,5%) | 334 (97,6%) |
| нет | 6 (1,7%) | 4 (1,2%) |
| не определен | 3 (0,8%) | 4 (1,2%) |

"Респираторные" фторхинолоны, в частности левофлоксацин, — одно из наиболее перспективных направлений современной химиотерапии бактериальных инфекций, что объясняется их активностью *in vitro* в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничных ИНДП, привлекательной фармакокинетикой, благоприятным профилем безопасности, возможностью однократного приема в сутки и подтверждается широким опытом клинического применения.

Левофлоксацин характеризуется быстрым бактерицидным эффектом в отношении грамположительных кокков. При этом левофлоксацин сохраняет активность в отношении штаммов *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, макролидам и другим "традиционным" антибиотикам. Благодаря этому, левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, который официально рекомендован в США для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллин-резистентными пневмококками. Препарат также высоко эффективен в отношении "атипичных" возбудителей. Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении как чувствительных, так и резистентных к ампициллину штаммов *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [14].

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность препарата в качестве антибиотика первой очереди при амбулаторной терапии внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита.

Наши результаты согласуются с данными многочисленных клинических исследований, в которых была продемонстрирована высокая эффективность левофлоксацина при внебольничных ИНДП.

Так, в частности, согласно данным *B.A.Wiesenger и соавт.* [30], при лечении 27 пациентов с внебольничной пневмонией, обусловленной *S.pneumoniae*, устойчивыми к эритромицину, назначение левофлоксацина приводило к клиническому успеху в 96,3% случаев, при этом в 96,8% наблюдалась элиминация возбудителя, а у 13 больных с внебольничной пневмонией, обусловленной пенициллин-резистентными штаммами пневмококка, лечение левофлоксацином характеризовалось 100% клиническим и бактериологическим эффектом.

Получены многочисленные доказательства эффективности левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии, обусловленной "атипичными" возбудителями — *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [7,9,13,22].

В ходе многоцентрового исследования был проведен сравнительный анализ эффективности терапии внебольничной пневмонии левофлоксацином (500 мг внутривенно или внутрь в течение 7–14 дней) и цефтриаксоном (1–2 г 1–2 раза в сутки) с переходом на цефуроксим аксетил (500 мг 2 раза в сутки). При подозрении или подтверждении "атипичной" пневмонии наряду с β-лактамом назначали эритромицин или доксициклин. В исследовании приняли участие 590 амбулаторных больных с пневмонией

легкого и среднетяжелого течения. Через 5–7 дней после окончания лечения клинический эффект левофлоксацина оказался достоверно выше (96%), чем препаратов сравнения (90%). Бактериологическая эффективность левофлоксацина составила 98%, а цефтриаксона/цефуросима±эритромицин или доксициклин — 90%. Эрадикация/вероятная эрадикация *S.pneumoniae* среди пациентов, принимавших левофлоксацин, составила 100%, а среди пациентов, принимавших антибиотики сравнения, — 95% [17].

В другом исследовании проведено сравнение клинической и бактериологической эффективности левофлоксацина (500 мг 1 и 2 раза в сутки) и амоксицилина/клавуланата (625 мг 3 раза в сутки) в лечении легкой и среднетяжелой внебольничной пневмонии. Клиническая эффективность оказалась сопоставимо высокой: 95, 94 и 95% соответственно. Столь же высокой оказалась и бактериологическая эффективность: 98, 100 и 98% соответственно. Эрадикация *S.pneumoniae* во всех трех группах составила 100% [10].

Высокоэффективной оказалась терапия левофлоксацином и при обострении хронического бронхита. Так, при сравнении левофлоксацина (500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней) и цефуросима аксетила (250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней) в лечении 492 больных, перенесших обострение хронического бронхита, клиническая эффективность (излечение+улучшение) в обеих группах оказалась высокой — 94,6 и 92,6% соответственно [15]. Высокой оказалась и бактериологическая эффективность обоих направлений антибиотикотерапии — 96,3 и 93,2%.

В другом исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности левофлоксацина и цефуросим аксетила с учетом трех различных режимов дозирования [28].

В исследовании приняли участие 832 пациента, перенесших обострение хронического бронхита, в возрасте от 23 до 100 лет (средний возраст 61,5 года). У большинства пациентов (98%) имели место сопутствующие заболевания, а 75% пациентов являлись актуальными или бывшими курильщиками. 281 пациент получали левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз в сутки, 280 пациентов — 500 мг 1 раз в сутки, 271 — цефуросим аксетил 250 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии во всех группах составляла 7–10 дней. Клиническую и бактериологическую эффективность оценивали спустя 5–14 дней после окончания лечения. Клиническая эффективность (излечение) отмечена у 78% больных, принимавших левофлоксацин в дозе 250 мг, у 79% — при приеме препарата в дозе 500 мг и у 66% — при приеме цефуросима аксетила. Показатели бактериологической эффективности составили соответственно 69, 77 и 68%.

Сравнение эффективности левофлоксацина и цефаклора было проведено в рамках мультицентрового исследования с включением 373 взрослых пациентов (средний возраст 60 лет), перенесших обострение хронического бронхита [21]. 187 пациентов получали

левофлоксацин (500 мг 1 раз в день), а 186 — цефаклор (250 мг 2 раза в день). При этом продолжительность лечения пациентов, получавших левофлоксацин, составила 5–7 дней, а цефаклор — 7–10 дней. Клиническая эффективность (излечение+улучшение) в обеих группах составила 92%, а бактериологическая эффективность левофлоксацина превзошла таковую цефаклора — 94 и 87% соответственно.

К несомненным достоинствам левофлоксацина следует отнести его хорошую переносимость. Как отмечают большинство исследователей, в целом частота нежелательных явлений при проведении стандартных курсов лечения левофлоксацином не превышает 4%.

Таким образом, спектр антимикробной активности левофлоксацина, в наиболее полной степени охватывающий практически все возбудители внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита, хорошая переносимость, оптимальные фармакокинетические свойства, доказанная клиническая и бактериологическая эффективность позволяют рекомендовать препарат в качестве средства выбора при лечении внебольничных ИНДП в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учеб.-метод. пособие для врачей. М.; 1999.
2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 2: 49–54.
3. Страчунский Л.С. Рост устойчивости бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей и место новых фторхинолонов. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001; 1 (прил.): 8–12.
4. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Consilium Medicum 2002; 4: 180–185.
5. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
6. Яковлев С.В. Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 116–121.
7. Arai S., Gohara Y., Kuwano K. et al. Antimycoplasmal activities of new quinolones, tetracyclines, and macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36: 1322–1324.
8. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108(suppl.): 43S–52S.
9. Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 1999; 21: 3–40.
10. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5: 724–732.
11. Cassell G., Waites K., Pate M. et al. Comparative susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin, ciprofloxacin, and lomefloxacin. Rev. Infect. Dis. 1989; 11 (suppl.): S992.
12. Cook P., Honeybourne D. Chlamydia pneumoniae. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 859–873.
13. Dalhoff A. In vitro activities of quinolones. Exp. Opin. Invest. Drugs 1999; 8: 123–137.
14. Davis R., Bryson H. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 677–700.

15. DeAbate C.A., Russell M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Care*. 1997; 42: 206–213.
16. Fang G., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* (Baltimore) 1990; 69: 307–316.
17. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1965–1972.
18. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1998; 12: 569–592.
19. Goldstein F.W., Acar J.F. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992–93 Western Europe and USA collaborative surveillance study; the Alexander Project Collaborative Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38 (suppl.): 71–84.
20. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections etiology and treatment. *Chest* 2001; 120 (6): 2021–2034.
21. Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. In: Program and abstracts of the 36th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Washington, DC; 1996. 280, abstr. LM2.
22. Hammerschlag M., Hyman C., Roblin P. In vitro activities of five quinolones against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 682–683.
23. Hammerschlag M., Chirgwin K., Roblin P. et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 178–182.
24. Hammerschlag M. Atypical pneumonia in children. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1995; 10: 1–39.
25. Johnson D., Cunha B. Atypical pneumonias: clinical and extrapulmonary features of *Chlamydia*, *Mycoplasma*, and *Legionella* infections. *Postgrad. Med.* 1993; 93: 69–82.
26. Macfarlane J., Colville A., Guion A. et al. Prospective study of etiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514.
27. Mandell L. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and treatment. *Chest* 1995; 108 (suppl.): 35S–42S.
28. Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529–539.
29. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996–1997 respiratory season. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 29: 249–257.
30. Wiessinger B.A., Kabin J.B., Williams R.R. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (suppl.A).

Поступила 20.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002.2–092:613.84

К.Ю.Новиков, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

РЕСПИРАТОРНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ВО ВРЕМЯ ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

RESPIRATORY STATUS IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS UNDER SMOKING CESSATION

K.Yu.Novikov, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The aim of the study was to evaluate a dynamics of bronchial inflammation caused by smoking during the cessation period. The inflammation was assessed by lung function parameters (LFP), chronic bronchitis (CB) signs. An efficacy of anticholinergic drug and N-acetylcysteine to prevent the CB exacerbation in addition to nicotine replacement therapy was also checked. The study involved 32 smokers with CB (the smoking history was 24.7 pack-years) who were divided into 2 groups: 18 and 14 persons. The 1st group patients were treated with nicotine replacement therapy (NRP), anticholinergic drug (Atrovent) and N-acetylcysteine (Fluimucil) in standard doses, the 2nd group patients received the NRT only. LFP and CB symptoms (cough, sputum expectoration, shortness of breathing) were evaluated weekly during a month, then every month for 180 days. The 2nd group patients demonstrated a significant decline of FEV₁ (7.2%), FVC (12.3%), MMEF_{75/25} (8.7%) and an increase in CB symptoms to the 2nd or 3rd day of the treatment that became maximal to the 7th day and continued for 2 to 3 weeks. The 1st group patients did not have any considerable changes. Conclusion: Atrovent and Fluimucil permit to prevent or reduce the CB exacerbation under the smoking cessation and to enhance the therapy of the nicotine dependency.

Целью исследования являлась оценка динамики изменения функциональных показателей внешнего дыхания (ФВД) и симптомов хронического бронхита (ХБ) в период отказа от табакокурения и эффективности применения комбинации М-холинолитика и N-ацетилцистеина в сочетании с никотинзаместительной терапией с целью профилактики воспалительного процесса. В исследовании участвовали 32 курящих больных ХБ (индекс курящего человека — ИКЧ = 24,7 пачка-лет), которые были разделены на 2 группы (18 и 14 человек). Пациенты 1-й группы получали никотинзаместительную терапию (НЗТ), М-холинолитик (атровент) и N-ацетилцистеин (флуимуцил) в стандартной дозе; пациенты 2-й группы — только НЗТ. Показатели ФВД и симптомы ХБ (кашель, отхождения мокроты, затрудненное дыхание) оценивались в течение 1-го месяца каждую неделю, далее каждый месяц на протяжении 180 дней. Выявлено достоверное снижение FEV_1 (7,2%), FVC (12,3%), MMEF_{75/25} (8,7%) и усиление симптомов ХБ во 2-й группе к 2–3-му дню лечения, которое достигало максимума на 7-й день и длилось 2–3 нед. В 1-й группе значимых изменений выявлено не было.

Многие курящие люди хотели бы бросить курить, но не могут сделать это без посторонней помощи [7]. Метаанализ более 100 исследований показал, что наибольшей эффективностью обладают никотинзаместительная терапия (НЗТ), советы медицинского персонала, поведенческая терапия и использование бупропиона [6]. Методика лечения табачной зависимости (ТЗ) основана на уменьшении или полном исключении таких симптомов отмены, как сильное желание закурить, возбудимость, беспокойство, нарушение концентрации внимания, раздражительность, ухудшение настроения, депрессия и др. Симптомы отмены возникают в течение 24–48 ч после отказа от табакокурения и достигают своего максимального развития к 3–4-му дню и длятся 2–3 нед [12]. Однако, несмотря на ведущую роль табакокурения в развитии хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ [1,4], а также наличия более чем у 50% курящих людей ХБ [11], в подавляющем большинстве руководств по лечению ТЗ аспекты коррекции бронхолегочных нарушений не рассматриваются [6].

Наши предварительные исследования [1] показали, что при проведении лечения ТЗ у пациентов, имеющих высокий (более 20 пачка-лет) индекс курящего человека (ИКЧ), в первые 2 дня отказа от табакокурения возникает снижение показателей легочных потоков и объемов, максимально выраженное на 7–10-й день наблюдения, и усиление респираторных симптомов, таких как затруднение дыхания и отхождения мокроты, усиление кашля, что часто является одной из причин возобновления курения. Вышеперечисленные респираторные симптомы являются признаками обострения ХБ. Возникновение обострения ХБ может быть объяснено изменением реологических свойств мокроты, которое связано с изменением свойств слизи, продуцируемой бокаловидными клетками, отсутствием "привычной стимуляции" реснитчатого эпителия бронхов, приводящей к снижению мукоцилиарного клиренса или стимуляции дыхательного центра повышенным содержанием никотина в крови. Каждый из этих механизмов, вместе или самостоятельно, могут приводить к уменьшению и затруднению отхождения мокроты, что клинически будет проявляться появлением или нарастанием

респираторных симптомов в период отказа от табакокурения.

Для профилактического и корригирующего лечения нами были выбраны М-холинолитик ипратропиум бромид (*Atrovent*, фирма "Boehringer Ingelheim", Австрия) как базовый препарат, применяемый для лечения ХОБЛ [1,4], и N-ацетилцистеин (*Fluimucil*, фирма "Zambon Group", Италия) как препарат, обладающий высокой муколитической и антиоксидантной активностью [8,10], позволяющий воздействовать на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению, и потенцировать действие бронхолитиков.

Целью проведенной работы была оценка изменений функциональных показателей внешнего дыхания, диффузионной способности легких и симптомов ХБ (усиление кашля, затруднение отхождения мокроты, затруднение дыхания) в первые 4 нед отказа от табакокурения и изучение возможности применения комбинации М-холинолитика (атровент) и N-ацетилцистеина (флуимуцил) для их коррекции.

В исследование были включены 32 курящих пациента с ХБ: 26 (81%) мужчин и 6 (19%) женщин, желающих отказаться от табакокурения. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,6$ года. Все пациенты имели длительный стаж курения ($23,6 \pm 2,5$ года), высокий ИКЧ ($24,4 \pm 2,4$ пачка-лет) и преимущественно высокую степень никотиновой зависимости ($6,9 \pm 0,3$ балла).

До начала лечения проводились общеклиническое обследование, анкетирование по опроснику Европейского общества угля и стали [9], оценка кашля, количества выделяемой мокроты, затруднения дыхания по 6-балльной шкале [5], оценивали статус курения (ИКЧ, тест Фагерстрема [3]). Функциональные показатели внешнего дыхания и диффузионная способность легких (TLCO SB) оценивались при помощи диагностического комплекса *MasterLab* ("Erich Jaeger", Германия). Оценивали показатели форсированной жизненной емкости легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1), максимальную объемную скорость (PEF), максимальную объемную скорость в интервале 25–75% форсированной объемной скорости (MMEF_{75/25}), общее сопротивление дыхательных путей (R_{tot}), общую емкость легких (TLC), остаточный объем (RV).

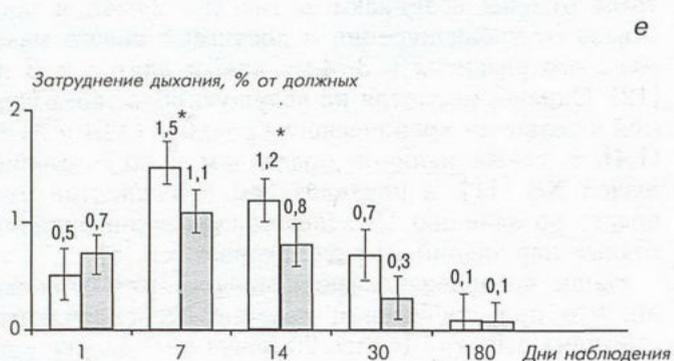
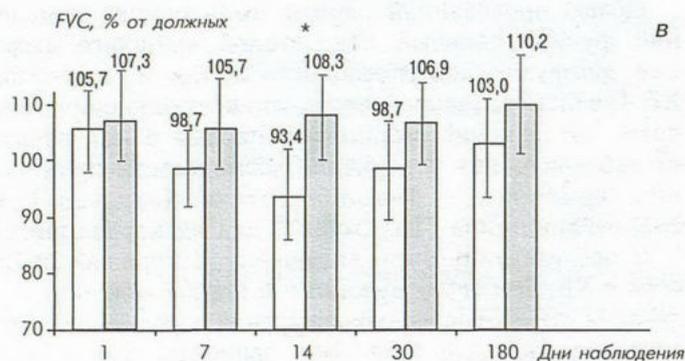
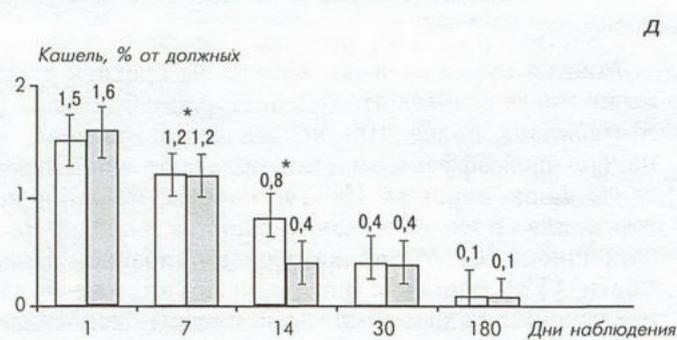
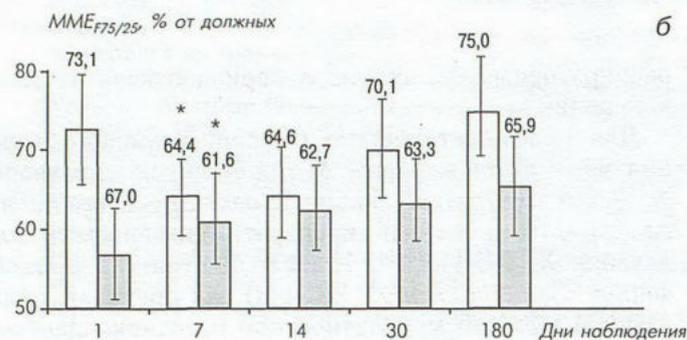
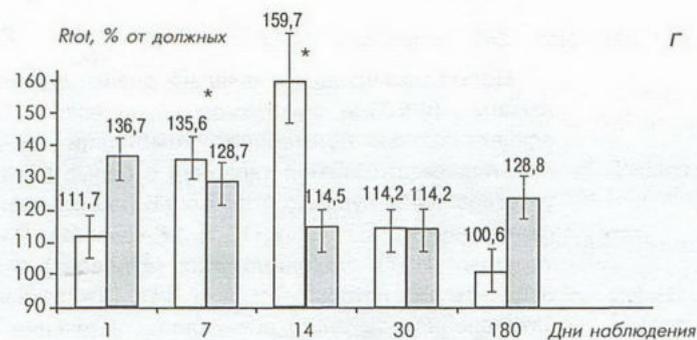
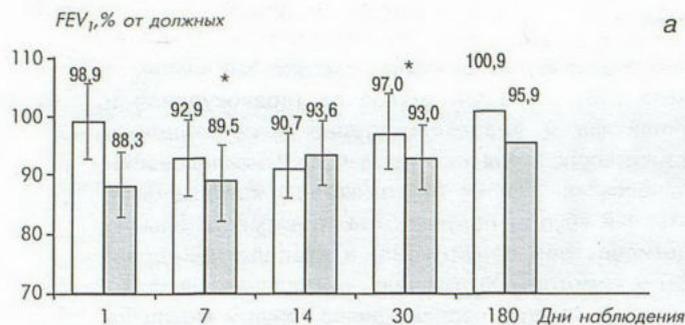


Рис. Динамика функциональных показателей внешнего дыхания.

Светлый столбец — контрольная группа, темный — основная. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными.

У всех пациентов на момент включения в исследование не было обострения заболеваний органов дыхания и отсутствовала тяжелая соматическая патология. Хронический необструктивный бронхит был выявлен у 82%, ХОБЛ — у 9% и бронхиальная астма — у 9% пациентов.

Все пациенты были разделены на 2 группы: основную (18 человек) и контрольную (14 человек). Лечение ТЗ у всех пациентов в обеих группах проводилось в соответствии с руководством по лечению ТЗ [2] по индивидуально разработанным схемам НЗТ: жевательная резинка никоретте ("Pharmacia & Upjohn", Швеция) 2 и 4 мг и ингалятор никоретте ("Pharmacia & Upjohn", Швеция), активной поведенческой терапии. В основной группе проводилась терапия флуимуцилом ("Zambon Group", Италия) в суточной дозе

1200 мг и атровентом ("Boehringer Ingelheim", Австрия) по 40 мкг 3 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 6 мес. Контрольные визиты с оценкой динамики функциональных показателей внешнего дыхания и респираторных симптомов проводились до отказа от табакокурения и на 3, 7, 14, 30-й дни исследования, далее каждый месяц.

Для статистической обработки результатов использовались программы "Statistica for Windows", Release 5.0. "StatSoft, Inc" и "Primer of Biostatistics".

Результаты исследования приведены на рис. 1, а-г. Начиная с 2-3-го дня наблюдения, выявлено статистически достоверное снижение FEV₁ (7,2%), FVC (12,3%), MMEF_{75/25} (8,7%), Rtot (24,1%) в контрольной группе, достигающее своего максимума на 1-й и 2-й неделе отказа от табакокурения с последу-

ющим восстановлением показателей к концу месяца до исходных величин. В отличие от этого за все время наблюдения в основной группе отмечалось постепенное увеличение динамических легочных объемов и уменьшение сопротивления дыхательных путей, хотя статистической значимости выявлено не было. Изменения статических объемов и диффузионной способности легких в обеих группах выявлено не было. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарастании бронхообструктивного синдрома у пациентов в контрольной группе.

При оценке динамики респираторных симптомов в группе пациентов, не получавших профилактического лечения, выявлено затруднение отхождения мокроты по сравнению с основной группой ($p < 0,1$). В первые 2 нед исследования в основной группе выявлено снижение интенсивности кашля (рис., д). Усиление затруднения дыхания к 7–14-му дню наблюдения отмечалось в обеих группах, но статистически достоверное отличие было выявлено только в контрольной группе (рис., е).

Таким образом, динамика респираторных симптомов свидетельствует об обострении ХБ у лиц в контрольной группе, не получавших профилактического лечения. У пациентов основной группы респираторные симптомы не отмечались или были незначительными.

Выводы

1. В течение 1-го месяца отказа от табакокурения достоверно снижаются скоростные легочные объемы и потоки и усиливается выраженность респираторных симптомов, что свидетельствует об обострении хронического бронхита. Это позволяет расценивать его как симптом отмены, возникающий при отказе от табакокурения.
2. Использование комбинации М-холинолитика (атропент) и N-ацетилцистеина (флуимуцил) в течение 1-го месяца отказа от табакокурения позволя-

ет избежать снижения скоростных легочных объемов и потоков и уменьшить выраженность респираторных симптомов, что говорит о целесообразности их применения в комплексном лечении табачной зависимости совместно с использованием никотинзаместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни легких курящего человека. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1998. 338–365.
2. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9: 904–912.
3. Fagerstrom K.O. Nicotine addiction and its assessment. Ear Nose Throat J. 1990; 69: 763–775.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis? Management and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO workshop. 2001.
5. Hsu J.Y., Stone R.B. Coughing frequency in patients with persistent cough assessment cough using a 24 hour ambulatory recorder. Eur. Respir. J. 1994; 7: 1248–1253.
6. Lancaster T., Stead L., Silagy C., Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. Br. Med. J. 2000; 321: 355–358.
7. McAvoy B.H., Kaner E.F., Lock C.A. et al. Our healthier nation: are general practitioners willing and able to deliver? A survey of attitudes to and involvement in health promotion and lifestyle counselling. Br. J. Gen. Pract. 1999; 49: 187–190.
8. McCrory D., Brown C., Gelfand S., Bach P. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Chest 2001; 119: 1190–1209.
9. Minette A., Aresini G., Sanna-Randaccio F. et al. ECSC questionnaire for the study of respiratory symptoms (1987). Luxembourg, 1988.
10. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane review). The Cochrane library, issue 3. Oxford: Update Software Ltd.; 2002.
11. U.S. Surgeon General. The Health consequences of Smoking: chronic obstructive lung disease. DHHS Publication No. 84–50205. U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC; 1984.
12. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. Thorax 2000; 55: 987.

Поступила 23.09.02

Е.К.Бельтюков

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В НЕБОЛЬШОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ СРЕДНЕГО УРАЛА

Областная клиническая больница № 1, Свердловский областной аллергологический центр,
Центральная медико-санитарная часть №91

EFFECT OF A LOCAL PROGRAMME OF DETECTION, TREATMENT AND PREVENTION
OF BRONCHIAL ASTHMA IN AN INDUSTRIAL TOWN AT THE MIDDLE URAL

E.K.Beltyukov

Summary

The aim of this work was to enroot a local programme of detection, treatment and prevention of bronchial asthma (BA) in an industrial town with a poor epidemiological situation on BA.

Such the programme was enrooted in Lesnoy town of the Sverdlovsk region with 46 500 of adult residents and the BA mortality of 15 per 100 000 of adults. The programme included an epidemiological study, doctors' and patients' training; provision with the modern technique for diagnostics, treatment and prevention of BA and antiasthmatic medication, and pharmacoeconomic research as well.

The programme showed 5.45% of the BA spread in Lesnoy town. Among 537 BA patients involved the basic therapy was given for 9% before the programme's inculcation and 64% at the beginning of the year 2002. The number of newly diagnosed BA patients increased in 4.3 times in 2000 compared with the previous 4 years in average. The primary disability of BA reduced in 2 times in 2001. The amount of emergency medical service calls dropped by 39%, a number of admissions to a hospital diminished by 21% compared with the average parameters in 1997–1999. The 1st year of using this programme resulted in decline of the mortality of BA to zero.

So, the successful employment of the programme for the detection, treatment and prevention of BA in an industrial town demonstrated its reasonability for regions with a poor epidemiological situation on BA.

Резюме

Цель работы: внедрение локальной программы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) в небольшом промышленном городе с неблагоприятной ситуацией по БА.

Локальная программа внедрялась в г. Лесном Свердловской области со взрослым населением 46,5 тыс. человек с декабря 1999 г., где смертность от БА в 1999 г. составила 15 на 100 000 взрослого населения. Программа предусматривает эпидемиологические исследования, образование врачей и больных, внедрение современной технологии диагностики, лечения и профилактики БА, обеспечение противоастматическими средствами, фармакоэкономические исследования.

В результате внедрения программы установлена распространенность БА в г. Лесном — 5,45%. Было проконсультировано 537 больных БА. Из них до внедрения программы базисную терапию получали 9%, к началу 2002 г. — 64% больных. Число вновь выявленных больных БА в 2000 г. увеличилось в 4,3 раза по сравнению со средним показателем за предыдущие 4 года. Первичная инвалидизация по БА в 2001 г. снизилась в 2 раза. Число вызовов скорой медицинской помощи к больным БА уменьшилось на 39%, а число госпитализаций — на 21% по сравнению со средним показателем за 1997–1999 г. Первый год внедрения программы привел к снижению смертности от БА до нуля.

Успешный опыт внедрения программы диагностики, лечения и профилактики БА в небольшом промышленном городе в короткие сроки свидетельствует о целесообразности внедрения локальных противоастматических программ в городах и районах с неблагоприятной ситуацией по БА.

Проблема повышения эффективности оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой (БА) в России в настоящее время решается в рамках Национальной программы по борьбе с астмой [4]. В ряде регионов России имеются положительные ре-

зультаты внедрения рекомендаций *GINA* [3] в практическое здравоохранение [8–10].

На Среднем Урале в Свердловской области в 1996 г. начала разрабатываться программа помощи больным БА [2]. Пятилетний опыт внедрения регио-

Заболееваемость БА по обращаемости

| Показатель | 1995 г. | 1996 г. | 1997 г. | 1998 г. | 1999 г. | 2000 г. | 2001 г. |
|-----------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Число зарегистрированных больных астмой | 250 | 261 | 309 | 290 | 353 | 439 | 494 |
| Процент от численности населения | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,9 | 1,0 |
| Число вновь выявленных больных астмой | 7 | 16 | 15 | 20 | 12 | 61 | 66 |

нальной программы свидетельствует о ее эффективности в снижении смертности, инвалидизации, повышении качества жизни больных астмой.

Однако, как показывает анализ ведения больных БА в районах области, ход ее реализации неодинаков в центре и на местах. Если в Екатеринбурге, где сосредоточен основной медицинский, научный потенциал и активно работают с врачами фирмы-производители противоастматических средств, наблюдаются очевидные положительные результаты [7], то в сельских районах и небольших городах, где отсутствуют специалисты — пульмонологи, аллергологи, ситуация по астме за последние годы мало изменилась.

В связи с этим целью этой работы явилось внедрение локальной программы диагностики, лечения и профилактики БА в небольшом промышленном городе с неблагоприятной ситуацией по БА.

Материал и методы исследования

Медицинская помощь больным БА в г.Лесном Свердловской области со взрослым населением 46,5 тыс. человек оказывается в Центральной медико-санитарной части. Амбулаторный прием ведут участковые, цеховые терапевты и врач-пульмонолог заводской поликлиники; а неотложная помощь оказывается бригадами скорой медицинской помощи (СМП), а также в приемном отделении и терапевтическом стационаре.

Перед внедрением программы в городе было зарегистрировано 354 больных БА, в том числе 12 впервые выявленных. В 1999 г. вновь установлена группа инвалидности 10 больным БА, а смертность от астмы составила 15 на 100 000 населения.

Локальная программа начала внедряться в г. Лесном Свердловской области с декабря 1999 г. экспедиционным методом.

Основные разделы программы включают:

- эпидемиологические исследования;
- образование врачей, фармацевтов, больных [1,5];
- обеспечение противоастматическими средствами;
- внедрение современной технологии диагностики, лечения и профилактики астмы [4];
- фармакоэкономические исследования.

Для внедрения программы из Екатеринбурга был приглашен аллерголог-пульмонолог. В его обязанности входило:

- разработка мероприятий по внедрению программы (совместно с администрацией медико-санитарной части определение перечня противоастматических средств, отпускаемых по бесплатным рецептам, организация поставок противоастматических средств, создание регистра больных БА, организация эпидемиологических и фармакоэкономических исследований);
- ведение образовательных программ среди руководителей местного здравоохранения, врачей, фармацевтов, больных БА;
- ведение консультативного приема;
- управление программой.

Режим работы специалиста по БА: недельные визиты каждые 2 мес; всего за 2 года — 12 нед рабочего времени.

Программа финансировалась из городского бюджета.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале 2000 г. был определен перечень противоастматических средств, отпускаемых по рецептам врача бесплатно с включением основных групп бронхолитических и противовоспалительных препаратов [6]; организована поставка в город спейсеров, пик-

Таблица 2

Динамика вызовов СМП и госпитализаций по поводу БА

| Показатель | 1997 г. | 1998 г. | 1999 г. | 2000 г. | 2001 г. |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Число вызовов скорой помощи | 577 | 507 | 610 | 461 | 347 |
| Число госпитализаций | 79 | 78 | 75 | 76 | 61 |

Таблица 3

Временная нетрудоспособность работающего населения

| Показатель | 2000 г. | 2001 г. |
|---------------|---------|---------|
| Случаи | 74 | 61 |
| Дни | 1363 | 1071 |
| Средние сроки | 18,4 | 17,6 |

Динамика смертности от БА

| Показатель | 1995 г. | 1996 г. | 1997 г. | 1998 г. | 1999 г. | 2000 г. | 2001 г. |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Число умерших от астмы | 5 | 4 | 2 | 1 | 7 | 0 | 0 |
| Число умерших на 100 000 взрослого населения | 10 | 8 | 4 | 2 | 15 | 0 | 0 |

флоуметров, спирографов, небулайзеров, противоаллергенных чехлов и воздухоочистителей.

