

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'2000

3'2000



СПЕЦИАЛЬНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ — НОВЫЙ ПОДХОД К ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



Для подробной информации о показаниях, режимах дозирования, противопоказаниях и побочных действиях данных препаратов обращайтесь к Инструкциям по медицинскому применению, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Все растворы
применены
в Российской Федерации.
Информацию
вы можете получить
в аптеках и у фармацевтов.



Boehringer
Ingelheim

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'2000

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 году

Гусев

БИБЛИОТЕКА
2-го Московского
Медицинского института
им. Н. И. ПИРОГОВА

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М. Илькович, С.Ю.Каганов,
Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, А.А.Овчинников,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

"AVENTIS PHARMA" (Франция, Германия, США)

"BOEHRINGER INGELHEIM" (Австрия)

"GLAXO WELLCOME" (Великобритания)

"PLIVA" (Хорватия)

Адрес редакции:

105077, г.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

Наш адрес на медицинском сервере *MEDI.RU*

<http://medi.ru/pulmo>

WWW: <http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Выдающиеся пульмонологи, которым оказана честь выступить с актовой лекцией на X Национальном конгрессе по болезням органов дыхания

- Профессор Роберт Лодденкемпер 6
Профессор Г.Б.Федосеев, заведующий кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова 7

Передовая статья

- Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии 10

Оригинальные исследования

- Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н. Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях 19
Добрых В.А., Гонохова Л.Г., Тарасевич В.Ю., Пичугина С.В., Махинова А.Ф., Рябкова В.А. Влияние дыма лесных пожаров на течение болезней органов дыхания 25
Провоторов В.М., Крутько В.Н., Будневский А.В., Грекова Т.И., Золодгов В.И., Ряскин В.И., Харчевникова С.В. Особенности психологического статуса больных бронхиальной астмой с алекситимией 30
Пищальников А.Ю., Гиниатуллин Р.У., Теплова С.Н. Клинико-морфологические особенности острой пневмонии у детей раннего возраста с первичными иммунодефицитами 35
Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., Музафарова Д.А. Изменения параметров объема лейкоцитов крови при заболеваниях органов дыхания 38
Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Вторенко В.И., Шишло В.К., Андреев В.Г., Черепянец Д.П., Федченко Г.Г. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии 41
Яблонский П.К., Александрова Н.И., Федорова Т.А., Некласов Ю.Ф., Александров А.Л. Возможности прогнозирования продолжительности жизни больных ХОБЛ с целью уточнения показаний к трансплантации легких 44
Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Боcharов А.В., Кириллов С.М., Ломоносов А.В., Смоляк С.Б., Рябова А.Ю., Казбан О.Г., Курносова О.Ф. Внелегочная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты) 50
Бушуева Н.А., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Сравнительный анализ факторов кооперативности больных бронхиальной астмой 53
Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом 62
Карпов В.В., Сафроненко Л.А., Шапранова Н.Л. Тайлед в профилактике рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей 66
Гусейнов Х.Ю. Эффективность применения образовательной программы у больных ХОБЛ — жителей г. Гянджи Азербайджанской Республики 71
Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Геренг Е.А., Плешко Р.И., Полторацкий А.Н., Богомыгков В.С., Шахова С.С. Эффективность фликсотид у больных atopической бронхиальной астмой 73
Белосов Ю.Б., Шмат С.С., Селевина Т.Г., Ефременкова О.В. Фармакоэкономика лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях 77

CONTENTS

Editorial column

Outstanding pulmonologists who were done an honour to make lectures at the 10th National Congress on respiratory diseases

- Prof. Robert Loddenkemper 6
Prof. G.B.Fedoseev, Head of a hospital therapy sub-faculty of Sankt-Peterburg medical university named of acad. I.P.Pavlov 7

Editorial

- Velichkovsky B.T. Molecular and cellular principles of ecological pulmonology 10

Original studies

- Nesterov E.N., Panevskaya G.N. Lung surfactant system and correction of its damage in bronchial and pulmonary diseases 19
Dobrykh V.A., Gonokhova L.G., Tarasevich V.Yu., Pichugin S.V., Makhinova A.F., Ryabkova V.A. An influence of smoke from wood fire on respiratory diseases course 25
Provotorov V.M., Krut'ko V.N., Budnevsky A.V., Grekova T.I., Zolodov V.I., Ryashin V.I., Kharchevnikova S.V. Alexithymia in a personality structure of bronchial asthma patients 30
Pishchalnikov A.Yu., Giniatullin R.U., Teplova S.N. Clinical-and-morphological peculiarities of acute pneumonia in infants with primary immune deficiency 35
Matyushichev V.B., Shamratova V.G., Muzafarova D.A. Changes in blood leukocytes corpuscular volume under respiratory diseases 38
Chernekhovskaya N.E., Iarema I.V., Vtorenko V.I., Shishlo V.K., Andreev V.G., Cherepyantsev D.P., Fedchenko G.G. Intra-bronchial lymphotropic therapy of abscess-forming pneumonia 41
Yablonsky P.K., Alexandrova N.I., Fedorova T.A., Neklasov Yu.F., Alexandrov A.L. The opportunity COPD patients' life-expectancy prognosing in order to elaborate indications for lung grafting 44
Kirillov M.M., Shapovalova T.G., Shashina M.M., Bocharov A.V., Kirillov S.M., Lomonosov A.V., Smolyak S.B., Ryabova A.Yu., Kazban O.G., Kurnosova O.F. Extrapulmonary visceral pathology in bronchial asthma patients (clinical and morphological aspects) 50
Bushueva N.A., Senkevich N.Yu., Belevsky A.S., Chuchalin A.G. Comparative analysis of cooperation factors for asthma patients 53
Cherniak A.V., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Cherniaev A.L., Chuchalin A.G. Survival assessment in adult cystic fibrosis patients 62
Karpov V.V., Safronenko L.A., Shapranova N.L. Tilade prophylaxis in children with the recurrent croup 66
Guseinov Kh.Yu. Efficacy of educational programme for COPD patients among residents of Gyandji town (Azerbaijan) 71
Salikaeva Yu.O., Volkova L.I., Gereng E.A., Pleshko R.I., Poltoratsky A.N., Bogomyagkov V.S., Shakhova S.S. An efficacy of Flixotid in atopical bronchial asthma patients 73
Belousov Yu.B., Shmat S.S., Selevina T.G., Efremenkova O.V. Pharmacoeconomics of outpatient treatment of lower airways infectious diseases 77

Обзоры

- Бабаджанова Г.Ю.* Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой 80
- Романова Л.К.* Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов второго типа (1. Методы получения и идентификации изолированных альвеолоцитов второго типа) 82

Юбилей

- Н.К.Казанбиев (к 70-летию со дня рождения) 90
- А.Л.Черняев (к 50-летию со дня рождения) 91

Хроника. Информация

- Российская декларация в защиту прав пациента 92

Reviews

- Babadzhanova G.Yu.* Population-and-genetic approach to prognosing of diabetes development in bronchial asthma patients
- Romanova L.K.* Biology of alveolocytes type II isolated from lung and cultured *in vitro*. 2. Morphological-and-functional peculiarities of isolated alveolocytes type II.

Anniversaries

- N.K.Kazanbiev (by the 70-th anniversary)
- A.L.Chernjaev (by the 50-th anniversary)

Current events. Information

- Russian declaration for patients' rights protection

НА ОБЛОЖКЕ

ИКОНА БОЖИЕЙ МАТЕРИ «ЦЕЛИТЕЛЬНИЦА»

(празднование 18 сентября / 1 октября)

Изображение является одним из многочисленных списков с чудотворной иконы, прославленной чудесами в конце XVIII века в Москве, в Алексеевском женском монастыре. В книге св. Димитрия Ростовского «Руно орошенное» содержится рассказ о чудесном знамении Богородицы. Один из клириков Наварнинской церкви по имени Викентий Бульвиненский имел благочестивую привычку при входе в церковь и выходе из неё преклонять колена пред образом Божией Матери и произносить следующую краткую молитву:

— Радуйся, Благодатная! Господь с Тобою! Блаженно чрево, носившее Христа, и сосцы, питавшие Господа Бога и Спасителя нашего.

Этот благочестивый клирик заболел опасной и мучительной болезнью: у него начал гнить язык, и боль была настолько сильна, что он терял рассудок. Однажды, придя в себя, больной в уме прочитал свою обыкновенную молитву к Богородице и тотчас у своего изголовья увидел стоящего прекрасного юношу. Больной понял, что этот гость есть Ангел-Хранитель. Взирая с состраданием на больного, Ангел взывал к Пресвятой Богородице, вознося Ей моление об исцелении. Вдруг явилась Сама Божия Мать и, умиловшись над болящим страдальцем, явила знамение своей великой любви. Больной сразу почувствовал себя совершенно здоровым и пошел в церковь. Став на клирос с поющими, он принял участие в церковном пении, приведя в изумление народ. Это великое чудо подало повод к изображению Богородицы «Целительницы».

На иконе изображена Богородица, чудесным образом явившаяся к страдающему и бессильно лежащему на одре болезни клирику. Богородица представлена на иконе в величественном облике Царицы Небесной и с атрибутами царской власти — жезлом — в левой руке. Правой рукой Она исторгает из Своей Пречистой груди капли молока, которые окропили язык болящего, подавая тем великую помощь «и здрав бысть чудесно». На полях иконы изображения избранных святых: целители бесребреники чудотворцы Косма и Дамиан, священномученик епископ Пергамский Антипа, мученики Кирик и Иулитта.

Любовлю, Чистая Дево, Твою святую икону почитающим и Божию Тя истинную Матерь прославляющим и верно поклоняющимся Целительница явися, всякое зло и болезни от сих удаляющая, яко Всемогущая.

Тропарь, глас 1-й.

Яко пресветлая звезда, просия Божественными чудесы священный Твой образ, Целительнице, подаждь убо и нам, Богородице Марие, исцеление недугов душевных и телесных, спасение и велию милость.

Тропарь, глас 4-й.

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

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках юбилейный номер журнала "Пульмонология", который посвящен 10-му Национальному Конгрессу российских пульмонологов. За 10-летний период, начиная с 1991 года, в пульмонологии произошли большие изменения, которые коснулись как фундаментальных аспектов респираторной медицины, так и практических вопросов оказания помощи больным с заболеваниями органов дыхания.

В теоретической части следует обратить внимание на цикл работ по генетике легочных заболеваний. Генетические методы используются для выявления факторов риска заболеваний, диагностики самой болезни, её осложнений и оценки эффективности проводимого лечения. Наконец, при муковисцидозе, эмфиземе легких и раке легкого стали применяться методы генной терапии.

Большие достижения в области молекулярной диагностики позволили сформировать принципиально новые направления. К ним, в частности, относятся неинвазивные методы оценки природы воспалительного процесса в дыхательных путях. В этом плане следует указать на исследования, посвященные роли оксида азота и монооксида углерода в дифференциальной диагностике таких заболеваний, как бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия и идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Особая перспектива связана с активным применением инертных газов и оксида азота в лечении тяжелых форм легочной патологии: бронхиальной астмы, легочной гипертензии, фиброза легких.

В указанный временной период произошли существенные изменения в структуре заболеваний органов дыхания. В 90-е годы сформировалась эпидемия туберкулеза, впервые он характеризуется высокой резистентностью к химиотерапевтическим препаратам. Увеличилось число больных, страдающих СПИДом и легочными проявлениями этой болезни.

Предстоящий Конгресс пульмонологов в Санкт-Петербурге будет не только юбилейным, но и объединит Российское общество пульмонологов с Европейским респираторным обществом. Это очень важный процесс интеграции российского здравоохранения с европейскими структурами.

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

Выдающиеся пульмонологи, которым оказана честь выступить с актовой лекцией на X Национальном конгрессе по болезням органов дыхания

Профессор РОБЕРТ ЛОДДЕНКЕМПЕР



Профессор Р.Лодденкемпер является одним из лучших представителей немецкой и европейской пульмонологии нового тысячелетия. И если пульмонологи проявляют в этом тысячелетии большие надежды на развитие пульмонологии в Германии и Европе, то в этом большая заслуга и проф. Р.Лодденкемпера.

В истории развития европейской медицинской науки известны личности, которые сыграли огромную роль в развитии национальной и интернациональной пауки. К таким ученым, обладающим большими организаторскими способностями и поддерживающим интенсивные контакты с российскими учеными, можно в первую очередь отнести выдающихся деятелей немецкой медицинской науки Роберта Коха и Рудольфа Вирхова. Одним из таких современных ученых можно назвать проф. Р.Лодденкемпера. Его научные интересы, общественно-политическая деятельность во многом совпадают с деятельностью основателя немецкой пульмонологии Р.Коха. В Р.Лодденкемпере соединяются такие черты характера, как целенаправленность, обязательность, гордость, но не излишняя обидчивость. Он прост и доступен в отношениях, приветлив и доброжелателен, готов всегда прийти на помощь, дать нужный совет. Его широкий кругозор ученого и глубокие знания материи знаменуют поворотный этап в развитии немецкой пульмонологии. И не удивительно, что его прогрессивные взгляды были высоко оценены европейской медицинской общественностью. В 1997 г. проф. Лодденкемпер избирается президентом Европейского респираторного общества. Р.Лодденкемпер, будучи президентом, много сделал для реформы и улучшения работы европейского сообщества пульмонологов.

Роберт Лодденкемпер родился 21.10.39 г. в семье врача в Силезии в городе *Bad Kudowa*. После войны семья Лодденкемпера нашла новую Родину в западногерманском городе Дюссельдорфе, где Р.Лодденкемпер окончил гимназию. Он поступил на медицин-

ский факультет университета города Фрайбурга, а позже переехал для продолжения учебы в город Берлин, который в дальнейшем сыграет огромное значение в жизни и судьбе будущего ученого.

В 1964 году он получил диплом врача, затем работал в качестве научного сотрудника в *Research and Education Hospital* университета *Illinois* в Чикаго.

В 1967 году Р.Лодденкемпер начинает свою врачебную деятельность в клинике *Heckeshorn* в Берлине под руководством проф. К.Л.Раденбах и проф. Г.Ю.Бранд. После возвращения из Америки он работает (с 1969 по 1976 год) как научный ассистент в медицинской клинике и поликлинике университетской больницы *Westend* свободного университета Берлина и в апреле 1976 года возвращается в клинику *Heckeshorn* и в 1978 году становится старшим врачом диагностического отделения, где он совместно с проф. Бранд был первооткрывателем диагностической торакоскопии.

В 1983 году совместно с проф. Бранд и Ю.Май был издан атлас диагностической торакоскопии, а 3 года спустя вышло его издание на английском языке.

В 1983 году, успешно защитив диссертацию на тему: *"Funktionelle Operabilität bei Bronchialkarzinom. Prospektive Einschätzung des Operabilität"*, занимает должность главного специалиста терапевтического отделения, которое впоследствии переименуется в отделение пульмонологии с главным направлением — онкология, продолжая одновременно педагогическую деятельность в университетской клинике Шарлоттенбург свободного университета в Берлине.

Р.Лодденкемпер написал более 235 научно-фактических работ и 42 книжных издания по всем вопросам пульмонологии, а особенно по вопросам бронхоскопии, торакоскопии, касающихся плеврита, интерстициальных заболеваний легких, саркоидоза, гистиоцитоза Х, рака легкого и туберкулеза. В 1998 году была издана монография на тему *"Das Bronchialkarzinom und andere bronchopulmonale Tumoren"*, а в 1999 году совместно с проф. Кониецко книга *"Tuberkulose"*, которая стала настольной книгой врачей, занимающихся лечением и изучением туберкулеза, не только в Германии, но и в других странах мира, в том числе в Восточной Европе. С 1993 по 1994

год проф. Р.Лодденкемпер избирается президентом немецкого общества пульмонологов, а в 1994 году был президентом немецкого конгресса пульмонологов в Берлине. В 1997 году Европейский конгресс пульмонологов прошел под руководством проф. Р.Лодденкемпера в Берлине.

Широкий кругозор и прогрессивные взгляды проф. Р. Лодденкемпера по достоинству были оценены европейской медицинской общественностью. Он избирается в 1998 году президентом Европейского Респираторного Общества, которое возглавлял до 1999 года. Он был до 1997 года членом *Excutive Committee EPO*, а до 1995 года *Newsletter Editor* и до 1995 *Chamen Sektion Endoskopie/Biopsiy Techniques 1995/1996 Interim Treasurer and Chairmen des Board of Directors European Respiratory Jornal*, и с 1997 года *Chairmen on Eastern and Central European Countris-1998-Chairman des Organizing Committee des World Asthma Meeting* в Барселоне. Проф. Р.Лодденкемпер является членом многих национальных и интернациональных научных обществ, таких как ATS, АССР и других.

Возглавляя с 1996 года Немецкий центральный комитет по борьбе с туберкулезом (DZK), он совместно с вице-президентом немецкого общества пульмонологов проф. Р.Диркесман и проф. Н.Коницеко при-

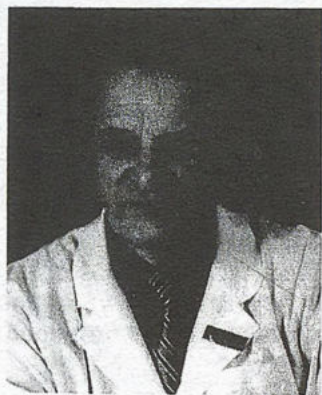
ложил немало усилий по снижению заболеваемости туберкулезом в Германии.

Проф. Р.Лодденкемпер является большим другом России и как сторонник развития отношений между пульмонологами Германии и России внес достойный вклад в развитие пульмонологии обеих стран. Здесь уместно упомянуть его как одного из инициаторов и активного участника 1-го Российско-германского симпозиума в Москве в 1997 году, отметив также активное участие в Российских съездах пульмонологов. В феврале 2000 года он выступил с фундаментальным докладом: "Организационные предпосылки для успешной борьбы с туберкулезом" на расширенной коллегии министерства здравоохранения России и Немецкой врачебной палаты.

Увеличение заболеваемости туберкулезом и повышение резистентности к антитуберкулезным препаратам в Восточной Европе и в России являются интересом внимания проф. Р.Лодденкемпера.

В настоящее время в руководимой им клинике Heckeshon в Берлине проходят стажировку 2 врача из Московского научно-исследовательского института туберкулеза. У проф. Р.Лодденкемпера большие планы на будущее, в частности, совместно с коллегами издать *Atlas of Medical und Surgical Thoracoscope*.

**Заведующий кафедрой госпитальной терапии
Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
профессор Г.Б.ФЕДОСЕЕВ**



Глеб Борисович Федосеев с 1975 года заведует кафедрой госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, с 1972 года, на протяжении 26 лет, является главным аллергологом Санкт-Петербурга, с 1973 года, в течение 20 лет, работал заместителем директора по научной работе Всесоюзного научно-исследовательского

института пульмонологии МЗ СССР, последние 16 лет повторно избирается председателем Правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина.

В области терапии основные исследования Г.Б.Федосеева связаны с методологией диагностического

процесса. Это касается прежде всего синдромной диагностики как этапа постановки нозологического диагноза. Этой проблеме посвящена двухтомная монография "Синдромная диагностика внутренних болезней" и несколько статей.

Г.Б.Федосеевым были проведены исследования, касающиеся современных представлений об этиологии хронических неинфекционных болезней внутренних органов.

Постоянный интерес у Г.Б.Федосеева вызывает изучение причин и характера врачебных ошибок. Этому посвящены исследования, результаты которых оформлены в нескольких статьях и научных докладах.

Особое место в исследованиях, посвященных проблемам терапии, занимает изучение влияния на здоровье вредных привычек, которые были названы Г.Б.Федосеевым "аутопатогенными влияниями". Проблемы аутопатогенности подробно изложены в монографии (1992 г.), нескольких статьях и выступлениях.

Стремлением улучшить подготовку врачей по терапии объясняются исследования, направленные на усовершенствование преподавания терапии. В частности, проанализирована эффективность субординатуры по терапии, учебно-исследовательской работы студентов, новых подходов к проведению экзамена по терапии. Результаты этих исследований послужили основой для разработки методических рекомендаций.

Исследования в области пульмонологии касаются прежде всего бронхиальной астмы. Важными особенностями исследований по этим вопросам являются следующие: 1) системный подход, включающий анализ патологического процесса на субклеточном, клеточном, органном и организменном уровнях; 2) многоорганный анализ патологического процесса (органы дыхания, иммунная, эндокринная, нервная система); 3) анализ развития бронхиальной астмы на различных этапах формирования патологии, включая доклинический этап, названный Г. Б. Федосеевым этапом биологических дефектов.

Изучению клеточных и субклеточных механизмов патогенеза бронхиальной астмы посвящено много публикаций, которые были обобщены в монографии "Клеточные и субклеточные механизмы защиты и повреждения бронхов и легких". В процессе исследований в этом направлении были установлены характер и выраженность мембранно-рецепторных нарушений, дефекты внутриклеточных систем, характеризующие дедифференцировку, незрелость клеток, изменения химического состава клеток, чрезмерность процессов перекисного окисления.

Органный анализ развития бронхиальной астмы касается прежде всего состояния органов дыхания, включая верхние дыхательные пути. Одними из первых сотрудники Г.Б.Федосеева начали исследовать состояние проходимости бронхов для выбора терапии и контроля за ее эффективностью. Нужно отметить высокий методологический уровень оценки функционального состояния органов дыхания, включающий определение чувствительности бронхов, все параметры, характеризующие газообмен, что позволило теоретически обосновать индивидуальные методы лечения, выявлять доклинические нарушения, оценивать эффективность терапевтических воздействий и прогнозировать динамику развития бронхиальной астмы.

Особое место в исследовании функционального состояния органов дыхания занимает изучение циркадных ритмов. Примененные впервые хронодиагностика и хронотерапия больных бронхиальной астмой оказались весьма эффективными. Данные, полученные по этой проблеме, опубликованы в монографии "Хронобиология легких" (1987 г.) и многочисленных статьях.

Результаты исследования функционального состояния органов дыхания обобщены в монографиях "Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов" (1988 г.) и "Механизмы обструкции бронхов" (1995 г.).

К организменному уровню изменений в патогенезе бронхиальной астмы могут быть отнесены изменения иммунной, нервной и эндокринной систем.

Изменениям функционирования иммунной системы у больных бронхиальной астмой и возможностям их лечебной коррекции посвящен большой объем статей. Этой теме касается докторская диссертация Г.Б.Федосеева "Клинико-иммунологическая характеристика больных неинфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы" (1970 г.).

Полученные в итоге этих исследований данные позволили усовершенствовать методы индивидуальной диагностики и применить различные иммунокорригирующие методы лечения.

Роль изменений функционирования нервной системы в патогенезе бронхиальной астмы привлекает научный интерес Г.Б.Федосеева с самого начала его научной работы под руководством действительного члена АМН СССР профессора М.В.Черноруцкого и з. д. н. РСФСР профессора П.К.Булатова. Кандидатская диссертация Г.Б.Федосеева "О нарушении регуляции легочного дыхания у больных бронхиальной астмой" (1962 г.) касается этой проблемы. Изучение разных параметров состояния нервной системы позволило выделить нервно-психический вариант течения бронхиальной астмы и предложить различные и весьма эффективные методы лечебной коррекции этих изменений.

Исследования эндокринной системы касались прежде всего оценки глюкокортикоидной функции надпочечников. Были установлены признаки, характеризующие риск развития глюкокортикоидной зависимости, механизмы его формирования и пути коррекции.

Основные научные работы Г.Б.Федосеева связаны с этиологией, патогенезом, клиникой, диагностикой, лечением и профилактикой бронхиальной астмы. По вопросу об этиологии бронхиальной астмы Г.Б.Федосеевым было создано представление о биологических дефектах как внутренних причинах развития бронхиальной астмы. Исследования в этом направлении послужили основой для создания прогнозной диагностики и выработки стратегии немедикаментозных методов лечения, так называемой "тренирующей" терапии.

Из внешних этиологических факторов особое внимание было обращено на воздействие инфекции: бактерий, вирусов, грибов. Исследования в этом направлении позволили сформулировать обоснованное мнение о применении для лечения противомикробных и антимикотических средств.

Комплексная оценка состояния различных органов и систем у больных бронхиальной астмой позволила Г.Б.Федосееву выдвинуть концепцию клинико-патогенетических вариантов течения бронхиальной астмы, дополнив тем самым классификацию бронхиальной астмы А.Д.Адо и П.К.Булатова (1967 г.). Диагностика клинико-патогенетических вариантов дает возможность ставить индивидуальный диагноз и прово-

дить индивидуализированную терапию, особенно в фазе затихающего обострения и ремиссии.

Наряду с разработкой многопланового представления о бронхиальной астме проводились исследования по лечению больных лекарственными средствами и немедикаментозными методами. В числе апробированных лекарств были фитонциды, метилксантины, цитостатики, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты, препараты вилочковой железы.

Из немедикаментозных методов исследовались комплексы классической китайской медицины, психотерапевтические воздействия, эфферентные методы, разгрузочная-диетическая терапия, баротерапия. В последние годы стали апробироваться гомеопатические методы лечения.

По материалам, полученным при изучении бронхиальной астмы, было опубликовано семь монографий (1975, 1981, 1983, 1988, 1989, 1994, 1996 гг.) и три сборника работ (1981, 1985, 1985 гг.)

По проблемам пульмонологии исследования Г.Б.Федосеева касались классификации неспецифических заболеваний легких и организации пульмонологической помощи. Г.Б.Федосеев участвовал в коренном пересмотре существовавших ранее представлений о хронической пневмонии и в формировании проектов приказов МЗ СССР и РФ по организации пульмонологической помощи населению.

Исследования в области аллергологии тесно связаны со всем тем, что касается бронхиальной астмы. Следует особо выделить изучение атопического варианта бронхиальной астмы и в связи с этим совершенствование аллергологической диагностики, разработку календаря появления пыльцы в воздухе, диагностику непереносимости лекарств.

Особое место занимают исследования по изучению распространенности аллергических заболеваний среди населения Ленинграда и по организации аллергологической помощи населению. По итогам указанных выше исследований с момента создания аллергологической службы в Ленинграде в 1972 г. происходило ее развитие и совершенствование.

Г.Б.Федосеев является автором, соавтором и титульным редактором 18 монографий, редактором и автором 4 сборников научных трудов, автором и соавтором 340 статей и 7 изобретений.

Под руководством Г.Б.Федосеева и при его консультировании выполнено 69 кандидатских и 26 докторских диссертаций.

Кроме диссертантов из Санкт-Петербурга (Ленинграда) в числе учеников Г.Б.Федосеева соискатели

из разных городов и из зарубежных стран: Кишинева, Ужгорода, Тернополя, Вильнюса, Ростова-на-Дону, Уфы, Караганды, Алма-Аты, Владивостока, Благовещенска-на-Амуре, КНР, КНДР, Кубы, Ливана, Сирии, Ирана. Эти данные позволяют считать, что Г.Б.Федосеевым создана школа терапевтов, пульмонологов и аллергологов, представленных не только в России, но и в различных зарубежных странах.

Научные исследования Г.Б.Федосеева, его учеников получили признание не только в России, но и за рубежом. Он был участником многих международных конгрессов и съездов, тезисы научных сообщений с его участием многократно публиковались.