В 2000–2001 г. были проведены эпидемиологические исследования, в результате которых была установлена распространенность БА в г.Лесном — 5,45%.

В рамках образовательной программы было проведено 6 конференций с врачами и фармацевтами, 12 бесед с руководителями здравоохранения.

К началу 2002 г. было осмотрено 1106 больных с обструктивными болезнями легких и аллергией, в том числе 537 больных БА (мужчин 170, женщин 367 человек). Составлен регистр больных астмой.

Из осммотренных больных БА 64,2% имели атопическую форму заболевания, 2,8% — аспириновую, 1% — сочетание атопической и аспириновой БА. У остальных 32% больных признаков атопии найти не удалось. 44% больных астмой имели аллергические заболевания носа. Глюкокортикостероидная зависимость встречалась у 8% больных БА. Только 9% больных БА получали базисную ингаляционную противовоспалительную терапию.

В рамках внедрения локальной противоастматической программы каждый из осммотренных больных БА прошел индивидуальное обучение в соответствии с рекомендациями GINA [3,4]. Всем осммотренным больным с персистирующей БА была назначена базисная терапия, основу которой составили отечественные противоастматические препараты: бенакорт, пролонгированные формы сальбутамола (сальтос) и теofilлина (теопэк). Для неотложной помощи больным астмой применялись в основном отечественные препараты: сальбен, сальгим (раствор для небулайзерной терапии).

В результате обучения врачей улучшилась диагностика БА, например, в 2000 г. число вновь выявленных больных астмой увеличилось в 4,3 раза по сравнению со средним показателем за предыдущие 4 года (табл.1). Общее число зарегистрированных взрослых больных БА в 2001 г. составило 494 человек — 1% населения города. К началу 2002 г. 64% больных астмой получали базисную ингаляционную противовоспалительную терапию.

Вновь стали инвалидами по БА в 2001 г. 5 больных, что в 2 раза меньше, чем в 1999 г. Число вызовов СМП к больным астмой в 2001 г. снизилось на 39%, а число госпитализаций по поводу БА уменьшилось на 21% по сравнению со средним показателем за 1997–1999 г. (табл.2).

Средние сроки стационарного лечения уменьшились с 20,9 в 1999 г. до 19,0 в 2001 г. В 2001 г. появилась тенденция к снижению случаев и дней временной нетрудоспособности по БА среди работающего населения (табл.3). Одним из важнейших показателей эффективности программы является показатель смертности.

Первый год внедрения программы привел к снижению смертности от БА до 0. В 2001 г. эта тенденция сохранилась (табл.4).

Таким образом, успешный опыт внедрения программы диагностики, лечения и профилактики БА в небольшом промышленном городе в короткие сроки свидетельствует о целесообразности внедрения локальных противоастматических программ в городах и районах с неблагоприятной ситуацией по БА, что будет способствовать повышению эффективности региональной программы в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой, находящихся под амбулаторным наблюдением. Пульмонология 1996; 1: 25–32.
2. Бельтюков Е.К., Семенова Е.Д., Лебедева М.К. и др. Организация помощи больным бронхиальной астмой в Свердловской области. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме. М.; 1996. №988.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; прил.: 1–157.
4. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Там же 1999; прил.: 1–40.
5. Бушуева Н.А. Влияние медико-социальных факторов, режима лечения и обучения на кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
6. Леонтьев С.Л., Михайлов В.Г., Невзорова В.П. и др. Фармакотерапевтический менеджмент бронхиальной астмы. Клини. мед. 1998; 10: 30–41.
7. Леценко И.В. Бронхиальная астма: распространенность, диагностика, лечение и профилактика — региональная программа в Свердловской области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
8. Огородова Л.М., Ленская Л.Г., Абазова Ф.И. и др. Оптимизация лечения больных как результат реализации антиастматической программы в Томской области. Здравоохран. Сибири: Вестн. межрегион. ассоц. 2001; 2: 14–16.
9. Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В. и др. Итоги реализации положений GINA в практическое здравоохранение. Пульмонология 2001; 3: 69–72.
10. Ребров А.П., Кароян Н.А. Опыт работы астма-кабинета в областном стационаре. Там же 1998; 3: 81–84.

И.В.Маев, Л.П.Воробьев, Г.А.Бусарова

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ЭМФИЗЕМЕ ЛЕГКИХ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
с курсом гастроэнтерологии Московского государственного
медико-стоматологического университета

При хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ) нередко наблюдаются сопутствующие заболевания органов пищеварения, которые либо являются следствием легочной патологии, либо имеют общую с ней природу и патогенетические механизмы. Сочетанное течение заболеваний органов дыхания и пищеварения встречается в 8–50% случаев. Разными авторами описываются изменения функции печени и поджелудочной железы, развитие язвенной болезни (ЯБ), эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, дуоденита, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД), дуоденогастрального рефлюкса [7,12,14–16,24,48,63,68,74]. Сопутствующие заболевания могут быть обусловлены хронической инфекцией, сенсибилизацией, изменением газового состава крови, нарушением микроциркуляции [26,29,38]. В свою очередь заболевания органов пищеварения оказывают неблагоприятное влияние на течение патологического процесса в легких [14,34,41,42,49,62,82].

ХНЗЛ в ряде случаев сопровождаются изменениями со стороны пищевода. В значительной степени они могут быть обусловлены расположением пищевода в непосредственной близости с органами дыхания и влиянием на него патологических процессов, протекающих в легких и средостении. При ХНЗЛ, особенно со значительным поражением легких и плевры, наблюдается неравномерное смещение пищевода в сторону патологического процесса. Контрастное исследование пищевода указывает на неровные его контуры, извилистый ход, нередко выявляется тракционное выпячивание стенки; как правило, по протяженности смещение пищевода превышает зону патологического процесса в легких. Эзофагоскопия у больных с ХНЗЛ выявляет дивертикулы, рак, лейкоплакию, деформации пищевода, различные формы эзофагитов, которые встречаются наиболее часто (71,4%) [21,37].

В последнее время большое внимание уделяется изучению ГЭР и СГПОД у больных с ХНЗЛ. *A.Dicolone и соавт.* [63] выявили ГЭР у 56% больных хроническим бронхитом (ХБ) и у 57% больных бронхиальной астмой (БА), а *S.Sontag и соавт.* [83] — у 81,8% больных БА. По данным *В.В.Стонкус, К.И.Палтанавичус* [50] у больных БА ГЭР наблюдался в 68,6% случаев, а СГПОД — в 13,4% (в контрольной группе соответственно 11,6 и 2,3%). В диагностике ГЭР наибольшей информативностью и чувствительностью обладает метод длительного мониторинга рН пищевода [41]. ХНЗЛ и БА способствуют развитию ГЭР и СГПОД, так как патология в бронхолегочной системе приводит к изменению внутригрудного давления, вторичным дистрофическим изменениям диафрагмы и расширению его пищеводного отверстия. Помимо этого, бронхоспазм, сопровождающийся повышением тонуса блуждающего нерва, может вызывать спазм продольной мускулатуры пищевода, что приводит к подтягиванию кардии в заднее средостение и нарушению моторной активности пищевода. Немалую роль играет также медикаментозное лечение ХНЗЛ. Известно, что производные теофиллина, агонисты β -рецепторов, глюкокортикоиды снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, индуцируя симптомы ГЭР [10,41,50]. ГЭР в свою очередь способствует возникновению или обострению легочного заболевания, а также поддержанию хронического воспалительного процесса в легких [57,67].

Л.И.Геллер и соавт. [14] выявили у каждого третьего больного инфекционно-аллергической БА сочетание снижения тонуса нижнего и верхнего сфинктеров пищевода. Нижний сфинктер пищевода выполняет барьерную функцию по отношению к желудочно-пищеводному забросу, а верхний сфинктер определяет у больных с ГЭР степень возможной микроаспирации желудочного содержимого из пищевода в бронхиальное дерево. Снижение тонуса сфинктеров пищевода и микроаспирация желудочно-

го содержимого в бронхи рассматриваются как один из механизмов возникновения или обострения ХНЗЛ и БА. Особенно опасны соляная кислота, пепсин, жиры, желчь, ферменты поджелудочной железы, так как часто одновременно наблюдается дуоденогастральный рефлюкс (гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы встречаются у 65% больных). Попадание в дыхательные пути аспирированного материала вызывает повреждение стенок бронхов, истончение альвеолярных перегородок, значительное уменьшение диффузионной способности легких, нарушение продукции сурфактанта, увеличивает уровень неспецифической гиперреактивности бронхов. Имеются данные о том, что расширение нижней части пищевода при ГЭР способствует бронхоспазму, так как стимулирует рефлекс вагуса. Предполагается, что соляная кислота в воспаленном пищеводе при рефлюкс-эзофагите может стимулировать чувствительные к кислоте рецепторы и через вагусную иннервацию вызывать бронхоспазм дыхательных путей. Соляная кислота в пищеводе повышает также неспецифическую бронхиальную гиперчувствительность [6,10,14,33,50,58,74,76,80].

Показано, что консервативное или хирургическое лечение СГПОД или ГЭР у больных ХНЗЛ и БА в большинстве случаев приводит к стойкому излечению или значительному улучшению, особенно если лечение проводилось до развития необратимых изменений в бронхолегочной системе. Предлагается включать в комплексную терапию больных БА и ХНЗЛ в сочетании с ГЭР и СГПОД антирефлюксную терапию, которая предполагает определенный режим жизни и питания, способствующий снижению давления в области брюшного пресса: исключение работ с подъемом тяжести, особенно после еды; избегание резких поворотов и наклоненного положения тела; частое питание небольшими порциями; исключение приема пищи и жидкости на ночь; исключение пищи, снижающей тонус нижнего сфинктера пищевода (кофе, шоколад, жиры и др.); во время сна приподнятый головной конец кровати на 20–25 см во время сна. Лекарственная терапия включает прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цизаприд), которые повышают тонус как верхнего, так и нижнего сфинктеров пищевода, даже при исходном значительном снижении их тонуса, уменьшая ГЭР и микроаспирацию желудочного содержимого; антацидные и обволакивающие средства; антисекреторные препараты (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса). Рекомендуются ограничить прием препаратов, вызывающих временную недостаточность кардиального сфинктера (спазмолитики, антигистаминные, седативные средства). Среди бронхолитиков наиболее эффективны холинолитические препараты [4,10,14,27,33,41,50,65,71,85]. В.В.Стонкус, К.И.Палтанавичус [50] предлагают использовать пневмоперитонеум, который, по их мнению, является эффективным средством устранения ГЭР. В случаях тяжелого эзофагита или рециди-

вирующей легочной аспирации показано антирефлюксное хирургическое вмешательство [41].

Учитывая изменчивость топографии и нарушение функции пищевода при заболеваниях легких, а также частое развитие воспалительных процессов в пищеводе, деформаций, сужения его просвета, предраковых процессов и даже рака, некоторые авторы рекомендуют проводить исследование пищевода при первичном обследовании больных ХНЗЛ, а также при наблюдении за ними в динамике, особенно в отдаленные сроки [21,37].

Нередко наблюдается поражение гастродуоденальной зоны при ХНЗЛ. Так, И.И.Чембрисов, А.Р.Иногамов [56] у трети больных с ХНЗЛ установили различные изменения со стороны желудка, двенадцатиперстной кишки (рубцово-язвенная деформация, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, полипы желудка, дивертикулы двенадцатиперстной кишки).

Наиболее часто наблюдается сочетание ХНЗЛ и язвенной болезни. При эмфиземе легких с явлениями пневмосклероза язва обнаруживается в 7–14 % случаев, при ХБ — в 16–39%, при ХП — в 2,4–12,9%, при БА — в 50% случаев [12]. Большинство авторов считают, что язвенная болезнь возникает на фоне ХНЗЛ в результате тех изменений в организме, которые ее сопровождают. Нет единого мнения в отношении локализации язвы при ХНЗЛ. Одни авторы наиболее часто наблюдали развитие язвы двенадцатиперстной кишки, другие — язвы желудка. Характерной особенностью течения ЯБ при ХНЗЛ является отсутствие выраженных клинических проявлений [5,26,29]. Подтверждает это более частое обнаружение ее при аутопсии, чем при жизни [13]. Из-за скрытого течения болезни язвы часто не диагностируются, но могут давать тяжелые жизненно опасные осложнения (кровоотечение, перфорацию, пенетрацию). По данным И.П.Замотаева [22], язвенно-эрозивные изменения желудка наблюдаются у 45,7% больных, умерших от легочно-сердечной недостаточности при ХНЗЛ. У больных легочным сердцем на фоне ХНЗЛ течение ЯБ утрачивает характерную цикличность, становится атипичным. Поэтому даже при выявлении небольших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта нужно подозревать язву. Симптоматика язвы желудка у таких больных преимущественно складывается из тупых, ноющих болей в эпигастральной области, без четкой связи с приемом пищи; вздутия живота и склонности к запорам [22]. Отсутствие при симптоматических язвах четкой клинической картины можно объяснить анестезирующим влиянием углекислоты на центральную нервную систему [5]. Резкое усиление болей может быть предвестником осложнений. Число язв, осложненных кровотечением или перфорацией, увеличивается по мере нарастания в легких тяжести основного патологического процесса. Р.Г.Ингрэм [23] отмечает, что у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными острой дыхательной недоста-

точностью, нередко развиваются желудочно-кишечные кровотечения вследствие стрессовой ульцерации слизистой оболочки желудка.

Существуют различные мнения по поводу причин, способствующих возникновению ЯБ при ХНЗЛ. Предполагается влияние психосоматических факторов, раздражающего действия медикаментов непосредственно на желудочно-кишечный тракт или через выделение гистамина. Однако большинство авторов важное значение в возникновении ЯБ при ХНЗЛ придают нарушению газообмена, приводящему к изменению газового состава крови. Некоторые авторы отводят большую роль гипоксии, которая, по их мнению, вызывает хронический стресс, способствующий усиленному выделению адренокортикотропного гормона с последующим образованием язвы. Другие объясняют возникновение язвы местной гипоксией, связанной с правожелудочковой сердечной недостаточностью [13,56]. По мнению *А.П.Погромова*, *А.В.Лашкевича* [45], гипоксия приводит к снижению активности биоэнергетических процессов, что способствует снижению защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также включает новое звено патологического процесса — усиление образования свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов.

Имеются данные о роли гиперкапнии в возникновении ЯБ. Так, в эксперименте на собаках обнаружено, что желудочная секреция меняется параллельно с содержанием углекислоты в крови: она уменьшается при гипервентиляции и снова восстанавливается, когда количество CO_2 во вдыхаемом воздухе увеличивается. При наличии гиперкапнии увеличивается активность карбоангидразы в желудке. Это способствует концентрации H^+ -ионов и повышению кислотности, что приводит к развитию ЯБ [13]. Гиперкапния снижает резистентность слизистой оболочки желудка у больных с ХНЗЛ к действию ульцерогенных факторов, в том числе к *Helicobacter pylori* [29].

Некоторые исследователи придают особое значение в развитии поражений желудка повышению внутрисосудистой свертываемости крови у больных с ХНЗЛ при респираторной гипоксии, когда кислородное голодание изменяет ход процессов фосфорилирования и ведет к развитию ацидоза. Ацидоз способствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию в микроциркуляторном русле желудка, вызывая расстройство кровообращения [12,72].

Н.А.Бург [7] отмечал, что трофические нарушения в слизистой желудка, приводящие к развитию ЯБ, это следствие нейромедиаторного дисбаланса, адренергических и холинергических сдвигов в микроструктурах слизистой желудка и развития регионарной гипоксии, возникающих в связи с наличием ХНЗЛ.

Л.В.Краснова [30], помимо повышения симпатoadреналовой и холинергической активности, наблюдала истощение глюкокортикоидной функции надпочечников. Все эти факторы в условиях дыхательной

недостаточности, по ее мнению, способствуют расстройству регуляции секреторной функции и трофики слизистой желудка, нарушают физиологически существующее равновесие между факторами агрессии желудочного сока и защиты слизистой желудка. Автором установлено, что решающим в патогенезе эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных с обструктивными заболеваниями легких является снижение защитного барьера слизистой желудка, что проявляется уменьшением в 2–3 раза содержания фукогликопротеидов и появлением обратной диффузии ионов водорода из полости желудка в слизистую.

На ослабление цитопротекторных свойств слизистой желудка у больных с ХНЗЛ на фоне гипоксии указывают *М.А.Осадчук* и соавт. [40]. Они провели сопоставление морфологических и биохимических показателей и выявили корреляцию между эрозивно-язвенными изменениями и уровнем эластазы, оксипролина и гликозаминогликанов сыворотки крови при обострении хронического обструктивного бронхита. Авторы предложили использовать продукты мезенхимы в качестве маркеров альтерации гастродуоденальной зоны.

При исследовании кислотообразующей функции желудка титрационным и радиотелеметрическим методом у больных с ХНЗЛ в 46% случаев выявлено повышение секреторной функции желудка [31,32]. *А.А.Крылов* [31,32] считает, что в происхождении функциональных сдвигов со стороны желудочно-кишечного тракта у больных с ХНЗЛ имеют значение увеличение содержания гистамина, катехоламинов в крови, гипоксемия и гиперкапния, а также привычка заглатывать инфицированную мокроту.

При ХНЗЛ, кроме ЯБ, часто выявляются различные формы гастритов (от 30 до 100% случаев) и дуоденитов. Выраженность гастрита зависит от формы ХНЗЛ, длительности течения заболевания, степени сердечной и дыхательной недостаточности. Нередко при ХНЗЛ отмечаются развитие атрофических гастритов со сниженной ферментативной активностью, дистрофические процессы как в клетках желез, так и в клетках покровного эпителия, а также наблюдается расстройство микроциркуляции в слизистой желудка. Могут определяться эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке. Частота эрозий при разных формах ХНЗЛ неодинакова. Их развитие зависит не только от формы заболевания, но и от степени оксигенации крови [5,12,15,26,47].

С.Г.Кочетков и соавт. [29] выявили особенности состояния слизистой оболочки желудка в зависимости от тяжести дыхательной недостаточности (ДН) у больных ХНЗЛ. При I степени ДН наиболее часто встречался хронический поверхностный гастрит, инфицированность *H.pylori* составила 30,9%. При ДН II степени изменения слизистой оболочки желудка соответствовали преимущественно хроническому атрофическому гастриту с перестройкой желез по кишечному типу, а *H.pylori* обнаружен у 22,4%

больных. Для ДН III степени характерны наиболее выраженные патологические изменения слизистой оболочки желудка в виде тяжелых деструктивных нарушений (эрозии, язвы) на фоне атрофического гастрита, а инфицированность *H. pylori* составила 28,6%. Исследования показали, что изменения слизистой оболочки желудка при ДН более зависят от гипоксемии и гиперкапнии, чем от наличия *H. pylori*.

Изучение состояния слизистой оболочки бронхов и желудочно-кишечного тракта у детей, больных ХНЗЛ, показало однонаправленность местных клеточных иммунных реакций в бронхах и желудочно-кишечном тракте [26].

Изменения в гастродуоденальной зоне при ХНЗЛ, по данным *В.Н. Галанкина и соавт.* [12], являются следствием нарушения: 1) респираторной функции легких, т.е. обусловлены гипоксией, которая приводит к снижению сопротивляемости слизистой желудка к кислотно-пептическому фактору, способствует нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, приводит к несостоятельности регенерации, "нейротрофическим нарушениям"; 2) нереспираторных функций, т.е. метаболических функций легких (метаболизма ангиотензинов, простагландинов, регуляции состояния калликреин-кининовой, свертывающей и противосвертывающей систем и т.д.). Однако окончательно вопрос о причинах возникновения ЯБ и других поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при ХНЗЛ еще не решен и требует дальнейших исследований.

Принимая во внимание вышеперечисленные патогенетические особенности поражения гастродуоденальной области у больных с ХНЗЛ, некоторые авторы рекомендуют сочетание активного лечения основного легочного заболевания с включением в комплексную терапию средств, улучшающих репаративные процессы в слизистой желудка, укрепляющих защитный барьер, уменьшающих симпатoadrenalовую и холинергическую активность и кислотно-пептическую агрессию, а также нормализующих двигательную функцию. С этой целью используют препараты, стимулирующие процессы регенерации, антациды, обволакивающие средства, антисекреторные препараты (блокаторы протонного насоса и H_2 -гистаминовых рецепторов). В лечении бронхиальной обструкции у таких больных отдается предпочтение β -адреномиметическим средствам, которые обладают способностью на 75% уменьшать стимулированную пищей желудочную секрецию. Обосновано проведение интрагастральной оксигенации, которая устраняет местную гипоксию и стимулирует процессы репарации. Возможно использование гипербарической оксигенации [7,13,15,31].

Имеются данные о развитии изменений в печени и заболеваний гепатобилиарной системы у больных с ХНЗЛ. Сочетанное поражение легких и печени встречается довольно часто в клинической практике, что косвенно может указывать на наличие общих патогенетических механизмов [15,16,20,42,54,55]. По

данным *И.Г. Пащенко и соавт.* [43], у 8,9% больных, страдающих неспецифическими заболеваниями легких, встречается хронический персистирующий и реактивный гепатит, холецистит и сравнительно редко — хронический активный гепатит и цирроз печени. *Е.В. Гембицкий и соавт.* [15] выявили заболевания гепатобилиарной системы у 12,9% больных БА. *В.Н. Медведева и соавт.* [36] также отмечали у больных хроническим обструктивным бронхитом хронический реактивный гепатит, хронический некалькулезный холецистит с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и реже — калькулезный холецистит. *Т.Д. Беднаржевская* [6] диагностировала дискинезию желчевыводящих путей по гипомоторному типу у 48% больных хроническим бронхитом. Сопутствующие заболевания печени оказывают неблагоприятное влияние на клиническое течение ХНЗЛ.

У больных ХНЗЛ может наблюдаться увеличение печени, что объясняется чаще всего присоединением правожелудочковой сердечной недостаточности вследствие декомпенсации легочного сердца. Однако в ряде исследований было показано, что гепатомегалия при ХНЗЛ не всегда связана с декомпенсацией правого желудочка [19,88]. Первоначальное увеличение печени у больных ХНЗЛ можно объяснить затруднением венозного оттока к сердцу вследствие повышения внутригрудного давления. Повышение внутригрудного давления имеет большое значение в патогенезе изменений в печени и в первую очередь печеночного кровообращения. При повышении внутригрудного давления возврат венозной крови к сердцу снижается, трансмуральное давление на всем протяжении сосудов малого круга кровообращения снижается, что ведет к уменьшению нагрузки на правый желудочек и уменьшению его работы. Затруднение возврата крови по полым венам приводит к переполнению периферических вен и росту венозного давления до уровня, превышающего среднее внутригрудное давление. В данном случае венозный застой имитирует правожелудочковую недостаточность, хотя на самом деле его генез имеет экстракардиальные причины [1,35,51,78].

Важная роль в патогенезе поражений печени при ХНЗЛ принадлежит гипоксии. В начальных стадиях ХНЗЛ гипоксия компенсируется в печени повышением экстракции кислорода из крови и незначительным ускорением кровотока в синусоидах. В последующем, когда присоединяется легочно-сердечная недостаточность, происходят повышение давления до 240–300 мм вод.ст. и венозный застой в печеночных венах, а затем уменьшение артериального притока крови в печень. Происходит редукция капилляров и мелких артериальных ветвей, поэтому из кровотока выпадает значительная часть кровеносного русла, несмотря на развитие широкой сети артериовенозных анастомозов. Все это приводит к замедлению и уменьшению печеночного кровотока, способствуя дальнейшему нарастанию гипоксии в печеночной ткани [8,16,42,49,51].

При ХНЗЛ наблюдается усиление перекисного окисления липидов. С этим связан фосфолипазный механизм повреждения биологических мембран. Продукты перекисного окисления липидов приводят к инактивации ряда ферментов, деполимеризации ДНК и образованию прочих комплексов с белками [49,52].

В патогенезе поражений печени при эмфиземе легких важная роль отводится врожденной недостаточности α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ). Описываются случаи развития у одного больного первичной диффузной эмфиземы легких и цирроза печени, обусловленных дефицитом α_1 -АТ. С заболеваниями легких и печени наиболее часто ассоциируется фенотип PiZZ (гомозиготное состояние) [39,59,61,64,69,73,81,87]. Цирроз печени в первые 20 лет жизни развивается у 10–15 % детей с фенотипом PiZZ [46,77]. По данным *Е.И.Самильчук* [48], наследственный дефицит α_1 -АТ встречается у 3,7% больных с ювенильной патологией печени. Механизм образования цирроза у лиц с недостаточностью α_1 -АТ остается неясным. Предполагается прямая связь развития поражения печени с измененной аккумуляцией протеазного ингибитора внутри клетки [28,60,66]. Исследования последних лет показали, что лица с PiZZ-фенотипом предрасположены к поражению печени из-за неэффективной деградации мутантного α_1 -АТЗ в эндоплазматическом ретикулуме [77]. Из-за дефекта созревания α_1 -АТ не секретируется из клеток и мутантный α_1 -АТ накапливается в клетках печени [48]. Имеются данные о том, что печень больных с гомозиготной формой дефицита протеазного ингибитора содержит отложения α_1 -АТ, которые определяются иммунофлюоресцентным методом, а в цитоплазме гепатоцитов на периферии долек присутствуют ШИК-положительные антитела. Многие клетки, содержащие α_1 -антитрипсиновые антитела, подвергаются дистрофическим изменениям. Предполагается, что дефицит α_1 -АТ в сыворотке крови и отложение его в гепатоцитах делает печень более чувствительной к повреждающему действию других агентов, в том числе алкоголя. Имеющийся дефект затрудняет синтез и транспортировку белков, что может привести к появлению патологической слизи, которая, возможно, вызывает обструкцию билиарных путей. При α_1 -антитрипсиновой недостаточности наиболее часто развивается билиарный цирроз печени [46].

Определенное значение в патогенезе изменений печени при ХНЗЛ имеет повреждение гепатоцитов токсическими продуктами из очага воспаления в легких; отрицательное воздействие медикаментов, а также нарушение микроциркуляции при ХНЗЛ [2]. Реогепатография, проведенная у больных ХНЗЛ, выявляет уменьшение интенсивности печеночного кровотока, замедление венозного оттока и притока, удлинение периода быстрого и медленного кровенаполнения, что выражается в снижении систолической и увеличении диастолических волн, снижении их соотношения и реографического индекса [53]. В настоящее время для изучения печеночного кровотока

ка широко используется импульсная доплерография. Она позволяет выявить ранние признаки недостаточности кровообращения у больных с легочным сердцем на фоне хронического обструктивного бронхита [3].

При ХНЗЛ под воздействием различных неблагоприятных факторов развиваются нарушения в функциональном состоянии печени [2,20]. Радиоизотопное исследование печени у таких больных указывает на снижение активности ретикулоэндотелиальных клеток, нарушение поглотительно-экскреторной функции печени [55].

Биохимические исследования определяют изменение практически всех функций печени, причем установлена определенная последовательность нарушения функции печени у больных ХНЗЛ: белковообразовательная, пигментная, протромбинообразовательная, углеводная, экскреторная, мочевинообразовательная, фибриногенообразовательная, холестеринэстерифицирующая, ферментативная [16,49,70,86]. Изменения в печени при хроническом легочном сердце характеризуются низкой активностью патологического процесса, незначительной выраженностью печеночно-клеточной недостаточности, медленным темпом эволюции [8]. Выявлена четкая зависимость между интенсивностью нарушения функции печени и степенью ДН. Наиболее выражены изменения у больных с легочно-сердечной недостаточностью. С наступлением клинического улучшения в состоянии больных показатели функции печени также улучшаются. При обострении заболевания изменения функциональных проб печени нарастают [16,54,55].

Дуоденальное хроматическое зондирование, проведенное у больных с сочетанным поражением легких и печени, позволяет выявить увеличение объема пузырной желчи, повышение в желчи концентрации общего билирубина за счет связанной фракции, холестерина, снижение содержания холевой и дезоксихолевой желчных кислот, уменьшение холатохолестеринового коэффициента. В патогенезе этих изменений, кроме первичного поражения печени, имеют значение кислородное голодание клеток печени, повреждение гепатоцитов токсическими продуктами из очага воспаления в легких, определенное значение имеет внутривнутрипеченочный латентный холестаза. При повторном исследовании перед выпиской и в период амбулаторного наблюдения не у всех больных происходит нормализация желчевыделительной функции печени [42].

Гистологическое исследование печени у больных хроническим легочным сердцем выявляет расширение центральных вен и синусоидов, содержащих эритроциты, что является наиболее ранним признаком поражения органа. В последующем развивается утолщение и фиброз стенок вен. Первоначально в центральных отделах дольки печени определяется атрофия гепатоцитов, а при выраженной легочно-сердечной недостаточности — центрлобулярный некроз, который в дальнейшем переходит в фиброз.

Соединительная ткань постепенно распространяется из центра долики на всю долю, а затем и на порталные поля. Воспалительная реакция выражена незначительно, наблюдается умеренно выраженная жировая инфильтрация гепатоцитов [46,49,75,84].

Исследования показали, что сочетанная патология легких и печени усугубляет течение легочного заболевания. В данной группе больных в большей степени страдают функция внешнего дыхания и кислотно-щелочное состояние. У больных с сочетанными заболеваниями легких и печени выявляются стойкие нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу. Более выраженные нарушения вентиляционной функции легких обусловлены сопутствующими заболеваниями печени, так как патология гепатобилиарной системы сама по себе может вызвать функциональные и органические изменения в бронхолегочной системе, усугубляя имеющиеся нарушения вентиляции [9,43,44]. Поражение печени при ХНЗЛ имеет большое клиническое значение, так как способствует усугублению гемодинамических и метаболических расстройств из-за реактивного усиления синтеза и выделения в кровь вазоактивных веществ [11,49,79]. В литературе имеются указания на то, что изменения в печеночной гемодинамике могут вызвать усиление секреции ренина, нарушение регуляции функции гипофиз-кора надпочечников-альдостерон [18]. Отмечается повышение уровня альдостерона и антидиуретического гормона, диспротеинемия, что влечет за собой повреждение других органов, в том числе и легких [17]. Сопутствующие заболевания печени и желчных путей приводят к изменению иммунологической реактивности. А.И.Денесюк и соавт. [17] наблюдали снижение уровня иммуноглобулинов А, М, G. Все это также отрицательно сказывается на клиническом течении заболевания легких.

Учитывая, что патология печени отрицательно влияет на течение основного заболевания, рекомендуют в комплексное лечение включать средства, улучшающие функциональное состояние печени (эссенциале, карсил, легалон, липамид и др.), назначать пролонгированную поддерживающую терапию желчегонными средствами. Такое комплексное лечение улучшает клиническое течение заболевания, а также показатели функции внешнего дыхания и кислотно-щелочное состояние [42,43].

А.К.Асмолов, Ю.Ш.Гойхман [2] предлагают применять электромагнитные волны сантиметрового диапазона (СМВ) на область печени у больных обструктивным хроническим бронхитом и БА. Данные их исследования показали, что этот метод улучшает гемодинамику в печени и легких, улучшает функциональное состояние печени, что сопровождается положительной динамикой показателей легочной вентиляции (обусловленной, по мнению авторов, перераспределением кровотока и рефлекторными влияниями).

Таким образом, следует помнить, что у больных с ХНЗЛ часто страдают различные органы пищеварения, поражение которых может оказывать неблаго-

приятное влияние на течение основного заболевания. Своевременная диагностика нарушений функции органов пищеварения и ранняя целенаправленная терапия позволяют предупредить обострение ХНЗЛ и их дальнейшее прогрессирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.Л., Рыбкин Т.В., Перлей В.Е. Состояние гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом с различной степенью дыхательной недостаточности. Тер. арх. 1991; 6: 107-109.
2. Асмолов А.К., Гойхман Ю.Ш. Коррекция изменений функционального состояния печени у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Врач. дело. 1989; 7: 50-53.
3. Батаева В.В., Лоскутова Н.В. Состояние венозного кровотока печени у больных хроническим легочным сердцем. В кн.: 7 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 192.
4. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (17): 1102-1108.
5. Хроническое легочное сердце / Бережницкий М.Н., Киселева А.Ф., Бигарь П.В. и др. Киев; 1991.
6. Бернаржевская Т.В. Система внешнего дыхания и патология желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бронхитом. В кн.: 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. 1302.
7. Бирг Н.А. Хронические неспецифические заболевания легких и гастроуденальные язвы при их сочетанном течении. Тер. арх. 1991; 7: 147-153.
8. Блюгер А.Ф. (ред.) Основы гепатологии. Рига; 1975.
9. Бусарова Г.А., Воробьев Л.П., Маев И.В., Мерзликин Л.А. Функция внешнего дыхания у больных циррозом печени. В кн.: IV Всесоюзный конгресс гастроэнтерологов. М.; Л.; 1990; т.2. 39-40.
10. Водопьян А.В., Ландышев Ю.С. Лечение квамтелом рефлюкс-эзофагита у больных бронхиальной астмой. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии: Сб. тр. Всерос. науч. о-ва пульмонологов. М.; 2000. 241-247.
11. Воробьев Л.П., Маев И.В. Гепато-пульмональный синдром при диффузных болезнях печени. Сов. мед. 1989; 5: 44-48.
12. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.К. Изменение гастроуденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких. Арх. пат. 1985; 11: 84-89.
13. Гастева З.А., Нешель Е.В., Успенская В.Г. Пневмофиброзы и эмфизема легких. Л.; 1965.
14. Геллер Л.И., Глинская Т.П., Петренко В.Ф. Тонус сфинктеров пищевода у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1985; 12: 39-41.
15. Гембицкий Е.В., Кириллов С.М., Ломоносов А.В. и др. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2000; 3: 54-57.
16. Гуринов Н.Г. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при хронической пневмонии и легочном сердце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Витебск; 1968.
17. Денесюк А.И., Асаулюк И.К., Калашников Н.А. Причины и частота легочных поражений и осложнений при циррозе печени. В кн.: 8 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 308.
18. Дустанов А.Д. Гормональные сдвиги при хронических диффузных заболеваниях печени. Сов. мед. 1989; 5: 19-22.
19. Езурнов Н.И., Перлей В.Е., Каменков П.В. Измерение давления в правых полостях сердца и легочной артерии у больных ХНЗЛ. Вестн. хир. 1984; 7: 100-101.
20. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 1994.
21. Загородская М.М. Изменения пищевода при деформациях грудной клетки и заболеваниях легких. В кн.: Клиническая рентгенология. Киев; 1974; вып.5: 23-30.

22. *Замотаев И.П.* Легочно-сердечная недостаточность (диагностика и лечение). М.; 1978.
23. *Инграм Р.Г.* /мл./ Хронический бронхит, эмфизема легких и бронхообструктивный синдром. В кн.: Браунвальд Е. и др (ред.) Внутренние болезни: Пер. с англ. М.; 1995; кн.6: 93–111.
24. *Кириллов С.М.* Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1997.
25. *Кирсанов А.И., Шестакова Л.А., Лосев Н.А., Марченко В.Н.* Лечение и профилактика медикаментозных гастритов и язвенной болезни у больных бронхиальной астмой. В кн.: 9 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1999. 22.
26. *Климанская Е.В., Эрдес С.И., Возжаева Ф.С. и др.* Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта при хронических легочных заболеваниях. Педиатрия 1997; 1: 12–14.
27. *Коляденко В.Ф., Черненко Ю.В., Леонова С.Н.* Антирефлюксная терапия при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях в детском возрасте. В кн.: 9 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1999. 99.
28. *Котова Т.С., Басис В.Ю., Автомян О.И. и др.* α_1 -Ингибитор протеаз: характеристика биохимических и биологических свойств и определение уровня при различных заболеваниях (обзор литературы, собственные наблюдения). Тер. арх. 1986; 4: 77–81.
29. *Кочетков С.Г., Крючков Н.Н., Углова М.В., Эркина В.М.* Новые подходы к изучению патологии желудка у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Казан. мед. журн. 1996; 77 (2): 112–114.
30. *Краснова Л.В.* Особенности патогенеза и лечения гастроудоденальных язв у больных обструктивными заболеваниями легких. В кн.: Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи: Межвузовский науч. сб. Саратов; 1988. 68–69.
31. *Крылов А.А.* Язвенная болезнь в сочетании с другой патологией. Клинические проявления, течение, терапия. Тер. арх. 1992; 2: 121–124.
32. *Крылов А.А.* К проблеме сочетаемости заболеваний. Клин. мед. 2000; 1: 56–58.
33. *Крякунов К.Н., Лейченко Л.В.* Ночная бронхиальная астма: механизмы развития и профилактика приступов. Там же 1991; 10: 27–32.
34. *Ломоносов А.В.* Особенности течения бронхиальной астмы, сочетанной с патологией органов пищеварения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1998.
35. *Лоскутова Н.В., Меньшикова И.Г., Батаева В.В.* Диагностика скрытых нарушений печеночной гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: 7 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 194.
36. *Медведева В.Н., Денисова Т.Н., Федосеева Т.Г.* Поражение печени и желчного пузыря при хроническом обструктивном бронхите. В кн.: 6 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 517.
37. *Молбаев М.С., Койшекенов О.К., Алниязов У.А.* Патология пищевода у больных с заболеваниями легких. Здравоохр. Казахстана 1975; 9: 58–60.
38. *Мясникова М.Н.* Эмфизема легких. Хирургические аспекты. Петрозаводск; 1975.
39. *Окунева Е.Г., Дидали Е.Л.* Роль врожденной недостаточности альфа-1-антитрипсина в развитии заболеваний у детей и взрослых. Рос. мед. журн. 1998; 1: 35–37.
40. *Осадчук М.А., Липатова Т.Е.* Клинико-биохимические аспекты поражения гастроудоденальной зоны при хроническом бронхите. В кн.: 6 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 519.
41. *Пархоменко Л.К., Рабиль О.С.* Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Клин. мед. 1994; 6: 4–7.
42. *Пащенко И.Г.* Состояние функции желчевыделения у больных с сочетанными поражениями печени и легких. В кн.: Съезд терапевтов Казахстана: Тез. докл. Целиноград; 1981. 505–507.
43. *Пащенко И.Г., Романов А.А., Демидова В.И. и др.* Функция внешнего дыхания и показатели кислотно-основного состояния при сочетанных заболеваниях печени и легких. Клин. мед. 1985; 12: 60–63.
44. *Пащенко И.Г., Романов А.А.* Показатели легочного газообмена при циррозе печени и хроническом гепатите в условиях физической нагрузки. В кн.: 8 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 415.
45. *Погромов А.П., Лашкевич А.В.* Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний. Клин. мед. 1996; 1: 3–7.
46. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство для врачей. М.; 1993.
47. *Поташов Д.А., Винжегина В.А., Елисеев Л.Н. и др.* Структура поражения органов пищеварения у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. В кн.: 7 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 403.
48. *Самильчук Е.И.* Роль наследственных факторов в возникновении хронических легочных заболеваний: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 1997.
49. *Сахарчук И.И., Пастер И.П.* Функциональное состояние печени у больных хроническим диффузным бронхитом. Врач. дело 1988; 5: 62–65.
50. *Стонкус В.В., Палтанавичус К.И.* О желудочно-пищеводном рефлюксе у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Клин. мед. 1981; 12: 48–53.
51. *Татаркина Н.Д., Орловская Т.Г.* Кровообращение печени при хроническом бронхите. Владивосток; 1994.
52. *Трубников Г.В., Рыбальченко О.С.* Перекисное окисление липидов как показатель адаптогенности больных хроническим бронхитом при санаторно-курортном лечении со сменой климатогеографической зоны. Тер. арх. 1985; 10: 51–65.
53. *Усманов Р.И., Зуев Е.В., Якубов А.В., Шукуров М.Ф.* Изменение печеночного кровотока при некоторых заболеваниях печени. Клин. мед. 1988; 5: 97–99.
54. *Фархутдинов Р.Г., Процкая Г.А.* Нарушение функции печени при некоторых неспецифических заболеваниях легких. В кн.: Вопросы сердечно-сосудистой патологии и заболевания желудочно-кишечного тракта. Уфа; 1973. 89–92.
55. *Фесенко И.П., Мохонько И.В., Хребтатий И.Е.* Радиоизотопная гепатография в оценке функционального состояния печени у больных хроническим бронхитом. В кн.: XII Съезд терапевтов УССР: Тез. докл. Киев; 1987. 57.
56. *Чембрисова И.И., Иногамов А.Р.* Рентгенологическое исследование гастроудоденальной системы у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Мед. журн. Узбекистана 1984; 7: 18–19.
57. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1–2.
58. *Эглит А.Э.* Значение гастроэзофагального рефлюкса в патогенезе бронхиальной астмы у детей: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1998.
59. *Buist A.S.* Alpha-1-antitrypsin deficiency in lung and liver disease. Hosp. Pract. /Off/ 1989; 24/5/: 51–59.
60. *Crouch L.S.* Rat lung antioxidant enzyme activities and their specific proteins during hypoxia. J. Appl. Physiol. 1988; 65 (2): 794–804.
61. *Crystal R.G.* α_1 -antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease. J. Clin. Invest. 1990; 132: 417–433.
62. *Douglas N.J.* Nocturnal asthma (editorial). Thorax 1993; 48: 100–102.
63. *Ducolone A., Vandevenne A., Jouine H. et al.* Reflux gastroesophagien chez les asthmatiques et les bronchitiques chroniques. Allerg. Immunol. (Paris) 1988; 20 (6): 218–225.
64. *Eriksson S., Carlson J., Velez R.* Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1-antitrypsin deficiency. N. Engl. J. Med. 1986; 314; 12: 736–739.
65. *Ford G.A., Oliver P.S., Prior J.S. et al.* Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: a placebocontrolled cross-over study. Postgrad. Med. J. 1994; 70: 350–354.

66. Fournel M.A., Newgren J.O., Betancourt C.M., Irwin R.G. Preclinical evaluation of α_1 -Pi Pharmacokinetics and safety studies. *Am. J. Med.* 1988; 84(6): 43-47.
67. Goldman J., Bennett J. Gastro-oesophageal reflux and respiratory disorders in adults. *Lancet* 1988; 2 (8609): 493-494.
68. Gonzalez A.B., Alvarino J.P., Pérez R.P. et al. Enfizema pulmonar y ulcera peptica. *Rev. Cub. Med.* 1987; 26(1): 12-14.
69. Hutchison D.C. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir. Med.* 1998; 92 (3): 367-377.
70. Imaizumi T., Hayakawa K., Horiguchi M. Serum enzymes in respiratory failure — relation to blood urea nitrogen. *Jikeikai Med. J.* 1985; 32(3): 487-493.
71. Krishnamoorthy M., Mintz A., Liem T., Applebaum H. Diagnosis and treatment of respiratory symptoms of initially unsuspected gastroesophageal reflux in infants. *Am. Surg.* 1994; 60: 783-785.
72. Kumashiro R., Pavlides C., Kholoussy A. et al. Thrombotic etiology of stress ulcers. I. The effect of anticoagulant and antiplatelet aggregators in the development of stress ulcers in rats. *Ibid.* 1983; 49 (8): 417-422.
73. Mahadeva R., Lomas D.A. Genetics and respiratory disease, 2. Alpha-1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53 (6): 501-505.
74. Malroot A., Dab I. Pathophysiology and mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 11 (suppl.): 55-56.
75. Moseley R.H. Pulmonary hypertension and liver disease. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (8): 679.
76. Patrick H., Patrick F. Chronic cough. *Med. Clin. N. Am.* 1995; 79: 361-372.
77. Perlmutter D.H. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin. Liver Dis.* 1998; 18 (3): 217-225.
78. Pinsky M.R., Sumner W.R. Cardiac augmentation by phasic high intrathoracic pressure support in man. *Chest* 1983; 84: 370-375
79. Richardson P.D.J., Withrington P.G. Liver blood flow intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81 (1): 158-178.
80. Schan C.A., Harding S.M., Hail T.M. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state of the art technology. *Chest* 1994; 106: 731-737.
81. Schwaiblmair M., Vogelmeier C. Alpha-1-antitrypsin. Hope on the horizon for emphysema sufferers? *Drugs Aging* 1998; 12 (6): 429-440.
82. Simpson W.G. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155 (8): 798-803.
83. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613-620.
84. Tada T. et al. Prognosis in relation of pulmonary hemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987; 25 (12): 1315-1321.
85. Tucci F., Resti M., Fontana R. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma prevalence and effect of cisaprid therapy. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 265-270.
86. Valero A., Alroy G., Eisenkraft B., Itskovitch J. Ammonia metabolism in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to congestive right ventricular failure. *Thorax* 1974; 29 (6): 703-706.
87. Vallejo A.E. Pulmonary emphysema, liver cirrhosis and primary hepatocarcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency (editorial). *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 1987; 71 (6): 521.
88. Widimsky J. Vasodilatory treatment of pulmonary hypertension. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 68: 161-166.

Поступила 27.06.2000

© ОВЧИННИКОВ А.А., 2002

УДК 616.24-008.41-036.12-079.4

А.А.Овчинников

ПАТОГЕНЕЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

Кафедра хирургических болезней №3 ММА им. И.М.Сеченова

Кашель является одним из респираторных рефлексов, представляющих второй эшелон механической защиты дыхательных путей от попадающих в них инородных частиц. Первым барьером защиты, как известно, служат реснички мерцательного эпителия и секреторный аппарат дыхательных путей, которые постоянно и незаметно эвакуируют из бронхов и трахеи большую часть ингалированных примесей. В патологических условиях, обусловленных воспалением и раздражением желез и клеток, секретирующих слизь, изменяется ее состав и количество, реснитчатый "эскалатор" перестает справляться со своей функцией. Реснички покрываются избыточным количеством слизи, скопившийся секрет начинает раздражать кашлевые рецепторы дыхательных путей и возникает кашель, быстро очищающий дыхательные

пути от мокроты и инородных примесей. Известный американский бронхолог *Ch.Jackson* [46] назвал кашель "сторожевым псом" легких. Но кашель не всегда выполняет защитную функцию. В этом случае его называют неадекватным, или патологическим. Персистирующий, постоянный кашель — частое явление среди населения, особенно среди жителей крупных городов и промышленных центров. Эпидемиологические обзоры показывают, что от 2 до 25% взрослого населения страдает хроническим кашлем [84]. Многие воспринимают кашель как одну из превратностей судьбы и обращаются к врачу лишь в тех случаях, когда кашель существенно меняет свой характер и нарушает привычные условия жизни.

Патофизиология кашля. Наши знания о причинах и механизме возникновения кашля далеко не

полные. Известно, что кашель — это сложный рефлекс, начинающийся в чувствительных окончаниях блуждающего нерва, которые имеются не только в дыхательных путях, но и во многих других органах: плевре, желудке, наружном слуховом проходе и др. По афферентным путям блуждающего нерва раздражение передается в "кашлевой центр", расположенный в продолговатом мозгу вблизи дыхательного центра, а оттуда по эфферентным двигательным путям спускается к респираторным мышцам грудной клетки, брюшного пресса, диафрагме и мышцам гортани. Существует и высший центр кашля, благодаря которому мы можем произвольно кашлять и задерживать кашель. Он находится в краниальной части моста [52,19].

Различают 3 фазы механизма кашля. Во время инспираторной фазы за счет глубокого вдоха при полностью открытой голосовой щели достигается максимальный объем легких, что можно сравнить с растяжением пружины в ударном механизме ружья или пистолета. Фаза компрессии начинается с плотного смыкания голосовых складок благодаря сокращению мышц, приводящих черпаловидные хрящи. Одновременно начинается активное сокращение экспираторных мышц, за счет чего резко возрастает внутригрудное или внутриплевральное давление, способное создать максимальный поток выдыхаемого воздуха. Во время третьей, экспираторной фазы на фоне продолжающегося сокращения грудных и брюшных мышц внезапно раскрывается голосовая щель и воздух с очень большой скоростью выталкивается наружу. Создаваемый при этом поток способен удалить из дыхательных путей не только патологический секрет, но и довольно крупные инородные тела. Выход воздуха сопровождается характерным звуком, возникающим за счет вибрации голосовых складок и стенок гортани. Эта вибрация способствует отделению слизи от стенок дыхательных путей и созданию взвеси секрета в выделяемом воздухе [19,43].

Высокое внутригрудное, или внутриплевральное давление, создаваемое сокращением экспираторных мышц, вызывает динамическую компрессию трахеобронхиального дерева. Это уменьшает поперечное сечение дыхательных путей и способствует созданию еще более высокой линейной скорости воздуха, необходимой для эффективного кашля, ибо скорость газового потока при том же объеме увеличивается пропорционально уменьшению площади сечения воздушного пути [57]. Поперечное сечение трахеи при этом уменьшается на 40% и более, что позволяет при том же объеме воздуха увеличить его линейную скорость до 80–120 м/с или почти до 400 км/ч, что составляет около 1/3 скорости звука [56]. Для того чтобы сравнить скорость воздушной струи в трахее и гортани кашляющего человека со скоростью ветра, встречающегося в природе, вспомним шкалу Бофорта [1], согласно которой самый сильный ветер — ураган, производящий разрушительные и опустошитель-

ные действия, характеризуется скоростью 30 м/с или около 108 км/ч. Это значительно уступает скорости воздуха при кашле.

Однако компрессии подвергаются главным образом крупные дыхательные пути. Дело в том, что внутриальвеолярное давление всегда выше, чем внутриплевральное, так как на стенки альвеол действуют добавочные силы эластичности легочной ткани. На ротовом конце дыхательной трубки (трахеи) при открытой голосовой щели давление равно атмосферному, т.е. значительно ниже внутриплеврального. Таким образом, в каком-то участке дыхательных путей должна быть точка, в которой давление внутри просвета дыхательной трубки равно внутриплевральному. Эту точку *P.Macklem* [57] назвал точкой эквивалентного (или равного) давления. В оральную сторону от этой точки отмечается компрессия дыхательных путей, а в дистальном направлении дыхательные пути остаются растянутыми. Поэтому высокая скорость воздушной струи создается лишь проксимальнее точки эквивалентного давления. К тому же общая площадь сечения каждой генерации бронхов прогрессивно увеличивается по направлению к альвеолам. Отсюда эффективность кашля в мелких дыхательных путях невелика. Это хорошо знают бронхологи, которые нередко видят во время бронхоскопии у астматиков в субсегментарных бронхах плотные сгустки мокроты, которые больным не удается откашлять даже при форсированных кашлевых усилиях [10].

Согласно наблюдениям и расчетам *P.Macklem* [56,57], расположение точки эквивалентного давления не зависит от кашлевых усилий и определяется только объемом легких с соответствующим повышением внутриальвеолярного давления: чем объем легких больше, тем ближе точка эквивалентного давления пододвигается ко рту и наоборот. Соответственно кашель при больших объемах легких в начальный период экспираторной фазы будет вызывать динамическую компрессию и более эффективное очищение крупных дыхательных путей, а по мере уменьшения легочного объема во время выдоха компрессия передвигается в дистальном направлении к более мелким дыхательным путям. Таким образом, именно во второй половине экспираторной фазы кашель наиболее эффективно удаляет секрет из мелких дыхательных путей в крупные, откуда он элиминируется в начале следующего кашлевого усилия. Отсутствие или нарушение функции тех или иных механизмов, обеспечивающих кашель, тяжело сказывается на состоянии респираторной системы и ведет к развитию серьезной легочной патологии. Примером являются тяжелые трахеобронхиты и пневмонии у трахеотомированных и оперированных больных, у больных с полирадикулоневритами и миастенией [13], у которых отсутствует или серьезно нарушен гортанный или мышечный компонент кашля. То же происходит у больных с выраженной бронхоконстрикцией на высоте астматического состояния и у больных с эмфиземой легкого,

пневмосклерозом и другими рестриктивными нарушениями. Отсутствие эффективного откашливания ведет у них к задержке мокроты, воспалению в дыхательных путях и гнойным легочным осложнениям.

Каков же механизм раздражения кашлевого рецептора и передачи от него нервных импульсов к афферентным проводящим путям? Ответить на этот вопрос непросто, так как наши знания о структуре кашлевых рефлексов далеко не полные. При исследовании дыхательных путей с помощью электронной микроскопии между эпителиальными клетками слизистой могут быть обнаружены переплетающиеся между собой тончайшие нервные окончания [33,48]. Тем не менее полный кашлевой рецептор до сих пор не обнаружен. По всей вероятности, существует несколько видов рецепторов, воспринимающих механические, химические и физические стимулы. Считают, что различные по характеру раздражители воспринимаются различными рецепторами и даже различными нервными волокнами — миелиновыми и немиелиновыми [83]. Ингалированные механические раздражители воспринимаются миелиновыми волокнами, расположенными более поверхностно. Немиелиновые, так называемые С-волокна, так же реагируют на туссогенные раздражители, но, располагаясь в толще гладких мышц бронхиальной стенки, больше отвечают на изменения тонуса бронха и химические гуморальные факторы.

Широко распространена так называемая бронхотоническая теория кашля [79], которая предполагает, что раздражение слизистой ведет вначале к бронхоконстрикции, которая в свою очередь является нервным стимулом для кашлевых рецепторов. Эту теорию, тем не менее, разделяют далеко не все и она нередко оказывается несостоятельной при проверке в эксперименте. Так, в опытах на собаках [81] было показано, что гистамин может провоцировать кашель и при отсутствии изменений в легочной механике. Было обнаружено [32], что ингаляция гипотонического солевого раствора и изотонического раствора декстрозы провоцирует кашель и не вызывает бронхоконстрикции. Следовательно, нервные пути для кашля и бронхоконстрикции разделены и каждый ответ может восприниматься независимо.

Далеко не всегда при кашле отмечается бронхоконстрикция, но то, что бронхоспазм может провоцировать кашель, доказывают клинические и экспериментальные наблюдения. У ряда больных с хроническим непродуктивным кашлем отмечается положительная провокационная проба с препаратами ацетилхолина, что свидетельствует о повышенной реактивности дыхательных путей у этих больных [25,23]. Это же подтверждают положительные результаты лечения хронического кашля бронходилататорами [19,69]. Этот факт позволил выделить отдельную форму бронхиальной астмы, так называемую атипичную, или вариантную астму, при которой кашель является единственным манифестирующим симптомом [60].

Каким образом, происходит раздражение кашлевых рецепторов при бронхоспазме — за счет механической деформации стенки бронха или в результате выделения химических медиаторов — в настоящее время до конца не выяснено. Зато известно, что если механорецепторы кашля располагаются преимущественно в проксимальных дыхательных путях — гортани, трахее, крупных бронхах, то месторасположение хеморецепторов — в более дистальных отделах бронхиальной системы. Существует мнение [19], что симптомы астмы зависят от уровня обструкции дыхательных путей: при обструкции крупных бронхов (долевых, сегментарных, субсегментарных) возникает кашель, в то время как обструкция более мелких дыхательных разветвлений проявляется затруднениями дыхания и другими симптомами бронхоконстрикции.

Какие же вещества являются химическими кашлевыми раздражителями? К ним можно отнести большую группу экзогенных газов и растворов. При этом играет роль концентрация, рН и осмолярность ингалируемого раствора. Жидкий слой, покрывающий бронхиальную слизистую, обладает мощными буферными свойствами и частично нейтрализует действие экзогенных поллютантов, однако изменение химического состава внутренней среды бронхов может привести к развитию кашля. Так, ингаляция изотонического раствора поваренной соли не обладает туссогенным эффектом. Однако при уменьшении концентрации ионов хлора в ингалируемом растворе частота кашля возрастает [36]. Это наблюдение находит свое подтверждение и в практическом опыте. Известно, что при длительном пребывании человека в условиях сухого и жаркого климата, так же как и при вдыхании сухого и очень холодного воздуха, развивается кашель. В этих условиях, когда перестает действовать кондиционирующая функция носа, согревающего и увлажняющего вдыхаемый воздух, происходит испарение воды с поверхности бронхов. Это ведет к уменьшению концентрации анионов в покрывающей слизистую жидкости и вызывает кашель. Аналогичные явления могут наблюдаться и у лиц с нарушенным носовым дыханием (полипы, аденоиды, аллергические риниты, хронические синуситы), вынужденных дышать ртом. Кашель, неправильно трактуемый как проявление хронического бронхита, проходит у таких больных после восстановления носового дыхания.

Среди эндогенных факторов, способных раздражать кашлевые хеморецепторы, следует в первую очередь назвать производные арахидоновой кислоты — простагландины F_2 и $E_{2\alpha}$ [26,34]. Сразу же отметим, что по характеру действия на гладкую мускулатуру бронхов эти вещества являются антагонистами: простагландин F_2 вызывает бронхоконстрикцию, а простагландин $E_{2\alpha}$ преимущественно расслабляет бронхиальную мускулатуру [59]. Экспериментальные исследования [26] показали, что простагландины во много раз превосходят по своей туссогенной способности такие кашлевые раздражители, как ацетилхо-

лин и лимонная кислота, вызывая кашлевой рефлекс в значительно меньших концентрациях. Интересно, что кашлевая реакция на ингаляцию простагландинов имеет 2 фазы: первая возникает непосредственно в момент ингаляции, а вторая спустя 1–5 мин и длится от 10 до 15 мин. Вторая фаза, по всей вероятности, является следствием повышенной секреции слизи в результате раздражения секреторных элементов бронхиальной стенки или же является вторичным ответом на возникшую бронхоконстрикцию. Высокая туссогенная активность простагландинов может объяснить появление навязчивого сухого кашля в начальных стадиях бронхиальной астмы и при других патологических состояниях, при которых имеет место дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся высвобождением большого количества производных арахидоновой кислоты [15]. Сходный механизм кашля может иметь место и при инфекциях респираторного тракта, ибо в настоящее время доказано выделение метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов и тромбаксана — при воспалении легочной ткани и мелких бронхов [14,16].

При аллергическом воспалении, когда в тканях накапливается большое количество гистамина и других биогенных аминов, нередко наблюдается навязчивый непродуктивный кашель. Роль гистамина в раздражении кашлевых хеморецепторов в настоящее время доказана экспериментально и клинически, так же как и развитие бронхоконстрикторных реакций. Гистамин возбуждает быстродействующие рецепторы путем прямого воздействия на нервные окончания, а также путем бронхоконстрикции [19]. Значение другого биогенного амина брадикинина в развитии патологического кашля подтверждается наблюдениями за больными артериальной гипертензией, получающими лечение ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента — каптоприлом, эналаприлом или их аналогами. Описан ряд наблюдений за больными, сухой кашель у которых возник вскоре после назначения каптоприла и продолжался в течение нескольких месяцев до тех пор, пока лечение не было прекращено [18,35,47,50,55,63,72,73,75]. Высказано мнение [76], что кашель в подобных ситуациях возникает в результате повышения уровня брадикинина, ибо ангиотензинконвертирующий фермент в добавление к его действию на ангиотензин способствует деструкции брадикинина. Брадикинин вызывает стимуляцию немиелиновых афферентных С-волокон и чувствительных хеморецепторов в легких [20]. В целом же механизм действия кашлевых раздражителей и характер специфических рецепторов, раздражение которых вызывает кашель, требует дальнейшего изучения.

Осложнения кашля. Кашель, помимо своего защитного эффекта, может сопровождаться и отрицательными последствиями. В фазу компрессии кашлевой маневр повторяет пробу Вальсальвы и сопровождается повышением внутригрудного давления, которое препятствует возврату венозной крови,

уменьшает сердечный выброс и влияет на подъем спинномозгового давления [61,67]. Эти гемодинамические эффекты могут заканчиваться обмороком — беттолепсией [2,5,28]. В основе этого явления, по мнению большинства описавших его авторов, лежат нарушения кровообращения мозга, вызванные изменениями сердечного ритма, расстройствами кислотно-щелочного баланса и снижением p_aO_2 крови. Беттолепсия наблюдается, как правило, у тучных людей с обструктивными заболеваниями легких, с потерей тонуса бронхиальной стенки и гипоксической энцефалопатией.

Повышение венозного давления в момент пароксизма кашля может явиться причиной церебральной апоплексии, субконъюнктивальных кровоизлияний, анального кровотечения [43]. Постоянный непродуктивный кашель раздражает гортань, вызывая развития острого или хронического ларингита, а сильная мышечная контрактура в момент пароксизма кашля может закончиться разрывом мышечных волокон в прямых мышцах живота и даже переломом ребер. Описаны случаи пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоперитонеума и интерстициальной легочной эмфиземы после судорожного кашля с резким повышением внутригрудного, а стало быть и внутриальвеолярного давления [27]. В момент кашлевого пароксизма может наблюдаться рвота, недержание мочи и другие системные реакции [52,54].

Причины патологического кашля. Каждый из нас хорошо знаком с кашлем, что позволяет нам различать так называемый нормальный и патологический кашель. Люди начинают проявлять интерес к кашлю, когда он длится необычно долго или сопровождается неприятными ощущениями, возникает в виде пароксизма или не имеет отчетливого предшественника, т.е. носит характер беспричинности. Внезапно возникший кашель чаще всего является следствием острых респираторных вирусных инфекций. Он становится причиной более 50% всех обращений к врачу в зимний период. Как правило, этот кашель непродолжителен и исчезает по мере стихания острого воспаления в дыхательных путях. Нас больше интересует кашель хронический, персистирующий, который может быть симптомом большого числа легочных и внелегочных заболеваний [44].

Каковы же наиболее частые причины хронического кашля? Согласно эпидемиологическим исследованиям [43,84], наиболее частой причиной постоянного кашля является курение. Чаще кашель возникает при курении сигарет, реже — трубки и сигар [84]. Очевидно это связано с меньшей глубиной ингаляций дыма у курильщиков сигар и трубок. Тем не менее даже длительное вдыхание задымленного воздуха некурящими лицами, например, на рабочем месте в помещении, где несколько человек интенсивно курят, вызывает развитие хронических легочных заболеваний, сопровождающихся кашлем [82]. Курение вызывает кашель двумя путями: непосредственным раздражением кашлевых рецепторов ингалируемым

дымом и содержащимися в нем химическими веществами, а также в результате воспаления слизистой дыхательных путей и увеличения количества секрета. Прекращение курения является наиболее эффективным средством лечения у этой категории лиц. Изучение результатов полного прекращения курения у 200 человек, страдающих хроническим кашлем, показало, что 77% из них отметили полное исчезновение кашля, а у 17% наблюдалось его значительное уменьшение [43].

Роль поллютантов в развитии хронического кашля признается не всеми авторами. Ингаляция высоких концентраций раздражающих веществ — сажи, кислот, аммиака, угольной пыли и других токсических пылей и газов может вызвать острый приступ кашля. При длительной ингаляции повышенных концентраций этих веществ развивается так называемый пылевой бронхит, характеризующийся развитием атрофических изменений в слизистой бронхов [7,11]. Однако при этом люди, постоянно живущие в запыленных районах, далеко не всегда страдают хроническим кашлем, если концентрация поллютантов во вдыхаемом воздухе не достигает критического уровня. Отмечено, что даже длительная ингаляция низких концентраций многих раздражающих веществ не всегда приводит к развитию легочного заболевания [84]. Исключения составляют пыли, содержащие окись силиция, которые в наибольшей степени вызывают поражение интерстиция легкого [6,11]. Следует заметить, что помимо концентрации поллютантов во вдыхаемом воздухе немаловажную роль играет его температурный режим и влажность. Так, среди рабочих угольной промышленности Англии, где климат сырой и холодный, частота хронически кашляющих лиц значительно превышает частоту хронических "кашлюнов" среди угольщиков США, где погодные условия более благоприятные [43].