В 1992 г. при непосредственном участии Г.Б.Федосеева был создан журнал для врачей общей практики "Санкт-Петербургские врачебные ведомости". С того времени Г.Б.Федосеев является главным редактором этого журнала (с 1997 года название журнала "Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости"). За это время было выпущено 22 номера журнала, который приобрел большую популярность, особенно среди терапевтов, так как содержание журнала имеет сугубо практический характер.

По инициативе Г.Б.Федосеева начато издание многотомного руководства по терапии для врачей общей практики, выпущено 5 томов руководства, титульным редактором и соавтором которых он является.

По инициативе и под руководством Г.Б.Федосеева в Санкт-Петербурге повторно организуются циклы лекций по терапии для повышения квалификации врачей-терапевтов города.

Профессор Г.Б.Федосеев принимает активное участие в работе Всесоюзных и Всероссийских съездов терапевтов, является членом проблемных комиссий по пульмонологии, аллергологии, физиологии иммунного гомеостаза, а также правления Всероссийского общества терапевтов, редакционных советов журналов "Терапевтический архив" и "Пульмонология". Он является членом Американского торакального общества и Европейского респираторного общества.

Г.Б.Федосеев хорошо известен как высоко профессиональный врач-терапевт, педагог и лектор. Его клинические разборы, лекции и выступления на заседаниях общества терапевтов собирают большую аудиторию из врачей различных лечебных учреждений.

В сентябре Глебу Борисовичу исполнилось 70 лет. Редакционная коллегия журнала "Пульмонология", многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему здоровья и новых творческих успехов.

© ВЕЛИЧКОВСКИЙ Б.Т., 2000

УДК 616.24-02:614.7

Б.Т.Величковский

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ*

РГМУ, Москва

Цель сообщения — осветить современные представления о молекулярных и клеточных механизмах действия факторов окружающей среды на органы дыхания. Для этого будут рассмотрены три вопроса: механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий, процессы свободнорадикального окисления в физиологии и патологии легких и роль факторов окружающей среды в развитии хронического бронхита с обструктивным синдромом. Первые два раздела содержат базовую информацию, необходимую для понимания того, каким образом факторы среды воздействуют на органы дыхания, а в последнем разделе дан анализ влияния факторов среды на развитие конкретного патологического процесса в легких.

Механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий

Защита органов дыхания от неблагоприятных воздействий осуществляется несколькими взаимосвязанными системами и механизмами. К важнейшим из них относятся:

- система конденционирования вдыхаемого воздуха (нагревание, охлаждение, увлажнение);
- система самоочищения респираторного тракта (механическая очистка воздуха на поверхности верхних дыхательных путей и бронхов и удаление бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения);
- система самоочищения дыхательной поверхности альвеол и неспецифической бактерицидной защиты легких;
- система метаболизма и обезвреживания токсических веществ и липофильных эндогенных макромолекул;
- система специфической иммунной защиты от инфекционных возбудителей, чужеродных макромолекул и аутоантигенов.

Все системы поддержания гомеостаза в органах дыхания характеризуются высокой эффективностью. Так, механизмы самоочищения легких от пылевых частиц удаляют 97–98% осевшей в них пыли.

Микроорганизмы и пылевые частицы, при дыхании осевшие на слизистой трахеобронхиального дерева, быстро и эффективно выводятся наружу. Пыль, отложившаяся в альвеолах, может оказаться на мукоцилиарном эскалаторе дыхательных путей только при помощи фагоцитоза. Фагоцит, таким образом, объединяет функции выведения и бактерицидной защиты. Маршрут следования фагоцитов, поглотивших пылевые частицы, состоит из двух частей. Первоначально пыль переносится альвеолярными макрофагами в лимфатические скопления устьев терминальных бронхиол, то есть не столько выводится, сколько концентрируется в тех местах, где не мешает осуществлению газообмена. Лишь затем разворачивается следующая стадия процесса, приводящая к удалению пыли из легких. Подобная организация самоочищения альвеолярной области легких от пыли имеет немалый биологический смысл. Она не только обеспечивает быстрое освобождение дыхательной поверхности альвеол для нормального протекания газообмена, но и предотвращает образование в устьях ацинусов “пробок” из нагруженных пылью фагоцитов — конифагов. Тем самым не нарушается аэродинамика воздушных потоков в альвеолярной области и снижается опасность развития “болезней малых дыхательных путей” — бронхиолитов и др. [7].

Пристального внимания заслуживает фагоцитарный механизм бактерицидной защиты. Фагоцитоз, открытый И.И.Мечниковым в 1883 году, представляет собой одно из важнейших звеньев невосприимчивости к инфекционным болезням. Молекулярные основы бактерицидности фагоцитоза уточняются вплоть до наших дней. Важнейшую роль в этом процессе играет кислородзависимая бактерицидная система фагоцитов, генерирующая свободные радикалы кислорода.

* Актовая лекция, прочитанная на 9-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 3 октября 1999 г.

При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода клеткой, что это явление получило название "дыхательного взрыва". Например, при активации макрофагов пылевыми частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами диоксида титана — в 1,5 раза. Еще больше возрастает потребление кислорода при активации макрофагов иммунными комплексами. И практически весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические потребности клетки. Особая ферментная система фагоцитов, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, NADPH-оксидаза изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки — кислородные радикалы.

Таким образом, первичный ответ организма на действие как микробного, так и пылевого аэрозоля стереотипен и заключается в мобилизации кислород-зависимой бактерицидной системы фагоцитов.

На поглощенный корпускулярный объект в фаголизосомах воздействуют высоко химически активные радикалы кислорода и молекулы других бактерицидных соединений. Затем нежизнеспособный микроорганизм "переваривается" концентрированной смесью лизосомальных ферментов и осуществляется представление (процессинг) выделенного антигена на наружную поверхность мембраны макрофага.

Однако если поглощенный объект — пылевая частица или микроорганизм — к этим влияниям нечувствителен, то длительно и в избыточном количестве образующиеся в процессе фагоцитоза активные формы кислорода могут явиться причиной развития ряда патологических изменений. Так, при взаимодействии с белками радикальные продукты вызывают окислительную модификацию их антигенных свойств. Этот механизм возникновения аутоантигенов отличается от хорошо известного способа образования путем присоединения гаптена. Но он также приводит к развитию аутоиммунного процесса. Последний в своей основе является иммунофизиологическим механизмом и лишь при высокой интенсивности и продолжительности появления аутоантигенов либо наследственной предрасположенности организма становится причиной развития аутоиммунных патологических изменений.

При контакте с ДНК радикальные продукты нарушают ее структуру и становятся виновниками появления мутагенных эффектов и развития злокачественных новообразований.

Кроме того, кислородные радикалы, частично инактивируя и изменяя соотношение протеаз и ингибиторов протеаз в легочной ткани, создают относительную недостаточность альфа-1-антитрипсина, чреватую опасностью развития эмфиземы и обструктивного синдрома.

Но прежде всего избыточное присутствие радикальных продуктов может стать причиной развития асептического воспаления в органах дыхания.

Обсудив влияние корпускулярных агентов (пылевые частицы, пыльца, микроорганизмы), обратимся теперь к рассмотрению механизма обезвреживания в органах дыхания чужеродных веществ, проникающих в клетки не с помощью фагоцитоза, а путем диффузии и пиноцитоза. Это жидкие токсические вещества, а также растворимые пары и газы.

Обезвреживание чужеродных химических веществ в органах дыхания осуществляется на обонятельном, бронхиальном и альвеолярном уровнях. Высокой ферментативной активностью в процессах обезвреживания обладает апикальная часть обонятельного эпителия и клетки узелков Боумана. В респираторном тракте биотрансформация осуществляется эпителиальными клетками Кларка, количество которых возрастает в терминальных бронхиолах. В альвеолах в процессах обезвреживания задействованы альвеолярные макрофаги, лейкоциты и пневмоциты второго типа.

В самом общем виде систему обезвреживания химических веществ в организме можно представить как состоящую условно из трех звеньев: биотрансформации, конъюгации и антиоксидантной защиты.

Задача первой фазы обезвреживания — биотрансформации — заключается в повышении растворимости поглощенных молекул, что облегчает их выведение из организма. Главная роль в реакциях первой фазы принадлежит ферментам монооксигеназам, основным компонентом которых является цитохром Р-450. При этом происходит образование не только нетоксичных, но и токсичных метаболитов, в том числе радикальных продуктов кислорода.

Во второй фазе детоксикации как нетоксичные, так и токсичные метаболиты в результате ферментативной реакции конъюгации присоединяют глюкуроновую кислоту или другие акцепторы. Образующиеся растворимые соединения выводятся из организма. Однако токсичные метаболиты успевают частично взаимодействовать и с другими эндогенными макромолекулами — с ДНК, оказывая на них канцерогенное влияние, с белками, выступая в роли гаптенных и придавая им свойства химических аллергенов техногенной природы.

Третье звено системы обезвреживания ксенобиотиков включает в себя ферментативные и неферментативные средства защиты от токсического действия радикалов кислорода, возникающих как на первых этапах обезвреживания, так и образующихся под влиянием веществ, обладающих прооксидантными свойствами — озона, оксидов азота и других. Как указывал академик РАМН Л.А.Тиунов [6], выход высокотоксичных радикалов кислорода при этом может быть столь значительным, что именно ими определяются пагубные последствия и клинические проявления воздействия исходного ксенобиотика.

И механизмы самоочищения легких от пылевых частиц, и механизмы бактерицидной защиты, и меха-

низмы обезвреживания химических соединений отличаются высокой "производительностью" и имеют огромное значение для сохранения здоровья индивида. Вместе с тем в связи с глубокими изменениями среды жизнедеятельности человека в наши дни в ряде случаев они не в состоянии обеспечить надежный заслон от негативных влияний.

Генеральная задача экологической пульмонологии заключается в изыскании средств, способствующих преодолению неблагоприятных воздействий химических и физических факторов природного, техногенного и бытового происхождения.

При любом способе проникновения чужеродных веществ в клетки, путем ли фагоцитоза или пиноцитоза и диффузии, одним из наиболее биологически значимых продуктов их метаболизма являются свободные радикалы. Поэтому рассмотрим их более подробно.

Свободные радикалы в физиологии и патологии легких

В представлениях о природе свободнорадикальных процессов при легочной патологии пока существуют немалые разночтения. Возьмите программу нашего конгресса. Какие только параметры не используются для характеристики свободнорадикального окисления при легочных заболеваниях. Создается впечатление, что, по мнению авторов, все свободнорадикальные процессы составляют один неразрывный цикл и безразлично, какие показатели использовать для оценки свободнорадикального статуса больного. Это отнюдь не так. Поэтому следует хотя бы кратко рассмотреть роль свободных радикалов в физиологии и патологии легких (рис.1).

Свободными радикалами называются молекулы или их части, имеющие на внешней орбитали неспа-

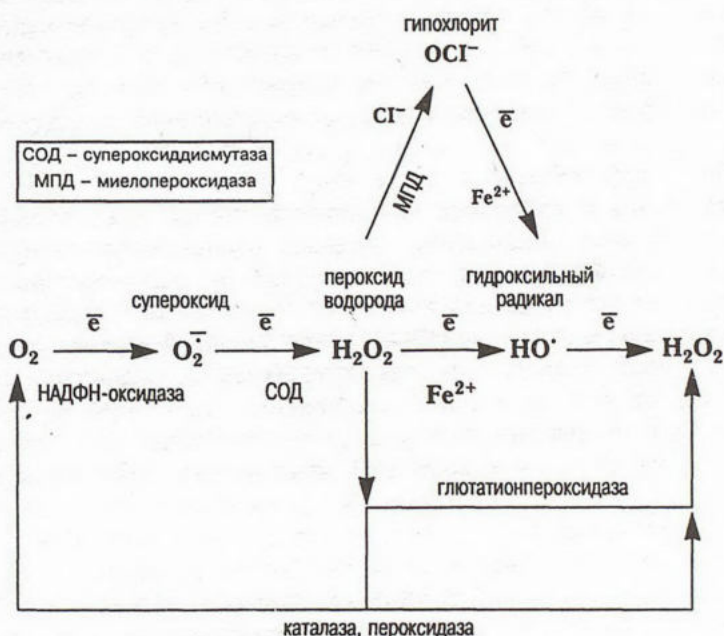


Рис.1. Одноэлектронный путь восстановления кислорода

ренный электрон. Присоединение одного электрона к молекуле кислорода с помощью фермента НАДФН-оксидазы приводит к образованию супероксидного анион-радикала — O_2^- . Радикал обладает амфотерными окислительно-восстановительными свойствами и участвует во многих биохимических реакциях в клетке. Роль его в значительной мере регуляторная.

Присоединение второго электрона к молекуле кислорода ведет к образованию пероксида водорода — H_2O_2 . Синтез пероксида осуществляется главным образом ферментом супероксиддисмутазой (СОД). Пероксид водорода не является радикалом. Это соединение достаточно стабильно, не имеет заряда и может путем диффузии мигрировать в клетки и ткани. Поэтому пероксид водорода осуществляет роль "дальнобойного оружия", вызывающего окислительную модификацию отдаленно расположенных ферментов и макромолекул.

В нейтрофилах под влиянием фермента миелопероксидазы пероксид водорода присоединяет ион хлора и превращается в гипохлорит — ^-OCl , который является сильным окислителем, выполняющим активную бактерицидную функцию. В связи с высоким окислительным потенциалом гипохлорит накапливается в нейтрофилах в специальных гранулах, мембрана которых предохраняет цитоплазму клетки от повреждения. Пероксид водорода образуется не только ферментом СОД, но и некоторыми другими ферментами. Таким свойством обладает, например, фермент циклоксигеназа, который избытком образующегося пероксида водорода вызывает собственную деструкцию, "выключая" тем самым синтез простагландинов, когда влияние этих физиологически активных соединений организму больше не требуется. Таким образом, инактивация ряда ферментов пероксидом водорода представляет собой физиологический механизм регуляции их активности. В органах дыхания под влиянием факторов окружающей среды образование H_2O_2 может оказаться чрезмерным. В таком случае инактивация фермента и/или его ингибитора становится звеном патогенеза того или другого хронического неспецифического заболевания легких.

Продукт третьей стадии восстановления молекулы кислорода представляет собой гидроксильный радикал — $HO\cdot$. Он отличается наиболее высоким окислительным потенциалом и вступает в химические реакции с биосубстратом практически на месте и в момент своего образования. Чрезвычайная химическая активность гидроксильного радикала делает невозможной ферментативную регуляцию его образования. В связи с этим предотвращение его "несанкционированного" возникновения осуществляется на предыдущем этапе. В организме сразу три фермента — каталаза, пероксидаза и глутатионпероксидаза — восстанавливают пероксид водорода до воды и молекулярного кислорода без образования свободных радикалов. Именно с гидроксильным радикалом связана, прежде всего, опасность токсического воздействия кислорода на организм.

Превращение пероксида водорода в гидроксильный радикал происходит под влиянием ионов металлов переменной валентности, чаще всего иона железа Fe^{2+} (реакция Фентона). Гипохлорит под влиянием двухвалентного иона железа также превращается в гидроксильный радикал (реакция А.Н.Осипова). Встреча пероксида водорода или гипохлорита с ионом двухвалентного железа происходит обычно в очаге воспаления. Выход гидроксильных радикалов в расчете на 1 моль Fe^{2+} в реакции А.Н.Осипова в 20 раз выше, чем в реакции Фентона [2].

Именно поэтому роль нейтрофилов и макрофагов в организме различна. Нейтрофил является "камикадзе" острого воспаления. Макрофаг, в котором практически нет фермента миелопероксидазы и гипохлорит не образуется, служит ключевой клеткой хронического воспаления.

В очаге воспаления молекулы гипохлорита могут реагировать с молекулами пероксида водорода с образованием синглетного кислорода — 1O_2 , который также обладает большой химической активностью и бактерицидным действием.

Все продукты, образующиеся в ходе одноэлектронного восстановления кислорода, получили название "активные формы кислорода" (АФК), а состояние длительного избыточного образования АФК — "окислительного, или оксидативного, стресса".

Потенциальная способность фагоцитов генерировать АФК может повышаться после предварительной стимуляции. В эксперименте повышение бактерицидной способности достигается при инкубации клеток с кальциевым ионофором. Такие предварительно стимулированные фагоциты отвечают на стандартный сигнал 2–3-кратным увеличением продукции АФК. Это явление получило название "предстимуляция" (прайминг). Предстимуляцию вызывают некоторые продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменяющие проницаемость клеточных мембран.

Но главным механизмом физиологической предстимуляции лейкоцитов в организме является их прохождение через сосудистое русло легких. Как показал Б.М.Мануилов [5], такая предстимуляция обусловлена нарастанием напряжения кислорода и снижением парциального давления углекислого газа в крови легочных капилляров. Усиленная диффузия кислорода в цитоплазму фагоцитов повышает активность клеточных ферментов НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы и соответственно увеличивает продукцию АФК. Гипервентиляция легких вызывает повышение, а гиповентиляция, напротив, снижение генерации АФК лейкоцитами. При прохождении крови через сосудистое русло других органов — селезенки, почек, печени — в отличие от легких, происходит не повышение, а снижение способности лейкоцитов образовывать АФК. Предстимуляция лейкоцитов в легких не ограничивается только усилением синтеза АФК. Повышается также фагоцитарная активность лейкоцитов, синтез белков и др. Подобное улучшение

функциональной способности клеток обусловлено возросшей "производительностью" митохондрий и увеличением продукции АТФ. Предстимуляция лейкоцитов в легких имеет важное физиологическое значение, повышая их бактерицидную защиту в условиях постоянного контакта с внешней средой.

Одним из первых, если не самым первым, значение функционального состояния фагоцитов при заболеваниях легких понял председатель нашего конгресса академик РАМН А.Г.Чучалин. Им был проведен цикл исследований по активации макрофагов у больных с легочной патологией. В тот период научная база этих исследований была еще минимальной. Теперь можно вернуться к этой идее, опираясь на современные представления о предстимуляции лейкоцитов.

В бактерицидной защите органов дыхания, наряду с АФК, принимает участие оксид азота — NO. Роль оксида азота в физиологии и патологии органов дыхания активно изучается в последние годы. Оксид азота — газ, обладающий свойствами свободного радикала, благодаря непарному электрону на внешней орбитали. В организме он синтезируется ферментом NO-синтазой, локализованной главным образом в эндотелии сосудов и нервных окончаниях, а также в клетках соединительной ткани — макрофагах, нейтрофилах и фибробластах. В эндотелии сосудов фермент активируется нервным импульсом, очень быстро синтезирует микомоли оксида азота, вызывающего расслабление миоцитов сосудистой стенки. Таким образом, оксид азота участвует в передаче нервного сигнала и регуляции тонуса сосуда. В полости носа и респираторном тракте оксид азота обуславливает рефлекторное расширение сосудов слизистой при вдыхании холодного воздуха с целью его обогрева и увлажнения.

Оксид азота, возникающий при активации фагоцитов, также изменяет тонус сосудов, расширяя их в очаге воспаления. Но еще важнее, что при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом он образует пероксинитрит — $ONOO^-$, обладающий бактерицидным действием. В свою очередь, пероксинитрит под влиянием двухвалентного иона железа окисляется с образованием гидроксильного радикала и диоксида азота (рис.2). При этом оксид азота реагирует с супероксидным анион-радикалом в три раза быстрее, чем фермент СОД. Это позволяет ему успешно конкурировать за образование бактерицидных продуктов. По-видимому, пероксинитрит, как и пероксид водорода,

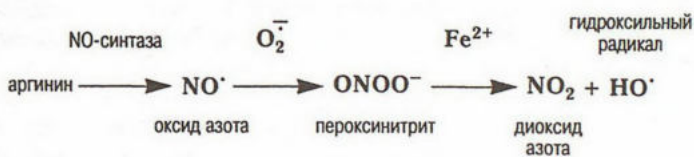


Рис.2. Синтез и окислительные превращения оксида азота

участвует в образовании гидроксильного радикала и может в конечном итоге изменять структуру ДНК, вызывая мутагенные эффекты и развитие новообразований. На это указывают следующие данные. Исследования, проведенные В.А.Комлевой [4] в ГНЦ — Институте биофизики МЗ РФ, показали, что канцерогенной активностью обладает летучая зола ТЭЦ. Нашей лабораторией были проведены исследования способности летучей золы вызывать образование АФК и оксида азота в суспензии лейкоцитов. Оказалось, что в такой модельной системе происходит усиленное накопление пероксинитрита. За многолетний период изучения производственных аэрозолей подобный результат получен впервые. Нельзя исключить, что выявленная канцерогенная активность летучей золы связана именно с генерацией пероксинитрита.

Если гидроксильный радикал взаимодействует не с ДНК и белками, а с липидами клеточной мембраны, то запускается цепная реакция ПОЛ. Химическая активность липидных радикалов ниже, чем гидроксильного радикала. Поэтому запуск процесса ПОЛ в определенной мере выступает в роли защитного механизма от воздействия гидроксильного радикала.

В основе ПОЛ лежит саморазвивающаяся цепная реакция, а не ферментативный процесс, как, например, при активации бактерицидной системы фагоцитов. Это различие указывает на то, что генерация АФК необходима организму периодически, при определенных условиях. Процесс ПОЛ, напротив, должен протекать в организме постоянно. Если бы в основе ПОЛ лежала ферментативная реакция, её пришлось бы активировать непрерывно. В ходе эволюции для ПОЛ стал использоваться гораздо более экономный химический процесс — цепная реакция. Как показал академик РАМН Ю.А.Владимиров [2], для коррекции ПОЛ в организме требуется не купирование, а регуляция скорости процесса. Регуляция интенсивности ПОЛ осуществляется не только, возможно, даже не столько с помощью антиоксидантов, сколько путем изменения состава жирных кислот, входящих в липидный бислой клеточных мембран. Это происходит потому, что под влиянием АФК стимулируется как ПОЛ, так и фосфолиплиз. Например, при развитии силикотического фиброза в составе фосфолипидов легочной ткани резко уменьшается содержание наиболее метаболически активной фракции — фосфатидилсерина и постепенно снижаются доли фосфотидилхолина и фосфотидилэтаноламина. Одновременно нарастает содержание метаболически инертного сфингомиелина. Указанные изменения повышают устойчивость легочной ткани в условиях профессиональной пылевой патологии. Избыточная жировая нагрузка в виде умеренного количества подсолнечного масла, содержащего, как известно, метаболически активные ненасыщенные жирные кислоты, ускоряет гибель кониофагов и развитие фиброза легочной ткани. Сливочное масло подобным негативным действием не обладает. Данный пример указывает на то, что пред-

ставление о безоговорочной полезности растительных жиров в пищевом рационе нуждается в пересмотре.

Сказанное вовсе не означает, что нарушение процессов ПОЛ не грозит возникновением патологических изменений в организме. Несомненна роль ПОЛ в развитии атеросклероза и поражении центральной нервной системы. По-видимому, продукты ПОЛ являются мутагенами. Но вместе с тем в патологии органов дыхания процессы ПОЛ имеют меньшее значение, чем генерация АФК. К тому же изменения ПОЛ наступают всегда позднее и обычно представляют собой итоговую фазу, результирующую влияние многих факторов. В связи с этим указанный параметр в определенной мере подобен СОЭ. Как и СОЭ, определять уровень ПОЛ у легочных больных следует. Но в пульмонологической клинике нельзя опираться на него как на единственный или первостепенный показатель.

В заключение этого раздела доклада рассмотрим биохимические механизмы антиоксидантной защиты. Они представляют собой сложную систему, в которой могут быть выделены четыре главных звена:

- антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза и др.);
- низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, мочевиная кислота, аминокислоты, содержащие сульфидрильную группу — цистеин и цистин и др. Особого упоминания заслуживают низкомолекулярные белки — металлотионеины, содержащие до 30% цистеина, который в составе этих белков в 770 раз более эффективен в инаktivации свободных радикалов, чем цистеин глутатиона);
- естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей (аскорбиновая кислота — витамин С, альфа-токоферол — витамин Е, рутин — витамин Р, и другие флавоноиды, бета-каротин и другие каротиноиды, предшественники группы витаминов А. Кроме витаминов и их предшественников, в эту же группу веществ могут быть отнесены химические элементы, входящие в состав активных центров антиоксидантных ферментов — селен, четыре атома которого входят в состав глутатионпероксидазы, цинк, входящий в состав СОД, и др.);
- специфические белки и пептиды, связывающие ионы переходных металлов, катализирующие реакции свободнорадикального окисления (ферритин — в клетках, трансферин — в плазме, церулоплазмин — в плазме, карнозин — в мышцах и др.).

Существующая в организме система антиоксидантной защиты поддерживает концентрацию АФК оксида азота, а также продуктов ПОЛ в легких на стационарном, безопасном уровне. Это и делает возможным существование здорового человека в течение определенного времени в условиях значительно более высокой их продукции: при вдыхании запыленного воздуха, курении, работе в кессоне, гипербарической оксигенации, гипоксической гипоксии, воспалении и др.

Роль факторов окружающей среды в развитии хронического обструктивного бронхита

Хронический бронхит представляет собой уникальную нозологическую форму, научное определение которой само по себе препятствует ранней диагностике и своевременной терапии заболевания. Не буду напоминать вам известное определение экспертов ВОЗ. Но и принятое сейчас понятие "хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)", хотя и вносит много ценного в вопросы эпидемиологии и лечения, еще в большей мере отдаляет больного от ранней постановки диагноза.

Этиологическими факторами ХОБ обычно признается курение, а также воздействие токсических газов, загрязняющих атмосферный воздух, прежде всего сернистого газа. Влиянию пыли уделяется меньшее внимание. Поскольку молекулярные и клеточные механизмы воздействия фиброгенной пыли до недавнего времени не были известны, пылевые частицы рассматривались обычно как сорбенты, усугубляющие действие диоксида серы и других токсических газов. Теперь мы можем оценить значение пылевого фактора более адекватно.

Прежде всего следует уточнить, какая пыль чаще всего вызывает развитие ХОБ? Воспаление респираторного тракта имеет место при любом пневмокониозе. Однако обструктивный синдром при пневмокониозах обычно отсутствует или слабо выражен. Такое положение обусловлено тем, что интерстициальный фиброз в определенной мере предохраняет строму легких от разрушения. Поэтому наибольшую опасность для развития обструктивного бронхита представляет пыль, не отличающаяся высокой цитотоксичностью и фиброгенностью. К числу подобных аэрозолей относится прежде всего пыль ископаемых углей. Иными словами, развитие ХОБ обуславливают этиологические факторы малой интенсивности. Отметим это важное обстоятельство. Оно поможет нам лучше понять дальнейший ход событий.