Среди заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем, на первое место ставят патологию верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа [43]. Сюда относятся аллергические риниты, синуситы, ринолиты, носовые полипы и другая, более редкая патология носовых ходов и носоглотки. При всех этих заболеваниях избыточная секреция стекает по задней стенке глотки и раздражает гортаноглоточную зону, что характеризуется термином "постназальная секреция" (*postnasal drip* — дословный перевод: постназальное капание). Следствием этого является постоянный, навязчивый непродуктивный кашель, возникающий порой в самые неподходящие моменты и очень трудно сдерживаемый. Немаловажную роль у этих больных играет и уже упомянутое нарушение кондиционирующей функции носа, что ведет к раздражению трахеи неувлажненным и несогретым воздухом.

Персистирующий кашель является одним из первых симптомов хронического обструктивного бронхита, который нередко сочетается с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. В

дальнейшем к нему присоединяется одышка и свистящее дыхание, но в течение длительного времени сухой или продуктивный кашель, возникающий главным образом в холодное время года, остается основным признаком хронического воспаления в бронхах [17]. Упорный кашель возникает и при вторичных бронхитах, сопровождающих бронхоэктазы, хронические абсцессы легкого и другие формы длительно протекающих неспецифических, паразитарных и туберкулезных заболеваний легких, но при этом всегда сочетается с достаточно характерной клинической и рентгенологической симптоматикой, редко оставляющей сомнения относительно правильного диагноза. Исключения составляют некоторые виды бронхомикозов, при которых кашель долго может оставаться главным проявлением инфекции [3].

Кашель — частый симптом бронхиальной астмы, но, как правило, сопровождается и другими признаками — приступами одышки и затрудненного дыхания, составляя классическую триаду астмы. Наряду с этим, как уже упоминалось, кашель может быть единственным симптомом так называемый атипичной, или вариантной, астмы, свидетельствующей о скрытой до времени повышенной реактивности дыхательных путей [25].

Одной из наиболее серьезных причин хронического кашля является бронхогенный рак [39,71]. Частота его среди других причин длительно существующего кашля относительно невелика [69], однако тяжелый прогноз при поздней диагностике этого заболевания заставляет считать своевременное выявление рака легкого одной из наиболее важных задач у длительно кашляющих больных. Частота кашля как начального проявления центрального рака бронхов варьирует от 21 до 87%, тем не менее кашель возникает в течение заболевания у 70–90% больных раком легкого [43,71]. Важным критерием является изменение характера кашля и мокроты у курильщика, для которого кашель считался делом привычным [77]. Реже встречающиеся доброкачественные опухоли трахеи и крупных бронхов так же могут являться причиной хронического кашля, иногда сопровождающегося астмоидным синдромом [4,10,12]. Рентгенологическая симптоматика при этом нередко полностью отсутствует.

Интенсивный приступообразный кашель, как правило, сопровождает аспирацию инородных тел, а затем сменяется постоянным откашливанием гнойной, временами кровавой мокроты и может усиливаться при перемене положения тела больного. Аналогичные симптомы возникают и у больных с эндогенными инородными телами бронхов — бронхолитами, представляющими собой фрагменты обызвествленных на фоне специфического воспаления лимфатических узлов, пенетрирующих бронхиальную стенку [10]. У больных, перенесших резекции легких, навязчивый кашель могут вызывать швы или скобки, прорезывающиеся в просвет культи бронха [34,78].

Среди редких заболеваний легких причинами хронического кашля может быть остеопластическая тра-

хеобронхопатия — системное заболевание, связанное с нарушениями минерального обмена, при котором на слизистой трахеи и крупных бронхов появляются кальцификаты, иногда достигающие значительных размеров [10,21]. При цилиарной дискинезии, являющейся генетически обусловленной патологией, например при синдроме Картагенера [22], хронический кашель связан с нарушением нормального механизма самоочистки бронхов и возникает в связи с необходимостью удаления из дыхательных путей мокроты и ингалированных примесей.

Аспирация желудочного содержимого у больных с нарушением функции нижнего пищеводного сфинктера и рефлюксной болезнью другая весьма нередкая причина хронического кашля [41]. Недостаточность кардии и гастроэзофагеальный рефлюкс — частая находка во время гастроскопического исследования. Иногда в основе патологии лежит грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При этом заболевании содержимое желудка в ночное время может попадать в гортань и трахею, вызывая хронический кашель, бронхоспазм, мигрирующие пневмонии [30,42,45,68,80]. Появление кашля в ночное время, провокация кашля при введении эуфилина, расслабляющего нижний пищеводный сфинктер, клиника желудочно-пищеводного рефлюкса заставляют подумать об этой патологии [37,66]. Окончательный диагноз устанавливается на основании 24-часового измерения рН в пищеводе [29] или методом измерения рН в разных положениях тела больного [42]. По мнению других авторов [37,51,58,66], кашель при рефлюксной болезни может вызываться и передачей патологических нервных импульсов со слизистой пищевода, подвергающейся воздействию желудочного содержимого, особенно при развитии эрозивного или язвенного эзофагита. Другой, более редкой причиной кашля могут быть трахеопищеводные свищи в результате распадающейся опухоли пищевода [65].

Персистирующий непродуктивный кашель часто встречается при митральном стенозе и левожелудочковой недостаточности и может быть единственным симптомом этой патологии [49]. Наиболее частой причиной кашля у больных с заболеванием сердца является застой крови в сосудах малого круга кровообращения. Как правило, "сердечный" кашель усиливается к вечеру и при физической нагрузке, может сопровождаться выделением мокроты с прожилками свежей или измененной крови и уменьшается или проходит при приеме кардиотонических средств. Инфаркт легкого вызывает кашель, сопровождающийся болью в груди и кровохарканьем. При сухом и выпотном перикардите, чаще всего ревматической этиологии, нередко появляется резкий, раздражающий сухой кашель, сопровождающийся болью в предсердечной области. Описаны случаи интенсивного кашля при сдавлении дыхательных путей аневризмой дуги аорты, двойной дугой аорты [31], левосторонней дугой аорты с правосторонним расположением нисходящей аорты [62], расширением легочной артерии [49].

У детей, среди которых встречается немало хронических "кашлюнов", характер причин кашля зависит от возраста. При обследовании группы из 38 детей в возрасте от новорожденности до 16 лет, страдавших длительным, непрекращающимся кашлем, было отмечено [38], что основной причиной кашля у грудных детей были аномальные сосуды, в частности aberrantная безымянная артерия, сдавливающая трахею, а также кашлевый атипичный вариант бронхиальной астмы. По одному наблюдению составили синусит, трахеомалация, гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхогенная киста, субглоточный стеноз и инородное тело бронха. В более старшем возрасте основными причинами были синуситы и астма, а у подростков чаще наблюдался кашлевой вариант бронхиальной астмы и так называемый психогенный кашель, изредка возникающий у эмоционально лабильных субъектов.

Дифференциальная диагностика. Каковы пути диагностики основных причин хронического кашля? *R.Irwin и соавт.* [43] считают, что наиболее часто причины кашля могут быть установлены путем расспроса и физического обследования пациента. Для получения правильного представления о кашле, по мнению *А.Н.Кокосова* [8], необходимо уточнить время его появления (утром, днем, вечером, ночью), характер (постоянный или приступообразный), интенсивность, продуктивность (сухой или влажный, количество мокроты и ее характер), причины, вызывающие или усиливающие кашель, чем сопровождается кашель (головная боль, тошнота, рвота, удушье), от чего уменьшается или проходит кашель. Важными деталями являются длительность курения, ингаляции поллютантов, предвестники аллергии и астмы, синуситы, перенесенные респираторные заболевания.

Как считают *C.Collins* [24] и *R.Irwin и соавт.* [43], при рассмотрении возможных причин хронического кашля в основу диагностики должен быть положен анатомический принцип и последовательно рассмотрены все анатомические области, где локализируются рецепторы и афферентные нервные пути блуждающего нерва и его ветвей. При этом необходимую информацию может дать как рутинное физикальное обследование, так и инструментальные методы диагностики. Необходимо только последовательно произвести осмотр и обследование полости рта, носа, ушей, гортани, придаточных пазух носа, дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Важное значение в диагностике причин кашля придают функциональному исследованию респираторной системы, в частности провокационному тесту с производными ацетилхолина — карбахолином и метахолином [43]. Эти исследования позволяют выявить скрытую повышенную реактивность бронхов, которая со временем может дать развернутую клиническую картину бронхиальной астмы [23]. Выявлению патологии легких и придаточных пазух носа помогает рентгенологическое, бактериологическое, микологическое и цитологическое обследование боль-

ного и выделяемой им мокроты. Аспирацию желудочного содержимого позволяет, как уже было сказано выше, установить гастроскопия и многократное измерение рН в просвете пищевода. А какова роль бронхоскопии? Ее значение в диагностике причин хронического кашля оценивается неоднозначно. "Отец" бронхофиброскопии *Sh. Ikeda* [40] считает, что длительный, необъяснимый кашель служит вторым после кровохарканья показанием к диагностической бронхоскопии. Этому же мнению придерживаются и другие бронхологи [53,70,74,77]. Наряду с этим существует мнение, что при раке легкого, раннее выявление которого служит основной целью бронхоскопического исследования, редко отмечается изолированный симптом кашля. Как правило, он сочетается с изменениями на рентгенограммах. Так, при обследовании 103 длительно кашляющих больных с нормальными рентгенограммами легких, собранных за 6 лет в трех госпиталях США [69], лишь у 1 больного была обнаружена опухоль в крупном бронхе, так называемый рентгенонегативный рак. Основываясь на этом наблюдении, авторы отвели бронхоскопии роль резервного исследования, к которому следует прибегать лишь при невозможности установить причину кашля с помощью других, менее инвазивных методов. Значительно больше информации было получено ими при проведении функциональной пробы с карбахолином: бронхиальная астма была установлена у 59 человек, из которых у 14 провокационная проба оказалась единственным методом, позволившим установить повышенную реактивность дыхательных путей. В результате терапии бронходилататорами кашель существенно уменьшился или полностью исчез у всех 14 пациентов. Прямо противоположный вывод о роли бронхоскопии у больных с резистентным кашлем позволяют сделать опубликованные *Г.И. Лукомским и соавт.* [9] результаты бронхоскопического исследования 171 пациента, страдавшего хроническим кашлем, не поддающимся противовоспалительному лечению. У 52 больных из 171, т.е. почти у одной трети, были обнаружены прямые или косвенные признаки рака и у 49 из них злокачественный процесс был верифицирован путем биопсии. Данные исследования свидетельствуют, что за симптомом кашля, резистентного к терапии, очень часто кроется рак легкого. Были обнаружены и другие эндобронхиальные причины хронического кашля — бронхолиты, инородное тело бронха, стеноз бронха, остеопластическая трахеопатия и пр. Следовательно, целенаправленное бронхологическое обследование должно быть обязательным компонентом диагностического алгоритма у больных, страдающих хроническим кашлем, резистентным к противовоспалительной и бронходилатирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бофорта шкала. В кн.: БСЭ 2-е изд. М: ГНИ БСЭ; 1951; т.6: 7.
2. Голиков Б.М., Ефременко Л.И. Случай беттолепсии. Тер. арх. 1986; 4: 137-138.
3. Даниляк И.Г., Плахотная Г.А. О распространенности бронхолегочного аспергиллеза в пульмонологическом стационаре. Тер. арх. 1989; 3: 97-100.
4. Даниляк И.Г. Бронхообструкционный синдром.— М.: Ньюдиамед.— 1996.
5. Дейнега В.Г., Харитонов С.А. Беттолепсия (кашлевой синдром) в клинике профессиональных заболеваний. Тер. арх. 1986; 4: 139-140.
6. Дубынина В.П. Силикотуберкулез. М.: Медицина; 1978.
7. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. М.: Медицина; 1972.
8. Кокосов А.Н. Симптомы заболевания и диагноз. В кн.: Кокосова А.Н. (ред.) Основы пульмонологии: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1976.
9. Лукомский Г.И., Герасимова В.Д., Овчинников А.А. Диагностическое значение кашля, резистентного к терапии. Сов. мед. 1981; 4: 195-106.
10. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
11. Овчинников А.А., Милишников В.В., Горизонтова М.Н. и др. Клинико-эндоскопическая и цитоморфологическая характеристика хронического бронхита у рабочих пылевых производств. В кн.: Профессиональные бронхиты. Сборник науч. трудов НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР. М.; 1978. 94-101.
12. Перельман М.И., Королева Н.С. Астматический синдром при заболеваниях трахеи. Тер. арх. 1978; 3: 31-35.
13. Попова Л.М. Клиника и лечение тяжелых форм полирадикулоневрита. М.; Медицина; 1974.
14. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский Диалект, 1998. 92-110.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1985.
16. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 1998. 82-91.
17. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. Там же. 39-56.
18. Addis W.L. Cromolyn for cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Preliminary observation. Chest 1991; 100 (6): 741-742.
19. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). Lung 1986; 164 (2): 79-92.
20. Bucca C., Rollaa G., Pinna G. et al. Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. Chest 1990; 98 (5): 1133-1137.
21. Cavaliere S., Beamis J. Atlas of therapeutic bronchoscopy. Brescia: R.I.B.e L.; 1991.
22. Chee Yam Cheng. Chronic cough. Br. J. Clin. Pract. 1985; 39 (7): 451-453.
23. Clay T.P., Thompson M.A. Irritant induced cough as a model of intrapulmonary airway reactivity. Lung 1985; 163: 183-191.
24. Collins C. Symptoms and signs. Bristol: Wright; 1987.
25. Corrao W.M., Bramans S.S., Irwin R.C. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N. Engl. J. Med. 1979; 300 (12): 633-637.
26. Costello J.F., Dunlop L.S., Gardiner P.J. Characteristic of prostoglandin induced cough in man. Br. J. Clin. Pharm. 1985; 20: 355-359.
27. Crofton J., Douglas A. (Крофтон Дж., Дуглас А.) Заболевания органов дыхания: Пер. с англ. М.: Медицина; 1974.
28. Deloff L. Симптоматология и методы исследования при болезнях системы дыхания. В кн.: Гарбинский Т. (ред.) Болезни системы дыхания: Пер. с пол. Варшава: Пол. гос. мед. изд-во; 1967. 82.
29. DeMeester T.R. Technique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980; 79: 656-670.
30. Ducloux A. et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. Am. J. Respir. Dis. 1987; 135: 327. Цит. По Nelson H.S. Airway Dis. 1987; 3 (2): 2-10.

31. *Ekim N.N., Turktas H., Tatlicioglu T. et al.* A rare cause of cough. *Chest* 1992; 102 (2): 573-574.
32. *Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D.* Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permanent anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 211-215.
33. *Fillenz M., Widdicombe J.* Receptors of the lungs and airways. In: Neil E., ed. *Handbook of sensory physiology*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1971; 3: 81-112.
34. *Gardiner P.J., Copas J.L., Elliott R.D. et al.* Tracheobronchial irritancy of inhaled prostaglandins in conscious cat. *Prostaglandins* 1978; 15: 303-315.
35. *Gibson G.* Enalapril-induced cough. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2701-2703.
36. *Godden D.J., Borland C., Lowry R. et al.* Chemical specificity of coughing in man. *Clin. Sci.* 1986; 70: 301-306.
37. *Herve P. et al.* Intra-esophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hypoventilation in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 986. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
38. *Holinger L.D.* Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986; 96 (3): 316-322.
39. *Hyde L., Hyde C.* Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
40. *Ikeda Sh.* Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo: Igaku Shoin Ltd.; 1974.
41. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483.
42. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102 (6): 1668-1671.
43. *Irwin R.S., Rosen M.J., Braman S.S.* Cough: a comprehensive review. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137 (9): 1186-1191.
44. *Irwin R.S., Corrao W.M., Pratter M.R.* Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123 (4): 413-417.
45. *Irwin R.S., Zawacki J.K., Curley E.J. et al.* Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Ibid.* 1989; 140: 1294-1300.
46. *Jackson Ch.* Postulates on cough reflex in some of its medical and surgical phases. *Ther. Gaz.* 1920; 44: 609. Цит. по: Holinger L. *Laryngoscope* 1986; 96 (3): 316-322.
47. *Jayarajan A., Prakash O.* Cough syncope induced by enalapril. *Chest* 1993; 103 (1): 327-328.
48. *Jeffrey P., Reid L.* Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study. *J. Anat. (Zond.)* 1973; 114: 35-45.
49. *Jonas V. (Йонаш В.)* Клиническая кардиология: Пер. с чеш. Прага: Гос. изд-во. мед. лит.; 1966: 171-176.
50. *Just P.M.* The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 82-87.
51. *Kjellen G., Tibbing L., Wranne B.* Bronchial obstruction after oesophageal acid perfusion in asthmatics. *Clin. Physiol.* 1981; 1: 285. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
52. *Korpas J., Tomori Z.* Cough and other respiratory reflexes. *Progr. Respir. Res.* 1979; 12. Цит. по: Banner A. *Lung* 1986; 164 (2): 79-92.
53. *Landa J.F.* Indications for bronchoscopy. *Chest* 1978; 73 (suppl): 686-690.
54. *Leith D.E.* Cough. In: *Respiratory defense mechanisms*. Brain J., Proctor D., Reid L. eds. New York: Marcel Dekker; 1977; 545-592.
55. *Levey B.A.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 1990; 98 (5): 1052-1053.
56. *Macklem P.T., Wilson N.J.* Measurement of intrabronchial pressure in man. *J. Appl. Physiol.* 1965; 20: 653-663.
57. *Macklem P.T.* Physiology of cough. *Ann. Otol.* 1974; 83 (6): 761-768.
58. *Mansfield L.E., Stein M.R.* Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann. Allergy.* 1978; 41: 224. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
59. *Mathe A., Hedquist P.* Effect of prostaglandin F2alpha and E2 on airway conductance in healthy subjects and asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 313-320.
60. *McFadden E.* Exertional dyspnea and cough as preludes to attacks of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 555-559.
61. *McIntosh H.D., Bates E.H., Warren J.V.* The mechanism of cough syncope. *Am. Heart J.* 1956; 52: 70-82. Цит. по: Banner A.S. *Lung* 1986; 164 (2): 79-92.
62. *Minami K., Sagoo K.S., Matthies W. et al.* Left aortic arch, retroesophageal aortic segment, right descending aorta and right patent ductus arteriosus: a very rare "vascular ring" malformation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 34: 395-397.
63. *Mitchell A., Gillies A., Carney A.J. et al.* Cough and captopril. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (5): 1017.
64. *Mitchell I.* Chronic cough caused by endobronchial sutures. *Chest* 1992; 105 (5): 1637.
65. *Mitchel R.S., Pierce J.A.* Cough. In: MacBryde C., Blacklow R. *Signs and symptoms*. 5-th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Comp.; 1970. 324-333.
66. *Nelson H.S.* Gastroesophageal reflux and bronchial asthma. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
67. *Pedersen A., Sandoz E., Hvidberg E. et al.* Studies on the mechanism of tussive syncope. *Acta Med. Scand.* 1977; 179: 653-661.
68. *Pellegrini C.A.* Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality and result of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86: 110. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
69. *Poe R.H., Israel R.H., Utell M.J. et al.* Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126 (1): 160-162.
70. *Sackner M.A.* Bronchofiberscopy. *Ibid.* 1975; 111 (1): 62-68.
71. *Scagliotti G.V.* Symptoms and signs and staging of lung cancer. In: Spiro S.G., ed. *Carcinoma of the lung*. Sheffield; 1995.— *Eur. Respir. Monogr.* 1995; 1 (1): 91-136.
72. *Sebastian J.L., McKinney W.P., Kaufman J. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99 (1): 36-39.
73. *Semple P.F., Herd G.W.* Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314 (1): 61.
74. *Sen R.P., Walsh T.E.* Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest* 1991; 99 (1): 33-35.
75. *Sesoko S., Kaneko J.* Cough associated with the use of captopril. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145 (8): 1524.
76. *Stark R.D.* Mechanism of cough with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ibid.* 1986; 146 (6): 1227.
77. *Stradling P.* Diagnostic bronchoscopy: An introduction. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976.
78. *Shure D.* Endobronchial suture. A foreign body causing chronic cough. *Chest* 1991; 100 (5): 1193-1196.
79. *Tiffeneau R.* The acetylcholine cough test. *Dis. Chest* 1957; 31: 404-422.
80. *Urschel H.C., Paulson D.L.* Gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967; 53: 21-28. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
81. *Vidruk E.H., Hahn H.L., Nadel J.A. et al.* Mechanism by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lungs. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43: 397-402.
82. *White J.R., Froeb H.F., Kulik J.A.* Respiratory illness in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 1991; 100 (1): 39-43.
83. *Widdicombe J.G.* Mechanism of cough and its regulation. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl.110): 11-20.
84. *Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N.* Epidemiology of persistent cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 679-700.

Поступила 14.12.00

С.Н.Авдеев

АЛЬМИТРИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности больных во всем мире. В структуре общей летальности в настоящее время ХОБЛ прочно занимает 4-е место [33]. Особую тревогу вызывает продолжающийся рост числа летальных исходов, связанных с ХОБЛ. Так, в то время как за период с 1966 по 1995 г. летальность от коронарной болезни сердца снизилась на 45 %, а от инсульта — на 58%, летальность от ХОБЛ увеличилась на 71% [41]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является дыхательная недостаточность (ДН), т.е. состояние организма, при котором аппарат дыхания не способен обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови [78]. Гипоксемия относится к числу наиболее неблагоприятных прогностических факторов ХОБЛ, при значениях парциального напряжения кислорода в артериальной крови (p_aO_2) менее 40 мм рт. ст. выживаемость больных в течение двух лет фактически равна нулю [43]. Кроме того, гипоксемия приводит к многочисленным неблагоприятным клиническим и физиологическим последствиям: диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение психоэмоциональной сферы, легочная гипертензия, легочное сердце, вторичный эритроцитоз, нарушение качества жизни больных [6,67].

Механизмы гипоксемии у больных ХОБЛ

Основным патогенетическим механизмом гипоксемии у больных ХОБЛ является нарушение вентиляционно-перфузионного (V_A/Q) баланса [70]. У пациентов с преобладанием эмфиземы (тип А по *Burrow*) в легких часто выявляются регионы с очень высокими соотношениями V_A/Q , что является проявлением увеличения физиологического мертвого пространства, и для поддержания нормального уровня p_aCO_2 требуется повышение общей вентиляции. Для больных с преобладанием обструктивного бронхита (тип В по *Burrow*) характерно наличие регионов с низкими V_A/Q -соотношениями, у данных пациентов чаще наблюдается гипоксемия и гиперкапния [69].

Другой причиной уменьшения p_aO_2 может быть снижение парциального напряжения кислорода в альвеолах (p_AO_2) вследствие повышения p_ACO_2 и p_aCO_2 [70]. Такие изменения наблюдаются при альвеолярной гиповентиляции, хотя при этом возможно даже некоторое повышение общей минутной вентиляции. Увеличения "истинного" шунта при ХОБЛ

обычно не происходит [70], за исключением особо тяжелых случаев обострения ХОБЛ, требующих проведения респираторной поддержки. Нарушение диффузии не вносит большого вклада в снижение p_aO_2 у больных ХОБЛ [76].

Гипоксемия приводит к развитию ряда физиологических реакций, направленных на поддержание адекватной доставки кислорода (O_2) к тканям. Сердечно-сосудистая система отвечает на гипоксемию тахикардией и повышением сердечного выброса, в результате чего повышается транспорт O_2 . Альвеолярная гипоксия приводит к констрикции легочных сосудов, что ведет к улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений [68]. Однако данная компенсаторная реакция не является совершенной, так как вазоконстрикция не селективна, т.е. может быть избыточной в областях с нормальной вентиляцией и недостаточной в регионах с низкой вентиляцией [56], в результате не происходит полной компенсации нарушения V_A/Q -баланса, сохраняются нарушения газообмена, что выражается расширением альвеолоартериального градиента $p_{(A-a)}O_2$ [1].

Подходы к терапии гипоксемии при ХОБЛ

Коррекция артериальной гипоксемии является одной из важнейших задач терапии ХОБЛ. Наиболее эффективным методом устранения гипоксемии является терапия O_2 . O_2 -терапия повышает содержание O_2 в артериальной крови, приводя к увеличению доставки O_2 к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам. У больных ХОБЛ с развившейся гипоксемией O_2 -терапия способна продлить жизнь пациента на 6–7 лет [22]. Однако для достижения такого эффекта использование O_2 у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным, не менее 15 ч в сутки [46,48]. Одной из проблем O_2 -терапии является довольно низкий комплаенс больных к данному методу терапии (40–75%) [6], что само по себе может оказывать влияние на прогноз больных [77]. Еще одной проблемой O_2 -терапии является высокая стоимость источников O_2 , в первую очередь кислородных концентраторов, в результате чего в нашей стране реальная доступность кислородного оборудования составляет менее 5% от их потребности [19].

С учетом перечисленных проблем одной из возможных альтернатив O_2 -терапии является фармакологическая коррекция гипоксемии, привлекательной

стороной которой может быть большая простота и удобство для больного, а также экономическая доступность препаратов. К числу немногих лекарственных средств, повышающих оксигенацию артериальной крови, относятся доксапрам, прогестерон, протрифиллин и ацетозаламид, однако все эти препараты при длительном использовании дают побочные эффекты и потому используются только в течение короткого времени, например во время обострения заболевания [24,67]. Единственным препаратом, способным в течение длительного времени улучшать p_aO_2 у больных ХОБЛ, является альмитрина бисмесилат ("Servier", Франция; в России зарегистрирован под коммерческим названием Арманор™). Препарат выпускается в виде таблеток (50 мг) и рассчитан для длительного приема (при хронической гипоксемии) и в инъекционном виде и используется при острой ДН (острый респираторный дистресс-синдром, пневмония) [50,55].

Механизм действия альмитрина

Альмитрин принадлежит к классу специфических агонистов периферических хеморецепторов и его действие реализуется в основном на уровне хеморецепторов каротидного узла [24]. Согласно одной из гипотез, альмитрин имитирует эффекты гипоксемии в клетках каротидных телец, в результате чего из них происходит высвобождение нейротрансмиттеров (дофамина) [2]. Выделяют 2 механизма улучшения газообмена при назначении альмитрина. Первый механизм связан с повышением минутной вентиляции (V_E), причем в основном за счет увеличения дыхательного объема (V_T), частота дыхания не меняется [39]. Кроме того, альмитрин приводит к некоторым изменениям дыхательного паттерна (повышение инспираторного потока V_T/T_I и уменьшение относительного времени вдоха T_I/T_{TOT}), вследствие чего распределение вентиляции становится более равномерным [61]. Увеличение V_E показано при использовании относительно высоких доз альмитрина (≥ 100 мг *per os*) [13]. Однако альмитрин приводит к повышению p_aO_2 и при отсутствии изменений минутной вентиляции или дыхательного паттерна, например у больных во время контролируемой искусственной вентиляции легких [15,63,64].

Наиболее важным механизмом влияния альмитрина на газообмен является его способность улучшать вентиляционно-перфузионные соотношения. Впервые предположение о существовании эффекта альмитрина на V_A/Q -баланс было высказано *Rigaud и соавт.* [52,53]. Данная гипотеза была вскоре подтверждена *Castaing и соавт.*, использовавшими для оценки газообмена метод элиминации множественных инертных газов (МЭМИГ). Авторы показали, что у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин снижал на 4 % перфузию легочных регионов с низкими соотношениями V_A/Q ($< 0,1$) и одновременно повышал перфузию регионов с V_A/Q от 0,1 до 1,0, при этом не наблюдалось какого-либо повышения давления в ле-

гочной артерии (ДЛА) или легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [14]. Сходные результаты были получены также и группой исследователей, использовавших для оценки газообмена изотопные методы: *Duroux и соавт.* продемонстрировали на фоне приема альмитрина выравнивание V_A/Q -соотношений как в зонах с высокими, так и с низкими V_A/Q -соотношениями и отсутствие изменений легочной гемодинамики [25]. В работе *Melot и соавт.* (для оценки газообмена использовался МЭМИГ) альмитрин приводил к перераспределению легочного кровотока из зон с низкими V_A/Q -соотношениями в регионы с нормальными V_A/Q -соотношениями (15% от общего кровотока), однако данные изменения газообмена сопровождались также и небольшим повышением ДЛА (от 28 до 32 мм рт.ст.) [47].

В основе улучшения V_A/Q -баланса лежит способность альмитрина усиливать гипоксическую легочную вазоконстрикцию, данный эффект был показан как на животных, так и у человека [57,58]. Причем данный эффект зависит от дозы препарата — низкие дозы альмитрина усиливают вазоконстрикцию, а большие дозы могут обладать ингибирующим действием на вазоконстрикцию [17,18]. Гемодинамический эффект альмитрина является селективным, т.е. вазоспазм реализуется не во всем легочном бассейне, а лишь в регионах с низкими V_A/Q -соотношениями, именно поэтому при назначении альмитрина наблюдается лишь небольшое повышение ДЛА и ЛСС [47] либо его не происходит совсем [14]. Считается, что вазоконстрикторный эффект альмитрина, также как и вентиляционный, реализуется через каротидные хеморецепторы. Доказательством данного положения являются результаты рандомизированного контролируемого исследования *De Backer и соавт.*, показавшими, что у больных ХОБЛ, перенесших двустороннюю резекцию каротидных телец, альмитрин не оказывает никакого действия на газообмен и легочную гемодинамику [23].

Фармакокинетика альмитрина

Альмитрин, дериват пиперазина, является высоколипофильным соединением, легко проходящим через клеточные мембраны. Препарат практически полностью связывается с белками плазмы — на 99,5%, преимущественно с альбумином ($> 98\%$). Объем распределения альмитрина довольно высок (15 л/кг), что отражает хорошее накопление препарата в органах и тканях [44]. При оральном назначении альмитрина биодоступность препарата приближается к 70% [12]. Максимальная плазменная концентрация альмитрина достигается в среднем через 2–3 ч после приема, хотя возможны некоторые индивидуальные различия, и данный параметр может зависеть от дозы препарата [60].

Альмитрин практически полностью метаболизируется в печени, но не обладает свойствами индуктора печеночных ферментов. Препарат в неизменном

виде и в виде неактивных метаболитов выводится преимущественно с калом (85%), небольшая фракция препарата (15%) элиминируется из организма с мочой [12]. Вследствие высокого объема распределения и относительно медленного плазматического клиренса альмитрина (4 мл/мин/кг) период полужизни препарата в плазме после его длительного приема составляет около 20–28 дней [27,66], что дает возможность использовать прерывистые схемы назначения препарата (в настоящее время рекомендована следующая схема терапии альмитрином: доза 1 мг/кг (1–2 таблетки) в сутки в 2 приема (но не более 100 мг/сут), во время еды, в течение 2 мес, затем перерыв 1 мес и далее 2-месячные курсы терапии с месячными перерывами) [67]. При наличии у больного почечной недостаточности коррекции доз альмитрина не требуется.

Альмитрин практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами (в том числе с теофиллином, дигоксином, антибиотиками), за исключением препаратов, уменьшающих рН желудка (циметидин), способных снизить абсорбцию препарата. Прием альмитрина с пищей, наоборот, ускоряет абсорбцию препарата, приводит к увеличению площади под концентрационной кривой на 38% [59].

Эффективность альмитрина при стабильном течении ХОБЛ

Многочисленные краткосрочные и продолжительные клинические исследования показали способность альмитрина приводить к значимому повышению p_aO_2 (на 5–12 мм рт.ст.) и снижению p_aCO_2 (на 3–7 мм рт.ст.) у больных с ХОБЛ [4,5,7–9, 27,37,66,71,73,74] (см. таблицу). Величина эффекта альмитрина зависит от исходного состояния нарушения газообмена больных: чем больше выражена гипоксемия или гиперкапния, тем больше наблюдается прирост p_aO_2 и снижение p_aCO_2 [27]. Кроме того, выраженность эффекта альмитрина зависит и от дозы препарата: доза 100 мг может приводить к более выраженному улучшению газометрических параметров по сравнению с дозой 50 мг, однако доза выше 150 мг уже не ведет к дальнейшему улучшению газообмена [13]. Не все больные одинаково отвечают на альмитрин, по данным крупных исследований, около 20–30 % больных ХОБЛ не отвечают на терапию (критериями плохого ответа является прирост p_aO_2 менее 5 мм ст.рт.) [9,67]. Причины плохого ответа на терапию пока неясны, до назначения препарата практически невозможно предсказать, насколько будет эффективен альмитрин у конкретного больного [24]. Несмотря на то что значительное улучшение показателей оксигенации наблюдается уже через 1,5 ч после приема первой дозы альмитрина [15,64], для достижения максимального эффекта препарата может потребоваться несколько месяцев, поэтому оценку "ответа/неответа" на альмитрин рекомендовано проводить только после 3 мес терапии [35].

Положительный эффект терапии альмитрином сохраняется на всем протяжении длительного приема препарата (рис.1), что документировано в исследованиях, в которых больные ХОБЛ принимали альмитрин 6 мес [5], 12 мес [66,73] и 24 мес [9]. В ранних исследованиях использовали дозы альмитрина от 100 до 200 мг/сут, однако несмотря на доказанное улучшение газообмена, такие дозы могут сопровождаться повышенной частотой побочных эффектов: в наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании *Vectarion International Multicentre Study (VIMS)* у больных, принимавших альмитрин, чаще развивалось такое осложнение, как периферическая полинейропатия (14,5% против 2,2% в группе плацебо, $p < 0,001$) [66]. Модификация дозы препарата (50–100 мг/сут, прием каждые 2 мес через месяц) оказалась не менее эффективной в плане улучшения параметров газообмена и в то же время не сопровождалась повышением частоты полинейропатий [9,35,73,75].

Кроме действия на показатели газообмена, альмитрин обладает способностью уменьшать выраженность полицитемии у больных с гипоксемией. Показана способность препарата уменьшать концентрацию гемоглобина в среднем на 2 г/дл в течение 6 мес [5,45], гематокрита в среднем на 2% в течение 1 года [4] и число эритроцитов в среднем на $0,3-0,4 \cdot 10^9$ /мл в течение 1 года [9,66].

Альмитрин не приводит к изменению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), за исключением повышения минутной вентиляции на 0,7–1,2 л/мин [4,5]. В некоторых плацебо-контролируемых исследованиях у больных, принимавших альмитрин, наблюдалось достоверное улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) [66] и максимального среднеэспираторного потока (MEF_{25-75}) [10], однако, несмотря на то что указанные измене-

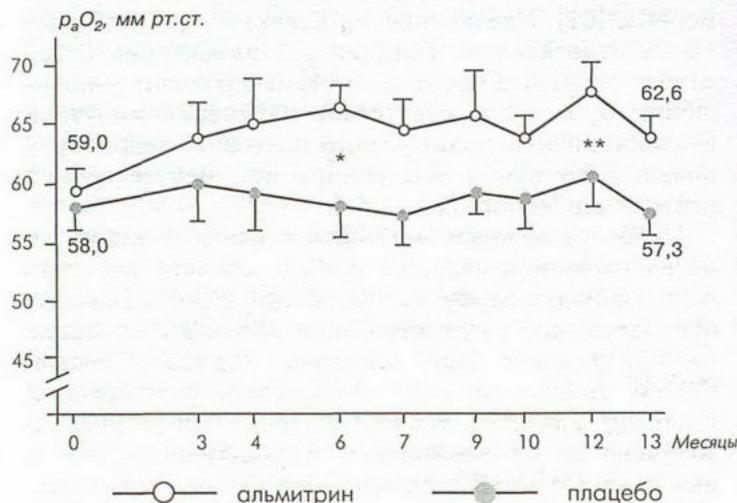


Рис. 1. Динамика показателя p_aO_2 у больных ХОБЛ во время терапии альмитрином и плацебо (E.Weitzenblum и соавт. *Rev. Mal. Resp.*, 1992; 9: 455–463).

* — $p=0,001$, ** — $p=0,003$.

Основные данные о наиболее крупных исследованиях альмитрина у больных ХОБЛ

| Исследование | Дизайн исследования | Больные (число, характеристика) | Длительность исследования, мес | Доза альмитрина | Основные результаты |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Arnaud и соавт.</i> , 1982 (Франция) [5] | Рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое | 200 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 70 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 56 мм рт.ст. | 6 | 200 мг/сут в 1–3 мес, 100 мг в 4–6 мес, постоянная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 5,2 мм рт.ст. ($p<0,01$), снижение p_aCO_2 на 3,7 мм рт.ст. ($p<0,01$), повышение V_E на 1,2 л ($p<0,001$), снижение Hb на 2,0 г/дл ($p<0,01$), уменьшение числа госпитализаций на 45% ($p<0,05$) |
| <i>Ansquer и соавт.</i> , 1985 (Франция) [4] | Несравнительное открытое проспективное | 108 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 70 мм рт.ст. или $S_aO_2 < 94\%$), среднее p_aO_2 55 мм рт.ст. | 12 | 100 мг/сут, постоянная схема | Повышение p_aO_2 на 6,2 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,7 мм рт.ст. ($p<0,001$), уменьшение диспноэ ($p<0,001$), снижение числа госпитализаций на 28% ($p<0,001$), снижение Ht на 1,8% ($p<0,001$), повышение V_E на 0,7 л ($p=0,042$) |
| <i>Marsac и соавт.</i> , 1986 Франция [37] | То же | 556 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 57 мм рт.ст. | 6 | 100–150 мг/сут, постоянная схема | Повышение p_aO_2 на 7,0 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,2 мм рт.ст. ($p<0,001$), уменьшение диспноэ ($p<0,001$), увеличение дистанции во время 6-минутной ходьбы на 44 м ($p<0,001$), снижение Hb на 2,1 г/дл в группе больных с полицитемией ($p<0,001$) |
| <i>Bell и соавт.</i> , 1986 США [10] | Рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое | 67 больных ХОБЛ (p_aO_2 50–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 60–63 мм рт.ст. | 2 | 100 и 200 мг/сут, постоянная схема | В группе альмитрина 200 мг/сут: повышение p_aO_2 на 11,2 мм рт.ст. ($p<0,05$) и снижение p_aCO_2 на 3,8 мм рт.ст. ($p<0,05$). В группе альмитрина 100 мг/сут: повышение p_aO_2 на 6,0 мм рт.ст. ($p<0,05$). Небольшое улучшение FEF_{25-75} в группах альмитрина ($p<0,05$) |
| <i>Grassi и соавт.</i> , 1986 Италия [45] | То же | 128 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58 мм рт.ст. | 2 | 100 мг/сут, постоянная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 7,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 4,1 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение Hb и Ht ($p<0,01$). Одинаковое число побочных эффектов в обеих группах |
| <i>Voisin и соавт.</i> , 1987 Страны Европы [66] | " " | 701 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 57 мм рт.ст. | 12 | 100–200 мг/сут, постоянная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 6,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение эритроцитоза на $0,27 \cdot 10^{-12}/л$, снижение числа госпитализаций на 18% ($p<0,05$), повышение FEV_1 на 30 мл ($p<0,001$). Большее число побочных эффектов на фоне приема альмитрина (периферические нейропатии – 14,5%, $p<0,001$) |
| <i>Bardsley и соавт.</i> , 1991 Англия, Бельгия [8] | " " | 89 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 56 мм рт.ст. | 24 | 100–200 мг/сут, постоянная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 5,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 1,9 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение эритроцитоза на $0,4 \cdot 10^{-12}/л$. Одинаковая выживаемость больных в обеих группах |
| <i>Bardsley и соавт.</i> , 1992 Англия [9] | " " | 85 больных ХОБЛ (p_aO_2 50–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58–59 мм рт.ст. | 12 | 50–100 мг/сут, последовательная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 8,0 мм рт.ст. ($p<0,01$), лучшие показатели диспноэ и дистанции во время 6-минутной ходьбы ($p<0,05$). Одинаковое число побочных эффектов (в том числе периферических нейропатий) в обеих группах |
| <i>Weitzenblum и соавт.</i> , 1992 Франция [73] | " " | 102 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58–59 мм рт.ст. | 12 | 100 мг/сут, последовательная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 6,7 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,4 мм рт.ст. ($p=0,005$). Одинаковое число побочных эффектов (в том числе периферических нейропатий) в обеих группах |
| <i>Gorecka и соавт.</i> , 2001 Польша [35] | " " | 115 больных ХОБЛ (p_aO_2 56–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 60–61 мм рт.ст. | 12 | 1 мг/кг/сут, последовательная схема | В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 3,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), снижение p_aCO_2 на 1,9 мм рт.ст. Одинаковое число побочных эффектов (в том числе нейропатий) в обеих группах |

ния были статистически достоверными, вряд ли их можно рассматривать как клинически значимые (прирост FEV₁ на 30 мл в течение 1 года в исследовании VIMS).

В большинстве проведенных исследований, посвященных альмитрину, в качестве первичных конечных точек исследования рассматривались параметры газообмена. Однако основными задачами терапии ХОБЛ являются не только улучшение показателей газообмена или ФВД, но и клинических симптомов, предотвращение развития обострений заболевания и улучшение качества жизни больных [33]. В ряде работ был выявлен положительный эффект альмитрина на диспное и физическую работоспособность. В рандомизированном контролируемом исследовании *Bakran и соавт.*, включавшем 40 больных ХОБЛ с ДН, было показано, что терапия альмитрином в течение 3 мес приводила к уменьшению диспноэ, оцененному по визуальной аналоговой шкале от 53±15 до 38±13 мм ($p<0,002$), и увеличению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой от 267±66 до 360 м ($p<0,001$), в то время как данные параметры оставались неизменными у больных группы плацебо [7]. Уменьшение диспноэ от 3,3 до 2,4 балла (по 5-балльной шкале *P.Sadoul*) было также отмечено в работе *Ansquer и соавт.*, изучавшими эффективность альмитрина в течение года у 108 больных ХОБЛ [4]. Сходные данные были получены в крупном исследовании *Marsac* (556 больных ХОБЛ): к концу 6-го месяца терапии диспноэ уменьшилось от 3,9±1,1 до 3,6±1,2 балла (по 8-балльной шкале *J.Cotes*) ($p<0,001$), а дистанция во время 6- и 12-минутной ходьбы увеличилась от 305±117 до 349±138 м ($p<0,001$) и от 633±244 до 741±244 м соответственно [45].

Одним из наиболее важных эффектов альмитрина является его способность приводить к снижению числа обострений ХОБЛ. В метаанализе *Clark и соавт.* были проанализированы данные 1009 больных ХОБЛ, получавших терапию альмитрином в течение 6–12 мес [20]. Оказалось, что терапия альмитрином сопровождалась снижением общего числа инфекций бронхиального дерева на 32% (19% в группе альмитрина и 28% в группе плацебо, $p<0,05$) (рис.2) и уменьшением частоты приема антибиотиков больными на 24% ($p<0,05$) (рис.3). Число госпитализаций в стационар также было на 18% меньше у больных, принимавших альмитрин (53% в группе альмитрина и 63% в группе плацебо, $p<0,01$), а при анализе подгруппы больных, получавших O₂-терапию, данное различие в числе госпитализаций оказалось еще более существенным: 33% (32,9% в группе альмитрина и 49,4% в группе плацебо, $p<0,01$) (см. рис.3), общее число дней госпитализации было на 58% меньше у больных группы альмитрина по сравнению с больными, принимавшими плацебо.

Причиной уменьшения числа бронхиальных инфекций на фоне терапии альмитрином может быть коррекция гипоксемии, что приводит к повышению резистентности организма к инфекции, так как улуч-



Рис.2. Данные метаанализа: терапия альмитрином и частота развития бактериальных инфекций у больных ХОБЛ (*M.Clark и соавт. Sem.Hop., 1988; 64: 2363–2368*).

шение тканевой оксигенации может оказывать благоприятное влияние на функцию макрофагов, мукоцилиарного транспорта и компоненты местного иммунитета. Аргументом в пользу данного механизма может быть доказательство снижения числа госпитализаций у больных ХОБЛ, получавших длительную O₂-терапию [54]. Не исключено также, что альмитрин обладает и некоторым противовоспалительным действием: *Voisin и соавт.* показали *in vitro* способность альмитрина уменьшать продукцию активных форм кислорода альвеолярными макрофагами [65].

В отличие от O₂-терапии пока не удалось показать влияние альмитрина на выживаемость больных ХОБЛ. Летальность больных в группах альмитрина и плацебо в течение года составляла 6,7 и 4,8% [66], и в течение 2 лет — 18 и 14% [8], данные различия не были достоверными. Однако обращает на себя внимание, что выживаемость больных в приведенных работах значительно превосходит показатели выживаемости у больных, получавших терапию кислородом в исследованиях *NOTT* и *MRC* (2-летняя выживаемость 78 и 77% соответственно), не говоря уже о выживаемости больных группы плацебо в этих наблюдениях (менее 60%) [46,48]. Различия выживаемости больных в исследованиях, посвященных альмитрину и кислороду, можно объяснить меньшей тяжестью ДН у больных перед назначением альмит-



Рис.3. Данные метаанализа: терапия альмитрином, назначение антибиотиков и госпитализация больных ХОБЛ (*M.Clark и соавт. Sem.Hop., 1988; 64: 2363–2368*).

рина (p_aO_2 в среднем 56–57 мм рт.ст.) [8,66] по сравнению с больными в исследованиях NOTT и MRC (p_aO_2 в среднем 50–52 мм рт.ст.) [46,48]. Также следует отметить, что период наблюдения в течение 1–2 лет является недостаточным для оценки выживаемости больных, однако более продолжительных исследований альмитрина пока нет.

Эффективность альмитрина во время сна, при физической нагрузке и острой ДН

Существуют 3 ситуации, во время которых происходит ухудшение газообмена у больных ХОБЛ: ночной сон, физическая нагрузка и обострение заболевания.

Транзиторные эпизоды ночной гипоксемии достаточно часто встречаются среди больных ХОБЛ с нормальными показателями оксигенации в дневное время, до 27% пациентов имеют эпизоды десатурации во время сна [28,29]. Ночные нарушения газообмена сопровождаются транзиторным повышением давления в легочной артерии [30], а частые повторные эпизоды гипоксемии во время сна приводят к развитию хронической легочной гипертензии [11].

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Connaughton и соавт.* показали, что терапия альмитрином в течение 2 нед приводит к снижению числа эпизодов ночных десатураций (6 и 22 события в группах альмитрина и плацебо, $p < 0,01$), уменьшению общего времени десатураций (46 ± 35 мин против 135 ± 53 мин соответственно, $p < 0,01$) и повышению минимальной сатурации артериальной крови ($77 \pm 3\%$ против $65 \pm 6\%$ соответственно, $p < 0,02$) [21]. В продолжительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Gothe и соавт.* влияние альмитрина на ночной сон у больных ХОБЛ изучалось при помощи полисомнографии через 2, 6 и 12 мес от начала терапии [36]. Оказалось, что альмитрин практически не влиял на структуру сна и ночные микропробуждения, однако приводил к достоверному повышению ночной оксиметрии S_aO_2 на протяжении всего периода исследования ($p < 0,05$), в то время как в группе плацебо показатель S_aO_2 постепенно ухудшался в течение года. Улучшение оксигенации крови под действием альмитрина было отмечено во всех фазах сна. В одном из крупных исследований у больных ХОБЛ на фоне приема альмитрина в течение 6 мес наблюдалось достоверное уменьшение доли больных с дневной сонливостью (от 16 до 11%, $p < 0,05$) и с бессонницей (от 29 до 22%, $p < 0,05$) [45].

Десатурация во время физической нагрузки может наблюдаться у 30–39% больных ХОБЛ со значением p_aO_2 в покое > 60 мм рт.ст. [49]. Повышение оксигенации артериальной крови во время физической нагрузки позволяет уменьшить выраженность диспноэ и увеличить выносливость больных ХОБЛ [49]. Изучению влияния альмитрина на газообмен во время физической нагрузки было посвящено рандо-

мизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование *Escourrou и соавт.* [26]. Терапия альмитрином сопровождалась улучшением оксигенации как в покое, так и во время нагрузки, различия по показателю p_aO_2 между группами альмитрина и плацебо составляли 11,9 мм рт.ст. в покое, 8,9 мм рт.ст. во время физической нагрузки и 13,7 мм рт.ст. через 15 мин после нагрузки. Кроме того, на фоне приема альмитрина наблюдалось меньшее нарастание гиперкапнии (различие в p_aCO_2 составляло 5,9 мм рт.ст.) и респираторного ацидоза (7,36 в группе альмитрина и 7,32 в группе плацебо, $p < 0,03$). Вентиляционный эквивалент для кислорода V_E/V_{O_2} был достоверно выше у пациентов, принимавших альмитрин ($p < 0,05$), что говорит о возможности препарата улучшать V_A/Q -баланс во время физической нагрузки.

У ряда больных с острой ДН альмитрин позволяет избежать интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [42]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Lambropoulos и соавт.*, включавшем 16 больных с острой ДН на фоне обострения ХОБЛ, прием альмитрина 100 мг/сут *per os* приводил к достоверно большему приросту p_aO_2 по сравнению с плацебо (различие до 20 мм рт.ст. на 4-й день исследования, $p = 0,002$) [42]. Более того, в группе альмитрина среди больных, получавших ИВЛ, 4 из 5 больных были экстубированы на 4-й день, а в группе плацебо у 5 из 6 пациентов ИВЛ была прекращена позже 20-го дня, т.е. альмитрин приводил к значительному сокращению времени респираторной поддержки у больных с острой ДН.

Tenaillon и соавт. изучали эффективность альмитрина в дозе 1 мг/кг, вводимого через назогастральный зонд, у 10 больных с острой ДН на фоне ХОБЛ во время проведения ИВЛ [64]. Даже при полном отсутствии эффекта на минутную вентиляцию (всем больным ИВЛ проводили в контролируемом режиме) альмитрин приводил к значительному улучшению p_aO_2 (от 109 ± 42 мм рт.ст. исходно до 133 ± 51 мм рт.ст. через 1,5 ч, до 125 ± 30 мм рт.ст. через 3 ч и до 122 ± 30 мм рт.ст. через 6 ч, $p < 0,05$). Не было отмечено практически никаких изменений со стороны p_aCO_2 , гемодинамики и потребления O_2 , наблюдалось достоверное уменьшение фракции венозного примешивания Q_S/Q_T (от $18 \pm 5\%$ исходно до $11 \pm 4\%$ через 1,5 ч и до $13 \pm 4\%$ через 3 ч, $p < 0,05$), что отражает основной механизм действия альмитрина — улучшение V_A/Q -соотношений.

Побочные эффекты альмитрина

Альмитрин относится к числу препаратов, широкое использование которых было ограничено потенциалом развития побочных эффектов. Среди осложнений терапии альмитрином чаще всего упоминаются снижение массы тела больных, повышение легочной гипертензии и периферические нейропатии.

Снижение массы тела больных на фоне терапии альмитрином составляет в среднем 1,4 кг за 6 мес и

2,3 кг за 12 мес [4]. Точного объяснения данного феномена пока нет, однако известно, что снижение массы тела не сопровождается какими-либо биохимическими изменениями питательного статуса больных (креатининемия или лимфопения), что говорит против усиления процессов азотистого катаболизма. С другой стороны, снижение массы тела у больных с возможным легочным сердцем может быть связано с уменьшением задержки жидкости (скрытых отеков). В исследовании *Ansquer и соавт.* снижение массы тела не наблюдалось у больных с дефицитом массы тела (менее 80% от идеального), а у больных с повышенной массой тела (более 120% от идеального) она в течение 12-месячного приема альмитрина снизилась на 8% [4], т.е. снижение массы происходит у больных с повышенной жировой массой или с задержкой жидкости. В пользу последней гипотезы свидетельствует также достоверное снижение эпизодов периферических отеков на фоне приема альмитрина [4,66].

Повышение давления в легочной артерии на фоне терапии альмитрином также является предметом научных спекуляций. Как уже подчеркивалось, краткосрочные исследования показали, что повышения ДЛА и ЛСС либо не происходит вовсе [14], либо наблюдается преходящее повышение ДЛА на 1–4 мм рт.ст. [15,47,64]. Долгосрочные исследования альмитрина у больных ХОБЛ также не подтверждают неблагоприятное влияние альмитрина на легочную гемодинамику. В 12-месячном рандомизированном контролируемом исследовании *Prefaut и соавт.* терапия альмитрином оказалась более эффективной по сравнению с плацебо по влиянию на p_aO_2 и клинические симптомы, но не отличалась от плацебо по действию на ДЛА и сердечный выброс [51]. В другом продолжительном (1 год) рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 45 больных ХОБЛ с легочной гипертензией, терапия альмитрином в течение года не сопровождалась по данным инвазивных исследований повышением ДЛА и ЛСС [72]. Отсутствие нарастания легочной гипертензии при терапии альмитрином подтверждается и клиническими данными: в исследовании *Ansquer и соавт.* терапия альмитрином приводила к снижению эпизодов декомпенсации правожелудочковой недостаточности в 2 раза ($p < 0,05$) [4] и в исследовании *VIMS* — на 34% ($p < 0,05$) [66]. Отсутствие повышения ДЛА при одновременном усилении гипоксической вазоконстрикции под действием альмитрина объясняется, во-первых, селективностью такой вазоконстрикции и, во-вторых, расслабляющим действием альмитрининдуцированного повышения p_aO_2 на легочную вазоконстрикцию [72].

Факт развития периферических нейропатий на фоне приема альмитрина нанес значительный удар по престижу препарата. Первые описания неврологических побочных эффектов, связанных с альмитрином, появились в 1985 г. [3,16,32]. В настоящее время альмитринассоциированная нейропатия характеризуется

как дистальная гиперсенситивная сенсорная нейропатия, поражающая преимущественно нижние конечности и имеющая гистологические и электрофизиологические свойства аксонопатии [31,40]. Нейропатии полностью обратимы после отмены препарата. Механизм развития полинейропатий при терапии альмитрином до конца не изучен, однако с учетом того, что альмитрин имитирует эффекты гипоксемии в каротидных тельцах, нельзя исключить такой же эффект препарата и в периферической нервной системе [40]. Некоторые эксперты считают, что альмитрин не обладает прямым нейротоксическим действием, а лишь демаскирует латентные нейропатии, которые довольно часто встречаются у больных ХОБЛ [62]. По данным *Jarratt и соавт.*, использовавшим электрофизиологические и клинические методы исследования, частота выявления периферических нейропатий у больных ХОБЛ достигает 52%, однако в большинстве случаев (2/3) электрофизиологические изменения не сопровождаются клиническими данными, т.е. нейропатии являются "субклиническими" или латентными [38]. Часто роль альмитрина в генезе нейропатий переоценивается, так как причиной данного осложнения могут быть гипоксемия, пожилой возраст, курение, алкоголь, т.е. факторы, которые часто присутствуют у больных ХОБЛ [40].

Как уже подчеркивалось, в крупном рандомизированном контролируемом исследовании *VIMS* периферические полинейропатии в несколько раз чаще развивались у больных группы альмитрина по сравнению с пациентами группы плацебо ($p < 0,001$) [66]. Оказалось, что рекомендованные ранее дозы альмитрина (100–200 мг/сут постоянно) приводят к значительному превышению оптимальных плазменных концентраций препарата (150–300 нг/мл). Сопоставление плазменных концентраций альмитрина и числа побочных эффектов показало, что нейропатии развиваются у больных с плазменной концентрацией препарата более 400 нг/мл. Использование меньших доз и месячного перерыва в схеме приема альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг/мл (рис.4), в то же время наблюдалось значительное улучшение параметров газообмена, а неврологическое и электрофизиологическое исследования не выявили различий по числу развития полинейропатий у больных, получавших альмитрин или плацебо [9,73]. Таким образом, при соблюдении рекомендованных в настоящее время схем назначения альмитрина периферическая нейропатия не является значимой клинической проблемой.

Перспективы использования альмитрина при ХОБЛ

Несмотря на положительное влияние альмитрина на параметры газообмена, доказанное в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях, точная позиция препарата при терапии

ХОБЛ пока не определена. Например, в программе GOLD основными контраргументами против рутинного использования альмитрина являются отсутствие влияния препарата на выживаемость и качество жизни больных, а также значительный риск побочных эффектов [33]. С данными положениями довольно трудно согласиться. Как уже обсуждалось, в работах, посвященных выживаемости больных на фоне терапии альмитрином, рассматривались пациенты с умеренной гипоксемией в течение относительно короткого времени, т.е. надежных данных о выживаемости попросту нет, как нет и данных о влиянии альмитрина на качество жизни, так как такие исследования пока не проводились. С другой стороны, вряд ли справедливо говорить о нецелесообразности использования препарата при ХОБЛ с той позиции, что он не улучшает выживаемость больных. В настоящее время известно лишь одно терапевтическое вмешательство с доказанным благоприятным эффектом на выживаемость больных ХОБЛ — длительная O_2 -терапия [46,48]. Место альмитрина при терапии ХОБЛ может быть обосновано с тех позиций, что он способен улучшать функциональные (газометрические) показатели, клинические симптомы и снижать частоту обострений заболевания. Положение о высоком риске побочных эффектов основано на ранних клинических исследованиях, в которых использовалась очень высокая доза альмитрина [66], современная модификация схемы приема препарата позволяет сделать терапию безопасной, что подтверждают данные последних исследований [9,35,73]. Безусловно, необходимо дальнейшее проведение исследований о влиянии альмитрина на качество жизни больных ХОБЛ.

В каких же ситуациях может быть использован альмитрин? Альмитрин не рассматривается в качестве альтернативы длительной O_2 -терапии у больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией ($p_aO_2 \leq 55$ мм рт.ст.), так как только кислород способен улучшить выживаемость данной категории больных [46,48]. Однако альмитрин способен на несколько лет отсрочить назначение длительной O_2 -терапии [67]. Поэтому наиболее перспективной группой больных для терапии альмитрином могут быть пациенты ХОБЛ с умеренной гипоксемией (p_aO_2 56–65 мм рт.ст.), тем более что O_2 -терапия не влияет на выживаемость этих больных [34]. В отдельных случаях терапия альмитрином может являться альтернативой длительной O_2 -терапии даже при выраженной гипоксемии, например, при низком комплаенсе больных к O_2 -терапии или при недоступности источников O_2 по экономическим причинам.

Еще одним показанием к назначению альмитрина может быть ситуация, когда терапия кислородом сопровождается значительной гиперкапнией. Включение альмитрина в схему терапии таких больных позволяет достичь оптимальной оксигенации и снижения p_aCO_2 при использовании более низких потоков O_2 [27]. Перспективными показаниями к тера-

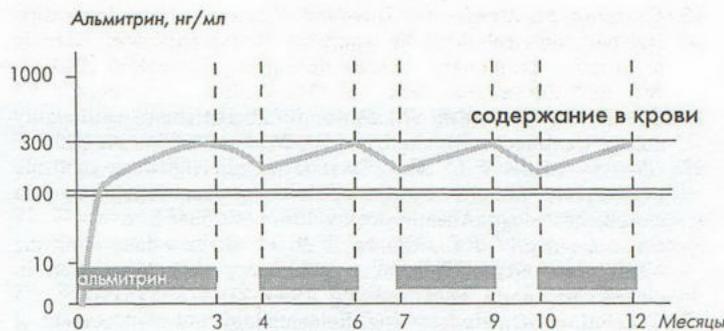


Рис.4. Последовательное назначение альмитрина: безопасные сывороточные концентрации. Адаптировано из: P.Bardsley и соавт. Eur. Respir. J., 1991; 5: 1054–1061.

пии альмитрином могут быть изолированная ночная гипоксемия, гипоксемия при физической нагрузке и при обострении ХОБЛ, хотя необходимо проведение дополнительных исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Agusti A.G.N., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97: 268–275.
2. Almaraz L., Rigual R., Obeso A. et al. Effects of almitrine on the release of catecholamines from the rabbit carotid body in vitro. Br. J. Pharmacol. 1992; 106: 697–702.
3. Alani S.M., Twomey J.A., Peake M.D. Almitrine and peripheral neuropathy. Lancet 1985; 2: 1251.
4. Ansquer J.C., Bertrand A., Blaive B. et al. Interet therapeutique et acceptabilite du Vectarion 50 mg comprimés enrobés (bismesilate d'almitrine) a la dose de 100 mg/jour. Etude des resultats gazometriques, cliniques et biologiques en traitement prolonge pendant 1 an. Rev. Mal. Respir. 1985; 2 (suppl.1): S61–S65.
5. Arnaud F., Bertrand A., Charpin J. et al. Le bismesilate d'almitrine dans le traitement au long cours (six mois) de l'insuffisance respiratoire chronique. Etude multicentrique a double insu. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1982; 18 (suppl.4): 372–382.
6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. Monaldi Arch. Chest Dis. 1999; 54: 61–66.
7. Bakran I., Vrhovac B., Stangl B. et al. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38: 249–253.
8. Bardsley P.A., Howard P., DeBacker W. et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. Eur. Respir. J. 1991; 4: 308–310.
9. Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. Ibid. 1992; 5: 1054–1061.
10. Bell R.C., Mullins R.C., West L.G. et al. The effect of almitrine bismesylate on hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 342–346.
11. Block A.J., Boyson P.G., Wynne J.W. The origin of cor pulmonale, a hypothesis. Chest 1979; 75: 109.
12. Bromet N., Singlas E. Pharmacocinetique clinique du bismesilate d'almitrine. Presse Med. 1984; 13: 2071–2077.
13. Bury T., Jeannot J.P., Ansquer J.C., Radermecker M. Dose-response and pharmacokinetic study with almitrine bismesylate after single oral administrations in COPD patients. Eur. Respir. J. 1989; 2: 49–55.
14. Castaing Y., Manier G., Varena N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports V_A/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1981; 17: 917–932.