Механизм генерации АФК и гибели кониофагов под влиянием угольной пыли иной, чем при воздействии таких агрессивных видов пыли как кварц или асбест. При активации фагоцитов высокоцитотоксичной пылью основная часть поглощенного кислорода и энергетических ресурсов клетки расходуется на два параллельно идущих процесса: генерацию бактерицидных радикалов и работу ионных насосов, восстанавливающих ионное и осмотическое равновесие. По указанной причине происходит значительное и быстрое снижение уровня энергетической "валюты" клетки — аденозин-5-трифосфата (АТФ). В клетке развивается энергодефицитное состояние, нарушающее работу митохондрий и ведущее к быстрой гибели кониофага (рис.3). Реакция макрофагов на действие низкоцитотоксических видов пыли — каменного угля и оксида титана — другая, на первый взгляд, парадоксальная. Клетки, поглотившие большое количество

такого рода частиц, не только длительное время остаются жизнеспособными и подвижными. Они увеличиваются в объеме, в них возрастает число и размеры митохондрий. Отсюда и отмеченное повышение количества синтезируемой АТФ. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Гипертрофированные кониофаги, естественно, нуждаются в потреблении повышенного количества кислорода. Однако с увеличением размеров клетки отношение площади её поверхности к объему прогрессивно снижается, поскольку масса клетки возрастает пропорционально кубу, а поверхность — квадрату линейных размеров. Поэтому хотя общее потребление кислорода гипертрофированной клеткой увеличивается, на единицу массы оно уменьшается. В результате со временем поступление кислорода к митохондриям становится недостаточным. Внутриклеточная гипоксия нарушает режим их работы. В митохондриях начинается усиленное образование супероксидного анион-радикала. Только после этого наступит гибель гипертрофированного кониофага.

Поскольку фагоциты, поглотившие угольную пыль, длительное время сохраняют свою жизнеспособность, она удаляется из легких преимущественно по мукоци-

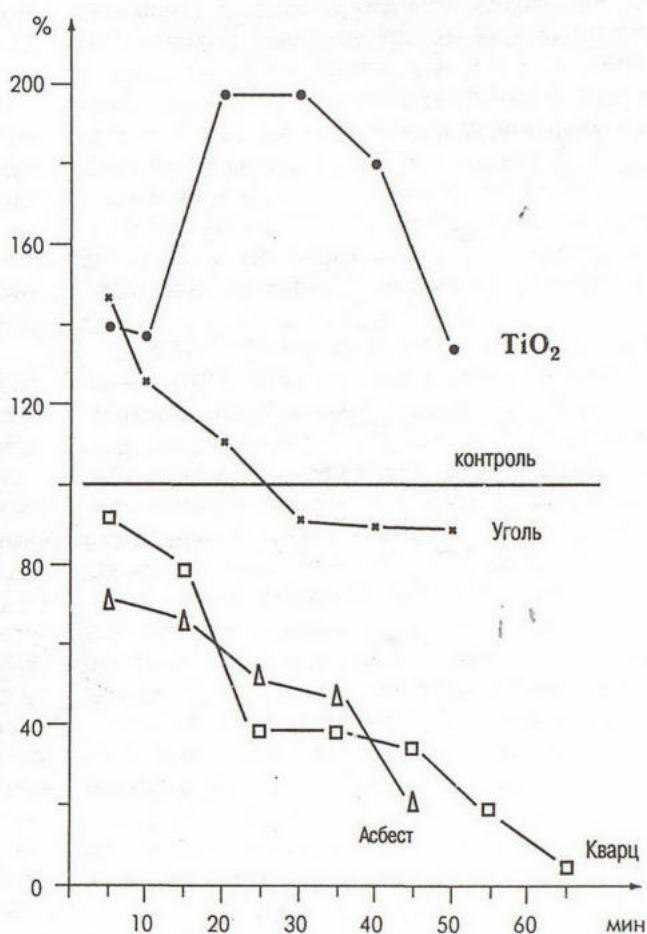


Рис.3. Изменение количества АТФ в суспензии макрофагов при инкубации с различными видами пыли

лиарному эскалатору респираторного тракта внутри кониофагов, а не по лимфатическим путям внеклеточно, как кварцевая пыль. Такой путь эвакуации пылевых частиц длительное время предохраняет легочную ткань от патологических изменений. Но в конце концов он приводит к развитию хронического пылевого бронхита — бронхита выведения. Движущей силой возникновения патологического процесса в бронхах являются чрезмерно гипертрофированные кониофаги, продуцирующие АФК. Они обуславливают развитие в бронхах асептического воспаления. Им же принадлежит ключевая роль и в появлении обструктивного синдрома, а также эмфиземы легких. По нашему мнению, в основе возникновения гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме лежит такой же механизм инактивации фермента АФК, что и при развитии обструктивного синдрома. Не случайно у больных бронхиальной астмой в выдыхаемом воздухе повышено содержание пероксида водорода и оксида азота. Избыток их в легких способен частично инактивировать ферменты, оказывающие влияние на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Весь вопрос в том, что это за фермент? Наиболее подходящим на подобную роль представляется Na,K-АТФаза гладкомышечных клеток бронхов. Частичная инактивация данного фермента приведет к повышению содержания ионов натрия в цитозоле миоцитов и появлению обусловленной этой причиной гиперчувствительности к констрикторным и, напротив, резистентности к дилаторным влияниям. Это именно те механизмы бронхоконстрикции, которым академик РАМН А.Г.Чучалин [7] придает в последнее время особое значение. Наличие подобного механизма одновременно объясняет, почему в Москве заболеваемость бронхиальной астмой возрастает пропорционально количеству автомашин и, следовательно, концентрации выхлопных газов, поступающих в воздушную среду города.

Необходимо подчеркнуть принципиальное сходство патогенеза хронического обструктивного бронхита при вдыхании пылевых частиц и курении табака. Известно, что табакокурение является значимым фактором риска развития хронического обструктивного бронхита. После присуждения в 1956 году академику Н.Н.Семенову Нобелевской премии за разработку теории цепных реакций горения и взрыва за рубежом были выполнены многочисленные исследования свободнорадикальных продуктов, содержащихся в табачном дыме. Было показано, что при горении табака, как и любого другого материала, имеет место цепная химическая реакция с участием АФК. Указанным экзогенным (табачным) радикалам и отводится в настоящее время главная роль в развитии бронхита курильщика [7–12]. Но при этом недооценивается значение эндогенных (клеточных) АФК, образующихся при контакте субмикроскопических взвешенных частиц сажи и других твердых продуктов табачного дыма (никотина, бензпирена) с клеточной мембраной альвеолярных макрофагов. О том, что фагоцитоз

твердых частиц табачного дыма действительно происходит в легких, свидетельствуют характерные морфологические изменения альвеолярных макрофагов курильщиков — песочная окраска цитоплазмы с интенсивно желтыми включениями. По этой причине подобные макрофаги можно рассматривать как биологические маркеры курильщика. В количественном отношении эндогенных АФК образуется неизмеримо больше, чем их содержится в табачном дыме. Период действия эндогенных АФК более продолжителен, так как не ограничен непосредственно временем курения. К тому же свободнорадикальные продукты табачного дыма наиболее активно влияют на верхние отделы респираторного тракта, вызывая воспаление и атрофию слизистой задней стенки глотки и трахеи, в то время как эндогенные АФК оказывают свое пагубное воздействие главным образом в альвеолярной области легких.

На основании анализа молекулярных и клеточных изменений в органах дыхания больных хроническим обструктивным бронхитом могут быть выделены четыре основные стадии заболевания (табл.1).

Стадия асептического воспаления. Обусловлена избыточной продукцией АФК в легочной ткани. Ее основным клиническим проявлением является продуктивный кашель. О степени выраженности воспаления можно судить по уровню хемилюминесценции лейкоцитов БАЛ и/или крови. Для коррекции воспаления необходим прием растворимых в воде антиоксидантов (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота). Полезны активные метаболиты цикла Кребса — глутаминовая кислота (глутаминат натрия) и яблочная кислота (малат), но не янтарная кислота (сукцинат), для которой клеточная мембрана плохо проницаема. Указанные метаболиты повышают устойчивость фагоцитов к патогенным факторам.

Стадия обструктивных изменений. Ее причина — относительная недостаточность альфа-1-антитрипсина, возникающая в связи с нарушением баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в легочной ткани. Критерием служит степень снижения скорости выдоха. Установлено также повышение содержания пероксида водорода в выдыхаемом воздухе. Базовой терапией хронического обструктивного синдрома являются бронхорасширяющие средства, предпочтительно антихолинергической природы. Подобная терапия уменьшает тяжесть основного клинического симптома заболевания, снижает темпы прогрессирования патологического процесса, существенно улучшает качество жизни больных. Регенерации эластического каркаса легких могут способствовать ингаляции природных ингибиторов протеаз (контрикала, гордокса) или синтетического альфа-1-антитрипсина.

Стадия снижения бактерицидной защиты. Возникает в результате уменьшения предстимуляции лейкоцитов в легких в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью, а также в связи с блока-

Стадии развития хронического обструктивного бронхита

(Б.Т.Величковский, 1995; К.С.Дулин, А.Г.Чучалин, 1998)

Стадия заболевания	Механизм развития	Маркеры	Лечебная тактика
Асептическое воспаление	Избыточная продукция АФК	Хемилюминесценция (ХЛ) лейкоцитов крови, БАЛ	Растворимые антиоксиданты (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота), глутаминат натрия, малат
Обструктивные изменения	Относительная недостаточность α_1 -антитрипсина	Стойкое снижение скорости выдоха, H_2O_2 в выдыхаемом воздухе	Бронхолитики, предпочтительно антихолинергической природы. Ингаляция природных ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс) или синтетического α_1 -антитрипсина
Подавление бактерицидной защиты легких	Отмена предстимуляции лейкоцитов в легких, блокада бактерицидной системы фагоцитов	Методы оценки нуждаются в совершенствовании	Вакцинация. Антибиотикотерапия. Иммуностимуляция (полиоксидоний). Оксигенотерапия?
Дыхательная недостаточность	Уменьшение суммарной дыхательной поверхности альвеол, коллабирование бронхиол на выдохе	Гипоксемия	Длительная оксигенотерапия в клинических и домашних условиях

дой кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и нейтрофилов вследствие развития атрофических изменений слизистой бронхов. Методика оценки степени подавления бактерицидной защиты легких нуждается в совершенствовании. Клиническим признаком указанной стадии служит появление гнойной мокроты. На этой стадии развития заболевания (и только на ней) появляется необходимость терапии антибиотиками, нередко в комбинации с иммуностимуляторами (полиоксидоний). Назначать антибиотики при таком обострении следует немедленно и в дозах, достаточных для подавления гнойного процесса. Оправдано использование специальных вакцин, а также испытание эффективности неинвазивной оксигенотерапии как средства восстановления феномена предстимуляции альвеолярных макрофагов.

Стадия выраженной дыхательной недостаточности. Обусловлена уменьшением суммарной дыхательной поверхности альвеол в связи с эмфиземой и коллабированием бронхиол на выдохе вследствие атрофии эластического каркаса и гладкой мускулатуры их стенок. Ведущий признак — гипоксемия. Характерна также напряженная, но мало эффективная работа внешнего дыхания. На этой стадии бронхолитические средства теряют свое терапевтическое значение. Для снижения дыхательной недостаточности необходима длительная оксигенотерапия как в стационаре, так и в домашних условиях.

Современные представления о ведущих патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования хронического обструктивного бронхита пополняют арсенал лечебных средств и открывают подходы к комплексной патогенетической терапии различных стадий заболевания. Но главное, требуют активного вмешательства на самом раннем этапе развития

патологического процесса — стадии асептического воспаления. Начинать лечение следует, по-видимому, не позднее, чем через две недели постоянного кашля. Несомненно, не всем тем лицам, у кого имеется длительный продуктивный кашель, реально угрожает развитие и прогрессирование необратимых изменений респираторного тракта. Но длительный кашель связан с ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания — асептическим воспалением. Поэтому отношение к нему со стороны как больных, так и медицинских работников следует изменить. Это тот редкий случай, когда оправдано самолечение, особенно учитывая наличие недостаточности витамина С у подавляющего большинства населения. Необходимо также повысить внимание к простуде и острому бронхиту. При остром бронхите при отсутствии признаков затихания патологического процесса лечение антибиотиками должно начинаться уже через неделю от начала заболевания и продолжаться до полного прекращения кашля.

Европейским Респираторным обществом дана классификация и оценка факторов риска развития ХОБЛ (табл.2). На наш взгляд, она нуждается в уточнении и пополнении. Рассмотрим вначале графу "внешние факторы" и в ней категорию "установленных причин", где наряду с "курением", значатся "профессиональные вредности — кадмий и кремний". Приведенные здесь химические элементы при хроническом воздействии вызывают интерстициальные изменения легких и нарушение функции внешнего дыхания главным образом по рестриктивному, а не обструктивному типу. Вместо них в качестве профессионального фактора риска развития ХОБЛ следует указать "пыль ископаемых углей". Установленным фактом является то, что воздействие угольной пыли на горнорабочих подземных выработок в настоящее

Факторы риска при ХОБЛ

Вероятность значения факторов	Внутренние факторы	Внешние факторы
Установленная	Дефицит α_1 -антитрипсина	Курение. Профессиональные вредности – кадмий, кремний
Высокая вероятность	Недоношенность. Высокий IgE. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания Респираторные инфекции в детстве	Загрязнение воздуха, особенно SO ₂ . Бедность, низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте. Другие профессиональные вредности. Алкоголизм
Возможная вероятность	Генетическая предрасположенность (группа крови A, отсутствие IgA)	Аденовирусная инфекция Дефицит витамина C

время служит самой частой причиной развития профессионального хронического бронхита с обструктивным синдромом. В ряде стран профессиональный пылевой бронхит не признается самостоятельной нозологической единицей. Однако это обстоятельство не может служить препятствием для внесения в указанную графу “пыли ископаемых углей”, как не послужило препятствием для внесения в нее кремния и кадмия. В этой же графе внешних факторов риска, но характеризующихся “высокой вероятностью”, вместо слов: “загрязнение воздуха, особенно SO₂” необходимо указать “комбинированное воздействие газовых выбросов (особенно диоксида серы) и пылевых частиц (особенно летучей золы ТЭЦ)”. В графу внешних факторов риска, характеризующихся “возможной вероятностью”, могут быть добавлены “субмикроскопические пылевые частицы графита”. Основанием для этого служат результаты исследований Московского института пульмонологии, выявившие у 30% сталеваров автомобильного завода (ЗИЛа) обструктивные изменения функции внешнего дыхания. Возраст мужчин не превышал 45 лет. Практически никто из них не предъявлял жалобы со стороны легких, что типично для начальной стадии обструктивного бронхита и эмфиземы. Этиологическим фактором выявленных изменений, вероятнее всего, являются субмикроскопические пылевые частицы графита, выделяющиеся при наполнении ковшей чугуном и при заливке чугуна в печь. Содержание графитовой пыли в воздухе на отечественных заводах может достигать десятков мг/м³ как в рабочей зоне сталеваров, так и в кабинах мостовых кранов.

Могут быть внесены добавления и в графу “внутренние факторы”. К категории “установленных” факторов риска, на наш взгляд, необходимо добавить “мужской пол”. Повышенная заболеваемость хроническим обструктивным бронхитом у мужчин обусловлена не только большей распространенностью курения табака и большей частотой работы во вредных профессиях, но и относительно более высоким уровнем обмена веществ, в том числе свободнорадикального окисления. У женщин меньшая частота развития

ХОБ, как и большая продолжительность жизни (в среднем на 10 лет) связана с более низкой интенсивностью обмена веществ, более высокой активностью системы антиоксидантной защиты и повышенной устойчивостью к гипоксии как звену долговременной адаптации, реализуемой в период беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология. – 1995. – № 3. – С.6–19.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С.43–51.
3. Дулин К.С., Чучалин А.Г. Комплексная патогенетическая терапия хронического обструктивного бронхита // Человек и лекарство: (V Российский нац. конгр.) – М., 1998. – С.66.
4. Комлева В.А. Канцерогенная опасность загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятий атомной и тепловой энергетики: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
5. Мануйлов Б.М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патологии: Дис. ... д-ра биол. наук – М., 1994.
6. Тиунов Л.А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при действии на организм химических веществ // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, – 1987. – С.366–381.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – СПб.: Невский диалект, 1998.
8. Bluhm A.L., Weinstein J., Sousa J.A. Free radicals in tobacco smoke // Nature. – 1971. – Vol.229. – P.500.
9. Church D.F., Burkey T.J., Pryor W.A. Preparation of human lung tissue from cigarette smokers for analysis by electron-spin resonance spectroscopy // Meth. Enzymol. – 1990. – Vol.168. – P.665–669.
10. Pryor W.A., Prier D.G., Church D.F. Electron-spin resonance study of mainstream cigarette smoke: nature of free radicals in gas-phase smoke and cigarette tar // Environ. Hlth Perspect. – 1983. – Vol.47. – P.345–355.
11. Pryor W.A., Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxides, peroxyhydrate and peroxyhydrate // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1993. – Vol.686. – P.12–28.
12. Zang L.Y., Stone K., Pryor W.A. Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electronspin resonance // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol.19. – P.161–167.

Поступила 15.03.2000

© НЕСТЕРОВ Е.Н., ПАНЕВСКАЯ Г.Н., 2000

УДК [616.233+616.24]-07:[616-24-092:612.014.462.8]-07

Е.Н.Нестеров, Г.Н.Паневская

СУРФАКТАНТНАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ И КОРРЕКЦИЯ ЕЕ НАРУШЕНИЙ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Крымский медицинский университет им. С.И.Георгиевского, г. Симферополь, Украина

LUNG SURFATANT SYSTEM AND CORRECTION OF ITS DAMAGE IN BRONCHIAL AND PULMONARY DISEASES

E.N.Nesterov, G.N.Panevskaya

Summary

Modern data about structure and functions of lung surfactant system (LSS) are discussed in this review. The main chemical components of LSS are phospholipids and surfactant proteins which are specific for lungs; they significantly contribute LSS functioning. Causes and nature of LSS alteration in some acute and chronic diseases are considered. Diffuse acute injuries of LSS are leading mechanism in acute respiratory failure pathogenesis including respiratory distress-syndrome of adults. The most perspective method for correction of surfactant deficient is replasing surfactant therapy with either natural or synthetic surfactant. In some cases it is possible to apply certain non-specific methods and techniques which improve LSS condition.

Резюме

В обзоре обсуждаются современные данные о структуре и функциях сурфактантной системы легких (ССЛ). Основными химическими компонентами ССЛ являются фосфолипиды и специфические сурфактантные протеины, причем последние играют важную роль в эффективном функционировании ССЛ. Рассматриваются причины и характер альтерации ССЛ при некоторых острых и хронических заболеваниях легких. Диффузные острые повреждения ССЛ – ведущее звено в патогенезе острой дыхательной недостаточности разного генеза, в частности, респираторного дистресс-синдрома взрослых. Наиболее перспективным способом коррекции дефицита сурфактанта является заместительная терапия препаратами естественных и синтетических сурфактантов, особенно при условии их раннего применения. В ряде случаев возможно использование некоторых неспецифических средств и методов, улучшающих состояние ССЛ.

Активное изучение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) легких началось около 40 лет назад. К настоящему времени сложилась в главных чертах концепция сурфактантной системы легких (ССЛ) [1,3,19,48,51,53,58]. К ССЛ относятся альвеолоциты 2-го типа (АЛ-2) как единственный источник материала сурфактанта и альвеолярный выстилающий слой (АВС). Последний представлен двумя фазами: а) мономолекулярной пленкой структурированных фосфолипидов (ФЛ) и протеинов, адсорбированных на межфазной границе "жидкость-воздух" и б) гипofазой — слоем жидкости неравномерной толщины, находящейся непосредственно на альвеолярном эпителии. Ряд авторов относят к ССЛ также альвеолярные макрофаги (АМ), участвующие в процессах катаболизма ССЛ [19]. Под сурфактантом легких (СЛ) следует понимать, во-первых, материал поверхностной пленки

АВС, т.е. гетерогенный комплекс ФЛ и белков, а, во-вторых, поверхностно-активную бесклеточную фракцию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) или экстракта легочной ткани, содержащих указанные компоненты. Определение поверхностной активности (ПА) ЖБАЛ, а также качественное и количественное изучение липидного и белкового компонентов, в сопоставлении с результатами цитологического исследования клеточного осадка ЖБАЛ, позволяют всесторонне оценить состояние ССЛ.

Главной функцией ССЛ является понижение поверхностного натяжения (ПН) в альвеолах при уменьшении транспульмонального давления на выдохе. В отсутствие СЛ альвеолы коллабируют. Вопрос о наличии СЛ в бронхолах остается дискуссионным, хотя результаты ряда исследований [25] позволяют ответить на него утвердительно. Не исключено, что

бронхиолярный сурфактант предотвращает коллапс бронхиол.

Фосфолипиды СЛ на 90% состоят из дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ), обладающего наиболее высокой ПА. Среди других поверхностно-активных ФЛ следует упомянуть фосфатидилглицерол (ФГ), который присутствует в минорных количествах только в СЛ, как и некоторые специфические апопротеины (см. ниже).

Фосфолипиды СЛ синтезируются в цистернах эндоплазматической сети в АЛ-2 легкого крысы из экзогенного пальмитата, холина и глицерола со средней скоростью 93 мкг/час [10]. Депонирование ФЛ происходит в осmioфильных пластинчатых тельцах (ОПТ) — секреторных органеллах, являющихся характерной цитологической особенностью АЛ-2. Содержимое ОПТ секретируется на апикальной поверхности АЛ-2 по мерокриновому или по голокриновому (в условиях патологии) типу. В гипофазе на границе раздела "жидкость-воздух" формируются из ФЛ и протеинов упорядоченные мембранные структуры тубулярного миеллина (ТМ) и продукты его конверсии (уни- и мультивезикулярные тельца), которые рассматриваются как морфологический аналог СЛ [19].

Процесс секреции с апикальной поверхности АЛ-2 регулируется системой микротрубочек. Существует также базальный, нерегулируемый экзоцитоз СЛ, который наблюдали в экспериментах у крыс после инактивации микротрубочек колхицином, а также под влиянием некоторых экстремальных воздействий [18]. Полагают, что при данном типе секреции возможно проникновение ФЛ в интерстиций, что может вызвать при некоторых условиях фиброз легкого.

Несмотря на ограниченные резервы, ССЛ весьма динамична и быстро обновляется за счет реутилизации в АЛ-2 от 23 до 85% секретированных ФЛ, что соответствует обновлению за 1 час приблизительно 10% интраальвеолярного пула [29,58]. По крайней мере 50% тотального альвеолярного клиренса "отработанного" СЛ обеспечивается альвеолярными макрофагами. Главную роль в ферментативной деградации ДПФХ играет лизосомальная фосфолипаза А2 [58], причем этот процесс прямо связан с ресинтезом ДПФХ путем деацилирования/реацилирования [29]. Взаимодействие между АЛ-2 и АМ в процессах синтеза и деградации СЛ опосредовано гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; генетический дефицит последнего приводит к нарушению метаболизма СЛ и развитию альвеолярного протеиноза [57].

Другие пути клиренса до конца не ясны. По данным изотопного исследования, через дыхательные пути выделяется не более 7% от введенной интра-трахеально (и/т) дозы ДПФХ. Допускается, что определенная часть малоактивных ФЛ может попадать из просвета альвеол в интерстиций легкого и далее в лимфу [35].

Наряду с ФЛ, большое внимание уделяется в последнее время изучению апопротеинов СЛ. Хотя по-

следние составляют не более 1–10% в липидных экстрактах СЛ, сурфактантные протеины (СП) играют чрезвычайно важную роль в функционировании и структурном оформлении ССЛ.

Функционально все СП разделены на 2 группы: гидрофильные (СП-А и СП-Д), которые поддерживают гомеостаз ФЛ и участвуют в механизмах неспецифической защиты, и гидрофобные (СП-В и СП-С), имеющие отношение к поверхностно-активным свойствам СЛ. Гидрофильные СП-А и СП-Д (мол. масса 28–36 кДа) относятся к коллагеноподобным белкам-коллектинам или Ca^{2+} -зависимым лектинам млекопитающих и имеют в составе молекулы полипептидные цепи, формирующие спиральные триплеты и альфа-спиральные пучки [49]. Поглощение СП-А альвеооцитами опосредовано специфическим мембранным рецептором wr-55 и происходит независимо от усвоения ФЛ по типу рецепторного эндоцитоза [54]. В опытах на крысах показано зависимое от времени включение и/т введенных ФЛ и СП-А в фракции ОПТ и микросом. Так как СП-А синтезируется исключительно в АЛ-2, его определение в ЖБАЛ дает представление об уровне секреции материала СЛ. Так, если у здоровых волонтеров содержание СП-А составляет $4,0 \pm 0,3$ мкг/мл, то в легочном трансплантате через 272 дня после операции — только $0,87 \pm 0,14$ мкг/мл [36].

Первичная структура гидрофобных СП-В и СП-С (мол. масса 5–18 и 3–6 кДа, соответственно) представлена двумя полипептидными цепями, связанными ковалентно дисульфидными "мостиками". Особенностью молекулы СП-С — чрезвычайно гидрофобного полипептида — является наличие в ее составе двух пальмитиновых групп, соединенных тиоэфирными связями, и альфа-спиралей, как у СП-А [39].

Многие стороны метаболизма ССЛ регулируются с участием СП. Связывание молекул СП-А с мембраной АЛ-2 тормозит секрецию ФЛ и усиливает их поглощение в клеточной культуре [24]. Наряду с этим СП-А легко взаимодействует с липидами в модельных системах и активирует Ca^{2+} -зависимую агрегацию липосом и образование ТМ и поверхностной пленки СЛ. Как СП-А, так и СП-В и СП-С ускоряют перенос ФЛ к интерфазе "жидкость-воздух" и их "встраивание" в монослой; при этом молекулы СП-А располагаются по сторонам ТМ, ориентируя липидные слои таким образом, что они оказываются точно на границе раздела фаз. В этом процессе СП-В выступает как дестабилизатор, освобождая в нужный момент ФЛ тубулярного миеллина, которые "расстилаются" по поверхности раздела, формируя монослой [53]. Значение СП-В для функции ССЛ иллюстрируют опыты на трансгенных мышах: элиминация гена СП-В дает у гомозиготов летальный фенотип с нерасправленными легкими и первичным ателектазом. В легких таких животных АЛ-2 не содержат ОПТ, а материал АВС состоит из структурно не оформленных ФЛ, не образующих ТМ. Таким обра-

зом, наследственный дефицит СП-В ассоциируется с потерей ТМ и ОПТ [57].

Большинство данных о роли СП как факторов неспецифической защиты легких получены в опытах с модельными системами и клеточными культурами. Полагают [33], что СП-А и СП-Д, как и другие лектины, могут связываться с водорастворимыми гликопротеинами различных поллютантов и бактериальными липополисахаридами. Последующее удаление и (или) разрушение связанных потенциальных аллергенов и эндотоксинов осуществляется АМ, имеющими рецепторы к коллектинам. Кроме того, СП-А регулируют некоторые функции АМ, в частности, активируют фагоцитоз, хемотаксис и продукцию активного O_2 и цитокинов. Предполагается, что СП-А и СП-Д в составе сурфактанта играют роль первой линии защиты легких от антигенов, наряду с иммуноглобулинами и мукоцилиарной системой бронхов.