15. *Castaing Y., Manier G., Guenard H.* Improvement in ventilation-perfusion relations by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 910-916.
16. *Chedru F., Nodzenski R., Dunand J.F.* Peripheral neuropathy during treatment with almitrine. *Br. Med. J.* 1985; 290: 896.
17. *Chen L., Miller F.L., Malmkvist G. et al.* High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. *Anesthesiology* 1987; 67: 534-542.
18. *Chen L., Miller F.L., Clarke W.R. et al.* Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed chest dogs. *Anesth. Analg.* 1990; 71: 475-483.
19. *Chuchalin A.G., Avdeev S.N.* Epidemiology and management of COPD in Russia. In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P.*, eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002. 987-1006.
20. *Clark M.J., Bader G., Ansquer J.C.* Le bismesilate d'almitrine diminue le nombre des infections bronchiques et des hospitalisations chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Un témoin du contrôle de l'évolutive de la maladie sur plus de 1000 malades. *Sem. Hop.* 1988; 64: 2363-2368.
21. *Connaughton J.J., Douglas N.J., Morgan A.D.* Almitrine improves oxygenation when both awake and asleep in patients with hypoxia and carbon dioxide retention caused by chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 206-210.
22. *Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P.* Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105-110.
23. *De Backer W., Vermeire P., Bogaert E. et al.* Almitrine has no effect on gas exchange after bilateral carotid body resection in severe chronic airflow obstruction. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985; 21: 427-432.
24. *Duranti R., Scano G., Ambrosino N.* Is there a place for respiratory analeptics or related drugs in stable COPD patients? In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P.*, eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002. 383-404.
25. *Duroux P., Simonneau G., Lockhart A., Harf A.* Modification des rapports ventilation-perfusion par le bismesilate d'almitrine chez le bronchitique chronique. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1982; 18 (suppl.4): 337-338.
26. *Escourrou P., Simonneau G., Ansquer J.C. et al.* A single orally administered dose of almitrine improves pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 562-567.
27. *Evans T.W., Tweney J., Waterhouse J.C. et al.* Almitrine bismesylate and oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale. *Thorax* 1990; 45: 16-21.
28. *Fletcher E.C., Miller J., Divine G.W. et al.* Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions about 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604-608.
29. *Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S.A. et al.* A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime P_{aO_2} above 60 mm Hg. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1070-1076.
30. *Fletcher E.C.* Nonconventional indications for LTOT: isolated nocturnal oxygen therapy in chronic lung disease. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1999; 54: 67-71.
31. *Gerard M., Leger P., Couturier J.C., Robert D.* Ten cases of peripheral neuropathy during treatment with almitrine in COPD patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (suppl.146): 591-596.
32. *Gherardi R., Benvenuti C., Lejonc J.L. et al.* Peripheral neuropathy in patients treated with almitrine bismesylate. *Lancet* 1985; 1: 1247-1250.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication Number 2701, April 2001. 1-100.
34. *Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P. et al.* Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674-679.
35. *Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al.* Evolution comparative de la PaO₂ chez des patients BPCO modérément hypoxémiques traités par almitrine versus placebo pendant un an. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18 (4, pt 2): S15-S17.
36. *Gothe B., Cherniack N.S., Bachand R.T. et al.* Long-term effects of almitrine bismesylate on oxygenation during wakefulness and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1988; 84: 436-444.
37. *Grassi V., Bottino G., Blasi A., Grassi C.* La premiere experience Italienne avec bismesylate d'almitrine. *Rev. Mal. Respir.* 1985; 2 (suppl.1): S53-S60.
38. *Jarratt J.A., Morgan C.N., Twomey J.A. et al.* Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 517-524.
39. *Hawrylkiewicz I., Jedrzejewska-Makowska M., Gorecka D., Zielinski J.* Effects of almitrine and oxygen on ventilation and gas exchange in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 512-516.
40. *Howard P.* Hypoxia, almitrine, and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247-250.
41. *Hurd S.* The impact of COPD on lung health worldwide. *Epidemiology and incidence.* *Chest* 2000; 117: 1S-4S.
42. *Lambropoulos S., Chatzipappas A., Tsekos G., Tsantoulis K.* The role of almitrine bismesylate in acute respiratory failure. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (suppl.146): 657-661.
43. *MacNee W., Zielinski J.* *Survival.* *Eur. Respir. Mon.* 2000, 5 (13): 7-15.
44. *Marmo E.* The pharmacological properties of almitrine bismesylate. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69: 619-632.
45. *Marsac J.* The assessment of almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. *Ibid.* 1986; suppl.146: 685-693.
46. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
47. *Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al.* Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528-533.
48. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391-398.
49. *O'Donohue W.J.* Home oxygen therapy. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 535-545.
50. *Payen D., Muret J., Beloucif S. et al.* Inhaled nitric oxide, almitrine infusion, or their coadministration as a treatment of severe hypoxemic focal lung lesions. *Anesthesiology* 1998; 89: 1157-1164.
51. *Prefaut C., Bourgoignie-Karaoui D., Ramonatxo M. et al.* A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 41-50.
52. *Rigaud D., Dubois F., Godart J. et al.* Effets de l'almitrine sur la ventilation et la perfusion regionales chez l'insuffisant respiratoire chronique. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1980; 8: 605-616.
53. *Rigaud D., Dubois F., Godart J. et al.* Modification des relations ventilation-perfusion dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives apres prise d'almitrine. *Lyon Med.* 1981; 245: 491-496.
54. *Ringbaek T.J., Viskum K., Lange P.* Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 38-42.
55. *Roch A., Papazian L., Bregeon F. et al.* High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1737-1743.
56. *Rodman D.M., Voelkel N.F.* Regulation of vascular tone. In: *Crystal R.G., West J.B., Weibel E.R., Barnes P.J.*, eds. *The lung: scientific foundations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 1473-1492.

57. Romaldini H., Rodriguez-Roisin R., Wagner P., West J.B. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 288–293.
58. Saadjian A.Y., Philip-Joel F.F., Barret A. et al. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 862–868.
59. Stavchansky S., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. Single oral dose proportionality pharmacokinetics of almitrine bismesylate in humans. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1989; 10: 229–237.
60. Stavchansky S., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. One year administration of almitrine bismesylate (Vectarion) to chronic obstructive pulmonary disease patients: pharmacokinetic analysis. *Ibid.* 247–255.
61. Stradling J.R., Nicholl C.G., Cover D. et al. Pattern of breathing and gas exchange following oral almitrine bismesylate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; suppl.126: 255–264.
62. Suggett A.J., Jarratt J.A., Proctor A., Howard P. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* 1985; 2: 830–831.
63. Tenaillon A., Labrousse S., Longchal J. et al. Effets de l'almitrine chez les insuffisants respiratoires chroniques en pousses asphyxiques traites par la ventilation artificielle. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16: 203P–208P.
64. Tenaillon A., Salmons J.P., Coulaud J.M. et al. Les effets de l'almitrine par voie orale dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives traites par la ventilation artificielle. *Lyon Med.* 1981; 245(8): 487–490.
65. Voisin C., Wallaert B., Aerts C., Grosbois J.M. Action of almitrine dimesylate on the oxidant activities of alveolar macrophages. *Rev. Med. Interne* 1985; 6: 45–52.
66. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl.11): 169s–182s.
67. Voisin C. The hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its management. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 11–14.
68. Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320.
69. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R. et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203–216.
70. Wagner P.D., Rodriguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 883–888.
71. Watanabe S., Kanner R.E., Cutillo A.G. et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1989; 140: 1269–1273.
72. Weitzenblum E., Schrijen F., Apprill M. et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1215–1222.
73. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une posologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. Etude multicentrique controlee. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
74. Winkelmann B.R., Leinberger H., Hertrich F.F. et al. Acute and chronic effects of low dose almitrine bismesylate in the treatment of chronic bronchitis and emphysema. *Eur. J. Med.* 1992; 1: 469–481.
75. Winkelmann B.R., Kullmer T.H., Kneissl D.G. et al. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1383–1391.
76. Yamaguchi K., Mori M., Kawai A. et al. Inhomogenities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 86–93.
77. Zielinski J., Sliwinski P., Tobiasz M., Gorecka D. Long-term oxygen therapy in Poland. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48 (5): 479–480.
78. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Ibid.* 1997; 52: 43–47.

Поступила 03.09.02

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2002

УДК 616.24–036.12–085.23

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФОРМОТЕРОЛ (ФОРАДИЛ) В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Последние годы отмечены определенной сменой вех в вопросах фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Благодаря этому постепенно уходят в прошлое привычные многим поколениям врачей бронхолитики длительного действия для приема внутрь, а их место занимают β_2 -адреностимуляторы (Б2АС) длительного действия. Отношение к этой новой группе препаратов также стремительно меняется. Если несколько лет назад Б2АС длительного действия воспринимались с известной долей иронии как дорогостоящая альтернатива частому применению сальбутамола, то в последние годы эти лекарственные средства стали незаме-

мым компонентом фармакотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ, а уникальные преимущества этих препаратов позволяют по-новому взглянуть на соотношение их стоимости и эффективности.

Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ [3] рекомендуют применять Б2АС длительного действия при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ (уровень доказательности А) исходя из способности этих лекарственных средств положительно влиять на динамику симптомов заболевания и качество жизни больных.

Б2АС длительного действия первоначально приоритетно назначались больным с бронхиальной аст-

мой, однако перспективы применения этих средств для терапии ХОБЛ также представляют существенный интерес для клинициста.

Этот обзор ставит своей целью познакомить читателя с результатами крупных рандомизированных клинических исследований форадила (формотерола) у больных ХОБЛ, опубликованных за последние 2 года.

Фармакодинамика формотерола у больных ХОБЛ

Быстрое начало бронхолитического действия выгодно отличает формотерол от другого Б2АС длительного действия сальметерола [4]. Первоначально этот эффект был выявлен у больных бронхиальной астмой, а фармакодинамика формотерола при ХОБЛ была изучена значительно позже. Результаты одного из недавних рандомизированных клинических исследований фармакодинамики форадила у 24 пациентов ХОБЛ (средний возраст $61,6 \pm 7,8$ года; продолжительность курения $48 \pm 17,4$ года; исходная величина $ОФВ_1$ $45,8 \pm 9,6$ % от должной величины, обратимость бронхообструкции $0,18 \pm 0,07$ л) были опубликованы в 2001 г. [1].

Доза форадила в этом исследовании составляла 24 мкг, препаратом сравнения был сальбутамол в дозе 400 мкг, который назначали в виде сухого порошка через дискхалер. Ингаляции проводились однократно, а период наблюдения за больными составил 3 ч. Больные, получавшие форадил и сальбутамол, не отличались по степени увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в течение 3 ч наблюдения. Оба препарата продемонстрировали одинаковую степень бронходилатации спустя 5 мин после ингаляции. Максимальная выраженность бронхорасширяющего действия для обоих средств была отмечена через 30 мин после их назначения.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало одинаковые скорость и выраженность эффектов форадила и сальбутамола у больных ХОБЛ.

В другом клиническом исследовании [5], проведенном в Финляндии, у 16 пациентов со стабильным течением ХОБЛ изучали фармакодинамику формотерола в дозе 12 и 24 мкг в сравнении с сальбутамолом в дозе 400 и 800 мкг в виде дозированного аэрозоля.

Исследование имело перекрестный дизайн. Центральным вопросом данного исследования являлась возможность применения формотерола в качестве средства "скорой помощи", оценка эффективности проводилась по данным спирометрии в течение 1 ч после ингаляции (12 точек измерения в течение 1 ч).

В исследовании использовались 2 независимых критерия эффективности: 1 — увеличение $ОФВ_1$ на

15% от исходного и 2 — увеличение $ОФВ_1$ более 200 мкг от исходного уровня. Оказалось, что по времени, которое требовалось для увеличения $ОФВ_1$ на 15%, обе дозировки формотерола (15,2 мин, 95% CI 9,5–21,0 и 15,1 мин, 95% CI 8,9–21,2 мин для 12 и 24 мкг соответственно) практически не отличались от сальбутамола (13,6 мин, 95% CI 7,1–20,1 и 14,5 мин, 95% CI 7,1–21,9 мин для 400 и 800 мкг соответственно). В целом значимые различия между исследуемыми препаратами отсутствовали ($p=0,982$). Скорость начала бронхолитического действия при использовании в качестве критерия прироста $ОФВ_1$ на 200 мл также не отличалась.

Форадил в сравнении с теофиллином

В 2001 г. были опубликованы результаты крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования FICOPD-II [7], в котором сравнивались эффективность, переносимость и безопасность форадила аэролайзер в исследуемых дозах 12 или 24 мкг) и теофиллина¹ для приема внутрь (в индивидуальной дозировке) у больных ХОБЛ. В исследовании приняли участие 854 больных (из 80 исследовательских центров), а продолжительность исследования составила 12 мес. На момент включения в исследование средняя величина $ОФВ_1$ у больных составляла 46–49% от должных значений.

По сравнению с плацебо применение форадила (в обеих дозах) и теофиллина привело к статистически значимому увеличению параметра площадь под кривой $ОФВ_1$ (AUC), который строился по результатам измерений в течение 12 ч после приема очередной утренней дозы форадила. Достоверные различия в величине AUC_{0-12h} у форадила (в обеих дозах) vs плацебо и теофиллина vs плацебо сохранялись примерно на одинаковом уровне как через 3 мес от начала лечения ($p<0,001$ для всех сравнений), так и через 12 мес ($p<0,001$ для всех сравнений).

Был проведен дополнительный анализ различий в подгруппах больных ХОБЛ, которые демонстрировали наличие обратимой и необратимой бронхообструкции². При анализе показателей в этих группах оказалось, что различия между величиной AUC_{0-12h} у больных, принимавших форадил, по сравнению с больными, принимавшими плацебо, были более существенными у больных с обратимой бронхообструкцией (0,271 л; $p<0,001$), но сохранялись и у больных с необратимой бронхообструкцией (0,166 л; $p<0,001$). Теофиллин, напротив, оказался эффективнее плацебо только у больных с обратимой бронхообструкцией, а различия в величине AUC_{0-12h} между теофиллином и форадилом (24 мкг) у больных с отсутствием обратимости достигали 0,125 л ($p=0,06$).

¹ Больные получали теофиллин в виде таблеток с медленным высвобождением (*Theo-Dur* таблетки по 200 и 300 мг).

² Бронхообструкция считалась обратимой в том случае, когда после назначения сальбутамола величина $ОФВ_1$ увеличивалась >15% по сравнению с исходной величиной. Частота выявления у больных ХОБЛ обратимой бронхообструкции составляла 56% (формотерол 12 мкг), 45% (формотерол 24 мкг), 53% (плацебо) и 50% (теофиллин).

Влияние форадила на величину AUC_{0-12h} носило дозозависимый характер, но достоверные отличия форадила в дозе 12 мкг по сравнению с дозой 24 мкг наблюдались только у больных с обратимой бронхообструкцией ($-0,105$ л; $p < 0,03$).

В целом терапия форадилом 12 мкг оказалась более эффективной, чем прием теофиллина ($p < 0,026$). Применение формотерола позволяло сократить у больных число "плохих" дней, в которые величина пиковой скорости выдоха (ПСВ) снижалась $>20\%$ от исходной или отмечалось ухудшение симптомов ХОБЛ ($p \leq 0,035$ vs теофиллин и плацебо).

По сравнению с плацебо прием форадила позволял значимо сократить прием сальбутамола "по требованию" ($p < 0,003$), в то время как теофиллин не давал такого эффекта.

В ходе исследования у больных, принимавших форадил, отмечалось положительное влияние на качество жизни, оцениваемое по вопроснику Госпиталя Святого Георгия ($p = 0,009$).

Частота регистрации нежелательных явлений в группах, получавших форадил и теофиллин, значимо не отличались.

Форадил и ипратропиум бромид

В целом ряде клинических исследований было показано, что эффект ипратропиума бромида практически не отличается от действия Б2АС (уровень доказательности А), однако развивается несколько позднее и продолжается значительно дольше, чем при использовании Б2АС короткого действия (уровень доказательности А). У пациентов со стабильным течением ХОБЛ комбинированное применение ипратропиума бромида и Б2АС эффективнее, чем их использование по отдельности (уровень доказательности А), в то же время при обострениях ХОБЛ это положение не доказано (уровень доказательности С [3]).

Результаты одного из первых рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность формотерола и ипратропиума, были опубликованы *R.Dahl и соавт.* [2] в 2001 г. В этом исследовании (FICOPD-I) приняли участие 3 российских центра — ЦКБ, НИИ пульмонологии и ММА им. И.М.Сеченова. В это исследование было включено 780 больных ХОБЛ, рандомизированных в 4 группы: 1 — форадил в дозе 12 мкг 2 раза в сутки; 2 — форадил в дозе 24 мкг 2 раза в сутки; 3 — ипратропиум бромид по 40 мкг 4 раза в сутки; 4 — плацебо.

Эффективность терапии оценивалась по величине AUC под кривой $ОФВ_1$ в течение 12 ч после очередной ингаляции исследуемых препаратов (AUC_{10-12h}). По этому показателю все исследуемые препараты оказались достоверно более эффективными по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), причем форадил в этих дозах превосходил по своей эффективности ипратропиум ($p < 0,025$). При этом выраженность действия форадила не зависела от обратимости бронхообструкции.

Назначение форадила также уменьшало выраженность симптомов ХОБЛ ($p = 0,007$). Все изучаемые

Таблица

Средняя частота нежелательных эффектов форадила при его назначении в дозе 12 или 24 мг в ходе нескольких исследований

| Нежелательные эффекты | Форадил (n=405) | Плацебо (n=420) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Инфекция нижних дыхательных путей | 30 (7,4%) | 24 (5,7%) |
| Фарингит | 14 (3,5%) | 10 (2,4%) |
| Боли в грудной клетке | 13 (3,2%) | 9 (2,1%) |
| Синусит | 11 (2,7%) | 7 (1,7%) |
| Лихорадка | 9 (2,2%) | 6 (1,4%) |
| Судороги ног | 7 (1,7%) | 2 (0,5%) |
| Мышечные судороги | 7 (1,7%) | 0 |
| Беспокойство | 6 (1,5%) | 5 (1,2%) |
| Увеличение отделения мокроты | 6 (1,5%) | 5 (1,2%) |
| Сухость во рту | 5 (1,2%) | 4 (1,0%) |

режимы лечения не отличались по показателям своей безопасности.

Комбинированное применение Б2АС длительного действия и ипратропиума бромида у больных ХОБЛ представляет собой новую и интересную тему. В этом плане можно обратиться к данным многоцентрового (24 центра в 9 странах) рандомизированного исследования [6] с перекрестным дизайном, опубликованного в 2001 г.

В исследовании приняли участие 172 пациента с величиной $ОФВ_1 < 65\%$ от должного и отсутствием достоверной обратимости при пробе с сальбутамолом. Другим важным критерием включения больных в исследования было сохранение симптомов заболевания, несмотря на терапию ипратропиумом.

Все больные в случайном порядке последовательно получали лечение: форадил по 12 мкг 2 раза в день + ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день в течение 3 нед; сальбутамолом по 200 мкг 4 раза в день + ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день в течение 3 нед.

В качестве точек оценки эффективности использовали утренний показатель ПСВ за последнюю неделю лечения и AUC_{0-6h} под кривой $ОФВ_1$ за 6 ч после приема исследуемых препаратов.

В результате исследования оказалось, что комбинация формотерола с ипратропиумом значительно эффективнее комбинации сальбутамола с ипратропиумом как по величине утренней ПСВ ($p = 0,0003$), так и по показателю AUC_{0-6h} ($p < 0,0001$). Различия в величине $ОФВ_1$ через 5 мин после ингаляции исследуемых препаратов составляли 0,097 л, а через 5 ч — 0,161 л ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

Комбинация формотерола с ипратропиумом по сравнению с сальбутамолом положительно влияла на выраженность симптомов ХОБЛ ($p = 0,0042$).

Безопасность форадила у больных ХОБЛ

В таблице перечислены наиболее частые состояния и жалобы, зарегистрированные у больных, принимавших форадил, в ходе клинических испытаний. Как видно из таблицы, по частоте нежелательных явлений форадил практически не отличается от плацебо.

Заключение

Форадил является сравнительно новым, но многообещающим средством для терапии ХОБЛ. По своему влиянию на интегральные показатели спирометрии и симптомы ХОБЛ форадил значительно превосходит теofilлин и ипратропиум. В то же время комбинация форадила и ипратропиума более эффективна, чем рутинно назначаемая комбинация сальбутамола и ипратропиума. Форадил при назначении 2 раза в день хорошо переносится больными и может широко применяться для терапии больных ХОБЛ.

Бронхолитическое действие форадила не зависит от обратимости бронхообструкции, а по времени начала действия этот препарат не отличается от сальбутамола. По-видимому, бронхолитическое действие формотерола у больных ХОБЛ имеет дозозависимый характер (по крайней мере, при частично обратимом характере бронхообструкции). Это создает предпосылки для использования формотерола в качестве

средства "скорой помощи". Однако для обоснования использования формотерола в этом качестве требуется проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benhamou D., Cuvelier V., Muir J.F. et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil® Aerolizer™) with salbutamol (Ventodisk). *Respir. Med.* 2001; 95 (10). Web site: www.mdconsult.com.
2. Dahl R., Greefhorst A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778-784.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 2701. March 2001.
4. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (suppl.B). Web site: www.mdconsult.com
5. Mario Cazzola M., Centanni S., Regorda C. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulmon. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1). Web site: www.mdconsult.com.
6. Mosby's Drug Consult. Mosby's GenRx®, 2002, 12th ed. Версия для Internet. Web site: www.mdconsult.com.
7. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 212 (4). Web site: www.mdconsult.com.

Поступила 10.09.02

Лекции

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2002

УДК 616.24-002.5-07

Л.И.Дворецкий

ТУБЕРКУЛЕЗ ИЛИ ДРУГОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? (гипотезы о болезни и смерти Ф.Шопена)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Зловещая поступь туберкулеза еще задолго до установления природы данного заболевания вовлекла в свою орбиту огромное количество людей, а заболевание становилось роковым для многих творцов духовной культуры человечества.

По понятным причинам диагнозы многих заболеваний, в том числе и легочного туберкулеза, в то время не во всех случаях оказывались достоверными.

Отсутствие рентгенологического исследования грудной клетки до эпохального открытия Рентгена, невозможность микробиологической верификации заболевания до обнаружения Робертом Кохом туберкулезных микобактерий в мокроте больных были причиной того, что многие синдромно-сходные заболевания принимались за легочную чахотку. Особенно это могло касаться заболеваний, неизвестных или

мало известных врачам того времени (саркоидоз, муковисцидоз, легочный сидероз и др.). Введение в клиническую практику таких методов, как перкуссия (Аугенбругер, 1791), а в последующем аускультация (Лаэннек, 1819), в те времена представлялись врачам не менее значительным событием, чем для сегодняшних медиков стали компьютерная томография или ядерно-магнитный резонанс.

Относительно заболевания Фредерика Шопена и причин его смерти теперь не существует единого мнения и кажется, что у незыблемой на протяжении долгого времени "чахоточной" концепция его болезни теперь появились альтернативы. За 150 лет, которые прошли после смерти композитора, значительно расширился круг заболеваний, поражающих легкие. Об этих заболеваниях врачи прошлого ничего не знали, приписывая многие симптомы только известным им в то время болезням. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что некоторые врачи, наблюдавшие Шопена сомневались или не подтверждали диагноз туберкулеза легких уже при жизни композитора. И вот в 1984 г. один из патобиографов многих музыкантов австралийский практикующий врач *O'Shea* высказал гипотезу о том, что Шопен страдал кистозным фиброзом (муковисцидозом).

Для медиков представляет интерес попытка проанализировать течение болезни Шопена с позиций современных данных об известной сегодня разнообразной легочной патологии. Имеющиеся в распоряжении документы, в частности письма самого композитора и его друзей, воспоминания современников, дают уникальную возможность проанализировать и оценить особенности течения заболевания великого композитора.

Уже с раннего возраста, начиная приблизительно с 10 лет, обращало внимание его хрупкое телосложение и истощенность, которые в последующем отмечались на протяжении всей жизни Шопена. В 1840 г., за 9 лет до смерти, его вес составлял всего 45 кг при росте

170 см. Фактически с 15-летнего возраста у него постоянно наблюдалась легочная симптоматика, главным образом в виде кашля. По свидетельству близко с ним знакомого Ференца Листа, признаки заболевания отмечались в последние годы его детства. Он так описывает молодого композитора: "...больной и слабый; внимание его семьи было сосредоточено на его здоровье. Мальчик действительно казался больным, но всегда старался улы-

баться и всем казался счастливым". Врачи предписывали ему регулярно есть овсяную кашу, пить желудочный отвар, воздерживаться от ржаного хлеба, часто бывать на свежем воздухе и много спать. Неизвестно, как трактовалась имеющаяся легочная симптоматика и были ли тогда нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Не исключено, что рекомендации есть овсяную кашу и воздерживаться от употребления ржаного хлеба могли быть связаны именно с такими нарушениями. Ф.Лист также подчеркивает недостаточное развитие мускулатуры у Шопена, что могло свидетельствовать о раннем истощении. Тот же Ф.Лист, увидевший Шопена в Париже в 1830 г., пишет о нем, что "...жесты его были изящны и выразительны, тембр голоса глуховатый, иногда он почти задыхался... Весь его облик напоминал цветок вьюнка, покачивающийся на необычайно тонком стебле-венчики чудесной расцветки". Обращает внимание на глуховатый голос, что могло быть связано как с хроническим воспалением голосовых связок (ларингит), так и с поражением придаточных пазух носа, нарушающим резонаторную функцию.

Большинство основных биографов композитора считают, что уже в 1830 г., т.е. к 19-летнему возрасту, у Шопена наблюдались очевидные признаки болезни, однако в письмах к родным сам композитор и его друзья скрывали истинное состояние, чтобы не волновать родителей, и без того обеспокоенных его здоровьем. В 1832 г. находящийся в Париже известный голландский пианист и композитор Джон Фильд говорил о Шопене: "*He is a sickroom talent*".

Почти все знавшие Шопена современники отмечали истонченность его конечностей, а сам Шопен всегда боялся их сломать во время верховой езды. Этот признак, несущественный для концертирующего пианиста мог иметь значение при обсуждении характера его заболевания. Еще одной из анатомических особенностей сложения Шопена были его кисти рук. Существует гипсовый снимок рук Шопена (как и рук Ф.Листа). При этом отмечалось, что рука маленькая, но тонкая. "Он всем телом был гибок как клоун. Рука была как бы создана для того, чтобы ударять широко лежащие арпеджио и аккорды его сочинений". Подчеркивается тем самым растяжимость его кистей, что могло свидетельствовать об особых свойствах эластического каркаса суставно-связочного аппарата композитора. Более того, такая особенность позволяла Шопену осуществлять некоторые манипуляции над своими руками для их еще большей растяжимости. "Пораженный благозвучием аккорда с верхней доминантой в широком положении, который вследствие своей маленькой руки не мог взять, он искал средства придать ей нужное растяжение и сделал себе между пальцами приспособление, которое оставлял даже на ночь". Такие же манипуляции со своей рукой проделал в свое время и Роберт Шуман, однако это, к сожалению, имело для него катастрофические последствия. Произошли, по-видимому, какие-то повреждения связочного ап-



Фотография, сделанная в последний год жизни композитора.

парата, что навсегда лишило Р.Шумана карьеры пианиста и возможности публичных выступлений.

В качестве одной из особенностей Шопена была низкая толерантность к физическим нагрузкам. Еще задолго до развития выраженных симптомов легочного заболевания у Шопена отмечалась плохая переносимость физических нагрузок. Так, например, даже после фортепьянных импровизаций Шопен настолько сильно уставал, что не в состоянии был сразу встать из-за фортепьяно. Естественно, что это выглядело необычным для 18-летнего юноши, основная "работа" которого заключалась в игре на фортепьяно. Более того, по свидетельству современников, Шопен был не в состоянии воспроизводить истинное "форте" при игре на фортепьяно даже в самые благоприятные для него периоды самочувствия и редко играл громче "меццо-форте". Все это свидетельствовало о низкой толерантности к нагрузкам уже в детском и юношеском возрасте еще до развития развернутой картины легочного заболевания. Мало вероятно, что плохая переносимость нагрузок в то время была связана с дыхательной недостаточностью. Из-за сильной слабости во время пребывания композитора в Париже большинство его домашних дел, вплоть до покупки обоев и мебели, осуществляли его парижские друзья.

Представляет интерес некоторые особенности питания Шопена и переносимость им различных пищевых продуктов. Имеются свидетельства о наличии у него симптомов, позволяющих заподозрить внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы. Наиболее убедительным доказательством этого было его выраженное истощение. Тщательное изучение особенностей питания композитора показывает, что он предпочитал диету, богатую углеводами и упорно избегал употребления жиров. Когда в 15-летнем возрасте после обострения легочного заболевания Шопен потерял в весе, врач назначил ему высокоуглеводную диету, что позволило композитору восстановить свой прежний вес. Во время пребывания на Мальорке он питался главным образом хлебом, кондитерскими изделиями, а также рыбой и птицей. По свидетельству Жорж Санд, одной из трудностей пребывания их на Мальорке была невозможность соблюдения адекватной диеты для Шопена. Единственной пищей была свинина, от которой у него возникали боли в животе и диарея — довольно типичные проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Шопен часто писал родителям, что он тщательно следит за диетой, чтобы предупредить несварение и поносы. Во избежании подобных кишечных расстройств Жорж Санд пыталась сама готовить ему пищу и запрещала слугам использовать для приготовления еды свиной жир. В последний год жизни композитор страдал упорными поносами, которые могли быть также следствием панкреатической недостаточности. Правда, сторонники туберкулезной этиологии его легочного заболевания объясняли диарею развитием ту-

беркулезного поражения кишечника. Приведенные данные могут иметь важное, если не ключевое значение, при обсуждении диагноза заболевания композитора и, в частности, возможности наличия у него кистозного фиброза.

Несмотря на многочисленные сексуальные связи с женщинами, особенно в ранние годы его пребывания в Париже, ни у одной из женщин не наступало беременности. Нет никаких сведений о том, что Шопен является отцом какого-либо ребенка. Между тем он писал многим из своих любовниц о желании иметь детей, о своей любви к детям и семейной жизни. Не привела к рождению детей и его продолжительная связь с Жорж Санд, которая, как известно, ранее имела от мужа двоих детей. Впрочем, вполне вероятно, что она использовала некоторые способы контрацепции, однако удивительно, если живущие вместе супруги желают иметь детей, а беременности не возникает. Все это дает основание предполагать наличие у композитора бесплодия, столь характерного для мужчин, страдающих кистозным фиброзом.

Одним из признаков кистозного фиброза является тенденция к избыточной потере солей. Такой признак трудно выделить в симптоматологии заболевания у Шопена, однако, по свидетельству современников, признаком солевого истощения могли быть такие проявления, как сильная усталость вплоть до протрация после физической нагрузки, а также плохая переносимость жаркой погоды. Шопен страдал от сильной потливости, что вызывало у него дискомфорт, вынуждая часто менять свою одежду.

Семейный анамнез может иметь некоторое значение при обсуждении характера легочного заболевания Шопена. Сестра композитора Эмилия умерла в 14-летнем возрасте от заболевания, напоминающего кистозный фиброз. Течение ее болезни, длившейся около года, характеризовалось выраженной потерей веса, рецидивирующими кровохарканьями и пневмонией в терминальной фазе. В анамнезе были частые указания на "респираторные инфекции". Многие биографы Шопена трактовали болезнь Эмилии как милиарный туберкулез и считали, что Шопен заразился от своей сестры. Однако милиарный туберкулез является вторичным туберкулезом и редко встречается у детей.

В материалах переписки и в воспоминаниях современников можно обратить внимание на то, что ежегодно у Шопена отмечались признаки обострения легочного заболевания, и его самочувствие часто менялось с изменением погоды. В зимнее время и в густой туман его состояние ухудшалось, чаще возникали приступы кашля, из-за чего он обычно уезжал зимой из Парижа. Большинство биографов Шопена считают, что его легочное заболевание началось задолго до путешествия на Мальорку, а некоторые из них все-таки полагают, что заболевание композитора впервые развилось именно на острове, о чем можно судить по сведениям осматривавших Шопена врачей: "Примечательно, что несмотря на бронхит или воспа-

ление легкого, перенесенных Шопеном в Пальме, ни один из обследовавших его врачей не находил у него даже следов туберкулеза. Вплоть до пребывания Шопена в Пальме мы не располагаем никакими доказательствами наличия у него туберкулеза".

Предположение о туберкулезной природе легочного заболевания Шопена впервые, по-видимому, возникло тогда, когда у него появился "отек шеи и лимфатических узлов" (1826 г.). По поводу этого применяли пиявки, а в последующем больной был направлен на курортное лечение. Однако туберкулез лимфоузлов в то время почти всегда сопровождался образованием свищей с последующим формированием на шее рубцов, отсутствовавших, как известно, у Шопена. Кроме того, если принять туберкулезную природу лимфоаденопатии, то этому должно было предшествовать поражение легких по меньшей мере за несколько лет. Более вероятным было бы предположение о реактивном лимфадените в ответ на воспаление придаточных пазух (синусит), поскольку в это время отмечалась также сильная боль в лобной части головы.