Сурфактантная система и патология легких

Повреждения ССЛ сравнительно редко являются первичными, как, например, это имеет место при синдроме дыхательных расстройств новорожденных, обусловленном структурно-биохимической незрелостью легких и ССЛ. В подавляющем большинстве случаев альтерация ССЛ опосредована различными патологическими процессами в легких: гипоперфузией (шок, тромбоз, эмболия и т.д.), неадекватной вентилацией, а также вызывается действием эндо- и экзотоксинов и метаболитов, лучевой энергии, озона, расстройствами питания и нервной регуляции и др. факторами [3,21,34,37,47]. В результате подавляется внутриклеточный обмен СЛ, т.е. процессы синтеза и (или) секреции, либо происходит инактивация внеклеточного СЛ, либо и то и другое вместе.

Дисфункции ССЛ сами по себе нередко выступают как причина так называемых сурфактантозависимых патологических процессов в легких или "сурфактантопатий" (очаги микроателектаза и вздутия, альвеолярный и интерстициальный отек, геморрагии, формирование гиалиновых мембран, уменьшение растяжимости легких). При этом диффузные островозникающие повреждения ССЛ рассматриваются как важное звено в патогенезе острой дыхательной недостаточности (ОДН), в том числе респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ).

Развитие РДСВ обусловлено острым диффузным поражением альвеолярно-капиллярного барьера и ССЛ и сопровождается формированием диссеминированных мелкоочаговых ателектазов, некардиогенным отеком легких, артериальной гипоксемией и прогрессирующей ОДН.

РДСВ — мультифакторная патология, причем среди наиболее частых ее причин фигурируют: сепсис, сочетанная и черепно-мозговая травмы, массивная кровопотеря, термические ожоги, легочные генерализованные инфекции и др. [45,50]. Альтерация ССЛ

объясняется гипоперфузией легких вследствие сладжа и тромбоза микрососудов, а также деструкцией внеклеточного компонента СЛ лецитиназами бактерий [37], переокислением ФЛ. Большое значение имеет инактивация альвеолярного СЛ плазменными белками отечной жидкости, особенно α -глобулином, фибрином и гемоглобином, концентрация которых многократно возрастает. Роль плазменных белков в подавлении активности альвеолярного СЛ подтверждается результатами шейной и, отчасти, поддиафрагмальной ваготомии (одна из экспериментальных моделей РДСВ): несмотря на увеличение уровня секреции СЛ, происходит снижение ПА и комплайенса легких [12,26]. При этом белковые молекулы замещают молекулы ФЛ в монослой сурфактанта при низком поверхностном давлении [41]. Вследствие этого содержание ФЛ по отношению к белку снижается в 10 раз, в их составе уменьшается доля ДПФХ и ФГ, а содержание фосфатидилинозитола и лизофосфатидилхолина, напротив, возрастает. Кроме того, значительно уменьшается содержание СП-А и СП-В и снижается ПА жидкости БАЛ (ПНмин повышается до 25–35 мН/м) [45].

Изменяется также надмолекулярная организация СЛ: происходит ускорение конверсии крупноагрегатной, поверхностно-активной субфракции СЛ в мелкоагрегатную, поверхностно-неактивную. Величина соотношения между ними коррелирует с тяжестью ОДН [45]. Морфологически наблюдается утрата пластинчатой структуры ОПТ, смещение с поверхности раздела осмиофильного слоя СЛ, который оказывается в отечной жидкости альвеол в виде решетчатых структур [5].

У некоторых больных, умерших при явлениях ОДН в связи с черепно-мозговой травмой, геморрагическим шоком, мозговым инсультом, наблюдалось снижение ПА не только в ЖБАЛ, но и в водно-солевых экстрактах ткани предварительно промытых легких [12]. Эти данные указывают на истощение как вне-, так и внутриклеточных резервов СЛ, по-видимому, вследствие подавления синтеза и секреции или инактивации.

Состояние ССЛ при острых и хронических неспецифических заболеваниях легких является предметом сравнительно немногочисленных исследований. Сообщается о резком снижении ПА, а также содержания ДПФХ и концентрации СП-А (с поправкой на степень разведения жидкости) в трахеальных аспиратах у детей, больных бронхослитом, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей [27]. У детей, умерших от стафилококковой пневмонии, обнаружены патоморфологические изменения легких, характерные для дефицита СЛ, которые авторы связывают с инактивацией альвеолярного сурфактанта [22]. Ранее [10,11], было показано, что при подострой и хронической формах экспериментальной пневмонии, а также в фрагментах легких, резецированных у больных гнойно-деструктивными неспеци-

фическими заболеваниями, очень низкая ПА экстрактов легких отмечалась в окружности очагов нагноения, в участках карнификации, фиброателектаза, межочного пневмосклероза. Вместе с тем, несмотря на низкую ПА, содержание ФЛ увеличивается главным образом за счет поверхностно-неактивных фракций (в частности, фосфатидилэтаноламина), что, по-видимому, связано с деструкцией клеток и тканей и высвобождением тканевых липидов с более низкой, чем ФЛ сурфактанта, поверхностной активностью.

Роль изменений ССЛ в патогенезе бронхообструктивных заболеваний оценивается противоречиво. При бронхиальной астме и связанном с нею острым вздутии легких отмечается, как правило, накопление избытка ФЛ сурфактанта в альвеолах и повышение активности ССЛ, что может быть обусловлено развитием гипервентиляции у больных астмой [15]. Кроме того, ряд авторов отмечают угнетение системы катаболизма СЛ (так называемая антисурфактантная система). Полагают, что постоянная высокая ПА сурфактанта препятствует спадению альвеол на выдохе и способствует их чрезмерному расширению. По-видимому, указанный механизм имеет место при гипертрофии и остром компенсаторном вздутии легкого, а также при некоторых экспериментальных моделях эмфиземы. Однако, поскольку степень растяжения альвеол лимитируется в основном фиброзно-миоэластическим каркасом альвеол, то дальнейшая трансформация гипертрофии или вздутия легкого в типичную обструктивную эмфизему (особенно в условиях хронического воспаления) связана главным образом с ферментативной деструкцией фибриллярных элементов стенок ацинуса [30]. В участках морфологически верифицированной эмфиземы (с характерной редукцией капиллярного русла и микросклерозом стенок ацинуса) наблюдается, как правило, низкая ПА и уменьшение содержания ФЛ сурфактанта [11].

Избыточное накопление ФЛ сурфактанта в альвеолах далеко не всегда сопровождается повышением ПА. Известны патологические процессы, возникающие на фоне усиления секреции СЛ при одновременном подавлении его эвакуации и модификации надмолекулярной структуры поверхностной пленки ФЛ [19,56]. Описанная ситуация встречается при эндогенной липоидной пневмонии, легочном альвеолярном протеинозе, силикозе легких, экспериментальном блеомициновом пневмофиброзе. Например, при экспериментальном силикозе поток ФЛ из внутриклеточного пула возрастает в 13 раз, а элиминация ФЛ из внеклеточного пула — только в 5 раз [40]. Вследствие этого увеличивается количество "ожиревших" АМ и продуктов их разрушения, содержащих малоактивные подтипы СЛ. При аллергическом пневмоните, идиопатическом легочном фиброзе и саркоидозе в составе ЖБАЛ уменьшено содержание крупноагрегатных субфракций СЛ, а также ДПФХ и ФГ, что вызывает понижение ПА сурфактанта, хотя

количество и состав общих ФЛ и белка СЛ не претерпевают заметных изменений [32].

Вместе с тем у больных идиопатическим пневмофиброзом и интерстициальным пневмонитом отмечается значительное повышение концентрации СП-Д в сыворотке крови, но не в ЖБАЛ, где она остается неизменной [38]. Значение этого феномена еще не получило объяснения.

Коррекция дефицита сурфактанта в эксперименте и клинике

Естественные адаптационные возможности ССЛ (выраженная способность АЛ-2 к регенерации и их сравнительно высокая резистентность к острым повреждениям) могут быть дополнены методами искусственной коррекции, которые стали привлекать в последнее время пристальное внимание патологов и клиницистов.

Наиболее перспективным способом улучшения свойств и функций ССЛ является заместительная терапия препаратами экзогенного сурфактанта (ЭС). В качестве последнего используются нативные или модифицированные сурфактанты, выделяемые из альвеолярного лаважа легких крупного рогатого скота или свиней, а также синтетические липидные композиции, содержащие насыщенные лецитин-ДПФХ. Необходимыми компонентами современных ЭС являются сурфактантные протеины, особенно СП-В и СП-С [39]. Биотехнологические методы позволяют получать рекомбинантные протеины в необходимых количествах и использовать их для составления различных модификаций ЭС [52,55].

Как было показано в ряде экспериментов [2,7], препараты ЭС, введенные в дыхательные пути в виде трахеальных инстилляций или аэрозолей, могут оставаться в легких от 14 до 60–80 часов, в зависимости от темпов клиренса; они быстро включаются в метаболизм, существенно улучшают растяжимость легких и газообмен. Отмечено повышение уровня ПА в легких животных, подвергнутых предварительно воздействию гипоксической гипоксии или ингаляционных анестетиков. Происходило восстановление структуры ОПТ в АЛ-2 и монослоя СЛ на границе "жидкость–воздух", а также появлялись признаки активизации ресинтеза ФЛ в альвеолоцитах за счет липидов, присутствующих на альвеолярной поверхности [2].

В последнее время коммерческие препараты ЭС ("Альвеофакт", "Экзосурф", "Сукрим", "Куросурф" и др.) все чаще применяются в неонатологии для лечения синдрома дыхательной недостаточности новорожденных [6]. Имеются данные об использовании указанных препаратов, а также негативных сурфактантов, получаемых из гомогенатов легочной ткани или из ЖБАЛ бычьих легких, для заместительной терапии экспериментальных моделей РДСВ [17,46,53]. Так, для лечения отека легких, вызванного и/т инстилляцией раствора соляной кислоты, был приме-

нен бронхоальвеолярный лаваж с последующим эндобронхиальным введением суспензии ЭС. Уже через 15–40 минут отмечено существенное повышение PaO_2 , а через сутки происходила полная нормализация клинических и рентгенологических признаков и восстановление показателей газообмена [17,43]. Подчеркивается, что подобная терапия наиболее эффективна, если применяется непосредственно при появлении первых признаков отека легких [31].

Попытки заместительной терапии РДСВ в клинике оказались не столь успешными, как в экспериментах, по-видимому, из-за наличия в легких больных пролиферативно-деструктивных изменений. Рекомендуется возможно более раннее применение достаточных больших доз препаратов ЭС (более 300 мг/кг массы тела). Однако высокая стоимость последних (ок. 70–100 тыс. долл. США) существенно ограничивает их широкое использование в терапии РДСВ [42,44].

В этой связи весьма перспективным является предложенный недавно способ аутосурфактантной терапии ОДН [20]. Аутосурфактант — жидкая бесклеточная поверхностно-активная, обогащенная ФЛ стерильная фракция субсегментарного бронхоальвеолярного смыва, взятого у больного перед или во время любой операции из здорового легкого. Интрабронхиальное введение препарата в послеоперационном периоде предупреждает развитие ОДН и приводит к заметному увеличению дыхательного объема и растяжимости легких.

Кроме заместительной сурфактантной терапии, восполнение дефицита СЛ может быть достигнуто использованием ряда фармакологических препаратов, основу которых составляют естественные регуляторы метаболизма ССЛ, как, например, β -адренергические и холинергические стимуляторы, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и др. [58]. Прямое или опосредованное корригирующее воздействие на ССЛ оказывают антиоксиданты и антигипоксанты, некоторые природные биологически активные вещества, активизирующие метаболизм клеток и их регенераторные потенции.

Среди синтетических стимуляторов продукции СЛ, предложенных сравнительно недавно, следует назвать амброксол (ласольван), под влиянием которого увеличиваются синтез и секреция СЛ. Структурным отражением этих процессов является ускоренное формирование ОПТ в АЛ-2, учащение цитологически выявляемых картин экзоцитоза в последних, а также повышение функциональной активности АМ [4]. Клинические испытания подтвердили хорошие мукорегуляторные свойства амброксола, положительно влияющие на течение хронического бронхита, бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни и послеоперационных бронхолегочных осложнений [16,23,28].

В экспериментах показана возможность влияния на метаболизм липидов СЛ ряда биологически активных веществ растительного происхождения, обладающих поверхностно-активными и антиокислительными свойствами, в частности, экстракта солодки уральской

[12]. Сурфактантоподобным действием в витальных опытах и в экспериментах на животных обладают масло эвкалипта [60] и лаванды (включая нефенольную фракцию последнего — линалилацетат) [14]. Высказывается предположение, что молекулы эфирных масел могут "встраиваться" в мономолекулярный слой СЛ, повышая его поверхностную активность [60].

Свойствами ускорять процессы дифференцировки и стимулировать липидообразующую функцию АЛ-2 обладают препараты глюкокортикоидов [48]. В этой связи заслуживает внимания опыт их применения в комплексном предоперационном лечении больных с сегментарными нагноительными процессами в легких. При этом парентеральное введение глюкокортикоидов сочеталось с одновременной гальванизацией грудной клетки (метод внутриорганного электрофореза) [8]. В резецированных фрагментах легких отмечалась высокая ПА экстрактов легочной ткани, несмотря на сохранение остаточных воспалительно-склеротических изменений [10].

Имеются также данные о корригирующем влиянии на СЛ гальванического тока низкой плотности (0,05 мА/см²), который применяли на область проекции грудной клетки у кроликов с экспериментальной пневмонией [13]. По результатам опытов отмечалось уменьшение воспалительной инфильтрации легочной ткани и повышение ПА экстрактов легких, а также активация биосинтеза СЛ за счет включения неэстерифицированных жирных кислот в метаболизм ССЛ. Данный эффект опосредован, по-видимому, неспецифическим действием гальванизации, которая, как известно, тормозит воспаление и активирует процессы регенерации.

Обобщая данные литературы в отношении перспектив корригирующих воздействий на ССЛ, следует подчеркнуть успехи заместительной сурфактантной терапии в клинической неонатологии. Что касается средств и методов коррекции эндогенного СЛ, то их использование в клинике пока ограничено, поскольку механизм их действия не всегда ясен, а эффективность и показания к применению нуждаются в дополнительном изучении и экспериментальном обосновании.

Тем не менее наши знания о природе и свойствах сурфактанта, открытого более 40 лет назад, быстро увеличиваются и можно надеяться, что в будущем станет возможным выявлять тонкие метаболические функции легких и внедрить методы рационального управления системой легочного сурфактанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В. Сурфактант легких. — Киев: Здоровье, 1981.
2. Горчаков В.Ю., Булат И.А. Коррекция сурфактантной системы легкого введением экзогенных сурфактантов // Сурфактантная и антисурфактантная системы легкого. — Ялта, 1991. — С.20–21.
3. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. — М.: Медицина, 1987.

4. Ерохин В.В., Филиппенко Л.М., Давыдов А.П. Коррекция нарушений сурфактантной системы с помощью амброксола // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й. — Киев, 1990. — № 891.
5. Есипова И.К., Харченко Н.М., Владимирова А.А., Бойкова С.П. К патологической анатомии шокового легкого // Арх. пат.—1982.— Т.44, № 8.— С.43–47.
6. Загоруйко А.К., Биркин А.А., Новиков Н.Ю. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия.— Симферополь: Крым. мед. ин-т, 1995.
7. Загоруйко А.К., Новиков Н.Ю. Протекторные свойства препарата естественного сурфактанта "Сукрим" при ингаляционном наркозе в эксперименте // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.—Новосибирск, 1996.— № 1723.
8. Лаврентьев Ю.А., Паневская Г.Н., Алейников В.Ф. и др. 10-летний опыт применения внутриорганного электрофореза в пульмонологии // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— №1036.
9. Неводник В.Н., Коцарев О.С., Бельский И.В. Антисурфактантная система легких // Пат. физиол.— 1985.— № 4.— С.86–89.
10. Нестеров Е.Н. Состояние сурфактанта и роль его изменений в патогенезе некоторых заболеваний легких // Сурфактантная система легких в норме и патологии.— Киев: Наукова Думка, 1983.— С.91–97.
11. Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н., Кобозев Г.В. и др. // Актуальные вопросы патологической анатомии.— Харьков, 1990.— С.158–160.
12. Палагина М.Б., Хасина М.А., Бездетко Г.Н., Гельцер Б.И. Использование антиоксидантных растительных препаратов при лучевом поражении сурфактанта легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— Новосибирск, 1996.— № 1729.
13. Паневская Г.Н., Ярош А.М., Гуз С.Я. и др. Влияние гальванического тока на состояние легких и состав липидов крови при воспалении легких в эксперименте // Вопр. курортол.— 1986.— № 3.— С.4–6.
14. Паневская Г.Н., Нестеров Е.Н., Еременко А.Е. Действие биологически активных веществ растительного происхождения на сурфактант легких // Эфирные масла и их использование в здравоохранении и народном хозяйстве.— Ялта, 1988.— С.9–10.
15. Паневская Г.Н., Нестеров Е.Н., Быховец Г.Н. и др. Поверхностная активность эндобронхиальных смывов больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // Климатические и преформированные физические факторы в профилактике и реабилитации больных бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.— М., 1989.— С.215–216.
16. Паневская Г.Н., Селиванова К.Ф., Пономаренко Л.П., Нестеров Е.Н. Эффективность применения муколитика ласольвана в терапии больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.—Новосибирск, 1996.— № 1979.
17. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волков В.А. и др. Лечение синдрома дыхательных расстройств у собак различными препаратами сурфактанта из легкого быка // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 1697.
18. Романова Л.К. Особенности секреции альвеолярного сурфактанта в интактном и регенерирующем легком крыс при действии колхицина // Бюл. экспер. биол.— 1980.— Т.89, № 7.— С.21–25.
19. Романова Л.К. Особенности ультраструктурной организации сурфактантной системы легкого в норме и при действии некоторых патогенных факторов // Вестн. АМН СССР.— 1983.— № 11.— С.44–53.
20. Романова Л.К., Лебедева Р.Н., Мустафин А.Х. Аутосурфактантотерапия для лечения острой дыхательной недостаточности // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 1698.
21. Савицкая К.И. Ферменты, продуцируемые условно-патогенными бактериями, и сурфактантная система легких // Там же.— № 1700.
22. Федорова Л.М., Аверьянов П.Ф. Состояние сурфактантной системы легких при острых пневмониях у детей // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— №885.
23. Чучалин А.Г., Солопов В.Н., Колганова Н.А., Плиско Л.Ф. Влияние ласольвана на реологические свойства мокроты // Клин. мед.—1987.— Т.65, № 3.— С.52–54.
24. Benson B. Surfactant proteins // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.1.— P.37–38.
25. Bernhard W. et al. Bronchial surfactant: phospholipids classes and phosphatidylcholine molecular species as indicators of its alveolar origin // Ibid.— Suppl.3.— P.6–7.
26. Berry D., Ikegami M., Jobe A. Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits // J. Appl. Physiol.— 1986.— Vol.61, № 5.— P.1741–1748.
27. Dargaville P.A., McDougall P.N., South M. Surfactant abnormalities in severe viral bronchiolitis // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.20.
28. Ericssen C.H., Inhasz I., Johanson E., Mossberg B. Ambroxol and simple chronic bronchitis // Respiration.— 1987.— Vol.51.— Suppl.1.— P.33–36.
29. Fisher A.B., Dodia C. Roles of phospholipase A2 enzymes in synthesis and degradation of lung dipalmitylphosphatidylcholine // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.29–30.
30. Foster J.A., Curtiss S.W. The regulation of lung elastin synthesis // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol.259.— P.L13–L23.
31. Gadek J.E., Gregory I.M., Hyers I.M. et al. Patterns of important improvement of gas exchange during treatment of patients with the adult respiratory distress with a bovine derived surfactant // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.36–37.
32. Gunter A., Schmidt R., Meier U. et al. Alterations of biochemical and biophysical surfactant properties in interstitial lung diseases // Ibid.— P.46.
33. Haagsma H.P. SP-A and lung defence // Ibid.— P.50–53.
34. Hachida M., Koynagi H. Increasing surfactant and protein contents in alveolar lumen after lung preservation // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.— 1990.—Vol.38, № 9.— P.30–34.
35. Hills B.A., Bulter B.D., Drake R.E. Surfactants identified in lung lymph and their ability to act as adhesives // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol.58, № 2.— P.514–420.
36. Hohlfield J., Tshorn H., Tiryaki E. et al. Surfactant protein A (SP-A) alterations in bronchoalveolar lavage of lung transplant patients // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.59–61.
37. Holm B.A., Keicher L., Liu M. et al. Inhibition of pulmonary surfactant function by phospholipases // J. Appl. Physiol.— 1991.— Vol.71, № 1.— P.317–321.
38. Honda Y., Kuroki Y., Matsuura E. et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and BAL fluids from patients with lung diseases // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.—1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.61.
39. Johansson J., Gustafsson M., Robertson B., Jorntvoll H. Structure and function of SP-B, SP-C and synthetic peptide analogs // Ibid.— P.67.
40. Kawada H., Horiuchi T., Shannon J.M. Alveolar type 2 cells, surfactant protein A and the phospholipid components of surfactant in acute silicosis in the rat // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.460–470.
41. Keogh K.M., Parsons C.S., Phang P.T., Tweeddale C.S. Interactions between plasma proteins and pulmonary surfactant // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 1988.— Vol.66, № 9.— P.1166–1173.
42. Kobayashi T., Tashiro K. et al. Experimental experiences with exogenous surfactant in animals with respiratory distress syndrome // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.71.

43. Kullander J., Eijking E.P., Gonmers D. et al. Bronchoalveolar lavage (BAL) with a diluted surfactant suspension improves gas exchange after HCl aspiration in rats // *Eur. Respir. Rev.*— 1992.— Vol.9.— P.226.
44. Lachmann P., Van Daal C.J. Adult respiratory distress syndrome: Animal models // *Pulmonary Surfactant: from Molecular Biology to Clinical Practice* / Eds. B.Robertson et al.— Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1992.— P.23–31.
45. Lewis J. Diagnosis of surfactant disturbances in ARDS // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.76–78.
46. Longmore W.J., Moxley M.A., Gregory I.J. et al. Characteristics of surfactant from patients before and after surfactant repletion with different etiologies of acute respiratory distress syndrome // *Ibid.*— P.79.
47. Oosting R.S., van Greevenbroek M.M.J., Verhoff J et al. Structural and functional changes of surfactant protein A induced by ozone // *Am. J. Physiol.*—1991.—Vol.261 (Lung Cell. Mol. Physiol.), № 5.— P.L77–L83.
48. Post M., van Golde L.M.G. Metabolic and developmental aspects of the pulmonary surfactant system // *Biochem. Biophys. Acta: Rev. Biomembr.*— 1988.— Vol.947. (MR 17), № 2.— P.249–286.
49. Reid K.B.M., Lauson P., Hoppe H.J. et al. Human and bovine lung surfactant protein D: cloning, expression and functional studies involving the binding to allergens and receptors // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.96–98.
50. Riede U.N., Mittermayer Ch. Pathologic basis of the shock induced respiratory insufficiency (Shock Lung, ARDS) // *Anaest. Reanim.*— 1984.— Bd9, № 3.— P.129–139.
51. Scarpelly E.M. The surfactant system and an exploration of the symbols // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.1.— P.135–139.
52. Schafer K.P. A new recombinant joining surfactant and biotechnology // *Ibid.*— P.141–151.
53. Smith B.T. Surfactant research: conclusions and perspectives for the future // *Ibid.*— P.3–5.
54. Stevens P.A., Wissel H., Loonam A.C. et al. The interaction of SP-A and its type 2 cells surface binding protein BP-55. Its role in surfactant endocytosis and recycling // *Ibid.*— Suppl.3.— P.118–119.
55. Tanaka Y., Takai T., Aida T. et al. Development of synthetic lung surfactant // *J. Lipid. Res.*— 1986.—Vol.27, № 5.— P.475–485.
56. Veldhuisen R., Ito Y., Bartlett A. et al. In vivo and in vitro aggregate conversion of rabbit surfactant obtained from normal and injured lungs // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5.— Suppl.3.— P.125.
57. Whitsett J.A., Korfagen T.R., Glasser S.W. et al. Transgenic models of surfactant homeostasis // *Ibid.*— P.133–134.
58. Wright J.P., Dobbs L.G. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Ann. Rev. Physiol.*— 1991.— Vol.53.— P.395–414.
59. Young S.L., Wright J.R., Clements J.A. Cellular uptake and processing of surfactant lipids and apoprotein SP-A by rat lungs // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.66, № 3.— P.1336–1342.
60. Zanker K.S., Tolle W., Blumel G., Probst J. Evaluation of surfactant-like effects of commonly used remedies for colds // *Respiration.*— 1986.— Vol.39, № 3.— P.150–157.

Поступила 25.05.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-008.4-08:614.84542

В.А.Добрых, Л.Г.Гонохова, В.Ю.Тарасевич, С.В.Пичугина,
А.Ф.Махинова, В.А.Рябкова

ВЛИЯНИЕ ДЫМА ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

AN INFLUENCE OF SMOKE FROM WOOD FIRE ON RESPIRATORY DISEASES COURSE

V.A.Dobrykh, L.G.Gonokhova, V.Yu.Tarasevich, S.V.Pichugina, A.F.Makhinova, V.A.Ryabkova

Summary

In 1998 wood fire in the Far East lasted from July to November and seized the territory of 2.1 million of hectares. More than 1 million of residents have undergone to an influence of smoke from burning wood for long time. Though the mortality and morbidity from respiratory diseases did not increase in 1998, the authors revealed a number of quantitative changes in the course of principal respiratory diseases in the period of the smoke influence.

Hospitalization of patients with pneumonia in Khabarovsk and Komsomolsk hospitals increased by 20–30%. This disease run more severe compared with the same period of 1997. Bilateral lung injury and dry cough were observed more often. A peculiar bronchopneumopathy with breathlessness, dry cough, crackles and wheezing on auscultation, bilateral bronchial wall thickening on chest radiography, absence of fever and intoxication, high efficacy of glucocorticosteroids and bronchodilators was noted in children aged 5–13 years.

In 191 adult patients with lung obstructive disease the effect of traditional complex therapy was reliably worse assessed by the FEV₁ dynamics. The increase of atmospheric CO concentration more than 3 mg/m³ was accom-

panied by an improvement of bronchial passability in asthmatic patients and its worsening in chronic obstructive bronchitis patients ($p < 0.05$). This is thought to involve different obstruction mechanisms in these diseases.

Резюме

Лесные пожары на Дальнем Востоке в 1998 году продолжались с июля по ноябрь и охватили площадь до 2,1 млн га. Более 1 млн жителей региона длительное время подвергались воздействию продуктов горения леса. Несмотря на отсутствие роста заболеваемости и смертности от патологии органов дыхания в 1998 году, авторами выявлен ряд качественных изменений в течении основных заболеваний системы дыхания в период воздействия дыма.

На 20–30% увеличилась госпитализация больных пневмониями в больницы г. Хабаровска и г. Комсомольска-на-Амуре. Заболевание носило более тяжелое течение, чем за тот же период 1997 года. Чаще отмечался двусторонний характер поражения легких и симптомы сухого кашля. У детей в возрасте 5–13 лет в период задымленности отмечено появление своеобразной бронхопневмопатии с симптомами одышки, сухого кашля, крепитацией и хрипами при аускультации, двусторонним усилением легочного рисунка на рентгенограмме, отсутствием лихорадки и интоксикации, высокой эффективностью лечения глюкокортикоидами и бронхолитиками.

У 191 взрослого пациента с обструктивными заболеваниями легких в период задымленности отмечен достоверно более низкий эффект стандартной комплексной терапии по критерию ОФВ₁. Повышение концентрации СО в атмосфере более 3 мг в 1 м³ сопровождалось улучшением бронхиальной проходимости у больных астмой и её снижением у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с различием механизмов обструкции при этих заболеваниях.

Летом и осенью 1998 года на обширных лесных территориях Дальнего Востока было выявлено 1279 пожаров. Площадь некоторых из них превышала 30 тыс. гектаров. Это бедствие привело к тому, что более 1 млн жителей региона в течение нескольких месяцев подвергались воздействию продуктов горения органических веществ (растения, торф). По данным Хабаровской краевой СЭС, уровни угарного газа в городах Комсомольске-на-Амуре и Хабаровске были в 3–13 раз выше предельно допустимых показателей (ПДК), а иногда превышали ПДК в 17–20 раз [2].

Специалистами экспертно-координационной группы ООН по чрезвычайным ситуациям (ЮНДАК) бедствие на территории Дальнего Востока по своим масштабам и последствиям отнесено к категории глобальных экологических катастроф.

Дым лесных пожаров по усредненным данным состоит из сажки (25%), золы (20%), капель смолы, 90% которых имеют диаметр менее 0,1 мкм, газообразных веществ, основу которых составляют оксиды углерода, серы, азота [4].

По имеющимся данным, воздействие древесного дыма на респираторную систему имеет комплексный характер, оно изучено в основном при острых поражениях и определяется во многом неясными механизмами [8,11,15].

При остром повреждении дымом в эксперименте отмечена десквамация эпителия слизистой дыхательных путей, экссудация в их просвет жидкости, богатой белком и лейкоцитами, нарушение функции альвеолярных макрофагов [8,11]. Под влиянием компонентов дыма отмечено также развитие отека слизистой, связанного с изменением бронхиального кровотока и функции блуждающего нерва, нарастание сопротивления дыхательных путей [10,13,14,15].

У пациентов, пострадавших от острой респираторной травмы при пожарах, наряду с появлением клинической симптоматики (кашель, мокротовыделение, одышка), отмечается разная степень снижения скорости клиренса частиц радиоизотопов технеция, что свидетельствует об облигатном повреждении мукоцилиарной системы, характерно также значительное снижение содержания сурфактанта в альвеолах [4,12]. Как признак раннего поражения альвеол при повреждении легких дымом предложен биомаркер — повышение в сыворотке крови белка клеток Клара [6].

Работ, посвященных длительному воздействию на респираторную систему небольших концентраций дыма, значительно меньше. У женщин горной части Гватемалы, постоянно контактирующих с дымом открытого огня, достоверно чаще, чем у использующих закрытые источники тепла, отмечается хронический кашель и выделение мокроты [9]. Обследование 76 пожарных после сезона работы на лесных пожарах показало, что даже через 2,5 месяца после прекращения контакта с дымом у них отмечалось переменное снижение показателей спирометрии, особенно ОФВ₁, которые в дальнейшем у большинства обследованных пришли к норме [7].

Таким образом, не было сомнений в целесообразности изучения патологии бронхолегочной системы у людей, подвергшихся воздействию дыма в процессе уникального природного эксперимента — лесных пожаров на Дальнем Востоке в 1998 году.

Содержание работы составили результаты анализа течения неспецифических заболеваний легких на территории Хабаровского края в период высокой задымленности и сопоставление этих данных с аналогичными показателями периода, предшествующего лесным пожарам.

Сведения, представленные в официальных статистических отчетах по Хабаровскому краю, не показали роста заболеваемости и смертности от патологии органов дыхания в 1998 году по сравнению с предыдущим периодом. Так, смертность среди мужчин составила в 1998 году на 100 тыс. населения 83,5, в то время как в 1997 и 1996 годах — 89,8 и 118, соответственно. У женщин этот показатель составил в 1998 году 34,9, в 1997 году — 42,9, в 1996 году — 35,6. У детей смертность в 1998 году была 9,4 на 100 тыс., в 1997 году — 12,4, а в 1996 году — 13,1 на 100 тыс. человек.

Общая заболеваемость по группе респираторных болезней, включая острые респираторные заболевания (ОРЗ), среди детей составила на 1000 населения в 1996 году 843, в 1997 году — 802, в 1998 году — 828 случаев. Среди взрослых в 1996 году — 212, в 1997 году — 200, а в 1998 году — 173 случая.

Аналогичным образом не было отмечено существенного роста заболеваемости по основным нозологическим

формам, за исключением достоверного прироста случаев бронхиальной астмы у взрослых (рис.1).

Дополнительный анализ заболеваемости и смертности при патологии органов дыхания в районах наибольшей задымленности (г. Комсомольск-на-Амуре) также не выявил достоверного прироста этих показателей в 1998 году по сравнению с 1996 и 1997 годами.

Таким образом, материалы официальной статистики не отразили сколько-нибудь значимого непосредственного влияния задымленности на патологию респираторной системы за исключением увеличения случаев впервые выявленной астмы у взрослых, что, впрочем, могло быть связано с изменением критериев диагностики астмы в соответствии с входящими в практику международными стандартами.

Однако наблюдение в период задымленности за пациентами пульмонологической клиники и целенаправленный анализ течения ряда заболеваний респираторной системы, проведенные авторами данной статьи, заставили оценить ситуацию менее оптимистично.

При опросе ряд больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом прямо связывали усиление симптомов дыхательной недостаточности и кашля с задымленностью воздуха. По материалам госпитализации в терапевтические отделения городских клинических больниц № 10 и № 11 г. Хабаровска за июль-ноябрь 1998 года по сравнению с аналогичным периодом 1997 года достоверно увеличилось число больных пневмонией — 176 и 131, соответственно ($p < 0,05$). В терапевтическом отделении городской больницы № 7 г. Комсомольска-на-Амуре в эти же сроки отмечено увеличение госпитализации больных пульмонологического профиля по сравнению с предыдущим годом — 24 и 15,2%, соответственно ($p < 0,02$), в том числе больных пневмонией — 15,2 и 8,4%, соответственно ($p < 0,02$).

Сопоставление течения пневмонии у 180 больных, лечившихся в июле-ноябре 1997 и 1998 годов в терапевтическом отделении городской больницы № 11 г. Хабаровска, показало, что помимо достоверного прироста количества больных, в 1998 году болезнь чаще имела среднетяжелое и тяжелое течение (88,7% против 51,4% в 1997 году; $p < 0,001$), чаще сопровождалась непродуктивным кашлем (23,5 и 6%, соответственно; $p < 0,001$). Достоверных различий по другим параметрам (длительность заболевания, частота осложнений, локализация и динамика рентгенологических изменений) не было отмечено.

По материалам терапевтического отделения городской больницы № 7 г. Комсомольска-на-Амуре, в период задымленности был выявлен значительный прирост частоты пневмонии с двусторонней локализацией — 31,4% в 1998 году против 14,3% в 1997 году ($p < 0,05$).

Учащение случаев двусторонней локализации пневмонического процесса и симптомов непродуктивного кашля позволили предположить наличие у

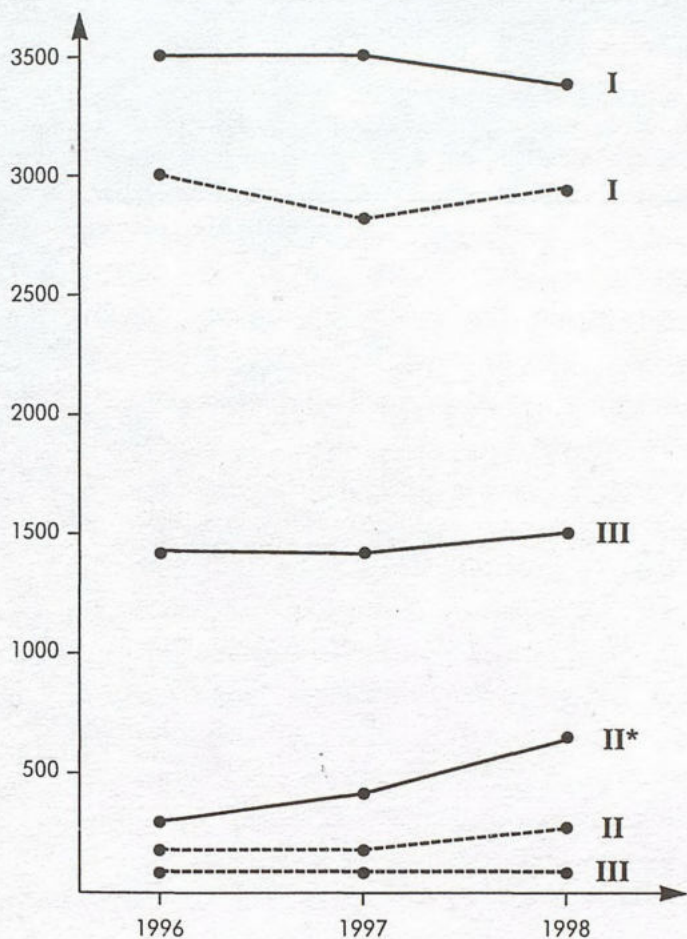


Рис.1. Количество впервые выявленных заболеваний в Хабаровском крае по основным нозологическим формам. I — пневмония, II — бронхиальная астма, III — хронический бронхит. Сплошная черта — взрослые, прерывистая — дети.

* — достоверное различие в сравнении с предыдущим периодом

Таблица

Симптомы токсической бронхопневмопатии у детей в период задымленности ($n=17$)

Симптомы	%
Одышка	100
Сухой кашель	70,8
Двусторонняя крепитация и влажные хрипы	76,7
Двустороннее расширение корней легких и/или усиление легочного рисунка на рентгенограмме	100
Отсутствие лихорадки и интоксикации	100
Полная обратимость	100
Хороший эффект лечения глюкокортикоидами и бронхолитиками	100

больных в ряде случаев не пневмонии, а нераспознанного токсического альвеолита. Это предположение подкреплялось данными, полученными в городском пульмонологическом детском центре г. Хабаровска. Там в период задымленности увеличилось обращение детей 5–13-летнего возраста, длительное время находившихся на улице, у которых была отмечена своеобразная бронхолегочная патология, которую мы условно называли токсической бронхопневмопатией. Ее основные клинические проявления представлены в таблице.

Еще более существенные изменения были найдены при изучении течения хронических обструктивных заболеваний легких. Было проанализировано 246 спирограмм у 133 больных бронхиальной астмой и 95 спирограмм у 58 больных хроническим обструктивным бронхитом, находившихся в июне-сентябре 1998 года на лечении в пульмонологическом отделении Дальмедцентра (г. Хабаровск). Анализ показал,

что в период максимальной задымленности (июль-август) у больных бронхиальной астмой отмечались достоверно ($p<0,05$) более высокие показатели проходимости бронхов по критерию $ОФВ_1$, а у больных хроническим обструктивным бронхитом — достоверное ($p<0,05$) ухудшение бронхиальной проходимости в сравнении с периодами малой задымленности (июнь, сентябрь) — рис.2.

Та же закономерность проявилась и при сопоставлении бронхиальной проходимости в дни с относительно высокой (более 3 мг/м³) и низкой (менее 3 мг/м³) концентрацией угарного газа (СО) в окружающем воздухе. Нарастание задымленности по критерию прироста уровня СО вызывало достоверное улучшение показателей $ОФВ_1$ у пациентов с астмой и ухудшало проходимость бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом ($p<0,05$) — рис.3.

Одновременно с этим в период задымленности у всех больных с обструктивной патологией наблюдалось снижение эффективности стандартного комплексного лечения в условиях стационара по критерию прироста уровня $ОФВ_1$ ($p<0,05$) — рис.4.

При обсуждении механизмов различной реакции бронхов на задымленность у больных астмой и обструктивным бронхитом можно предположить, что в первом случае вследствие преобладающего рефлексоторного воздействия газообразных компонентов (в том числе и оксидов углерода) преобладал феномен бронходилатации [1]. У больных бронхитом, напротив, обструкция нарастала вследствие усиления отечно-воспалительного и дискринического синдромов при ограниченных возможностях миогенной бронхо-

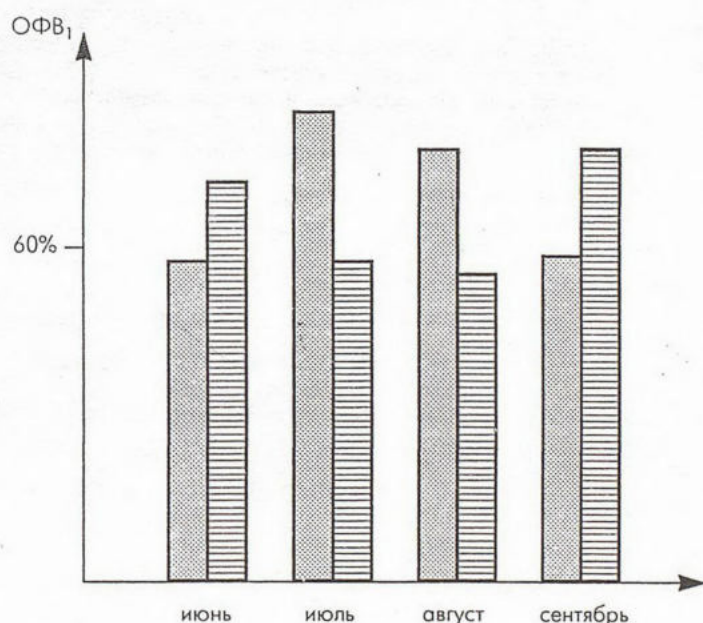


Рис.2. Средние показатели $ОФВ_1$ у больных бронхиальной астмой (серые столбцы) и хроническим обструктивным бронхитом (заштрихованные столбцы). Пояснение в тексте.

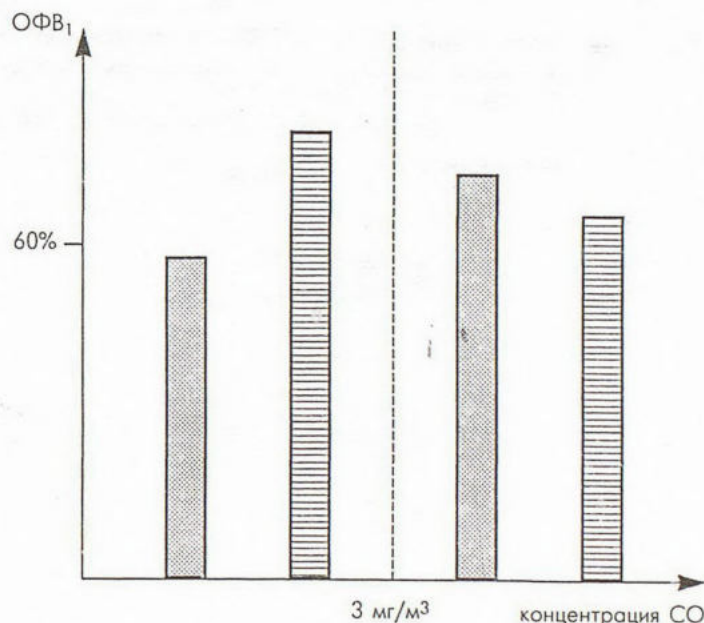


Рис.3. Показатели $ОФВ_1$ в зависимости от концентрации СО в воздухе (серые столбцы – больные астмой, заштрихованные – больные хроническим бронхитом). Пояснение в тексте.

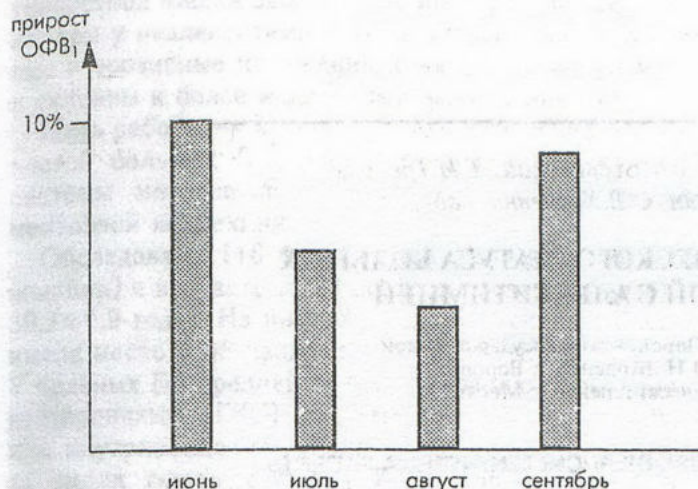


Рис.4. Прирост ОФВ₁ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких после лечения.

дилатации, свойственных этому заболеванию [5]. Отмеченную нами разнонаправленную реакцию бронхов на задымленность у больных астмой и обструктивным бронхитом можно рассматривать как еще одно свидетельство нозологических различий этих заболеваний.

Таким образом, воздействие дыма лесных пожаров на жителей Хабаровского края в 1998 году существенно повлияло на течение основных неспецифических заболеваний бронхолегочной системы, хотя и не привело к непосредственному росту заболеваемости и смертности от указанных болезней. Возможные отдаленные последствия этого экологического бедствия требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардаматский Н.А. Немедикаментозная терапия бронхиальной астмы — успехи и перспективы изучения // Тер. арх.— 1988.— № 12.— С.51–55.
2. Афанасьева Л.В., Афанасьева С.В., Ефимова Е.И. Лесные пожары Хабаровского края: оценка состояния здоровья населения // Проблемы экологии и рационального природопользования стран Азиатско-Тихоокеанского региона: Материалы конф.— Владивосток, 1999.— С.150–153.

3. Логинов Л.П., Барина М.В., Скрипаль А.Б. Особенности поражения дыхательных путей, вызванные ингаляцией дыма // Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни: Тез. конф.— М., 1986.— С.246–248.
4. Махинова А.Ф., Добрых В.А., Захарычева Т.А. и др. Оценка экотоксикологического риска в г. Хабаровске, обусловленного лесными пожарами и высокой степенью задымленности // Амур на рубеже веков. Ресурсы, проблемы, перспективы: Материалы международной конф.— Хабаровск, 1999.— Ч.2.— С.20–22.
5. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации для врачей-терапевтов.— М., 1997.
6. Bernard A., Heimaris C., Van Henta G. Transient increase of serum Clara cell protein (CC 16) after exposure to smoke // Occup. Environ. Med.— 1997.— Vol.54, № 1.— P.63–65.
7. Betchley C., Koenig J.Q., Van Belle G., Checkoway H. Pulmonary function and respiratory symptoms in forest firefighters // Am. J. Industr. Med.— 1997.— Vol.31, № 5.— P.503–509.
8. Bidari A., Hawkins H.K., Wang C.Z. Dose dependence and time course of smoke inhalation injury in rabbit model // Lung.— 1999.— Bd.177, № 2.— S. 112–122.
9. Bruce N., Neufeld L., Boy E., West C. Indoor biofuel air pollution and respiratory health the role of confounding factors among women in highland Guatemala // Int. J. Epidemiol.— 1998.— Vol.27, № 3.— P.454–458.
10. Lai C.J., Kou Y.R. Stimulation of vagal pulmonary C. fibers by inhaled wood smoke in rats // J. Appl. Physiol.— 1988.— Vol.84, № 1.— P. 30–36.
11. Lertz C.W., Peterson H.D. Smoke inhalation is a multilevel result to pulmonary system // Curr. Opin. Pulm. Med.— 1997.— Vol.3, № 3.— P.221–226.
12. Lin W.V., Kao C.H., Wang S.J. Detection of acute inhalation injury fire victim by means of technetium-99 m DTPA., radioaerosol inhalation lung scintigraphy // Eur. J. Nucl. Med.— 1997.— Vol.24, № 2.— P.125–129.
13. Mecack R., Cortella S., Desai M., Herrdon D. Lung compliance, airway, resistance and work of breathing in children after inhalation injury // J. Burn Care Rehabil.— 1997.— Vol.18, № 6.— P.531–534.
14. Nieman G.F., Clark W. R., Goyette D. et al. Wood smoke pulmonary microvascular permeability // Surgery.— 1989.— Vol.105, № 4.— P.481–487.
15. Sakura H., Johnigan R., Kikuchi V., Harada M. Effect of reduced bronchial circulation on lung fluid flux after smoke inhalation in sheep // J. Appl. Physiol.— 1998.— Vol.84, № 3.— P.980–986.

Поступила 25.01.2000

*В.М.Провоторов, В.Н.Крутько, А.В.Будневский, Т.И.Грекова,
В.И.Золоедов, В.И.Ряскин, С.В.Харчевникова*

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С АЛЕКСИТИМИЕЙ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной
медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж,
Национальный геронтологический центр, г. Москва

ALEXITHYMIA IN A PERSONALITY STRUCTURE OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

V.M.Provotorov, V.N.Krut'ko, A.V.Budnevsky, T.I.Grekova, V.I.Zoloedov, V.I.Ryaskin, S.V.Kharchevnikova

Summary

One hundred and eighteen bronchial asthma (BA) patients were examined by means of the Toronto alexithymic scale (TAS), and a brief version of the personality multilateral investigation method (PMIM), and the Spilberg-Khanin's anxiety scale. Among them 55.1% of the patients were recognized as alexithymic persons. Asthmatic patients with alexithymia were reliably more neurotized compared with non-alexithymic ones. The revealed peculiarities of an actual personal condition of the alexithymic bronchial asthma patients cause a necessity of including methods of psychotherapeutic correction of alexithymia to a prevention measures system.

Резюме

Обследовано 118 больных бронхиальной астмой (БА) с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS), сокращенного варианта методики многостороннего исследования личности (СМОЛ), шкалы тревоги Спилберга-Ханина. Алекситимичными признаны 55,1% пациентов с БА. Больные БА с алекситимией имели достоверно более высокий уровень невротизации личности, чем неалекситимичные индивиды. Выявленные нами особенности актуального личностного состояния алекситимичных больных бронхиальной астмой обуславливают необходимость включения в систему профилактических мероприятий методов психотерапевтической коррекции алекситимии.

В последнее время в России наблюдается тенденция роста пограничных нервно-психических расстройств. Она обуславливает необходимость разработки эффективных методов коррекции психологического статуса больных соматическими заболеваниями. Как известно, у таких больных психопатологические нарушения встречаются довольно часто [2,8,9]. По мере накопления клинических и экспериментальных данных возникла необходимость выделения психологических факторов и поведенческих особенностей, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование бронхиальной астмы (БА) [5]. Среди них наименее изученной является такая личностная характеристика больного, как алекситимия [10,12,14].

Впервые концепция алекситимичной личности была сформулирована J.Nemiah и P.Sifneos в 1973 году. Ими была выдвинута гипотеза, согласно которой недостаточное осознание эмоций ведет к фокусированию эмоционального возбуждения на соматическом компоненте. В результате это приводит к развитию психосоматических расстройств [13].

Согласно современным представлениям, алекситимия является психологической характеристикой индивида, определяемой следующими когнитивно-аффективными особенностями:

- 1) трудность в определении аффекта, идентификации и определения собственных чувств;
- 2) затруднения в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями;
- 3) сниженная способность к символизации, о чем свидетельствует отсутствие склонности к мечтам и фантазиям;
- 4) фиксирование в большей степени на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях [14].

Алекситимия присутствует в структуре личности при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и др. [1,3,6,11]. Алекситимичные пациенты с ИБС имеют гораздо более неблагоприятный профиль традиционных факторов риска, чем неалекситимичные [4]. У алекситимичных больных язвенной болезнью желудка и двенадца-

типерстной кишки заболевание протекает более тяжело, чем у неалекситимичных. У алекситимиков язвенные и эрозивные поражения имеют большие размеры и склонны к более медленному заживлению [7].

Цель работы — изучение психологических особенностей больных БА для определения эффективной системы методов психотерапевтической и медикаментозной коррекции.

Обследовано 118 больных БА (53 мужчины и 65 женщин) в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $39,7 \pm 1,9$ года). Из них БА средней степени тяжести имела место у 86 пациентов, тяжелая астма — у 32. У больных БА средней тяжести терапию глюкокортикоидами (ГКС) системного действия (внутри или внутривенно) получали 62 человека. 32 пациента имели тяжелую форму БА с кортикозависимостью. Всем пациентам было проведено полное клинико-функциональное обследование.

Контрольную группу составили 72 практически здоровых человека: 33 мужчины и 39 женщин в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст $41,8 \pm 2,3$ года).

Алекситимию изучали с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS), предложенной G. Taylor (1985) и адаптированной в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (1994). Алекситимичными считали больных, набравших 74 и более баллов, менее 62 баллов — неалекситимичными, к зоне неопределенности отнесены набравшие от 63 до 73 баллов. Предельное теоретическое распределение баллов от 26 до 130.

Психологический статус изучали с помощью сокращенного варианта методики многостороннего исследования личности (СМОЛ), шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина.

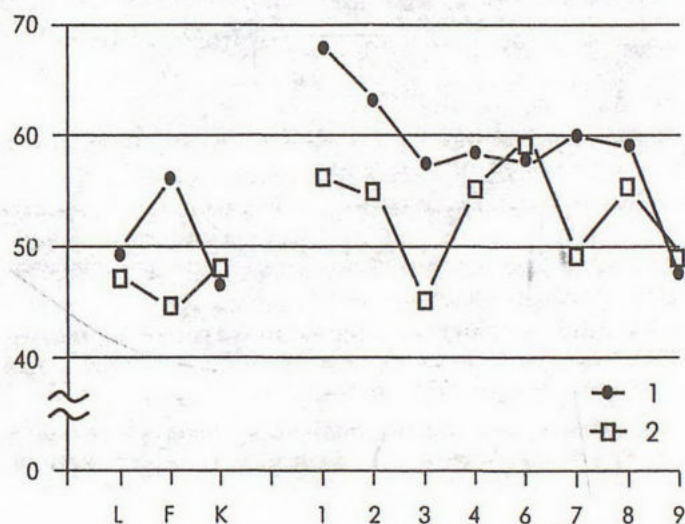
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statgraphics for WINDOWS с использованием пакета непараметрических (метод Уилкоксона) и параметрических (метод Стьюдента) критериев.

В основной группе алекситимичными признаны 65 (55,1%) больных, неалекситимичными — 37 (31,3%), к зоне неопределенности отнесены 16 (13,6%) человек. Средний балл алекситимии составил $72,3 \pm 1,6$. В контрольной группе более 74 баллов по TAS набрали 12 (16,7%) человек, менее 62 баллов — 42 (58,3%) человека. К зоне неопределенности отнесены 20 (25,0%) человек. Средний балл алекситимии — $59,6 \pm 1,8$. Различие между основной и контрольной группой статистически значимо ($p < 0,01$). Изучая влияние возраста, пола и образования на выраженность алекситимии у больных БА, выявили следующие закономерности.