В период 1832–1837 гг. Шопен практически каждую зиму страдал от "простудных заболеваний". Зимой 1835–1836 г. во время очередного обострения, сопровождавшегося высокой температурой и нарушением общего состояния, появилось кровохарканье. Через год (1837 г.) кровохарканье повторилось. Многие биографы не без достаточных оснований утверждали, что к этому времени у Шопена имелись очевидные симптомы хронического туберкулеза легких. Наиболее вероятно, что магическое действие на врачей и их диагностическую концепцию, а также на современников оказывало кровохарканье, которое в то время практически однозначно ассоциировалось с туберкулезом легких. Появление кровохарканья у Шопена позволяло предполагать наличие туберкулезной каверны. Однако на основании результатов обследования, проводившегося несколькими врачами, признаки полостных образований в легких отсутствовали. Правда, следует отдавать отчет о недостаточной, с точки зрения современной диагностики, информативности используемых методов исследования больного.

Кроме того, обращало на себя внимание относительно быстрое и практически полное восстановление пациента после подобных обострений, что не совсем типично для больных легочным туберкулезом. Шопен выздоравливал довольно быстро и возобновлял свои уроки и сочинительство. С учетом этого его болезнь в тот период не расценивалась многими врачами как чахотка, а редко наблюдавшиеся эпизоды кровохарканья связывались с легочной инфекцией в зимний период.

В 1835 г. у Шопена отмечают признаки бронхита и ларингита, который после своего быстрого разрешения в дальнейшем повторялся в 1836 и 1837 г. Такие ранние приступы рецидивирующего гнойного бронхита и ларингита ставят под сомнение его туберкулезную природу, о которой говорили в последние дни жизни композитора. Консультировавший в

то время Шопена доктор Пьер Гобер, друг Жорж Санд, убедил композитора, опасавшегося чахотки из-за семейных случаев легочных заболеваний, что у него нет признаков туберкулеза и рекомендовал ему теплый южный климат. По совету доктора Шопен вместе с Жорж Санд и ее двумя детьми покинули Париж и отправились на Мальорку, прибыв туда в ноябре 1838 г. Шопен плохо переносил жару вплоть до наступавшего "истощения", что является общеизвестным признаком кистозного фиброза. Они поселились в нескольких милях от Пальмы и самочувствие Шопена какое-то время оставалось вполне удовлетворительным. Однако в декабре погода ухудшилась, а с ней и здоровье Шопена. У него снова появляется кашель с мокротой и кровью, лихорадка. Жорж Санд писала, что Шопен откашливал мокроту полной чашкой, т.е. в большом количестве, что скорее всего могло свидетельствовать о нагноительном процессе в легких (возможно, бронхоэктазах). Состояние Шопена стало настолько тяжелым, что, опасаясь за его здоровье, Жорж Санд даже пыталась прекратить с ним сексуальные отношения.

Приглашенные трое врачей внимательно осматривали самого больного и исследовали его мокроту. Шопен с горьким юмором описывает эти врачебные визиты: "Все две недели я болел, как собака, доктора — лучшие на всем острове внимательно обследовали меня. Первый понюхал то, что я выхаркиваю, другой постучал по тому месту, откуда я харкаю, а третий послушал, как я это делаю, и ощупал меня. Потом первый заявил, что я могу умереть, второй сказал, что я умираю, а третий — что я уже умер". Из этого описания можно лишь заключить, что врачи, осматривавшие Шопена, использовали методы перкуссии и аускультации легких. Доктора рекомендовали ему молоко, которое было не так просто найти на острове. Основное лечение Шопена в то время фактически сводилось к наложению на тело пластырей через различные интервалы в течение дня. Были предложены кровопускания, но Шопен отказался от них, так как в свое время убедился в отсутствии эффективности этого метода у своей сестры Эмилии, умершей от заболевания легких.

В то время многие французские врачи оказались приверженцами пропагандируемого врачом Франсуа Бруссе кровопусканий при самых различных заболеваниях. Рекомендованные им кровопускания в больших количествах не только не оказывали ожидаемого эффекта, но для многих больных оказались фатальными. Подобное направление, получившее название "бруссеизм", оказало сильное влияние на медицинское образование и терапевтические подходы того времени. Альтернативой этому методу стала гомеопатия, к которой прибегали врачи, наблюдавшие и лечившие Шопена.

Испанские законы, строго соблюдаемые и поддерживаемые местными врачами, требовали обязательного уведомления властей обо всех больных туберкулезом. В то время взгляд на происхождение и

природу туберкулеза были отличными в странах Северной и Южной Европы. Во Франции, где плотность населения была выше, туберкулез встречался чаще в одной и той же квартире и семье, в связи с чем врачи Шопена считали туберкулез наследственным заболеванием. В Испании же туберкулез считался инфекционным заболеванием, в связи с чем Шопен с Жорж Санд испытывали немало проблем с местным населением и подвергались угрозам и террору с их стороны, особенно когда у Шопена вновь появилось кровохарканье. Вначале им пришлось поселиться в монастыре Вальдемоса, где состояние здоровья композитора временно улучшилось. Он создал там несколько прекрасных прелюдий, а также работал над знаменитой второй балладой, третьим скерцо и двумя полонезами. Однако в феврале 1839 г. они были вынуждены оставить Мальорку и отправились в Марсель, где Шопен почувствовал себя лучше. У него значительно уменьшился кашель, прекратилось кровохарканье и он стал прибавлять в весе. Снова обращает внимание относительно быстрого и достаточное восстановление состояния здоровья композитора. По возвращении из Марселя Шопена консультировали многие врачи, и вновь никто не находил у него признаков легочного туберкулеза.

На протяжении последующих нескольких лет Шопена продолжали беспокоить кашель, одышка, периодическая лихорадка. Для подавления мучительного кашля он практически постоянно принимал опий на сахаре. По свидетельству Жорж Санд, Шопен не чувствовал себя никогда здоровым, а его состояние прогрессивно ухудшалось.

В последние годы жизни композитора его грудная клетка имела бочкообразный вид, что могло свидетельствовать скорее о преобладании эмфиземы легких, а не о туберкулезе, при котором чаще отмечают западания, уменьшение объема грудной клетки и западание отдельных ее участков из-за происходящего процесса сморщивания легочной ткани. Указанные внешние признаки можно было видеть на дружеских шаржах, сделанных в 1844 г. знаменитой певицей Полиной Виардо. В терминальном периоде болезни у Шопена отмечались боли в лучезапястных и локтевых суставах, что могло объясняться гипертрофической остеоартропатией, хотя типичного для данной патологии поражения концевых фаланг пальцев не наблюдалось. У больных с длительным течением кистозного фиброза или туберкулеза обычно имеется утолщение концевых фаланг пальцев ("барабанные" пальцы). На всех имеющихся портретах Шопена, а также на одной из последних фотографий не удается отметить подобных изменений пальцев. В то же время у Шопена отмечалась привычка к ношению перчаток, что наводит на мысль о стремлении скрыть от окружающих вид своих пальцев.

Последние 4 года своей жизни Шопен уже был практически инвалидом из-за выраженной дыхательной недостаточности. Он не мог без посторонней помощи подняться по лестнице, дойти до рояля или

лечь на постель. Особенно сильно беспокоил его утренний кашель с мокротой, содержащей прожилки крови. Даже большие дозы опия уже не оказывали противокашлевого действия. По ночам у него возникали кошмары и дезориентация, что по всей вероятности было проявлением выраженной гипоксии.

Состояние здоровья Шопена значительно ухудшилось после разрыва с Жорж Санд в 1847 г. Кроме того, негативное влияние на его здоровье, несомненно, оказала поездка в 1848 г. в Шотландию (сырая погода, смог), где у него возникла новая связь с Джейн Стирлинг, богатой шотландской наследницей. Однако их связь была непродолжительной, и, когда возник вопрос о возможном браке, Шопен сказал Стирлинг, что ей не пристало выходить замуж "за труп". — Шопен вернулся в Париж в ноябре 1848 г. в тяжелом физическом и психическом состоянии, сильно истощенным и по всем признакам безнадежным. Ему оставалось жить всего 11 мес.

В феврале 1849 г. стало ясно, что исход заболевания Шопена предрешен. Полина Виардо писала, что наряду с относительно благоприятными для него днями, когда он мог выезжать в экипаже, были тяжелые дни, когда он харкал кровью и страдал от мучительного кашля.

В начале июля отмечалась припухлость суставов и наблюдалась катастрофическая потеря веса вплоть до кахексии. В конце июля Шопен уже практически не мог передвигаться даже с посторонней помощью в связи выраженной дыхательной недостаточностью и сильной слабостью. В письме своей сестре Луизе в Польшу он пишет: "дорогая, если сможешь, приезжай. Я очень слабый и врачи не могут мне помочь так, как помогла бы ты. Если у тебя затруднения с деньгами, постарайся их достать. Когда мне станет лучше я постараюсь оплатить тебе обратную дорогу". Видно, что Шопен надеется на улучшение своего состояния. Один из врачей композитора прописывает ему рвотные средства для уменьшения выраженных отеков, но Шопен их плохо переносит и перестает принимать. Он консультируется с Жаном Крювелье, одним из лучших парижских специалистов по легочному туберкулезу. Крювелье отменяет рвотные средства и рекомендует покой и легкую диету. У верившего этому врачу Шопена несколько улучшается настроение, чему способствует еще и приезд его сестры.

Терминальная стадия болезни Шопена характеризовалась прогрессирующей слабостью, кахексией, диареей, массивными отеками нижних конечностей и водянкой живота. Выраженный отечный синдром мог быть проявлением не только правожелудочковой недостаточности, но также и гипопротейемией на фоне поносов и анемии, связанной как с хроническими легочными кровопотерями, так и нарушением всасывания гемопоэтических факторов (железо, витамин В₁₂). Цвет его лица приобрел чугунный оттенок, как это наблюдается у многих больных легочной гипертензией.

О последних днях жизни композитора свидетельствуют трое: двое учеников Шопена — Адольф Гутман и Шарль Гавар, а третий сам Ференц Лист. Все трое подчеркивают, что Шопен до последней минуты жизни был в сознании и даже разговаривал со своими друзьями, правда голос его был очень слабым. На этом основании многие биографы Шопена считали, что речь идет о туберкулезном поражении гортани, хотя совсем не упоминалось о дисфагии, частом симптоме при туберкулезном ларингите. У Шопена давно отмечался хриплый голос, что пытались объяснить по-разному. Один из биографов Шопена даже утверждал, что композитор страдал митральным стенозом, в результате чего увеличенное левое предсердие сдавливало возвратный нерв с последующим парезом голосовых связок. Если же считать, что давняя хрипота Шопена была связана с туберкулезным поражением гортани, прогрессирующим к концу жизни, то вызывает сомнение слишком длительное течение туберкулезного процесса с имеющимися уже внелегочными поражениями.

Шопен скончался 17 октября 1849 г. Но земля не торопится принять его в свое мертвое царство, словно осознавая преждевременность этой кончины. Забальзамированное тело Шопена пролежало в церкви Св.Магдалины две недели, прежде чем было предано земле на кладбище Пер Лашез. Такая задержка погребения была связана с тем, что по желанию композитора похоронный ритуал должен был сопровождаться Реквиемом Моцарта. Исполнение же Реквиема обязательно предусматривало участие солисток, а женщинам в то время не разрешали даже входить в церковь Св.Магдалины. Поэтому для получения разрешения потребовалось время.

После смерти Шопена весь Париж желал знать причину преждевременной смерти композитора, ставшего кумиром многих парижан. Сам Шопен просил, чтобы его тело было вскрыто после смерти. Вскрытие производил сам Жан Крювелье. В качестве причины смерти было указано: "туберкулез легких и гортани, кахексия". Однако сообщение о результатах вскрытия, сделанное лично Ж. Крювелье, содержало целый ряд некоторых противоречий. К сожалению, протокол патолого-анатомического исследования не сохранился до настоящего времени, так как считалось, что он уничтожен при пожаре. Тем не менее на эти данные продолжали постоянно ссылаться в биографической и медицинской литературе, посвященной Шопену. Джейн Стирлинг в ответ на письмо к ней Листа цитировала сделанное якобы ей заявление Ж.Крювелье о том, что "легкие Шопена были поражены значительно меньше, чем его сердце". То самое сердце, которое, согласно предсмертной воле композитора, было извлечено и перевезено в Варшаву, где до сих пор находится в одной из церквей и навсегда хранит тайну своей болезни.

Итак, что могла означать выше упомянутая фраза Крювелье? Биографы Шопена истолковывали это заявление французского патолога как попытку замаскировать факт наличия у композитора легочного ту-

беркулеза, который в некоторых странах уже в те времена считался инфекционным заболеванием.

Кроме того, имеется еще письмо друга Шопена Гржималы, поддерживающего точку зрения о том, что при вскрытии тела Шопена не было обнаружено типичных признаков туберкулеза легких. Вероятно, имело место какое-то другое заболевание, еще не описанное в медицинской литературе и не известное врачам того времени. В письме от октября 1849 г. Гржимала пишет из Парижа Августу Лео: "Он (Шопен) распорядился, чтобы после смерти его тело анатомировали, поскольку был убежден, что медицинская наука не понимала его болезни и что причиной смерти была не та, о которой постоянно говорили, а другая болезнь, вылечиться от которой тем не менее у Шопена не было никаких шансов".

В самом деле, если бы туберкулез у Шопена был настолько выраженным, что вызвал развитие легочного сердца, то в легких скорее всего были бы обнаружены значительные деструктивные и фиброзные изменения. В противоположность этому, повреждение легочной ткани при кистозном фиброзе, даже осложненного бронхоэктазами, часто выражены в значительно меньшей степени. Обнаруженная при вскрытии кардиомегалия была морфологическим проявлением легочного сердца, симптомы декомпенсации которого преобладали в терминальном периоде заболевания композитора.

Бронхоэктазы, ранее описанные Лаэннеком, не распознавались в то время как осложнение первичного туберкулеза легких. Таким образом, если считать, что с 15-летнего возраста у Шопена был первичный туберкулез, а бронхоэктазы развились как осложнение этого, тогда факт неактивного туберкулеза мог бы ускользнуть от внимания Крювелье.

Конечно, основным аргументом против гипотезы о кистозном фиброзе у Шопена является продолжительность жизни композитора. Известно, что страдающие кистозным фиброзом не могли доживать до зрелого возраста в доантибиотическую эру. Однако эта болезнь является чрезвычайно вариабельной и имеется, например, сообщение о больном кистозным фиброзом, дожившим до 46 лет (*B.L.Marks, C.M.Anderson, Lancet, 1960, 1, 365-367*).

Кистозный фиброз является более вероятной причиной хронического легочного заболевания Шопена, чем простые бронхоэктазы, так как отсутствовали признаки метастатической инфекции и симптомы часто возникающего при бронхоэктазах системного или почечного амилоидоза. Для синдрома Картагенера характерны признаки поражения среднего уха и синусита, а также дэкстрокардия, которая, правда, отсутствует у половины больных. Маловероятен диагноз агаммаглобулинемии, так как не было признаков диссеминированных инфекций.

Многие биографы Шопена имели неадекватное отношение к композитору. Они представляли его чрезвычайно капризным, ипохондричным и "франтоватым". Медико-психологические данные не подтверждают та-

кую оценку. Будучи больным с раннего возраста и испытывая некоторый дискомфорт и неудобства, связанные с болезнью, он пытался в какой-то степени компенсировать это и своей капризностью маскировать свое состояние. Шопен очень переживал свою зависимость от других из-за болезни и всячески стремился по возможности сохранять свою независимость. Кроме того, он сделал большой и уникальный вклад в искусство и музыка его продолжает властвовать над всеми людьми. Жизнь Шопена... Парадигма, которая достигнута, несмотря на тяжелую болезнь.

Тяжелая болезнь Шопена, его физическая хрупкость и под стать ей душевная ранимость и психическая неустойчивость не могли, вероятно, не отразиться на его музыке, по крайней мере на некоторых

произведениях. Отсюда быть может чрезмерная нежность и хрупкость ноктюрнов, рыдающие музыкальные фразы в балладах, грусть вальсов и мазурок. Свои чувства и болезненные переживания, осознание неизлечимости и тяжести своей болезни Шопен удивительно тонко и мастерски выразил в фортепьянных произведениях. Композитор так и не вышел за рамки фортепьянной музыки, создав для себя некий "фортепьянный замок". Проникнуть слушателю в этот прекрасный, но таинственный замок Шопена, а значит познать и понять его музыку, столь же непросто, как понять врачу сложный внутренний мир больного. Понять же музыкальный мир великого композитора гораздо сложнее, чем просто погрузиться и помечтать "под музыку Шопена".

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2002

УДК 616.233-002.2-085.281

Л.И.Дворецкий

ОПРАВДАНА ЛИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА?

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Несмотря на неоднозначный подход к назначению антибиотиков при обострениях хронического бронхита (ХБ), роль инфекции и обоснованность антибактериальной терапии (АТ) при обострении ХБ постулируется следующими положениями, имеющими различную степень доказательности:

- наличие большого количества бактерий и нейтрофилов в мокроте и повышение титров антимикробных антител в крови больных с обострением ХБ,
- высокая частота колонизации *S.pneumoniae* и *H.influenzae* трахеобронхиальных слизистых оболочек у больных ХБ по данным исследования трахеальных аспиратов,
- персистенция *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, а также других микроорганизмов (*S.aureus*, грамотрицательная флора) в мокроте больных ХБ в фазе обострения и ремиссии при исследовании с 2-недельным интервалом на протяжении 4 лет [7],
- наличие связи между тяжестью обострения ХБ, в частности выраженностью бронхиальной обструкции, и характером микрофлоры [6,9],
- доказанность преимуществ назначения антибиотиков при купировании обострений ХБ в плацебо-контролируемых исследованиях,
- увеличение продолжительности ремиссии и сроков наступления инфекционного рецидива заболевания при АТ обострений ХБ.

Если оценивать роль инфекции в обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и

пользу АТ при инфекционных обострениях с позиций доказательной медицины, то в Глобальной инициативе по обструктивной болезни легких (GOLD) — документе, подготовленном экспертами ВОЗ, эти положения изложены в следующей редакции:

- причины многих обострений ХОБЛ остаются нераспознанными. Инфекция при этом, вероятно, играет важную роль (уровень доказательности В — данные контролируемых рандомизированных исследований с меньшим числом наблюдений),
- лечение антибиотиками обострений ХОБЛ бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции воздухоносных путей (увеличение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка) — уровень доказательности В.

Таким образом, этиологическая роль инфекционного фактора в развитии обострений ХБ и польза АТ при верифицированной инфекционной природе обострения имеют достаточно высокий уровень доказательности, базирующейся на контролируемых рандомизированных исследованиях, хотя и с недостаточным количеством наблюдений. С учетом доказанной роли инфекционного фактора при обострениях ХБ верификация бронхолегочной инфекции и ее своевременное купирование с помощью АТ приобретает особую актуальность.

Основная цель АТ при обострениях ХБ заключается в эрадикации возбудителя (возбудителей), этиологически ассоциированного с обострением заболева-

ния. Эта позиция является существенной как в понимании роли персистирующей бронхолегочной инфекции в развитии обострений ХБ, так и в тактике рациональной антибактериальной терапии. Спектр микроорганизмов, этиологически значимых при обострении ХБ, может быть достаточно успешно подавлен современными антимикробными препаратами, которые позволяют осуществить эрадикацию микробов, в том числе и резистентных к некоторым антибиотикам. Имеющиеся данные позволяют считать, что при недостаточно активной (адекватной) АТ, когда результаты лечения оцениваются только на основании клинической эффективности без учета степени эрадикации микроорганизмов, частота обострений ХБ выше, сроки между обострениями сокращаются.

Полученные к настоящему времени результаты исследований эффективности АТ обострений ХБ позволяют различать доказанные и недоказанные (вероятные) эффекты [1,2,10] (таблица).

В крупномасштабном исследовании *N.Anthonisen и соавт.* была доказана эффективность АТ при лечении у 273 больных 362 обострений ХБ [2]. Наиболее отчетливый эффект АТ по сравнению с плацебо отмечался у больных с наличием по меньшей мере 2 из 3 признаков обострения (усиление кашля, одышки, увеличение объема и гнойности мокроты). Назначение антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин) улучшало исход обострения, снижало частоту неэффективности лечения и способствовало более быстрому сравнению с плацебо. У больных с наличием одного симптома различие отсутствовало.

В другом большом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [1] показано преимущество антибиотиков (амоксциллин/клавуланат) в сравнении с плацебо в лечении обострений ХБ.

Метаанализ рандомизированных исследований эффективности антибиотиков при обострениях ХОБЛ показал незначительный, но статистически достовер-

ный эффект на фоне АТ по сравнению с плацебо [10]. Из 239 публикаций за 1955–1994 г. было отобрано лишь 9 исследований, соответствовавших критериям включения в проводимый анализ. Оценка эффективности базировалась на длительности обострения, балльной оценке симптомов и показателях пиковой скорости выдоха. В 7 из 9 исследованиях отмечено преимущество антибактериального лечения по сравнению с плацебо. Обращает на себя внимание, что среди антибактериальных препаратов назначались аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), тетрациклины, хлорамфеникол и триметоприм/сульфаметоксазол — препараты, к многим из которых в настоящее время регистрируется высокая частота лекарственной устойчивости основных микроорганизмов. Современный арсенал антибактериальных препаратов, в частности макролидов и фторхинолонов, значительно расширяет возможности антимикробной терапии обострений ХБ. Особенно это касается нового поколения фторхинолонов (респираторные фторхинолоны), среди которых в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин. Однако для доказательства эффективности антибиотиков и обоснованности их назначения в лечении больных с обострением ХБ необходимо проведение плацебо-контролируемых исследований, что связано с этическими проблемами.

Более приемлемыми могут быть сравнительные исследования эффективности различных антибактериальных средств. В то же время существенной является оценка не только клинической, но и бактериологической эффективности исследуемых препаратов.

В рандомизированном двойном слепом исследовании [4] клиническая ремиссия была отмечено у 89 (90%) из 99 больных, получавших ципрофлоксацин, по сравнению с 82% (75 из 91) больных, леченых кларитромицином. Медиана свободного от инфекции периода составляла для больных, получавших ципрофлоксацин и кларитромицин, 142 и 51 день соответственно ($p=0,15$). Величина бактериологической эрадикации была больше в группе ципрофлоксацина (91 и 77% соответственно). Аналогичные данные получены при сравнительном исследовании цефуроксим аксетила и ципрофлоксацина [3]. Клиническая ремиссия наблюдалась у 93 и 90% больных ($p<0,1$), а медиана свободного от инфекции периода составляла 178 и 146 дней соответственно. Бактериологическая эрадикация была также выше у больных, получавших ципрофлоксацин (96 и 82% соответственно).

У 401 больного с обострением ХБ проведено сравнительное исследование эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг в день) и азитромицина (500 мг в 1-й день и 250 мг в течение 4 дней). Эффективность и безопасность назначаемых антибиотиков была одинаковой, однако в группе больных, получавших моксифлоксацин, отмечено более быстрое разрешение симптомов заболевания и возвращение к повседневной активности [8]. На 3-й день лечения большее количество больных отмечали

Таблица

Доказанные и недоказанные эффекты АТ обострений ХБ

| Доказанные эффекты | Недоказанные эффекты |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Более быстрое купирование симптомов обострения | Предотвращение развития пневмонии |
| Более быстрое увеличение пиковой скорости выдоха | Уменьшение бактериальной колонизации бронхиальных слизистых |
| Сокращение сроков госпитализации | Уменьшение выраженности воспалительного процесса в бронхах |
| Сокращение дней нетрудоспособности | Увеличение времени между обострениями |
| Более высокая эффективность по сравнению с плацебо | |

значительное улучшение и возвращение к трудовой деятельности. Уместно привести данные другого исследования [5], в котором также изучалась сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина и азитромицина. На 3-й день лечения эрадикация этиологически значимых микроорганизмов была выше в группе больных, получавших моксифлоксацин. В приведенных двух исследованиях, однако, не была прослежена стойкость и продолжительность ремиссии в каждой лекарственной группе, что не позволяет дать окончательное заключение о пользе АТ у данной категории пациентов, поскольку ремиссии обострений ХБ могут наблюдаться спонтанно и при отсутствии АТ.

Предварительные результаты проведенного нами сравнительного исследования эффективности моксифлоксацина и некоторых макролидов (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) в лечении обострения ХБ свидетельствуют о более продолжительных ремиссиях заболевания у больных, получавших моксифлоксацин.

Лечение обострений ХБ в большинстве случаев проводится амбулаторно. Показаниями для госпитализации больных с обострением ХБ являются: пожилой возраст, выраженная дыхательная недостаточность, необходимость в респираторной поддержке, декомпенсация сопутствующей патологии, невозможность проведения адекватного амбулаторного лечения.

Требования, предъявляемые к антибактериальному препарату для лечения обострения ХБ:

- антимикробная активность против наиболее значимых возбудителей обострения ХБ (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharalis*),
- активность против резистентных штаммов микроорганизмов,
- оптимальная фармакокинетика (биодоступность, время полувыведения, пути элиминации),
- удобный режим дозирования,
- минимальное взаимодействие с другими препаратами,
- безопасность и минимальные побочные эффекты,
- стоимость препарата с учетом показателя стоимость/эффективность.

Обычно АТ обострений ХБ носит эмпирический характер. Бактериологическое исследование мокроты перед началом лечения не проводится во избежание потери времени, дополнительных затрат, а также с учетом трудностей идентификации этиологически значимого возбудителя и отличия его от колонизируемых микроорганизмов. Лишь при отсутствии эффекта от назначенного антибиотика показано бактериологическое исследование мокроты или БАЛЖ.

Обосновать выбор первоначального антибактериального препарата позволяет клиническая ситуация с учетом факторов риска, возраста больных, функциональных показателей. Выделяют несколько групп больных с наличием респираторной симптоматики: 1-я группа — острый трахеобронхит, 2-я группа — простой ХБ, 3-я группа — осложненный ХБ, 4-я

группа — хроническая бронхиальная инфекция (бронхиальный сепсис). В каждой из этих групп имеется вероятность этиологической роли определенного вида микроорганизмов в развитии обострения заболевания.

При *остром трахеобронхите* (1-я группа больных) АТ не показана, а эффективность назначения антибиотиков для предупреждения бактериальной инфекции в настоящее время не доказана.

При *простом ХБ* (2-я группа) основными этиологически значимыми микроорганизмами являются *St.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharalis*, причем возможна резистентность к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамазы. АТ обострений простого ХБ включает аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин), тетрациклины (доксциклин). Последние назначаются редко и могут использоваться в регионах с невысокой резистентностью пневмококка. В то же время следует иметь в виду невысокую природную активность макролидов против *H.influenzae*. Возможно, но менее целесообразно использование защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам) и респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), так как обострения характеризуются, как правило, легким течением, а возбудители обычно чувствительны к аминопенициллинам и макролидам.

Осложненный ХБ (3-я группа больных) характеризуется более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, более частыми обострениями, увеличением объема и гнойности мокроты при обострениях, выраженными симптомами обострения, частой сопутствующей патологией. Основные этиологически значимые микроорганизмы те же, что и во 2-й группе, но нередко наряду с ними выявляются *St.aureus* и грамотрицательная флора (*K.pneumoniae*). Отмечается частая резистентность к β-лактамам. С учетом преобладающей флоры показано назначение защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам), цефалоспоринов 1–2-го поколения (цефазолин, цефуроксим, цефуроксим-аксетил), новых фторхинолонов с антипневмококковой активностью (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Хроническая бронхиальная инфекция (4-я группа больных) характеризуется постоянным выделением гнойной мокроты, частой сопутствующей патологией, признаками бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 50%), частым наличием бронхоэктазов, тяжелой симптоматикой обострения, нередко с развитием острой дыхательной недостаточности, требующей вентиляционной поддержки. Основными этиологически значимыми микроорганизмами наряду с теми, что и в 3-й группе, являются *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Изменение спектра микроорганизмов с наличием в нем грамотрицательной флоры, в том числе и



Рис. Алгоритм ведения больных хроническим бронхитом.

P.aeruginosa, делает оправданным назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон), респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), грамотрицательных фторхинолонов (ципрофлоксацин), антисинегнойных пенициллинов (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат).

С учетом резистентности *S.pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, а также нарастающей частоты резистентности *H.influenzae* к бета-лактамам (продукция бета-лактамазы) преимущество выбора имеют защищенные пенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) и респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). Уровень резистентности к последним *S.pneumoniae* остается весьма низким.

При выборе антибактериального препарата важное значение имеют оптимальные фармакокинетические параметры (биодоступность, проникновение в мокроту, время полужизни). Практически полной биодоступностью обладают респираторные фторхинолоны, которые можно назначать 1 раз в сутки, что обеспечивает большую комфортность лечения и значительно повышает комплаенс пациентов. Кроме того, поскольку ХБ чаще страдают лица пожилого и старческого возраста существенным свойством респираторных фторхинолонов является отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими препаратами, назначаемыми данному возрастному контингенту по поводу различной сопутствующей патологии.

Наличие в арсенале антибактериальных средств нового поколения фторхинолонов, обладающих антипневмококковой активностью (респираторных фторхинолонов), из которых в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, значительно расширяет возможности купирования обострения ХБ. Основными преимуществами респираторных фторхинолонов в лечении обострений ХБ являются следующие:

- активность против наиболее значимых инфекционных возбудителей обострения ХБ,
- активность против резистентных штаммов (резистентные пневмококки, бета-лактамазы продуцирующая *H.influenzae*),
- наличие оральных форм лекарственных препаратов,
- удобный режим дозирования,
- минимальное взаимодействие с другими препаратами,
- безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов.

Эмпирическая АТ обострений ХБ оказывается эффективной приблизительно у 70% как амбулаторных, так и госпитализированных больных. При оценке эффективности АТ обострений ХБ следует учитывать как непосредственные, так и отдаленные результаты.

Непосредственные результаты: выраженность и темпы регрессии клинических проявлений обостре-

ния, динамика показателей нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁), предотвращение госпитализации, предотвращение прогрессирования процесса и развития пневмонии, бактериологическая эффективность (достижение и сроки эрадикации этиологически значимого микроорганизма).

Отдаленные результаты: длительность безрецидивного периода ХБ, частота и тяжесть последующих обострений ХБ.

Факторами риска плохого "ответа" на АТ при обострении ХБ являются:

- пожилой и старческий возраст,
- выраженные нарушения бронхиальной проходимости,
- развитие острой дыхательной недостаточности,
- сопутствующая патология,
- характер возбудителя (вирусная инфекция, антибиотикорезистентные штаммы, *Ps.Aeruginosa*).

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать оправданным АТ при инфекционных обострениях ХБ. При клинических исследованиях антибактериальных препаратов и сравнительной оценке эффективности различных антибиотиков необходимо ориентироваться не только на непосредственные результаты лечения, но и на отдаленные эффекты, главным образом на продолжительность безрецидивного периода, частоту и выраженность последующих обострений, что в конечном итоге определяет качество жизни пациентов. Наряду с оценкой клинической эффективности антибиотика представляется важным изучение влияния препарата

на микробную флору, в частности на степень эрадикации этиологически значимых микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allegra L., Grassi C., Grossi E., Pozzi E. Ruolo degli antidiotici nel trattamento delle riacutizza della bronchite cronica. Ital. J. Chest Dis. 1991; 45: 138-148.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196-204.
3. Chodosh S., McCarty J., Farcas S. et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxim axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchial Study Group. Clin. Infect. Dis. 1998; 27 (4): 722-729.
4. Chodosh S., Schreurs A., Siami G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Ibid. 730-738.
5. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warmer J.H. et al. The safety and efficacy of short courses (5-day) moxifloxacin versus azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2000; 94: 1029.
6. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113 (6): 1542-1548.
7. Gump D.W., Philips C.A., Forsyth B.R. et al. Role of infection in chronic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 113: 465.
8. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N. et al. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Clin. Outcomes Manag. 2000; 7 (12): 33-37.
9. Miravilles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest 1999; 116: 40-46.
10. Saint S., Bent S., Vittinghof E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. J.A.M.A. 1995; 273: 957-960.