Средний возраст алекситимиков в основной группе составил $50,9 \pm 1,9$ года, неалекситимиков — $37,2 \pm 2,1$ года ($p < 0,05$). Средний балл TAS у мужчин был $72,6 \pm 2,4$, у женщин — $72,1 \pm 1,8$ ($p > 0,05$). Анализируя взаимосвязь выраженности алекситимичных черт личности и образования установили, что у лиц с выс-

шим образованием средний уровень алекситимии был несколько ниже ($70,1 \pm 1,5$ балла), чем у пациентов со среднеспециальным ($72,6 \pm 1,9$) и средним образованием ($72,4 \pm 2,1$). Однако различия были незначительными ($p > 0,05$). Таким образом, алекситимия является личностной характеристикой, мало зависящей от пола и образовательного уровня пациента. Усиление выраженности алекситимичных черт с возрастом у больных БА можно объяснить с позиций концепции G. Taylor, предложившего различать первичную и вторичную алекситимию. С возрастом обычно количество значимых стрессовых событий увеличивается. Происходит нарастание суммарного показателя стресса. Причем возрастает доля наиболее тяжелых психотравмирующих ситуаций (смерть родных и близких, выход на пенсию и др.). Вторичная алекситимия рассматривается как результат воздействия сверхсильного раздражителя, "непереносимого аффекта". Однако некоторые зарубежные исследователи утверждают, что частота алекситимии в популяции не коррелирует с возрастом обследованных [14].

У пациентов, страдающих тяжелой формой БА, средний балл алекситимии был выше, чем у больных с БА средней тяжести ($78,6 \pm 2,1$ и $71,6 \pm 1,7$ балла соответственно, $p > 0,05$). Однако длительность заболевания не влияла на выраженность алекситимичных черт. Больные, постоянно принимающие ГКС в таблетированной форме, имели достоверно более высокий показатель алекситимии ($74,8 \pm 1,7$), чем больные без кортикозависимости ($66,2 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$). Более тяжелое течение БА отмечалось у алекситимичных индивидов, по-видимому, из-за имеющихся у них нарушений в системе межличностных контактов. Недостаточная способность к адекватному отреагированию эмоций в поведении у алекситимичных пациентов ведет к значительному усилению вегетативно-гуморальной активации при возникновении эмоционального напряжения и тревоги.



Личностные профили больных БА в зависимости от наличия в структуре личности алекситимии (по оси абсцисс — шкалы СМОЛ, по оси ординат — T-баллы; 1 — алекситимичные больные, 2 — неалекситимичные)

СУМАМЕД® — три легких шага

(азитромицин дигидрат)

Состав и лекарственная форма. Азитромицин дигидрат выпускается в виде таблеток по 125 мг N6 и по 500 мг N3, капсул 250 мг N6, порошка для приготовления суспензии, содержащей 100 мг/5 мл (20 мл) N1 или 200 мг/5 мл (20 мл и 30 мл) N1.

Фармакологические свойства: представитель новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Подавляет биосинтез белков микроорганизма, связываясь с 50S-субъединицей рибосомы. Активен в отношении ряда грамположительных (исключая бактерии, устойчивые к эритромицину), грамотрицательных микроорганизмов и внутриклеточных микроорганизмов (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocitogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*).

Фармакокинетика. При приеме внутрь сумамед хорошо всасывается и быстро распределяется по всему организму, достигая в тканях высоких концентраций. Обладает длительным периодом полувыведения и медленно выделяется из тканей. Указанные свойства определяют возможность однократного приема препарата в сутки в течение 3 дней. Хорошее проникновение внутрь клеток и накопление в фагоцитах, с помощью которых азитромицин транспортируется к месту инфекции, способствует повышению эффективности азитромицина.

Выделяется в основном с желчью в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками.

Показания к применению:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции, передающиеся половым путем.

Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

Способ применения и дозы. Сумамед применяется перорально 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды (одновременный прием с пищей снижает всасываемость азитромицина).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (исключение — хроническая мигрирующая эритема):

- взрослым — 500 мг ежедневно в течение 3 дней;
- детям — суспензия 10 мг/кг массы тела, таблетки по 125 мг:

- детям от 10 до 20 кг — 1 таблетка в день;
- детям от 21 до 30 кг — 2 таблетки (250 мг) однократно. Курс лечения — 3 дня;

Детям с массой свыше 45 кг назначают дозы, рекомендованные для взрослых.

Хроническая мигрирующая эритема: 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг массы тела в 1-й день, затем по 10 мг/кг массы тела со 2-го по 5-й день. В случае пропуска приема 1 дозы препарата следует пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 часа.

Заболевания, передающиеся половым путем: 1000 мг однократно.

Предостережения при приеме и взаимодействия с другими препаратами:

- с осторожностью назначать детям с тяжелыми нарушениями функции почек и печени;
- соблюдать интервал (не менее 2 часов) между приемом препарата и антацида,
- обращать внимание на одновременный прием препарата с теофиллином, терфенадином, варфарином, карбамазепином, фенитоином, триазоламом, дигоксином, эрготамином, циклоспорином, т.к. макролидные антибиотики могут усиливать эффект вышеуказанных препаратов (к настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдались).

В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P-450.

Побочное действие. Побочные реакции встречаются редко (со стороны ЖКТ — вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе и кожные высыпания; обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и в редких случаях нейтрофилия и эозинофилия. Измененные показатели возвращаются к границам нормы через 2—3 недели после прекращения лечения).

Передозировка. В случае передозировки азитромицина, которая при приеме макролидных антибиотиков проявляется в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса, следует вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

Срок годности и условия хранения: 3 года при комнатной температуре (15—25° С) в недоступном для детей месте.



Сумамед®

азитромицин

1 - 2 - 3 Три легких шага

Единственный пероральный
антибиотик, который
принимают 1 раз в сутки
в течение только трех дней
при лечении инфекций
дыхательных путей



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ

 **PLIVA**

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ: 117330, Ломоносовский пр-т, 38/72. Тел/факс: 143-0390, 232-1549.

Aventis Pharma



КЛАФОРАН®
ЦЕФОТАКСИМ

Эталон
в лечении
тяжелых
инфекций





ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

**ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ
ТЕРАПИИ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

*Для пациентов
старше 5 лет*

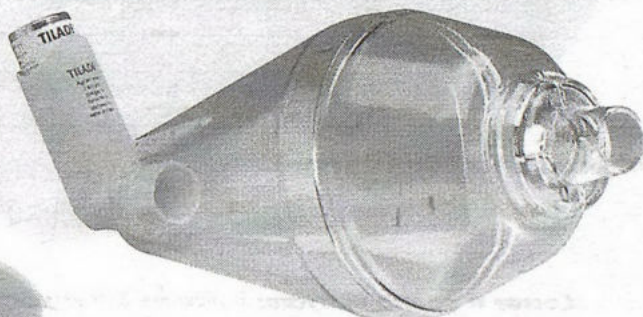
**Преимущества
синхронера**

▲ **Эффективность**

▲ **Визуальный контроль**

▲ **Приятный вкус**

*Для пациентов
младше 5 лет*



Простой режим дозирования: 2 ингаляции 2 раза в день

(При необходимости дозировка может быть увеличена
до 2 ингаляций 4 раза в день)

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по применению.

Эреспал®

фенспирид

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
- ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОТХОЖДЕНИЯ МОКРОТЫ
- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КАШЕЛЬ
- УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОМЕТРИИ

**2 - 3 таблетки
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

113054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1

Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



Состав и форма выпуска: В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой; каждая таблетка содержит 80 мг хлоргидрата фенспирида. **Фармакологические свойства:** Эреспал устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие в бронхах, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне гистаминных H₁ рецепторов; спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов, TNF альфа, производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых также имеют бронхосуживающую активность. **Показания:** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих бронхолегочные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация:** Беременность: в клинике на настоящий момент не имеется сведений о возможном тератогенном действии Эреспала при его применении во время беременности. Но, в качестве предосторожности, применение Эреспала во время беременности не рекомендуется. **Период лактации:** Возможность проникновения препарата в молоко не изучено, из этого следует, что применение Эреспала во время кормления молоком не рекомендуется. **Побочные эффекты:** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Режим дозирования:** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день. **Срок хранения:** 3 года. **Передозировка** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. Лечение: промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.

МЕСТО ПРЕПАРАТОВ **GLAXO WELLCOME** В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Степень тяжести

Клиническая картина

Базисные препараты

Симптоматические препараты

Тяжелое течение

- Частота приступов — несколько раз в неделю или ежедневно
- Постоянное наличие симптомов: тяжелые приступы, астматические состояния
- Ночные приступы — почти ежедневно
- Значительно снижена переносимость физических нагрузок
- Периоды ремиссии — неполная (дыхательная недостаточность разной степени выраженности)
- Длительность периодов ремиссии — 1–2 месяца
- Физическое развитие — возможно отставание и дисгармоничность
- Приступы купируются введением бронхолитиков и кортикостероидов в условиях стационара, нередко в отделении интенсивной терапии
- ОФВ₁, ПСВ <60% от должных величин
- Суточный разброс показателей ПСВ > 30%

Ежедневный прием

Ингаляционные глюкокортикостероиды в высоких дозах:

Фликсотид

Дети старше 4 лет: 100–200 мкг в день

Дети 1–4 лет: 200 мкг в день (через спейсер Бэбихалер с лицевой маской).

Детям младшего возраста требуются более высокие дозы

Фликсотид по сравнению с детьми старшего возраста вследствие сниженного поступления препарата при ингаляционном введении (меньший просвет бронхов, интенсивное носовое дыхание у детей младшего возраста).

В случае неполного контроля симптомов необходимо назначить бронходилататор пролонгированного действия **Серевент** в дозе 25–50 мкг 2 раза в день (утром и вечером)

Бронходилататоры короткого действия

Вентолин по потребности

Среднетяжелое течение

- Частота приступов — 3–4 раза в месяц
- Приступы средней тяжести протекают с отчетливыми нарушениями функции внешнего дыхания
- Ночные приступы 2–3 раза в неделю
- Снижение переносимости физических нагрузок
- Периоды ремиссии — неполная клинико-функциональная ремиссия
- Длительность периодов ремиссии — менее 3 месяцев
- Физическое развитие — не нарушено
- Приступы купируются бронхолитиками, по показаниям назначают кортикостероидные препараты
- ОФВ₁, ПСВ 60 – 80% от должных величин
- Суточный разброс показателей ПСВ 20% – 30%

Ежедневный прием

Кропоз (кромогликат натрия) по 5–10 мг 4 раза в день.

В случае недостаточной эффективности в течение 6–8 недель заменить на ингаляционные глюкокортикостероиды в среднетерапевтических дозах:

Фликсотид

Дети старше 4 лет: 100–200 мкг в день

Дети 1–4 лет: 200 мкг в день (через спейсер Бэбихалер с лицевой маской)

Детям младшего возраста требуются более высокие дозы

Фликсотид по сравнению с детьми старшего возраста вследствие сниженного поступления препарата при ингаляционном введении (меньший просвет бронхов, интенсивное носовое дыхание у детей младшего возраста).

или

Бекотид в дозе 200–400 мкг в день

или **Будесонид** в дозе 200–400 мкг в день

При недостаточном контроле симптомов — дополнительно необходимо назначить бронходилататор пролонгированного действия **Серевент** в дозе 25–50 мкг 2 раза в день (утром и вечером)

Бронходилататоры короткого действия

Вентолин по потребности, но не чаще 4 раз в день

Легкая астма

- Частота приступов — не чаще 1 раза в месяц
- Приступы эпизодические, быстро исчезающие, легкие
- Ночные приступы отсутствуют или редки
- Переносимость физической нагрузки, активность, сон не нарушены
- В периоды ремиссии симптомы отсутствуют, нормальная функция внешнего дыхания
- Длительность периодов ремиссии — 3 и более месяцев
- Физическое развитие не нарушено
- Приступы ликвидируются спонтанно или однократным приемом бронхолитиков
- ОФВ₁, ПСВ ≥ 80% от должных величин
- Разброс показателей ПСВ не более 20%

Ежедневный прием

Кропоз (кромогликат натрия) по 5–10 мг 4 раза в день

Бронходилататоры короткого действия

Эпизодически **Вентолин** ингаляции

При анализе личностных характеристик больных (рисунок) выявлено с помощью СМОЛ вне зависимости от уровня алекситимии повышение личностного профиля по 1-й и 3-й шкалам "невротической триады". Данная особенность свидетельствует о соматизации тревоги и вытеснении ее с формированием демонстративного поведения. Для алекситимичных пациентов, в отличие от неалекситимичных, были характерны достоверно более высокие значения по 1, 2, 3, 7-й и F-шкалам ($p < 0,05$). Высокие показатели по шкале достоверности объясняются сниженным контролем над эмоциями в связи с их недостаточным осознанием. Повышение личностного профиля по 1, 2, 3-й шкалам свидетельствует о более высоком уровне невротизации алекситимичных индивидов. Оно отражает склонность к формированию невротических расстройств.

Тестирование по методике Спилберга-Ханина не выявило достоверных различий по уровню личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности между сравниваемыми подгруппами. Средние значения ЛТ и СТ были достоверно выше у алекситимичных пациентов по сравнению с неалекситимичными. Они составили соответственно у алекситимиков — $42,8 \pm 1,1$ и $45,1 \pm 1,4$ балла, у неалекситимиков $36,3 \pm 1,5$ и $37,8 \pm 1,6$ балла ($p < 0,05$).

Высокие значения показателя ЛТ как свойства личности, определяющего индивидуальные особенности реагирования на фрустрацию, и СТ как показателя актуального личностного состояния, отражающего приспособительную реакцию личности на действие стрессовых факторов, свидетельствуют о большей стрессчувствительности алекситимичных пациентов с БА по сравнению с неалекситимичными. Алекситимичные пациенты с высоким уровнем тревоги демонстрировали более низкую готовность в выполнении врачебных рекомендаций и предписаний, чем неалекситимичные. Полученные нами данные подтверждают тот факт, что эмоциональная сфера у больных БА с алекситимией является первым и наиболее чувствительным адаптивным механизмом, через который реализуется влияние комплекса факторов внешней среды. Здесь важную роль играют такие характерологические черты личности алекситимичных индивидов, как низкая степень социальной адаптации, склонность к депрессивному типу реагирования на дистресс, высокая личностная и ситуативная тревожность. Высокотревожные пациенты с трудом выходят из состояния фрустрации. Данное состояние проявляется ощущением неудовлетворенности и психоэмоционального напряжения. При этом у них часто встречаются эмоциональные нарушения неврастенического характера.

На наш взгляд, алекситимия является универсальной личностной характеристикой, обуславливающей психосоциальную неконгруэнтность личности и ее повышенную подверженность стрессовым воздействиям. У алекситимичных пациентов в ситуации стресса имеет место избыточная активация симпатоадреналовой

системы. Она приводит к усилению накопления гистамина в тканях и выделению медиаторов. Причем выделяющийся в избытке гистамин усиливает возбуждение и активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, замыкая "порочный круг".

Ранее продемонстрировано, что алекситимики испытывают значительные затруднения в субъективной оценке степени одышки. За счет этого они чаще злоупотребляют β_2 -агонистами. По данным *H. Irie et al.* (1994), у алекситимичных пациентов искажения в восприятии степени обструкции дыхательных путей наблюдаются как до, так и после ингаляции. Индивидуальное восприятие степени диспноэ у них не соответствует объективным данным функции внешнего дыхания. А в ряде случаев оно даже имеет противоположную направленность [8,9].

Алекситимичных больных БА можно отнести к трудной в деонтологическом плане контактов и с позиции установления оптимальных психологических контактов категории пациентов терапевтической клиники. Данная группа больных более настороженно относится к предстоящему обследованию и лечению, особенно к гормональной терапии БА. Алекситимичные пациенты не так часто, как того требуют предписания лечащего врача, используют ГКС при ухудшении течения БА. Они склонны использовать недостаточно эффективную дозировку и стремятся как можно быстрее снизить поддерживающую дозу, самостоятельно отменяют гормональную терапию.

Таким образом, в настоящее время трудно представить себе оптимизацию лечебно-профилактических мероприятий при БА без учета такой личностной характеристики, как алекситимия.

Выводы

1. Среди контингента больных БА алекситимия встречается с высокой частотой — в 44,1% случаев, среди здоровых лиц — в 17,8% случаев.
2. По данным комплекса психодиагностических методик (ММРІ, тест Спилберга-Ханина) больные БА с алекситимией имеют более высокий уровень невротизации личности, чем неалекситимичные индивиды.
3. Выявленные нами особенности актуального личностного состояния алекситимичных больных бронхиальной астмой обуславливают необходимость включения в систему лечебно-профилактических мероприятий методов психотерапевтической коррекции алекситимии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грекова Т.И., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В. Алекситимия в структуре личности больных ишемической болезнью сердца / Клини. мед. — 1997. — Т.75, № 11. — С.32–34.
2. Палеев Н.Р., Краснов В.Н., Подрезова Л.А. и др. Диагностика и лечение психопатологических нарушений у больных бронхиальной астмой // Там же. — № 9. — С.16–19.

3. Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Слюсарев Е.А. и др. Алекситимия как одна из важнейших психологических характеристик больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — Прил. № 5: Материалы Четвертой Российской гастроэнтерологической недели, 14–20 нояб. 1998 г., Москва. — С.314.
4. Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Грекова Т.И. Традиционные факторы риска ИБС в контексте проблемы алекситимии // Рос. мед. журн. — 1998. — № 6 — С.45–47.
5. Семенова Н.Д. Психологические аспекты бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Агар, 1997. — Т. 2. — С.187–212.
6. Dirks J.F., Robinson S.K., Dirks D.L. Alexithymia and psychosocial maintenance of bronchial asthma // Psychother. and Psychosom. — 1981. — Vol.36, № 1. — P.63–71.
7. Fukunishi I., Kaji N., Hosaka T. et al. Relationship of alexithymia and poor social support to ulcerative changes on gastrofiberscopy // Psychosomatics. — Vol.38, № 1. — P.20–26.
8. Irie M., Kihara H., Kawamura H. et al. Psychosomatic study of inhalation therapy in patients with bronchial asthma. I. Evaluation by questionnaire // Jpn. J. Allergol. — 1991. — Vol.40, № 10. — P.1297–1309.
9. Irie M., Kubo C., Sogawa H., Kawamura H. Psychosomatic study of inhalation therapy in patients with bronchial asthma II. Relationship between subjective self-assessment of dyspnea and peak expiratory flow rates // Ibid. — N 11. — P.1384–1390.
10. Joukama M., Karlsson H., Sohlman B., Lehtinen V. Alexithymia and psychological distress among frequent attendance patients in health care // Psychother. and Psychosom. — 1996. — Vol.65, № 4. — P.199–200.
11. Jula A., Salminen J.K., Saarijarvi S. Alexithymia: a facet of essential hypertension // Hypertension — 1999. — Vol.33, № 4. — P.1057–1061.
12. Nearing G.W., van der Staak C.P. Perception of heart rate and blood pressure: the role of alexithymia and anxiety // Psychother. and Psychosom. — 1995. — Vol.63, № 3–4. — P.193–200.
13. Sifneos P.E. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients // Ibid. — 1973. — Vol.22, № 2. — P.255–262.
14. Taylor G.J. Alexithymia: Concept, measurement and implications for treatment // Am. J. Psychiat. — 1984. — Vol.141, № 6. — P.725–732.

Поступила 29.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-002.1-053.3-06:[616-092:612.017.1]-008.64

А.Ю.Пищальников, Р.У.Гиниатуллин, С.Н.Теплова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Областная детская клиническая больница, Медицинская академия, Институт лазерной хирургии, Челябинск

CLINICAL-AND-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ACUTE PNEUMONIA IN INFANTS WITH PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY

A.Yu.Pishchalnikov, R.U.Giniatullin, S.N.Teplova

Summary

This article displays results of clinical and morphological comparison of acute pneumonia (AP) in 32 infants with signs of primary immune deficiency (PID). Etiology AP and a form of PID were recognized by means of a complex of immunological testing during the patients' lifetime and post-mortem immunohistochemical, histobacterioscopic, and bacteriological examinations. Principal distinguishing features of AC under PID background were: 1) mixed etiology of the disease, in which viral-and-bacterial-and-mycotic associations acquire the great importance; 2) a significant extension of lung tissue injury with predominance of an alternative component of inflammation; 3) a tendency of infectious and inflammatory lung processes to generalization.

Резюме

В статье представлены результаты клинико-патологоанатомических сопоставлений при острых пневмониях (ОП) у 32 детей с проявлениями первичного иммунодефицита (ПИД). Этиология ОП и форма ПИД установлены с помощью комплекса прижизненных иммунологических и посмертных иммуногистохимических, гистобактериоскопических и бактериологических методов исследования. Основными отличительными особенностями ОП при ПИД были: 1) смешанная этиология заболевания, в которой приобретают ведущее значение вирусно-бактериально-грибковые ассоциации; 2) значительный объем поражения легочной ткани с преобладанием альтернативного компонента воспаления; 3) склонность инфекционно-воспалительного процесса в легких к генерализации.

Острая пневмония (ОП) у детей раннего возраста может быть оценена как самостоятельное заболевание. Однако нередко ОП является осложнением других заболеваний, среди которых особое место занимают иммунодефицитные состояния [1,2]. Иммунная недостаточность подразделяется на первичную и вторичную. К первичным иммунодефицитам (ПИД) относят врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов, а именно — комплемента, фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета [3]. Клиническое течение вторичных пневмоний, связанных с врожденными дефектами иммунитета, существенно отличается от пневмоний, развивающихся на фоне нормально функционирующей иммунной системы.

Целью данного исследования являлось определение клиничко-морфологических особенностей ОП у 32 детей с ПИД в возрасте от 5 дней до 2 лет.

Патологоанатомическое исследование трупов умерших проводилось с углубленным изучением органов иммунной системы и легких с использованием иммуногистохимических методов для выявления субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих мембранные антигены CD2, CD4, CD8, CD19, и числа антителообразующих клеток, синтезирующих IgA, IgM, IgG. Верификация этиологии ОП осуществлялась на основе комплексного иммунофлюоресцентного, гистобакте-

риоскопического и бактериологического исследования легких. При обработке результатов исследования применялись также стандартные морфометрические методы.

У всех умерших детей выявлен острый воспалительный процесс в легких, который оценен нами как осложнение ПИД. В соответствии с классификацией, представленной в докладе Научной группы ВОЗ [4], формы ПИД по материалам нашего исследования распределились следующим образом: комбинированные иммунодефициты выявлены у 25 детей, в том числе тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — у 19, синдром Незелофа — у 3, гипер-IgM-синдром — у 3; ПИД, ассоциированные с другими главными дефектами, — у 3, в том числе аномалия Ди-Джорджи — у 2, синдром Вискотта-Олдрича — у 1; дефекты фагоцитоза — у 4, в том числе хроническая гранулематозная болезнь — у 2, синдром Костмана — у 2 детей.

Анализ историй болезни показал, что в анамнезе у всех детей с ПИД, независимо от его формы, отмечались неоднократно перенесенные ранее ОРВИ, пневмонии, кишечные инфекции, гнойно-септические заболевания, которые отличались длительным рецидивирующим течением и трудно поддавались антимикробной терапии. У всех больных пневмония при клиничко-рентгенологическом исследовании была рас-

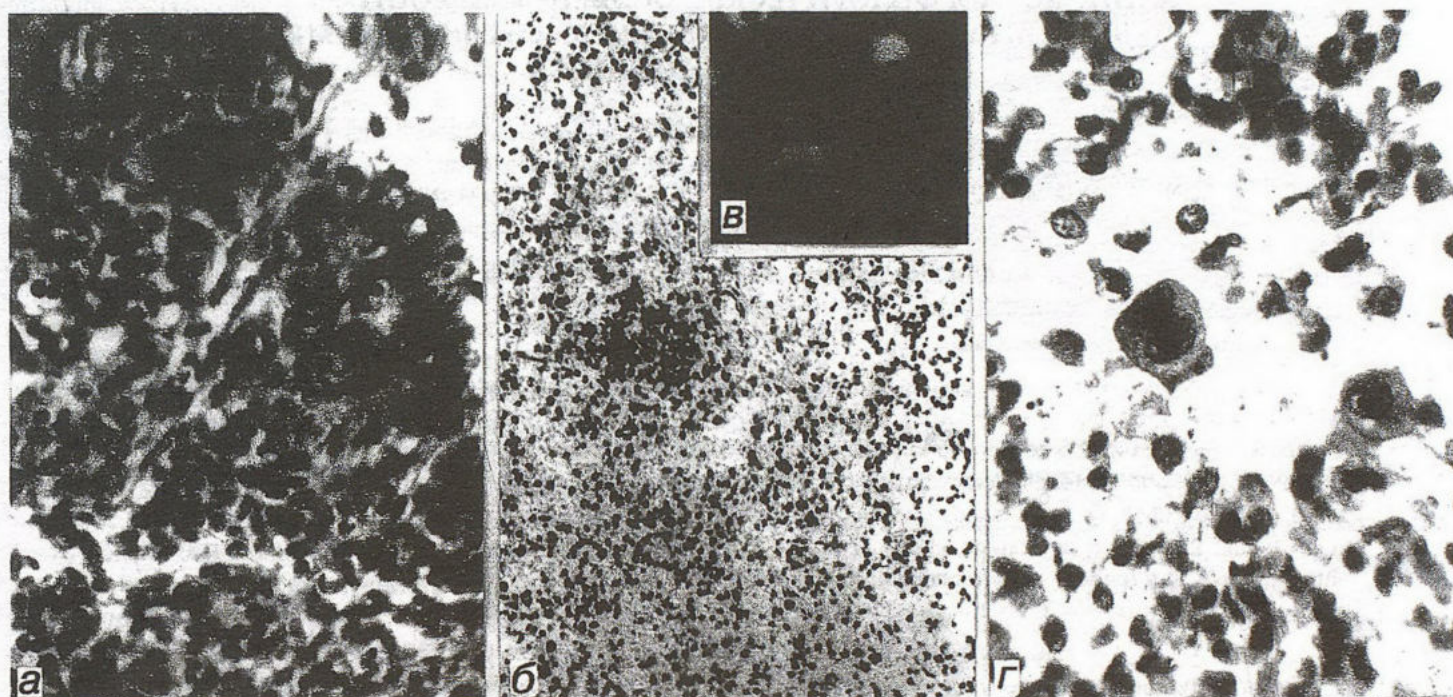


Рис. Патоморфология лимфоидных органов и легких при синдроме Незелофа

а — дисплазия тимуса с образованием железистых структур, отсутствием телец Гассалья и единичными лимфоцитами. $\times 200$;

б — значительное уменьшение числа лимфоцитов в периартериальной Т-зависимой зоне селезенки. $\times 130$; в — единичные В-лимфоциты в красной пульпе селезенки. $\times 630$;

г — цитомегалический метаморфоз альвеолоцитов. $\times 400$.

а, б, г — окраска гематоксилином и эозином; в — реакция иммунофлюоресценции.

ценена как двусторонняя, очаговая, у 8 детей с гнойными легочными осложнениями. Кроме того, упорная диарея при ТКИН сопровождалась пневмонией в 53,3% наблюдений, а поражение кожи в 40%. При жизни диагноз ПИД был выставлен лишь у 5 больных.

Клинико-морфологическая картина у наблюдавшихся детей зависела от формы ПИД. Так, у 25 больных с комбинированной иммунной недостаточностью в прижизненных анализах крови во всех наблюдениях отмечалась лимфоцитопения в пределах от 2 до 9%, а в иммунограммах — снижение CD3 и CD19 лимфоцитов, гипоиimmunоглобулинемия. Патология тимуса характеризовалась его дисплазией с отсутствием телец Гассала и резким уменьшением массы органа. В лимфоузлах и селезенке выявлены слабо развитые Т- и В-зависимые зоны, делимфатизация, уменьшение числа и размеров фолликулов, низкий уровень пролиферации Т- и В-лимфоцитов и антителообразующих клеток. В этой группе этиологическим фактором ОП являлись вирусно-бактериально-микотические ассоциации, чаще встречалось сочетание респираторных вирусов, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*. Например, у 4 больных, у которых возбудителями ОП как непосредственной причины смерти являлись ассоциации респираторных вирусов с бактериями и грибами, в тимусе определялась незрелость, гипоплазия и несвоевременная жировая трансформация. В лимфоузлах и селезенке — гипоплазия и опустошение В-зависимых зон с низким уровнем пролиферации В-лимфоцитов и антителообразующих клеток. Воспалительный процесс в легких имел гнойно-некротический характер, а при жизни выявлена нейтропения, анемия и выраженная гипогаммаглобулинемия. У 5 детей ОП была расценена как проявление генерализованной вирусной (цитомегаловирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус) инфекции, а у 4 больных — кандидомикотического сепсиса. Так, у мальчика 2 месяцев с синдромом Незелофа причиной смерти была двусторонняя диффузная межлунная пневмония, явившаяся проявлением генерализованной цитомегаловирусной инфекции. При морфологическом исследовании обнаружены уменьшение массы тимуса до 3 грамм, его дисплазия с отсутствием телец Гассала (рис., а), резкое уменьшение числа лимфоцитов в Т-зависимых зонах и единичные В-клетки в лимфоузлах и селезенке (рис., б, в), межлунная гигантоклеточная пневмония с цитомегалическим метаморфозом альвеолоцитов (рис., г).

У 5 детей с ПИД, ассоциированными с другими главными дефектами, в прижизненных анализах крови определялись лимфоцитопения — количество лимфоцитов до 7%, тромбоцитопения и анемия (при

синдроме Вискотта—Олдрича). В тимусе обнаружены во всех случаях дисплазия и гипоплазия с отсутствием телец Гассала, а в лимфоузлах и селезенке выявлены слабо выраженные Т-зависимые и развитые В-зависимые зоны. В этой группе детей непосредственной причиной смерти являлись чаще некротические воспалительные процессы в легких, вызванные вирусно-бактериальными ассоциациями в сочетании с грибами. При этом у 2 детей смерть наступила от легочного кандидомикотического сепсиса.

В 4 наблюдениях нами выявлены первичные дефекты фагоцитоза. У одного из двух детей с хронической гранулематозной болезнью абсцедирующая ОП бактериальной этиологии (золотистый стафилококк) явилась проявлением кожного сепсиса. В легких и лимфоидных органах у обоих умерших обнаруживались многочисленные гранулемы, состоящие из моноцитарных клеток, многоядерных макрофагов, лейкоцитов. У двух больных с синдромом Костмана ОП носила преимущественно некротический характер, а в прижизненных анализах крови наблюдалась лейкопения в сочетании с выраженным агранулоцитозом — содержание нейтрофилов было в пределах 1%. Вилочковая железа у детей в этой группе имела признаки несвоевременного жирового метаморфоза.

Таким образом, ОП у детей раннего возраста может быть одним из маркеров различных форм ПИД, редко выявляемых прижизненно и диагностируемых преимущественно на аутопсии. В определенной степени форма ПИД предопределяет клинико-патологоанатомическую характеристику осложняющего его воспалительного процесса в легких. Основными особенностями ОП при ПИД на нашем материале являлись: 1) смешанная этиология заболевания, в которой приобретают ведущее значение вирусно-бактериально-грибковые ассоциации; 2) значительный объем поражения легочной ткани с преобладанием альтернативного компонента воспаления; 3) склонность инфекционно-воспалительного процесса в легких к генерализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиниатуллин Р.У., Коваленко В.Л., Милованов А.П. Патогенетические аспекты вирусных пневмоний у детей раннего возраста // Пульмонология. — 1992. — № 4. — С.47-53.
2. Гиниатуллин Р.У. Патогенетические и морфологические аспекты острой пневмонии у детей раннего возраста // Арх. пат. — 1993. — Вып.5. — С.38-42.
3. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах // Педиатрия. — 1996. — № 2. — С.4-14.
4. Rosen F.S., Wedgwood R.J.P., Eibl M. et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol.109. — Suppl.1. — P.1-28.

Поступила 15.03.2000

*В.Б.Матюшичев, В.Г.Шамратова, Д.А.Музафарова***ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБЪЕМА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**НИИ физиологии Санкт-Петербургского государственного университета,
Башкирский государственный университет**CHANGES IN BLOOD LEUKOCYTES VOLUME UNDER RESPIRATORY DISEASES***V.B.Matyushichev, V.G.Shamratova, D.A.Muzafarova***Summary**

Cell volume characteristics of peripheral blood populations of neutrophils, lymphocytes and monocytes were compared in healthy persons and in patients with bronchial asthma, chronic bronchitis and pneumonia. The parameters of volume distribution such as an average value, SD, As, Ex were calculated for every of those leukocytes types. A significant increase in lymphocytes average corpuscular volume was found under all the diseases. It was ascertained that blood leukocytic link also responds to bronchopulmonary pathological disorders by changing different cell volumes ratio, arising the population heterogeneity and narrowing a range of volume values variation within the pool. The greatest disorders of this kind were noted for lymphocytes and neutrophils in bronchial asthma and pneumonia. The conclusion was made about an opportunity to apply the accounting parameters of different leukocytes volume distribution for diagnostic purpose.

Резюме

Сопоставляли характеристики объема клеток в популяциях нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов периферической крови здоровых людей с аналогичными показателями больных бронхиальной астмой, хроническим бронхитом и пневмонией. Для каждого из этих типов лейкоцитов рассчитывали параметры распределения объема: среднюю величину, SD, As, Ex. При всех этих заболеваниях выявлено достоверное увеличение среднего корпускулярного объема лимфоцитов. Установлено, что лейкоцитарное звено крови реагирует на патологические сдвиги в бронхолегочной системе также изменением в общем пуле соотношения долей клеток разного объема, ростом гетерогенности популяции и сужением интервала варьирования значений объема. Наибольшие сдвиги подобного рода отмечены для лимфоцитов и нейтрофилов при бронхиальной астме и пневмонии. Сделан вывод о возможности использования данных учета параметров распределения объема лейкоцитов разных классов в диагностических целях.

Пульмонологические заболевания, как правило, сопровождаются сдвигами в лейкоцитарной формуле, её определение входит в стандартную программу обследования лиц, подозреваемых на патологию бронхолегочной и плевральной системы. В действительности же значимая информация о состоянии лейкоцитарного звена крови здесь гораздо обширнее. Она включает не только многоплановые данные о функциональной активности клеток белой крови [1,6] или, скажем, об их структурных особенностях [8]. Не используются даже возможности гораздо более простых и доступных морфологических критериев. Дело в том, что современные гематологические анализаторы, обеспечивающие высокую точность счета [9], дифференцируют лейкоциты разных классов путем регистрации их размеров [2] и, соответственно, выдают гистограммы распределения клеток

по объему. Эти кривые составляют неотъемлемую часть результатов автоматизированного анализа крови, но пока полностью игнорируются специалистами в качестве основы для строго количественных сопоставлений. Между тем столь фундаментальная и жизненно важная характеристика клеток, как их корпускулярный объем [5], видимо, способна реагировать на изменение состояния организма. Чтобы проверить это предположение, в настоящей работе мы изучали структуру популяции лейкоцитов по объему составляющих их клеток в норме и при патологии органов дыхания.

Исследовали пробы периферической крови 43 пульмонологических больных (23 мужчины и 20 женщин) в возрасте 18–50 лет: 13 чел. с эндогенной бронхиальной астмой средней тяжести, 15 — с острой формой пневмонии средней тяжести и 15 — с

хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения. Контрольную группу составили 16 клинически здоровых женщин того же возраста. Измерения проводили на гематологическом анализаторе *System 9020+* фирмы "TOA Medical Electronics Co" (Япония). Больные находились в состоянии покоя утром натощак. Учитывались показатели нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Для индивидуальных проб крови по выдаваемым прибором кривым частоты встречаемости в популяции одноклеточных клеток разного объема по каждому классу лейкоцитов рассчитывали средний объем клеток, а также параметры, количественно характеризующие форму его распределения: стандартное отклонение (SD), коэффициенты асимметрии (As) и эксцесса (Ex) эмпирических лейкоцитарных гистограмм. Достоверность различия средних оценивали по *t*-критерию.

В ходе предварительного обследования здоровых людей мы установили, что изучаемые показатели лейкоцитов не обладают половой специфичностью. Это дало нам право использовать выборку женщин в качестве полноценного контроля для смешанных совокупностей больных людей. Полученные результаты представлены в таблице. Видно, что заболевания органов дыхания сопровождаются отклонениями параметров объема всех типов лейкоцитов. Однако усредненная величина показателя изменяется лишь у лимфоцитов: во всех группах больных отмечается увеличение среднего корпускулярного объема этих клеток, наиболее заметное при пневмонии. Параллельно модифицируется характер распределения лейкоцитов по объему.

Так, кривой распределения лимфоцитов здоровых людей свойственны положительные As и Ex. Это означает, что в сосудистом русле лимфоциты с разным объемом представлены неравномерно, имеет место преобладание клеток с более низким, чем в среднем по выборке, объемом, но популяция в целом выглядит несколько компактней по сравнению с гауссовским распределением признака. При бронхиальной астме гистограмма лимфоцитов, судя по величинам As и Ex, приближающимся к нулю, нормализуется, означая, что у больных клетки с разным объемом сгруппированы вокруг среднего значения относительно равномерно. Здесь нет преобладания лимфоцитов с уменьшенным объемом, как это наблюдается в контроле. При бронхите существенных изменений формы распределения лимфоцитов по объему не происходит, а в случае пневмонии отмечается достоверное, но менее выраженное, чем при астме, уменьшение его Ex.

Соответствующие данные по моноцитам свидетельствуют о том, что в контроле кривая распределения клеток по их объему характеризуется незначительной положительной As и существенным отрицательным Ex. При легочной патологии в структуре популяции этих клеток фиксируются лишь малозаметные изменения: бронхиальная астма и пневмония сопровождаются уменьшением SD объема клеток, сопряженным со снижением степени анизоцитоза, размаха колебаний размеров моноцитов. Аналогичное явление зарегистрировано и в отношении нейтрофилов, но уже по всем изученным нами заболеваниям. В норме кривая распределения нейтрофилов по объему обладает положительной As и практически нуле-

Таблица

Показатели распределения лейкоцитов по объему клеток в норме и при патологии

Группа обследуемых	Показатели			
	Средний объем, фл	SD, фл	As	Ex
Лимфоциты				
Контроль	149,4±1,6	30,5±1,1	0,26±0,05	0,53±0,07
Бронхиальная астма	157,0±2,1*	29,7±0,7	0,04±0,06*	-0,01±0,11*
Хронический бронхит	158,0±3,8*	31,3±0,9	0,17±0,07	0,36±0,13
Пневмония	160,6±2,2*	33,1±3,0	0,29±0,06	0,18±0,10*
Моноциты				
Контроль	286,2±10,8	43,7±1,9	0,19±0,04	-0,41±0,04
Бронхиальная астма	284,6±4,0	38,4±1,4*	0,09±0,07	-0,35±0,11
Хронический бронхит	282,0±5,1	41,8±0,9	0,13±0,03	-0,47±0,03
Пневмония	284,3±2,5	36,9±1,1*	0,19±0,04	-0,38±0,07
Нейтрофилы				
Контроль	445,5±3,0	68,0±1,4	0,45±0,04	0,08±0,09
Бронхиальная астма	446,0±5,4	60,7±1,3*	0,29±0,05*	-0,29±0,08*
Хронический бронхит	440,3±3,8	63,9±1,4*	0,36±0,04	-0,12±0,08
Пневмония	444,8±4,3	60,0±2,1*	0,26±0,03*	-0,31±0,04*

Примечание. * – достоверно отличаются от контроля, $p \leq 0,05$.

вым Ех. При бронхите эти параметры достоверно не изменяются, в то время как бронхиальная астма и пневмония сопряжены с уменьшением As и появлением отрицательного эксцесса.

Таким образом, следует констатировать, что параметры распределения объема лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов отчетливо реагируют на патологические сдвиги в бронхолегочной системе организма. Эта реакция может проявляться как изменением среднего объема лейкоцитов (лимфоциты), так и перераспределением в общем пуле соотношения клеток разного корпускулярного объема. В частности, заметно трансформируется структура популяций нейтрофилов, в особенности при бронхиальной астме и пневмонии, когда снижается выраженность анизотоза на фоне роста гетерогенности общей совокупности и уменьшения в ней доли мелких клеток. Минимальные, хотя также достоверные, сдвиги параметров распределения объема наблюдаются в блоке моноцитов.

Сравнивая поведение клеток белой крови при различных заболеваниях, легко увидеть, что в целом наибольшими изменениями исходной картины характеризуется бронхиальная астма, несколько менее на уровне показателей объема клеток ответ лейкоцитарной системы выражен при пневмонии и слабее всего — при бронхите. Эти обстоятельства позволяют говорить о возможности использования параметров корпускулярного объема лейкоцитов разных классов в качестве дополнительного критерия при диагностике и, в определенной мере, дифференциальной диагностике заболеваний легких. Уточнению перспектив реализации такого подхода, видимо, способствовало дополнение полученной нами информации адекватным описанием состояния пула эозинофилов и базофилов [4], а также исследование того, насколько специфичны наблюдаемые изменения именно для патологии дыхательной системы.

Механизмы и смысл наблюдаемых сдвигов пока не ясны, но они, по-видимому, сопряжены с тем фактом, что формирование, развитие и исход воспалительных реакций во многом зависят от местной аккумуляции и функциональной активности лейкоцитов [3], возможно, связанной с размерами клеток [8]. Другое рациональное объяснение происходящему видится в той роли, которая в последнее время со все большей настойчивостью приписывается объему лейкоцитов в качестве фактора контроля состояния гемодинамики в микрососудах [7]. Правда, обоснованность и степень сочетаемости этих возможностей еще предстоит уточнить.

Выводы

1. Бронхиальная астма, острая пневмония и хронический бронхит сопровождаются увеличением среднего корпускулярного объема лимфоцитов периферической крови больных.
2. Эти заболевания сопряжены также с модификацией структуры популяций лейкоцитов по объему клеток. При бронхиальной астме и пневмонии изменяется соотношение лимфоцитов и нейтрофилов разного размера, возрастает гетерогенность их состава, уменьшается интервал варьирования величины объема моноцитов и нейтрофилов. Наименьшие сдвиги в структуре фракций лейкоцитов отмечаются в случае бронхита: здесь несколько сужаются границы колебаний объема нейтрофилов.
3. Информация о параметрах распределения корпускулярного объема нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов может быть использована в качестве дополнительного критерия при диагностике заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копьева Т.Н., Амосова О.М. Полиморфноядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких // Гематол. и трансфузиол. — 1990. — № 3. — С.11–13.
2. Лаазер Х.Ф. Применение гематологических анализаторов в клинике // Клин. лаб. диагн. — 1997. — № 2. — С.45–46.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах // Физиология человека. — 1997. — № 2. — С.124–131.
4. Нишева Е.С., Ротледер А.М., Кириллов М.А. Высвобождение биологически активных веществ из лейкоцитов крови при аллергических заболеваниях // Лаб. дело. — 1991. — № 7. — С.41–45.
5. Орлов С.Н., Новиков К.Н. Регуляция объема: механизмы, сопряженные клеточные реакции и патофизиологическое значение // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1996. — № 8–9. — С.1–15.
6. Потапнев М.П., Печковский Д.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме // Пульмонология. — 1997. — № 3. — С.74–79.
7. Редчиц Е.Г., Парфенов А.С. Реологические свойства лейкоцитов и их участие в микроциркуляции крови // Гематол. и трансфузиол. — 1989. — № 12. — С.40–46.
8. Фролова О.Е., Погорелова В.П., Вердинская Н.В., Иванова И.А. Морфофункциональная характеристика моноцитов периферической крови // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 8. — С.33–34.
9. Шмаров Д.А., Луговская С.А., Князева Е.С., Козинец Г.И. Проточная цитометрия в гематологии. Методы и техника проточно-цитометрического анализа // Там же. — 1997. — № 8. — С.3–9.

Поступила 29.12.99

*Н.Е.Чернеховская, И.В.Ярема, В.И.Вторенко, В.К.Шишло,
В.Г.Андреев, Д.П.Черепянцев, Г.Г.Федченко*

ИНТРАБРОНХИАЛЬНАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ АБСЦЕДИРУЮЩЕЙ ПНЕВМОНИИ

Российская медицинская академия последипломного образования,
Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

INTRABRONCHIAL LYMPHOTROPIC THERAPY OF ABSCESS-FORMING PNEUMONIA

N.E.Chernekhovskaya, I.V.Iarema, V.I.Vtorenko, V.K.Shishlo, V.G.Andreev, D.P.Cherepyantsev, G.G.Fedchenko

Summary

This study demonstrates the treatment results of 96 abscess-forming pneumonic patients treated with a method developed by the authors. It involves sanitating fiberoptic bronchoscopy and intrabronchial lymphotropic infusion of 1 g of Claforan combined either with 100 mcg of T-activin or 100 mg of lysozyme. According to the results obtained this method is thought not only to cure all the patients but also to facilitate a partial restoration of structure and function of both ciliary epithelium and mucociliary transport.

Резюме

В работе представлены результаты лечения 96 больных абсцедирующей пневмонией с помощью разработанного авторами метода, включающего санационные бронхоскопии и интрабронхиальное лимфотропное введение 1 г клафорана в сочетании со 100 мкг Т-активина или 100 мг лизоцима. Результаты лечения показали, что данный метод позволил не только добиться излечения всех больных, но и способствовал частичному восстановлению строения и функции мерцательного эпителия и мукоцилиарного транспорта.

Пневмония по-прежнему остается одним из наиболее распространенных заболеваний. В структуре заболеваемости органов дыхания по России уже более 15 лет лидирует пневмония. В России среднестатистические показатели заболеваемости составляют 10–15‰ [8]. Госпитализируется около 20% пациентов. Среди всех госпитализированных больных доля пациентов с пневмониями составляет 60% [4].

В последние годы в нашей стране отмечается устойчивая тенденция к увеличению смертности от пневмонии. В середине 90-х годов этот показатель был равен 18 на 100 000 населения. Особенно высока летальность при госпитальных пневмониях: в ряде случаев она достигает 40–50% [6].

По классификации выделяют следующие виды пневмонии: внебольничная, госпитальная, аспирационная, пневмония у больных с иммунодефицитами.

При респираторной вирусной инфекции нарушается мукоцилиарный клиренс, снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и создаются благоприятные условия для развития пневмонии. Возникновению пневмонии способствует и извращение местных иммунных реакций, вплоть до развития вторичного иммунодефицита [5]. При нарушении дренажной функции бронхов наступает абсцедирование пневмонии — тяжелое осложнение, которое сопро-

вождается нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета и является показанием к проведению лечебных бронхоскопий.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности лимфотропной терапии абсцедирующей пневмонии, проводимой во время бронхоскопии.

За период с 1995 по 1999 годы в эндоскопическом отделении больницы им. С.П.Боткина, являющейся базой кафедры эндоскопии РМАПО, бронхоскопия выполнена 96 больным абсцедирующей пневмонией в возрасте от 37 до 82 лет. Средний возраст составил 45,7 года. Мужчин — 84, женщин — 12. На обзорных рентгенограммах органов грудной полости определяется затемнение задних отделов нижней доли левого легкого у 49 больных, правого легкого — у 29, средней доли — у 18 пациентов. На фоне затемнения виден участок просветления от 1,5 до 3 см в диаметре с горизонтальным уровнем. У 11 больных очаги абсцедирования были множественные. Плевропневмония диагностирована у 6 пациентов, двусторонняя пневмония имела место у 2 больных.

Показанием к бронхоскопии является абсцедирующая пневмония. Бронхоскопию выполняли видеобронхоскопом фирмы Фуджинон. Он снабжен каналом, через который можно проводить биопсионные щипцы, щеточку, катетер для взятия бронхиального секрета и

введения лекарственных веществ и пункционную иглу для лимфотропного введения антибиотиков и иммуномодуляторов.

За 30 мин до начала исследования больному подкожно вводили 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата для снятия вагусного влияния. Пациентам со склонностью к бронхоспазму за 15 мин до бронхоскопии вводили внутривенно 10 мл 2,4% раствора эуфиллина на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Для анестезии верхних дыхательных путей и гортани применяли 10% лидокаин, нанося его на слизистую оболочку с помощью распылителя. Анестезию голосовых складок выполняли 5 мл 2% раствора лидокаина через катетер, введенный через биопсионный канал при фиброларингоскопии, под визуальным контролем. Анестезию бифуркации трахеи, шпор долевых и сегментарных бронхов проводили 5–6 мл 2% раствора лидокаина. Бронхоскопию выполняли в положении больного сидя. Эндоскоп вводили трансназально или трансорально.

На основании данных, полученных во время бронхоскопии, все пациенты были разделены на две группы.

- В 1-ю группу вошли 42 больных, у которых во время бронхоскопии обнаружен строго ограниченный бронхит II степени интенсивности воспаления — гиперемия слизистой оболочки бронхов, некоторое сужение их устьев за счет отека слизистой, умеренное количество слизисто-гнойного секрета.
- 2-ю группу составили 54 пациента, у которых при эндоскопическом исследовании диагностирован строго ограниченный бронхит III степени интенсивности воспаления — яркая гиперемия слизистой оболочки бронхов, сужение устьев сегментарных бронхов до точечных за счет отека слизистой, густой гнойный секрет в умеренном или большом количестве.

Лечебные бронхоскопии в обеих группах проводили на фоне внутримышечного введения антибиотика, к которому чувствительна флора больного.

Во время лечебной бронхоскопии стремились восстановить дренажную функцию бронхов, удаляя гнойное содержимое из бронхиального дерева, проводили целенаправленное воздействие на микрофлору бронхов.

Санирующий раствор готовили непосредственно перед употреблением. На 1 санацию расходовали от 60 до 100 мл санирующей смеси.

Самым лучшим из антисептиков является фурагин калиевая соль. Готовили 0,1% раствор препарата на изотоническом растворе хлорида натрия. Диоксидин разводили на 2% растворе гидрокарбоната натрия, получая 0,1–0,2% раствор препарата. Все санирующие растворы перед введением в бронхиальное дерево подогревали до температуры 36–37°C.

Пациентам 1-й группы во время бронхоскопии вводили 60 мл санирующей смеси за 1 сеанс. Бронхоскопическую санацию заканчивали инстилляцией антибиотика в просвет пораженных бронхов (с учетом чувствительности флоры больного, которую определя-

ли при посеве мокроты до бронхоскопии. При грамположительной флоре обычно вводили амоксициллин, ампициллин или аугментин, при грамотрицательной флоре — гентамицин в разовой дозе. Если бронхиальный смыв брали во время первой бронхоскопии и результаты посева еще не были известны, то вводили антибиотик широкого спектра действия — “Флуимуцил антибиотик ИТ” в количестве 500 мг.

Пациентам 2-й группы во время бронхоскопии в просвет бронхов вводили 80–100 мл санирующей смеси. Санационную бронхоскопию у них завершало лимфотропное введение антибиотика и иммуномодуляторов.

Последние годы характеризуются бурным развитием нового направления в медицине — клинической лимфологии [1,3]. Исследования показали, что эффективность действия различных препаратов повышается при направленном их введении в лимфатическую систему. Идея использования лимфатических сосудов для введения лекарственных веществ, в частности антибиотиков, впервые была высказана в начале 50-х годов проф. Б.В.Огневым.

На современном этапе в клинической практике существуют следующие методы насыщения лимфатической системы лекарственными препаратами: эндолимфатический метод (путем катетеризации периферических лимфатических сосудов), лимфотропный метод (путем введения лекарственных препаратов в комплексе с ферментами, обладающими гиалуронидазной активностью, подкожно), регионарная лимфатическая терапия (путем локального введения лекарственных препаратов близко к очагу патологии и, как правило, под слизистую оболочку полых органов).

Учитывая, что в стенке бронхов имеется хорошо выраженная лимфоидная ткань, нами [7] был разработан способ интрабронхиального лимфотропного введения лекарственных препаратов больным хроническими воспалительными заболеваниями легких (патент на изобретение № 2110290). Через биопсионный канал эндоскопа вводят игольчатый инъектор. Иглу выводят на 0,5 см из инъектора и прокалывают ею слизистую оболочку шпоры долевого или сегментарного бронха. К наружному концу присоединяют шприц с лекарственным препаратом, который вводят под слизистую оболочку в количестве 3 мл. Осложнений не отмечено.

Для интрабронхиального лимфотропного введения используют различные по механизму действия вещества.

С целью коррекции барьерно-фильтрационной и иммунологической функций лимфатической системы вводят лизоцим, который стимулирует репаративные процессы, повышает эффективность антибактериальной терапии. Для воздействия на систему клеточного иммунитета используют Т-активин.

При назначении антибактериальной терапии важным элементом является определение активности препарата, его химической стабильности и устойчивости к инактивационным механизмам в биологических средах [2]. Одним из факторов, влияющих на ан-

тибактериальную активность антибиотиков, является их внутриклеточная фармакокинетика [9]. Мы в своей работе на растущих в культуре ткани эпителиальных клетках бронхов провели определение интра- и экстраклеточной концентрации клафорана. Клафоран был выбран нами в связи с тем, что этот антибиотик разрешено вводить лимфотропно приказом МЗ РФ. Изучив в эксперименте внутриклеточную фармакокинетику клафорана, мы пришли к выводу, что структурные свойства препарата затрудняют его диффузию через клеточные мембраны. Для уничтожения бактерий, фагоцитированных эпителиоцитами слизистой оболочки дыхательных путей, требуется поиск способов повышения концентрации данного антибиотика в очаге воспаления. Одним из возможных путей, отвечающих данным условиям, является регионарное лимфотропное введение. При лимфотропном введении клафоран сохранялся внутриклеточно в терапевтической концентрации до 48 час.

Больным 2-й группы лимфотропно вводили 100 мкг Т-активина или 100 мг лизоцима в сочетании с 1 г клафорана.

Санационные бронхоскопии выполняли через день. Показанием к окончанию лечения служило улучшение состояния больного (нормализация температуры, прекращение кашля), образование участка хронического пневмосклероза на месте распада (на контрольной рентгенограмме органов грудной полости). Во время бронхоскопии отмечали исчезновение отека и гиперемии слизистой оболочки, характер секрета менялся на слизистый.

В 1-й группе больных потребовалось выполнить 7–8 санационных бронхоскопий, во 2-й группе — 5–6 исследований, при том, что у пациентов 2-й группы воспалительный процесс в бронхиальном дереве был более выражен.