Поступила 31.08.02

Заметки из практики

© ЧЕРНЯЕВ А.Л., СУХАНОВА Е.М., 2002

УДК 616.24-006.311-07

А.Л.Черняев, Е.М.Суханова

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ ГЕАНГИОМА ЛЕГКИХ, ВЫЯВЛЕННАЯ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва; ГКВГ ФПС, Московская область, г.Голицино

Склерозирующая гемангиома легких — доброкачественная опухоль, впервые описана в 1956 г. A.Libow, D.S.Hubbel [5]. Авторы считали, что опухоль происходит из эндотелиальных клеток сосудов. Иногда ее относят к гамартомам, не исключают врожденный вариант патологии. Н.А.Краевский и соавт. [1]

относили эту опухоль к внутрисосудистой склерозирующей бронхоальвеолярной опухоли. В зарубежной литературе к 1993 г. описано 300 наблюдений (84% женщин и 16% мужчин) склерозирующей гемангиомы легких. Этот вид опухоли составляет 22,2% от всех прооперированных доброкачественных опухолей

[6]. Синонимы опухоли — пневмоцистома, склерозирующая ангиома, фиброксантома, сосудистая эндотелиома, альвеолярная ангиобластома. Заболевание чаще протекает бессимптомно (в 50–90% наблюдений, по данным разных авторов), иногда наблюдают кровохарканье, боли в грудной клетке. В 80% наблюдений опухоль развивается у женщин [3]; возраст больных — от 7 до 83 лет (средний возраст 45 лет). В литературе описано 13 наблюдений этого заболевания у лиц моложе 20 лет. Наибольшая продолжительность заболевания без оперативного лечения — 30 лет [2].

Чаще опухоль имеет вид округлого или овального узла плотной консистенции, с четкой границей размером от 0,4 до 8,2 см в диаметре (в среднем 2,8 см), встречаются очаги обызвествления. Опухоль растет медленно и поражает преимущественно нижние доли легких (29% всех локализаций). Диффузный вариант опухоли описан в литературе у 5% пациентов. *A.L.Katzenstein и соавт.* [4] выделяют 4 гистологических типа строения опухоли: солидный (32%); папиллярный (28%); геморрагический (38%); склерозирующий (2%).

При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают цитокератин, эпителиальный мембранный антиген, виментин, встречается щелочная фосфатаза.

Представляем наблюдение склерозирующей сосудистой гемангиомы легких, выявленной при профилактической диспансеризации.

У больного К., 42 лет, при прохождении ежегодной диспансеризации на рентгенограммах органов грудной полости впервые обнаружены изменения в легких по типу двусторонней диссеминации с преимущественной локализацией в верхних отделах. Был поставлен диагноз туберкулеза легких, проводилось специфическое лечение четырьмя противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес. Однако положительного эффекта не получено. На контрольных рентгенограммах выявлена отрицательная динамика в виде распространения процесса в нижние отделы легких, в связи с чем для проведения дальнейшего обследования и лечения был госпитализирован в отделение пульмонологии.

В анамнезе: около 10 лет работ на мукомольной фабрике, в течение последних 5 лет профессиональная деятельность не связана с вредностями. Пациент более 20 лет курил по 15–20 сигарет в день. Индекс курящего человека равен 210 (35 пачка/лет).

Наследственность: сестра, 22 лет, страдала одышкой, лечилась по поводу бронхиальной астмы высокими дозами кортикостероидов без эффекта, умерла от острой дыхательной недостаточности.

При поступлении в отделение жалоб не предъявлял, при активном распросе удалось выяснить, что в течение последнего года появилась одышка и кашель при умеренной физической нагрузке, на которые пациент не обращал внимания и связывал их с длительным табакокурением.

Общее состояние удовлетворительное. Пациент правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы и щитовидная железа не увеличены. Связочно-суставной аппарат без видимых изменений. Дыхание через нос, свободное. Частота дыхательных движений 18 в 1 мин в покое. Грудная клетка бочкообразная, при пальпации безболезненная. Границы легких перкуторно в пределах нормы. Подвижность нижнего легочного края по лопаточной линии: справа и слева по 3 см. Перкуторный звук с коробочным оттенком. При аускультации дыхание везикулярное, при форсированном выдохе



Рис.1. Компьютерная томография легких. В верхних долях легких, в средней доле, в 6-м сегменте правого легкого — интерстициальный фиброз, очаги фиброза диаметром до 4 мм и буллы диаметром до 10 мм.

слышны единичные сухие хрипы. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст., пульс 74 удара в 1 мин. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Периферических отеков нет. Рефлекторных, двигательных, чувствительных нарушений не выявлено.

Анализ крови общий: гемоглобин — 157 г/л, цв. пок. — 0,98, лейкоциты — $9,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 76%, лимфоциты — 20%, моноциты — 3%, эритроциты — $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ — 14 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок — 67 г/л, альбумин — 39 г/л, калий — 5,07 ммоль/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л, общий билирубин — 12,8 мкмоль/л, ЛДГ — 273 ед/л, фибриноген — 2,88 г/л, коагулограмма — показатели в норме, ВИЧ — отрицательный, РВ — отрицательный, Австрал. Ag — отрицательный.

Иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG в норме.

Исследование клеточного иммунитета: патологии не выявлено.

Исследование неспецифической резистентности: патологии не выявлено.

Ревматоидный фактор — отрицательный. С-реактивный белок — отрицательный. Латекс-тест — отрицательный. Реакция Ваалера-Розе — отрицательная.

Анализ мочи общий: без особенностей. Анализ мокроты общий: без особенностей. Анализ мокроты на микрофлору: патогенной микрофлоры не выявлено.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, вариант нормы. Эхокардиография: патологии не выявлено. Клапанных пороков не выявлено. Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ 79% от должн., ФЖЕЛ 81%, ОФV₁ 88%, ОФV₁/ФЖЕЛ 110%, ПСВ 102%, П75 — 100%, П50 — 105%, П25 — 72%. Проба с беротekom отрица-

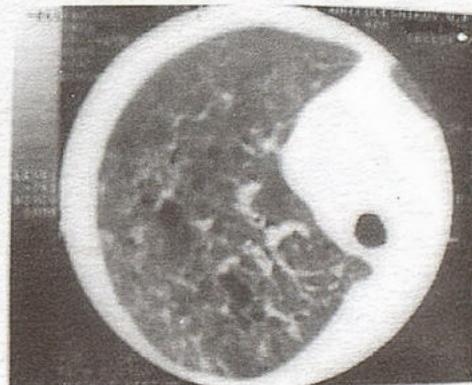


Рис.2. Компьютерная томография правого легкого. Интерстициальный фиброз, буллы диаметром до 10 мм, округлые очаги фиброза.

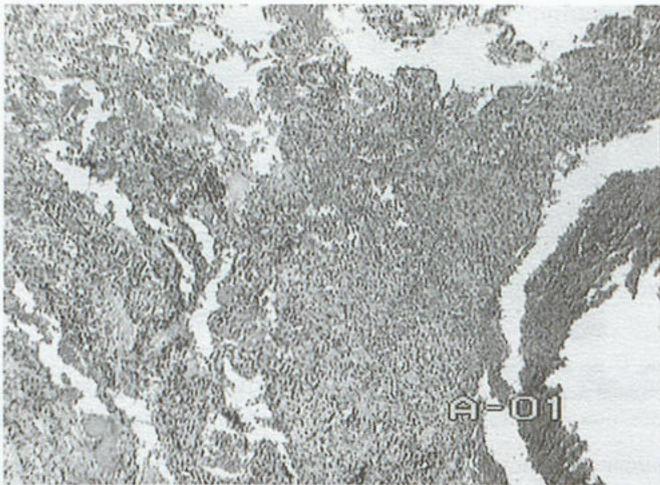


Рис.3. Склерозирующая гемангиома. Компактное расположение клеток опухоли с кровозлиянием по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

тельная. При исследовании вентиляционно-перфузионных отношений изменений не выявлено.

Рентгенография органов грудной полости: легкие расправлены, легочный рисунок изменен, деформирован по ячеистому типу с двух сторон. Корни структурны. Синусы свободны, прослеживаются. Главная междолевая плевра подчеркнута. Аорта, тень сердца и контуры диафрагмы не изменены.

Компьютерная томография органов грудной полости: Легкие расправлены, структура их изменена: в верхних долях справа и слева, а также в средней доле и 6 сегменте справа — интерстициальный фиброз, очаги диаметром до 4 мм, буллы диаметром до 10 мм (рис.1,2).

Сцинтиграфия печени: диффузные изменения печени. УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки хронического холецистита. УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено. Эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастрит.

С целью морфологической верификации выявленных изменений в легких произведена правосторонняя торакотомия с атипичной резекцией 3-го сегмента правого легкого. Течение послеоперационного периода без особенностей.

При торакокопии: легкие с поверхности воздушные, серо-розового цвета, в верхних отделах — красновато-синюшные, спаек нет, плевра серовато-розовая без очаговых изменений.

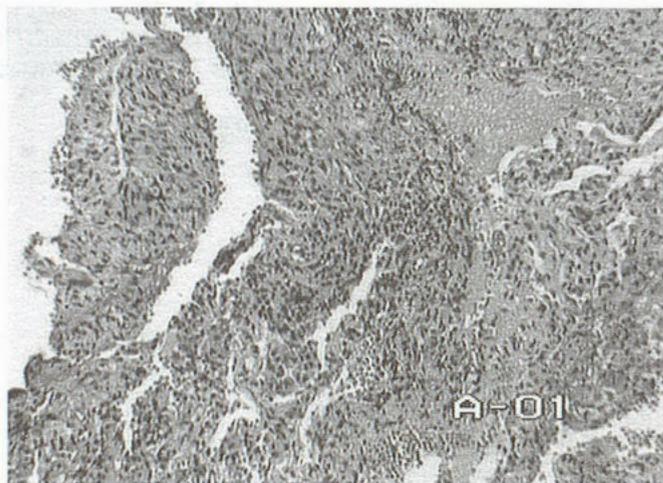


Рис.4. Склерозирующая гемангиома. Щелевидные полости в центре опухолевой ткани с деформацией альвеол по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Для гистологического исследования взят подплевральный участок размером 1×1 , 2×1 см с танталовыми скрепками по месту резекции красно-синюшного цвета, воздушный. На разрезе — такого же цвета пористого вида.

При микроскопическом исследовании в ткани легких обнаружены узелковые скопления клеток полигональной и овальной формы со светлой, местами слегка эозинофильной цитоплазмой, ядра клеток круглые или овальные, хроматин расположен диффузно и тонко гранулирован, видны небольшие базофильные ядрышки, клеточные мембраны полностью контурированы (рис.3). В центре таких узелков щелевидные полости с эритроцитами (рис.4). По периферии этих участков деформация альвеол с элементами фиброза и выраженной пролиферацией альвеолоцитов II типа, которые выступают в полость альвеол. Встречаются небольших размеров полости, выстланные кубическим эпителием, очаговые лимфоидные образования, скопления угольного пигмента, сидерофаги. В препарате обнаружены мелкие артериолы замыкающего типа с сужением просветов. По периферии описанных выше узелков в полостях расширенных альвеол — скопления эритроцитов и гомогенной розовой жидкости, очаговое скопление в межальвеолярных перегородках таких же светлых клеток с округлыми и овальными ядрами.

На основании компьютерно-томографического исследования и гистологической картины изменений в легких поставлен диагноз: склерозирующая гемангиома легких, солидный тип, с признаками артериальной гипертензии.

Больному назначена терапия глюкокортикостероидами — 60 мг преднизолона в сутки. Через 3 мес. на компьютерной томограмме наблюдалась положительная динамика рентгенологической картины в виде уменьшения объема диссеминированных очагов, сохраняющейся в виде островков в верхних отделах правого и левого легких. Лечение было продолжено.

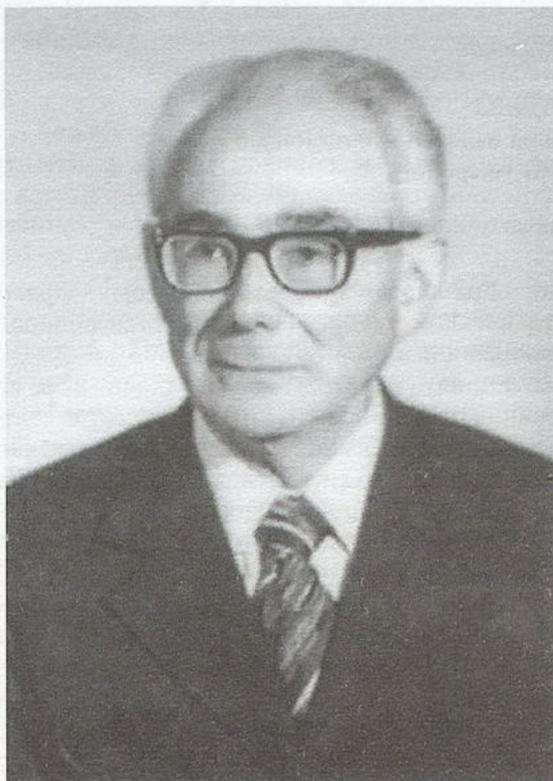
Особенностью данного наблюдения является почти бессимптомное течение болезни с минимальными изменениями рентгенологической и компьютерно-томографической картины легких и выраженными гистологическими изменениями у мужчины 42 лет. В настоящем наблюдении описан редко встречающийся тип с множественным поражением преимущественно верхних долей легких. В данном наблюдении нельзя исключить наследственный характер патологии, учитывая наличие заболеваний легких у родственников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина; 1993; т.1: 505.
2. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких. М.; 1994. 158–160.
3. Cagle P.T. Tumors of the lung (Excluding lymphoid tumors). In: Thurlbeck W.M., Churg A.M., eds. Pathology of the lung. 2-nd ed. New York: Thieme Med. Publishers, Inc.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995. 495–499.
4. Katzenstein A.L., Fulling K., Weise D.L., Battifora H. So-called sclerosing hemangioma of the lung: evidence for mesothelial origin. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7: 3–14.
5. Libow A.A., Hubbell D.S. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xantoma) of the lung. Cancer (Philad.) 1956; 9: 53–75.
6. Sugio K., Yokogama H., Kaneko S. et al. Sclerosing hemangioma of the lung: Radiographic and pathologic study. Ann. Thorac. Surg. 1992; 53: 295–300.

Поступила 08.07.02

ПАМЯТИ МИХАИЛА ДАВЫДОВИЧА МАШКОВСКОГО



4 июня 2002 г. после продолжительной болезни ушел из жизни выдающийся ученый, Герой Социалистического Труда, заслуженный деятель науки РСФСР, академик РАМН, ветеран Великой отечественной войны, заведующий лабораторией фармакологии Центра по химии лекарственных средств Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института Михаил Давыдович Машковский.

65 лет научной деятельности М.Д.Машковского прошли в стенах Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (сегодня Центр по химии лекарственных средств).

Михаил Давыдович Машковский, крупнейший специалист в области создания лекарственных средств, является одним из основоположников современной отечественной фармакологии. Под его руководством и непосредственном участии были созданы высокоэффективные и оригинальные отечественные препараты различных фармакологических групп: психостимуляторы, антидепрессанты, анальгетики, бронхолитики, миорелаксанты и др. Настольной книгой многих поколений врачей является пособие по фармакотерапии для врачей — "Лекарственные средства" М.Д.Машковского, которое с 1943 г. и до настоящего времени многократно переиздавалось и дополнялось.

Являясь основоположником современной Российской научной школы фармакологов, М.Д.Машковский, кроме научно-исследовательской, вел большую общественную и педагогическую работу. Под его руководством выросла целая плеяда современных ученых. М.Д.Машковский был почетным председателем Всероссийского конгресса "Человек и лекарство".

За выдающиеся заслуги М.Д.Машковский награжден многими орденами и медалями нашей Родины.

Россия потеряла человека с большой буквы — выдающегося ученого и общественного деятеля, надежного друга и учителя каждого врача России. Светлая память о нем сохранится в сердцах людей долгие годы.

Коллектив НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Н.Ю.Сенкевич, А.С.Белевский

РЕЦЕНЗИЯ НА СТАТЬЮ

"Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы "фтиза-школа"¹

НИИ пульмонологии МЗ РФ; кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

Работа, выполненная на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, затрагивает, бесспорно, важнейшую проблему современной медицины, связанную с разработкой и внедрением в клиническую практику образовательных программ для пациентов с целью улучшения качества их жизни и результатов лечения. Автором была предложена концепция группового обучения больных туберкулезом легких в специализированной "фтиза-школе".

В качестве основной задачи образовательного процесса рассматривалось повышение кооперативности пациентов за счет укрепления их психосоциального статуса. Для решения данной задачи была предпринята попытка верификации основных факторов, препятствующих продуктивному сотрудничеству пациента с врачом, посредством таких психометрических инструментов, как стандартизованный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ) и цветовой тест Люшера. Кроме этого, применялась разработанная автором анкета "Качество жизни больного хроническими заболеваниями легких" (рац. предложение № 218).

Заявленный автором СМИЛ является модифицированным вариантом теста ММРІ и представляет собой квантифицированный метод изучения свойств личности и степени адаптированности индивидуума. К сожалению, в статье не были представлены результаты применения данного инструмента. Бесспорный интерес могли бы вызвать данные по таким шкалам СМИЛ, как "ложь", "коррекция", "сверхконтроль", "пессимистичность", "оптимистичность", "эмоциональная лабильность", "импульсивность", "тревожность" и пр. Учитывая отсутствие указанных данных (как в графическом, так и в закодированном виде), а также то, что автором не были сделаны промежуточные выводы по результатам применения СМИЛ, можно предположить, что исследователь не

придает большого значения данному фрагменту работы. В таком случае напрашивается вопрос о его целесообразности.

Идентичная ситуация наблюдалась и в случае применения теста Люшера. Кроме этого, в статье не указана формы применяемого метода: полная (73 цветные таблицы) или краткая (8-цветовой ряд).

Еще больше вопросов связано с применением оригинальной анкеты "Качество жизни больного хроническим заболеванием легких". Известно, что основным методом оценки качества жизни (КЖ) являются специализированные опросники [1]. В настоящее время для изучения КЖ больных хроническими обструктивными болезнями легких широко используются международные опросники, прошедшие полный цикл языковой адаптации и обладающие высокой надежностью и валидностью в русской транслации (SF36 [2], SGRQ [3]). Тем не менее отсутствие отечественных методов оценки КЖ является серьезным препятствием для развития этого важного научного направления в России. Поэтому информация о разработке и внедрении подобных методов вызывает повышенный интерес.

Приходится только сожалеть, что автор не только не счел нужным опубликовать разработанную им анкету для оценки КЖ, но даже не сделал ссылку на первоисточник, указав только номер рац. предложения. Наши попытки обнаружить данную анкету в специализированной медицинской литературе и в Интернете не увенчались успехом. Между тем появление нового отечественного метода оценки КЖ у больных пульмонологической практики заслуживает пристального внимания.

Из статьи известно, что в основе анкеты заложена теория потребностей человека, по *A.Maslow*. Автором предлагается оценивать уровень КЖ по 6 критериям (разделам), соответствующим разным уровням потребностей. Между тем сам основопо-

¹ Гнездилова Е.В. Пульмонология, 2001. №1. — С 16–19.

ложник гуманистической психологии *A. Maslow* выделял 7 уровней (ступеней) потребностей личности [4]: физиологические (органические) потребности (голод, жажда, половое влечение); потребность в безопасности (чувство защищенности, избавиться от страха и неудач, от агрессии); потребность в принадлежности и любви (принадлежать к общности, находится рядом с людьми, быть признанным и принятым ими); потребность в уважении (компетентность, достижение успехов, одобрение, признание, авторитет); познавательные потребности (знать, уметь, понимать, исследовать); эстетические потребности (гармония, симметрия, порядок, красота); потребность в самоактуализации (реализация своих целей, способностей, развитие личности). Причины, по которым в представленной анкете познавательные и эстетические потребности были объединены в одну группу, а также принципы такого объединения, автором не уточняются.

Факт, что КЖ индивидуума тесно связано со степенью удовлетворения его потребностей, не вызывает сомнений. Причем необходимо понимать: чем проще потребности, тем легче их удовлетворить. Следовательно, КЖ такого индивидуума будет выше, чем КЖ человека с более сложными потребностями. Другими словами, КЖ зависит не только от реализации потребностей, но и от уровня таковых [5].

Отношение к понятию КЖ как к степени "выполнения всех потребностей человека", на наш взгляд, является принципиально ошибочным. КЖ зависит от реализации только актуальных на данный момент потребностей. Очевидно, что в разные периоды жизни человек испытывает разные потребности, и совершенно не обязательно (более того, это практически невозможно), чтобы на момент исследования у него была сформирована мотивация на удовлетворение всех потребностей. Например, познавательные и эстетические потребности и, тем более, потребность в самоактуализации могут вообще не возникнуть у человека в течение всей его жизни. Но это не означает, что КЖ такого индивидуума будет низким. В связи с этим возникает вопрос о валидности предложенной анкеты, т.е. о способности нового метода измерять то свойство, для оценки которого он был разработан. В статье нет указаний на то, что автором были проведены клинические испытания своего изобретения с целью определения его надежности (методом "тест-ретест" или методом расщепления) и валидности (конвергентной, конструктивной и пр.).

Как следует из статьи, анкета "Качество жизни больного хроническим заболеванием легких" содержит 29 вопросов, на которые респонденты должны дать ответ по 5-балльной шкале. На основании полученных результатов производится математический расчет величины каждого уровня потребностей. К сожалению, не указан принцип расчета: линейный, метод Ликкерта и пр. Существующие в настоящее время методики определения и оценки потребностей

индивидуума имеют сложноорганизованную структуру и требуют от исследователя высоких профессиональных навыков в области психологии. Поэтому, если предложенный автором метод, действительно, позволяет столь просто и достоверно оценивать уровень потребностей человека, то это, бесспорно, является большим достижением современной науки. Например, автором заявлено, что им выполнена оценка потребности личности в самоактуализации? До сих пор это считалось практически неразрешимой задачей, так как самоактуализация — абсолютно философское понятие, не имеющее очерченных форм. С одной стороны, самоактуализация — это процесс постепенного роста личности. При этом нет необходимости совершать героические поступки, а нужно быть готовым к кропотливому труду по выявлению и преумножению собственных возможностей. С другой — бессмысленно стремиться к самоактуализации, ибо ее достижение, равно как и достижение счастья, не определяется одним лишь желанием. Человек должен быть "настигнут счастьем" [6].

Подводя итог выполненных исследований (без указания полученных результатов по каждому методу), автор делает заключение о наличии у больных туберкулезом 9 форм "защитных реакций": отрицание заболевания, вытеснение из сознания, "уход в болезнь", "игра в жертву болезни", эмоциональное дистанцирование, обвинение окружения, отрешенность, идентификация конкретному человеку, регрессия личности. При этом данные "защитные реакции" называются дезадаптивными, что в корне неверно, так как любая защитная реакция является адаптивной. Попытки активного воздействия на такие реакции могут даже навредить пациенту. Задача врача заключается не в борьбе с "защитными реакциями", а в их предупреждении и в устранении причин, их обуславливающих.

Указанные "защитные реакции" не отличаются специфичностью для больных туберкулезом и могут быть отнесены к больным с любой патологией. Более того, данные реакции давно известны (различия касаются только терминологии) и опубликованы в медицинской литературе (*Боткин С.П.*, 1867; *Буйневич К.А.*, 1909; *Вотчал Б.Е.*, 1963; *Frankl V.*, 1973; *Кассирский И.А.*, 1979; *Engel G.E.*, 1980; *Федосеев Г.Б.*, 1994). Поэтому совершенно справедливым является замечание автора рецензируемой статьи о том, что "врачу-фтизиатру нет необходимости в проведении столь энергозатратных психосоциологических исследований" для выявления данных реакций.

В качестве рекомендаций по улучшению психосоциального статуса и КЖ больных автором предлагается следующее: "помочь больному по-новому оценить себя и свое окружение", заставить пациента "поверить в себя и мобилизовать свои внутренние резервы", способствовать "переоценке ценностей" и "переформированию внутренней картины болезни" у больного. Для решения этих всеобъемлющих задач, по мнению автора, и должна быть создана "фтиза-школа".

Представленная в статье концепция обучения больных туберкулезом основывается на предоставлении достоверной информации о заболевании и методах его лечения. Между тем не следует забывать, что на подобное информирование имеют право все пациенты, а не только участвующие в образовательном процессе [7]. Другое дело, что кроме информирования, образовательные программы должны включать в себя обучение больного основным методам самоведения и самоконтроля [8]. Именно отсутствие четких указаний на данное направление образовательного процесса и определяет оригинальность представленной концепции.

В статье автор утверждает, что "получение объективной информации о туберкулезе и настрой на возможность излечения приводят к переформированию внутренней картины болезни". Учитывая то, что исходная "внутренняя картина" определялась с помощью перечисленных выше психометрических методов (СМИЛ, тест Люшера, анкета КЖ), можно было ожидать, что и оценка результатов внедрения "фтиза-школы" будет проводится на их основе. Однако этого выполнено не было, а для оценки эффективности образовательного процесса автором была предложена еще одна оригинальная анкета "Скрининг-диагностика эффективности занятий".

Безусловно, "установление нормальных партнерских отношений с больным" и "настрой пациента на необходимость лечения", и "выполнение врачебных рекомендаций" являются важнейшими задачами современной медицины. Анкетирование должно было наглядно продемонстрировать, что обучение больных туберкулезом во "фтиза-школе" позволяет эффективно решать эти задачи. К сожалению, автор не указал достоверность полученных результатов.

Таким образом, после ознакомления со статьей "Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы "фтиза-школа" остались без ответа следующие вопросы: Каковы особенности психо-моциональной сферы у больных туберкулезом, каким образом эти особен-

ности зависят от медикосоциального статуса больных (пол, возраст, уровень образования, профессиональная занятость, характер трудовой деятельности, семейное положение, табакокурение, степень тяжести заболевания и пр.), оказывает ли туберкулез специфическое влияние на КЖ больных и какова динамика этого показателя на фоне образовательного процесса, как сказывается обучение во "фтиза-школе" на показателях болезненности, какова клиническая эффективность предложенной концепции образования.

Статья носит больше декларативный характер, а содержащиеся в ней сведения не отличаются новизной. Однако следует подчеркнуть, что указанные недостатки являются типичными и часто встречаются в медицинской литературе. Поэтому требуется регулярный анализ этих ошибок с целью их профилактики. А любое напоминание о необходимости обучения больных и поиска путей повышения их кооперативности следует рассматривать как позитивное явление в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы оценки качества жизни больных ХОБЛ. Пособие для врачей. УС МЗ РФ / пр. №2 / 10.02.2000.
2. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на качество жизни больных (Первый опыт применения в России опросника SF36 в пульмонологии). Пульмонология. 1997; 3: 18–22.
3. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W., Thwaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных ХОБЛ. Пульмонология. 1998; 2: 79–81.
4. Maslow A.H. Motivation and Personality. Harper & Bros. New York, 1954.
5. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии. Тер. архив. 2000; 3: 36–41.
6. Maslow A.H. The farther reaches of human nature. Penguin books, USA, 1971.
7. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан (пр. ВС РФ 22.07.1993) / ст.31.
8. Организация и проведение занятий в астма-школе. Методические рекомендации МЗ РФ №96/93.

Поступила 13.07.01

Исправления к статье

А.Л.Черняева, А.Г.Чучалина "Патологическая анатомия и классификация бронхолитов" в №2 за 2002 год.

В обозначениях монтажа рисунков допущена ошибка: вместо рис. в следует читать б, вместо д — в, вместо б — г, вместо г — д.

Aventis Pharma



Телфаст[®] 30/120/180

фексофенадин

аллергии шансов не даст!

**1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ***



Быстро и эффективно устраняет
симптомы аллергического ринита
и крапивницы

Полное отсутствие седативного
эффекта

Возможно сочетание
с другими лекарствами
и алкоголем



**1-й антигистаминный
препарат третьего поколения**

* Для детей от 6 до 11 лет рекомендованная доза препарата составляет 30 мг два раза в сутки.

Подробную информацию о препарате
смотрите в инструкции по применению.

www.telfast.ru

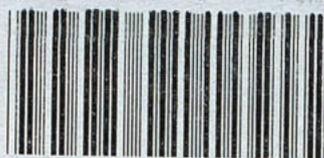
Регистрационные номера П-8-242-№ 010711
П № 013768/01-2002



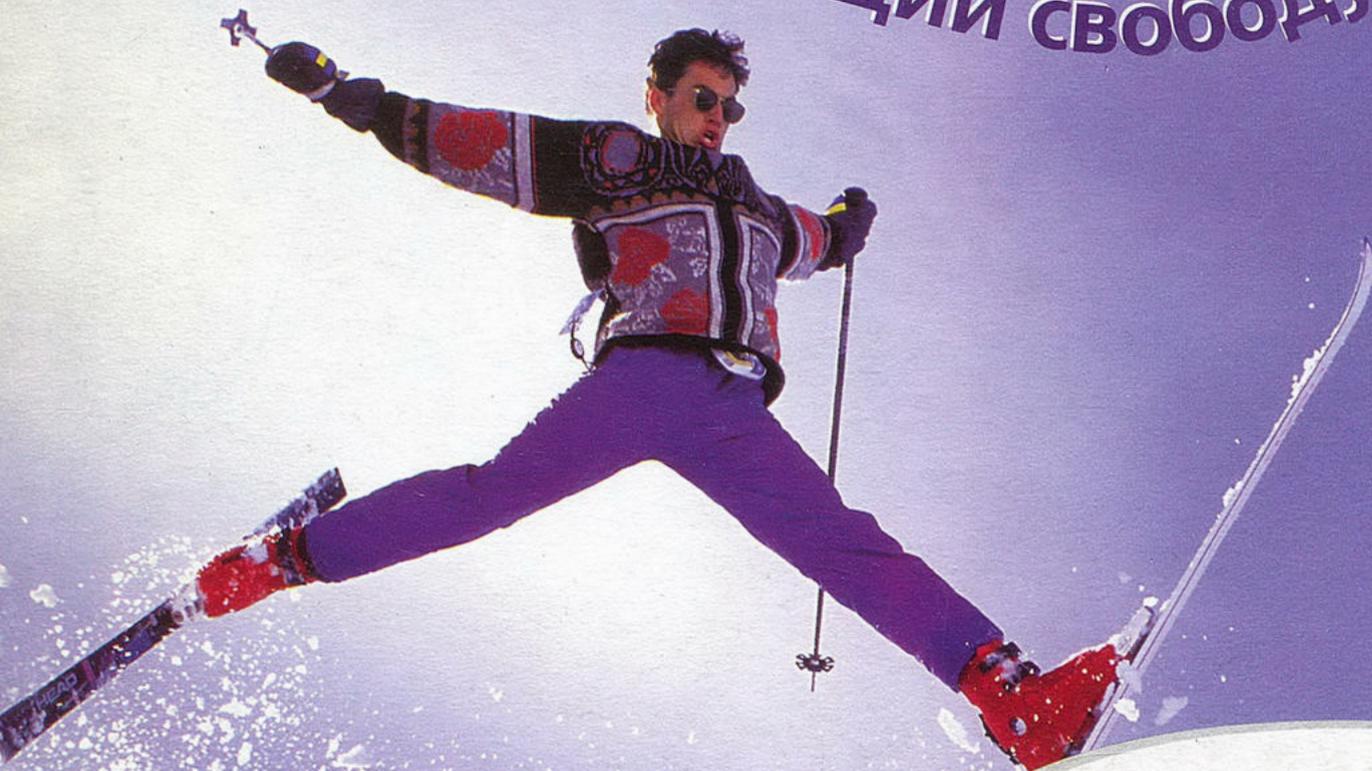
101000 Москва, Уланский переулок, 5
Факс: 926 5710. www.aventis.com

КОНТРОЛЬ АСТМЫ

ДАЮЩИЙ СВОБОДУ



00346618



- 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.