Анализ бронхобиоптатов 26 больных до лечения свидетельствовал о том, что микрорельеф слизистой оболочки представлен в основном популяциями клеток типичного однослойного эпителия, который уже не может выполнять функции, присущие мерцательному эпителию. При исследовании эпителия с помощью световой электронной микроскопии отдельные эпителиоциты не сохраняют контакты с соседними клетками, обнажая структуру рыхлой волокнистой соединительной ткани, давая возможность клеточным элементам собственной пластинки слизистой оболочки, в основном лимфоцитам и макрофагам, свободно мигрировать на поверхность эпителиального пласта. На больших площадях препаратов видны участки деэпителизации с выраженной дезорганизацией эпителиоцитов, на апикальной поверхности которых видны отдельные деформированные реснички.

На фоне лимфотропного введения иммуномодуляторов и антибиотика было отмечено формирование ресничек на апикальной поверхности клеток, а также восстановление единичных секреторных клеток. Между клетками регистрировались плотные контакты. Имеющаяся

до лечения дезорганизация в системе бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ) в виде разволокнения ее матрикса, появления липоцитов, сменялась усилением пролиферативной активности клеток БАЛТ. Формировались полноценные ретикулярные волокна с обилием лимфобластов, подверженных дифференцировке на полноценные лимфоциты с гладким рельефом.

Как показали иммунологические исследования, у больных 2-й группы отмечалось выраженное снижение показателей клеточного иммунитета, снижение титров нормальных антител. У всех пациентов было снижено относительное и абсолютное количество Т-клеток, определяемое в реакциях спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана и бласттрансформации лимфоцитов с неспецифическим митогеном фитогемагглютинином, что свидетельствует о вторичном иммунодефиците.

На фоне лимфотропного введения иммуномодуляторов в 1,5 раза увеличивалось относительное количество Т-лимфоцитов и в 2 раза — абсолютное. Митотическая активность клеток БАЛТ возрастала более чем в 3 раза.

Выздоровление наступило у всех пациентов обеих групп. Продолжительность лечения больных 1-й группы составила 14–16 дней, 2-й группы — 10–12 дней.

Таким образом, лечение санационными бронхоскопиями в сочетании с интрабронхиальным лимфотропным введением клафорана, Т-активина и лизоцима высокоэффективно у больных абсцедирующей пневмонией. Интрабронхиальное лимфотропное введение антибиотика и иммуномодуляторов способствует частичному восстановлению строения и функции мерцательного эпителия и мукоцилиарного транспорта. Воздействие тимических факторов на БАЛТ вызывает усиление защитных сил тканей и клеток бронхиального дерева и в конечном итоге положительно влияет на процессы репаративной регенерации эпителиального пласта в качестве специфического фактора местной иммунорегуляции. Благодаря этому сокращаются сроки лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выренков Ю.Е. Клиническая лимфология. — М.: Медицина, 1986.
2. Дворецкий Л.И. Пневмонии // Рус. мед. журн. — 1996. — № 11. — С.684–694.
3. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1984.
4. Пневмония: актуальная проблема (круглый стол) // Пульмонология. — 1997. — № 1. — С.75–91.
5. Сапин М.Р. Иммунная система и иммунодефицит // Клин. мед. — 1999. — № 1. — С.5–1.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей. — М., 1999.
7. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. — М.: Петит, 1998.
8. Чучалин Л.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины // Тер. арх. — 1995. — № 3. — С.3–7.
9. Tulkens P.M. The Intracellular Pharmacokinetics and Activity of Antibiotics. New Antibacterial Strategies. — Edinburgh; London, 1990. — P.243–259.

Поступила 08.09.99

*П.К.Яблонский, Н.И.Александрова, Т.А.Федорова,
Ю.Ф.Некласов, А.Л.Александров*

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ
К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ**

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербургский научно-практический центр интенсивной пульмонологии
и торакальной хирургии

**THE OPPORTUNITY COPD PATIENTS' LIFE-EXPECTANCY PROGNOSING IN ORDER
TO ELABORATE INDICATIONS FOR LUNG GRAFTING**

P.K.Yablonsky, N.I.Alexandrova, T.A.Fedorova, Yu.F.Neklasov, A.L.Alexandrov

Summary

The results of 58 COPD patients' dynamic observation (56 males and 2 females) were analysed. The patients had been treated in the State Scientific Pulmonology Centre of Health Ministry of Russian Federation and the municipal pulmonology hospital N 2 of Sankt-Peterburg city in the years 1996–1998. The patients were examined using standard clinical techniques, lung function and diffusing capacity tests, blood gas analysis, echography of pulmonary circulation. Prognostic criteria were evaluated which enable to determine the optimal date for lung grafting.

Initially all the patients were divided into two groups: 9 patients whose lifetime had not exceeded 18 months after their first examination and 49 patients who had lived more than 18 months after their first examination. The first group patients demonstrated the signs of right heart hypertrophy and overload significantly more often. Their pulmonary artery blood pressure was increased to 38 mm Hg and the capillary blood oxygen contents was greatly diminished. Lung function and diffusing capacity parameters, pCO_2 did not differ in the groups.

Next, the certain indices' influence on the life-expectancy as well as the prognostic value of chronic cor pulmonale existence and severity were assessed.

The correlation analysis displayed a strong tie between the COPD patients' life-expectancy and the pulmonary artery blood pressure level, dyspnoe, heart beat rate, hypoxaemia level and also between the pulmonary artery blood pressure level and the capillary blood oxygen contents. The correlation between the severity of cor pulmonale failure and the patients' life-expectancy was faint.

The pulmonary artery blood pressure proved to be the most important parameter for the patients' prognosis: ones having it normal lived more than 2 years meanwhile the patients with the pulmonary artery blood pressure higher 50 mm Hg lived not more 18 months. The lung functional parameters were not found to be the independent prognostic factors.

So, based on the results obtained the indications for lung grafting in COPD patients are thought to be the pulmonary artery blood pressure higher than 50 mm Hg, the pO_2 level less than 60 mm Hg and the conservative therapy failure.

Резюме

Проанализированы материалы динамического наблюдения 58 больных ХОБЛ (56 мужчин и 2 женщины), пролеченных в ГНЦ пульмонологии МЗ РФ и ГМПБ № 2 г. Санкт-Петербурга в 1986–1998 гг. Больным проведено стандартное общеклиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, газового состава крови, эхографическое исследование гемодинамики малого круга кровообращения. Оценивали прогностические критерии, позволяющие определить оптимальные сроки выполнения трансплантации легких. В начале исследования больные были разделены на 2 группы: прожившие не более 18 месяцев после первого обследования (9 человек) и прожившие более 18 месяцев (49 человек). В первой группе значительно чаще выявлялись признаки гипертрофии правых отделов сердца и их перегрузки, было повышено давление в легочной артерии в среднем до 38 мм рт.ст., напряжение кислорода в капиллярной крови было значительно ниже. Показатели функции внешнего дыхания, диффузионная способность легких, pCO_2 в сравниваемых группах не различались.

Далее оценивалось влияние ряда показателей на продолжительность жизни, а также прогностическое значение наличия и выраженности хронического легочного сердца.

Корреляционный анализ показал сильную взаимосвязь между продолжительностью жизни больных ХОБЛ и уровнем давления в легочной артерии, одышкой и частотой пульса, выраженностью гипоксемии, а также — между давлением в легочной артерии и напряжением кислорода в капиллярной крови. Корреляция между степенью декомпенсации легочного сердца и продолжительностью жизни больных была слабой.

Наиболее прогностически значимым показателем оказался уровень давления в легочной артерии: при нормальном давлении в легочной артерии все больные жили более 2 лет, а при давлении выше 50 мм рт. ст. — не более 18 месяцев. Функциональные показатели не имели самостоятельного прогностического значения.

Таким образом, на основании полученных результатов показаниями для трансплантации легких при ХОБЛ можно считать давление в легочной артерии более 50 мм рт. ст., уровень pO_2 менее 60 мм рт. ст., отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии.

Трансплантация легких в терминальных стадиях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выполняется с 1989 года [10]. В настоящее время больные ХОБЛ составляют большинство пациентов центров трансплантации легких. Однако, несмотря на совершенствование хирургической техники различных вариантов пересадки легких, детальную отработку методики послеоперационного ведения реципиентов легких, отдаленные результаты подобных операций остаются пока весьма скромными. Так, по данным мировой литературы годичная выживаемость после трансплантации легких при ХОБЛ составляет 70%, а пятилетняя — около 40% [13]. Многие исследователи подчеркивают, что исход операции в значительной степени зависит от своевременности выполнения трансплантации [5,6,11], однако надежных клинических критериев, позволяющих определять оптимальные сроки ее выполнения, до настоящего времени не существует [15].

Принято считать, что показанием к выполнению трансплантации легких при получении согласия больного на операцию и последующее лечение является ожидаемая продолжительность жизни от 12 до 18 месяцев, прогрессирующий характер заболевания, отсутствие эффекта от других методов лечения [11]. Общепринятым критерием, определяющим прогноз и целесообразность проведения трансплантации у больных ХОБЛ, считается ОФВ₁ [1,5,14,15]. В то же время некоторые авторы предлагают в качестве основного критерия ориентироваться на ЖЕЛ [7], неоднократно высказывалось мнение о прогностической роли напряжения кислорода артериальной крови [5,14]. Единичные исследования посвящены изучению роли правожелудочковой сердечной недостаточности при определении прогноза ХОБЛ [9,13]. Однако каждый из предложенных критериев не может дать ответ на вопрос о том, когда же нужно делать трансплантацию легких конкретному больному, что и обусловило необходимость настоящего исследования.

С целью выявления факторов, определяющих прогноз жизни у пациентов с терминальной дыхательной недостаточностью, были проанализированы материалы динамического наблюдения 58 больных ХОБЛ,

проходивших лечение в ГНЦ пульмонологии МЗ РФ и ГМПБ № 2 Санкт-Петербурга в период с 1986 по 1998 гг. 27 из них умерли от прогрессирования основного заболевания. Критерии отбора больных для исследования соответствовали общепринятым требованиям к реципиентам изолированного легкого [12]. Не подвергались анализу истории болезни лиц моложе 14 и старше 65 лет, лиц, имеющих признаки хронических инфекций различной локализации, недостаточности паренхиматозных органов и онкологические заболевания в анамнезе. Из исследования были также исключены больные с преобладанием обратимого обструктивного синдрома, с наличием активного инфекционного воспаления в бронхах. В исследование не включались больные, умершие от причин, не связанных с основным заболеванием.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основе анамнестических, клинических данных, результатов исследования функции внешнего дыхания, в соответствии с современными представлениями об этом заболевании [3].

Среди обследованных больных было 56 (97%) мужчин и 2 женщины, средний возраст которых составил $53 \pm 7,8$ года. Длительность клинических проявлений заболевания до начала терапии колебалась от 6 месяцев до 14 лет и в среднем составила 33,3 месяца. В течение этого времени больные обследовались от 1 до 5 раз, в среднем — 2 раза. Средняя продолжительность жизни после первого обследования в группе из 27 умерших больных составила $42,7 \pm 5,7$ мес. (от 7 месяцев до 8 лет).

У всех больных было проведено стандартное общеклиническое исследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, оценку газового состава крови, рентгенографию легких, ЭКГ. Кроме того, оценка функций внешнего дыхания выполнялась при каждом обследовании больного на комплексе "MasterLab/CompactLab" фирмы "Jaeger". Использовались три основных метода ее оценки: спирометрия, общая бодиплетизмография с определением легочных объемов и показателей бронхиального сопротивления, оценка диффузионной способности легких методом одиночного вдоха с определением трансфер-фактора и трансфер-коэффициента.

Исследование показателей гемодинамики малого круга кровообращения у 24 больных проведено методом двумерной эхокардиографии с цветным и спектральным доплеровским анализом. Определялось давление в легочной артерии по кровотоку в выносящем тракте правого желудочка на аппаратах "Mark-600" и HDI 3000 фирмы ALT (США), а у 14 больных проведено прямое измерение давления в полостях сердца и АПГ на аппарате "Angiostar" фирмы "Siemens Ag".

На основе клинических данных, показателей электро- и эхокардиографии оценивался функциональный класс хронического легочного сердца по классификации В.П.Сильвестрова [2].

Для математической обработки данных использовались методика расчета выборочного среднего из суммы измерений, стандартного отклонения, оценка достоверности разности средних величин с помощью критерия Стьюдента, а также процедура корреляционного анализа.

Первоначально для оценки прогностически значимых критериев больные были разделены на две группы в зависимости от продолжительности жизни. 1-ю группу составили 9 больных, проживших не более 18 месяцев после первого обследования. Во 2-ю группу вошли 49 больных, которые прожили более 18 месяцев.

Эти группы оказались сходными по возрастному составу, характеру течения заболевания, проводимой терапии. В табл.1 представлены результаты сравнения различающихся по продолжительности жизни групп по основным клинико-функциональным показателям.

Таблица 1

Результаты исследования клинико-функциональных показателей больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов с различной продолжительностью жизни

Показатель	Группа 1 (n=9)	Группа 2 (n=49)	Достоверность различий
Длительность одышки, мес.	59,1±7,9	101,3±26,7	<0,05
Наличие цианоза, %	75	35	<0,01
Наличие отеков, %	25	8	<0,05
Блокада ПНПГ, %	50	38	<0,1
ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ, %	87	28	<0,05
ЭКГ-признаки увеличения ПП, %	63	18	<0,05
ЖЕЛ, % от должн.	58,0±8,6	59,3±4,3	>0,2
ОФВ ₁ , % от должн.	30,4±6,2	29,5±2,6	
pO ₂ кап., мм рт. ст.	53,6±2,47	70,3±2,25	<0,001
Давление в ЛА сист., мм рт. ст.	56,0±10,7 (n=5)	37,5±6,2 (n=5)	>0,05
Давление в ЛА сред., мм рт. ст.	38,0±9,9	21,5±2,5	>0,05
Давление в ПП средн., мм рт. ст.	10,0±2,1	3,0±1,3	<0,02

Из таблицы видно, что у больных, проживших менее 18 месяцев после обследования, значительно чаще наблюдались периферические отеки, цианоз, а на ЭКГ выявлялись признаки гипертрофии правых отделов сердца и их перегрузки. Наличие легочной гипертензии также оказалось плохим прогностическим признаком. Если во 2-й группе среднее давление в легочной артерии оставалось в пределах нормальных величин, то в группе рано умерших больных оно было существенно повышено в среднем до 38 мм рт. ст.

Достоверных различий в основных показателях функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ЖЕЛ) при сравнении этих двух групп больных, различающихся по продолжительности жизни, получено не было.

Скоростные, объемные показатели функции внешнего дыхания, а также диффузионная способность легких в сравниваемых группах больных также существенно не различались ($p>0,1$).

Различия были выявлены при анализе газового состава крови ($p<0,001$). У больных 1-й группы было значительно ниже напряжение кислорода в капиллярной крови. Уровень же pCO₂ существенно не отличался в различающихся по продолжительности жизни группах больных ($p>0,05$).

Выявлено также существенное различие гемодинамических показателей, полученных в результате эхокардиографии и катетеризации камер сердца. У больных, проживших менее 18 месяцев с момента обследования, наблюдалось повышение давления в правых отделах сердца, в легочной артерии, более выраженное, чем у больных 2-й группы, а также снижение сердечного индекса, определяемого при эхокардиографии, хотя различия недостоверны из-за небольшого числа наблюдений.

Для изучения влияния отдельных наиболее значимых для продолжительности жизни параметров была выделена группа больных, умерших в различные сроки после обследования.

Какой-либо достоверной зависимости продолжительности жизни от степени снижения ОФВ₁ обнаружить не удалось (табл.2).

Как можно видеть, несмотря на отчетливую тенденцию снижения ОФВ₁ по мере уменьшения продолжительности жизни, достоверной разницы этого показателя выявить не удалось из-за значительного разброса полученных величин.

Таблица 2

Зависимость продолжительности жизни больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов от степени снижения ОФВ₁ (% должн.)

	ОФВ ₁ , % от должного		
	до 20, n=11	20–40, n=26	40–60, n=4
Продолжительность жизни, мес.	32,6±6,51	41,1±5,54	53,5±14,55

Достоверность различий $p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$; $p_{1-3}>0,05$.

Таблица 3

Зависимость продолжительности жизни больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов от степени снижения ЖЕЛ

	ЖЕЛ, %				
	менее 40, n=10	40–50, n=7	50–60, n=8	60–70, n=11	более 70, n=9
Продолжительность жизни, мес	28,4±6,8	48,6±9,6	37,1±10,6	46,2±10,4	40,6±13,7

Различия не достоверны: $p>0,05$.

Подобная зависимость прослежена и по ЖЕЛ (табл.3), но, несмотря на отчетливое снижение ожидаемой продолжительности жизни при снижении ЖЕЛ менее 40% от должной величины, различия также были недостоверными.

Анализ зависимости продолжительности жизни потенциальных реципиентов от уровня насыщения кислородом периферической крови представлен в табл.4.

Из таблицы видно, что по мере снижения pO_2 наблюдается достоверное уменьшение продолжительности жизни потенциальных реципиентов ($p<0,05$). Причем при значениях pO_2 менее 60 мм рт. ст. средняя продолжительность жизни составила 19 мес., что соответствует срокам, рекомендуемым для трансплантации легких.

Таблица 4

Влияние уровня pO_2 на продолжительность жизни больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов

	pO_2 , мм рт. ст.		
	менее 60, n=8	60–70, n=17	70–80, n=9
Продолжительность жизни, мес	19,0±4,2	36,3±5,8	49,4±5,4

Достоверность различий $p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}>0,05$.

Как видно из табл.5, продолжительность жизни отчетливо зависит от уровня систолического давления в легочной артерии.

Как видно из таблицы, при систолическом давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст. средняя

Таблица 5

Зависимость продолжительности жизни больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов от уровня давления в легочной артерии

	Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.		
	менее 30 n=5	31–50 n=5	более 50 n=4
Продолжительность жизни, мес	38±7,1	24±3,0	15±1,7

Достоверность различий $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-2}>0,05$.

продолжительность жизни была 15 месяцев, и ни один из обследованных больных не прожил больше 18 месяцев, что соответствует оптимальным срокам проведения трансплантации легких.

В дальнейшем была оценена прогностическая значимость наличия и стадии хронического легочного сердца. Все больные были разделены на группы в зависимости от стадии легочного сердца для сопоставления средних значений основных параметров, характеризующих состояние больных (табл.6).

Анализ показал, что по мере нарастания явлений декомпенсации легочного сердца чаще наблюдались одышка и цианоз, ухудшались показатели функции внешнего дыхания (достоверно для ЖЕЛ, $p<0,01$), прогрессировала гипоксемия, хотя различия между группами были недостоверны ($p>0,05$). Продолжительность жизни снижалась по мере декомпенсации легочного сердца, однако могла значительно различаться у больных с одинаковой степенью его декомпенсации ($p>0,05$).

В связи с такой неоднородной картиной представлялось необходимым проведение корреляционного анализа этих признаков с целью поиска сильных связей, в соответствии с которыми можно было бы прогнозировать продолжительность жизни потенциальных реципиентов. Поэтому на следующем этапе

Таблица 6

Результаты исследования некоторых клинико-функциональных показателей больных ХОБЛ – потенциальных реципиентов в зависимости от функционального класса хронического легочного сердца

Функциональный класс ХЛС	1 (n=8)	2 (n=26)	3 (n=11)
Длительность заболевания, мес.	138,6±37,1	166,0±19,1	200,9±27,9
Одышка	2,4±0,3	2,8±0,14	3,5±0,2
Цианоз, %	37	61	90
ЖЕЛ, % от должн.	72,9±7,25	52,0±3,54	48,85±4,7
ОФВ ₁ , % от должн.	34,4±5,6	26,1±2,8	25,2±1,9
ДЛА сист., мм рт.ст.	28±1,8	47±1,6	55±2,2
pO_2 кап, мм рт.ст.	68,7±2,7	65,7±1,7	60,5±0,5
Продолжительность жизни, мес.	51,1±15,7	39,9±4,7	28,2±5,1

Таблица 7

Коэффициенты корреляции между различными клиническими и функциональными параметрами у больных ХОБЛ

Сравниваемые параметры		к
Продолжительность жизни	Одышка	-0,3659
Продолжительность жизни	ЧСС	-0,3204
Продолжительность жизни	pO_2	0,3251
Продолжительность жизни	Выраженность легочного сердца	-0,2873
Продолжительность жизни	Давление в ЛА	-0,61686
Сист. давление в легочной артерии	ЧД	-0,4106
Сист. давление в легочной артерии	ЖЕЛ	0,5503
Сист. давление в легочной артерии	ОФВ ₁	0,7759
Сист. давление в легочной артерии	pO_2	-0,8691
ОФВ ₁	Степень одышки	-0,4812
ОФВ ₁	ЖЕЛ	0,7541
pO_2	ЧСС	-0,2599
Степень одышки	ЧСС	0,4241
Степень одышки	ЖЕЛ	-0,4147
Функциональный класс хронического легочного сердца	Степень одышки	0,4349
Функциональный класс хронического легочного сердца	ЖЕЛ	-0,40109
Функциональный класс хронического легочного сердца	pO_2	-0,3359

математической обработки проведен корреляционный анализ с расчетом выборочного коэффициента корреляции. Статистически значимые корреляции представлены в табл. 7.

Как видно из таблицы, имеется сильная корреляция продолжительности жизни больных ХОБЛ с уровнем давления в легочной артерии. Кроме этого, значимые корреляции получены с такими клиническими показателями, как одышка и частота пульса, а также выраженность гипоксемии. Существует также сильная корреляция между уровнем давления в легочной артерии и напряжением кислорода в крови капилляра. Нарастание декомпенсации легочного сердца сокращало продолжительность жизни больных, однако эта корреляция была слабая.

Несмотря на то, что больные ХОБЛ сегодня составляют наиболее многочисленную группу среди пациентов ведущих трансплантационных центров мира, до сих пор среди исследователей нет единого мнения относительно сроков выполнения операции. Немногочисленные попытки определения признаков своевременности операции, как правило, сводились к конста-

тации чрезвычайно общих положений, таких, например, как необходимость трансплантации при неуклонно прогрессирующем течении заболевания и при отсутствии ответа на медикаментозную терапию [12]. Многие исследователи свои прогнозы основывают на толерантности к физической нагрузке, косвенно характеризующей функциональные резервы организма [8,11], и снижение ее считают одним из наиболее точных указаний на ухудшение компенсаторных возможностей организма.

Однако чаще всего предпринимались попытки определения конкретных прогностических параметров, позволяющих уточнять прогноз заболевания и целесообразность проведения трансплантации легких.

Одним из таких общепринятых критериев у больных ХОБЛ является ОФВ₁ [7,12,15]. Обычно больные направляются на трансплантацию легких при ОФВ₁=15–20% от должных величин. В то же время в нашем исследовании какой-либо зависимости продолжительности жизни от степени снижения ОФВ₁ обнаружить не удалось. Действительно, при сравнении групп больных, различающихся по продолжительности жизни, не было получено достоверной разницы в показателях функции внешнего дыхания. Справедливости ради следует подчеркнуть, что ретроспективно отмечено прогрессивное снижение ОФВ₁, но самостоятельного прогностического значения этот показатель не имел. Аналогичная закономерность была отмечена у больных ХОБЛ и при исследовании ЖЕЛ, объемных показателей функции внешнего дыхания, а также диффузионной способности легких. Полученные данные опровергают мнение R.D.Davis и M.K.Pasque [7] о возможности использования ЖЕЛ в качестве прогностического параметра у этой категории больных.

Таким образом, в нашем исследовании прогностическая значимость показателей функции внешнего дыхания оказалась крайне малой. Хотя средняя продолжительность жизни больных резко уменьшалась при снижении ОФВ₁ менее 20 % или ЖЕЛ менее 40% от должного, однако самостоятельной прогностической значимости эти критерии не имели. В наших наблюдениях даже с такими показателями больные жили несколько лет.

Гораздо большее прогностическое значение имело прогрессирующее снижение оксигенирующей способности легких, что вполне согласуется с мнением других авторов [12,14]. Так, по мере снижения pO_2 наблюдалось достоверное снижение продолжительности жизни потенциальных реципиентов ($p<0,05$), причем при значениях pO_2 менее 60 мм рт. ст. средняя продолжительность жизни составила 19 месяцев, что соответствует срокам, рекомендуемым для трансплантации легких.

Наконец, исследование некоторых гемодинамических параметров работы правого сердца выявило отчетливое снижение продолжительности жизни по мере роста давления в легочной артерии ($p<0,05$).

При систолическом давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст. средняя ожидаемая продолжительность жизни составила всего 15 месяцев, и ни один больной не прожил больше 18 месяцев, что соответствует оптимальным срокам проведения трансплантации легких.

В дальнейшем мы проанализировали прогностическую значимость наличия и стадии хронического легочного сердца. Оказалось, что по мере нарастания явлений декомпенсации легочного сердца чаще наблюдались одышка и цианоз, ухудшались показатели функции внешнего дыхания, прогрессировала гипоксемия.

Продолжительность жизни также снижалась по мере декомпенсации легочного сердца, однако могла значительно отличаться у больных с одинаковой степенью его развития ($p > 0,05$).

Результаты проведенного корреляционного анализа также свидетельствовали о корректности первоначальных предположений. Оказалось, что продолжительность жизни больных ХОБЛ наиболее сильно коррелировала с такими клиническими показателями, как одышка и частота пульса, а также с выраженностью гипоксемии, с уровнем давления в легочной артерии. Наиболее значимыми в прогностическом отношении для больных ХОБЛ оказались гемодинамические показатели, характеризующие выраженность легочного сердца, и, в первую очередь, уровень давления в легочной артерии. Если при нормальных цифрах давления в легочной артерии все больные жили более 2 лет, а средняя продолжительность жизни составила 38 месяцев, то среди больных с давлением выше 50 мм рт. ст. ни один больной не прожил более 18 месяцев.

Таким образом, можно заключить, что больных хронической обструктивной болезнью легких следует направлять на трансплантацию легких при:

- давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст.;
- pO_2 менее 60 мм рт. ст.;
- отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Степаненко Т.А. и др. Отбор реципиентов для трансплантации легких // Пульмонология.— 1998.— № 1.— С.56–64.
2. Сильвестров В.П., Суриков Ю.А., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С.103–108.
3. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит (определение, этиология, патогенез, клиническая картина, лечебная программа) // Там же.— 1997.— № 3.— С.5–9.
4. Briffa N.P., Dennis C., Higgenbottom T. et al. Single-lung transplantation for end-stage emphysema // Thorax.— 1995.— Vol.50, № 5.— P.562–564.
5. Cooper J.D., Patterson G.A., Trulock E.T. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1994.— Vol.107, № 2.— P.460–471.
6. Davis R.D., Trulock E.P., Manley J. et al. Differences in early results after single-lung transplantation // Ann. Thorac. Surg.— 1994.— Vol.58, № 5.— P.1327–1334.
7. Davis R.D., Pasque M.K. Pulmonary transplantation // Ann. Surg.— 1995.— Vol.221, № 1.— P.14–28.
8. Kadikar A., Maurer J., Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation // J. Heart Lung Transplant.— 1997.— Vol.16, № 3.— P.313–319.
9. Keller C.A., Ohar J., Ruppel G. et al. Right ventricular function in patients with severe COPD evaluated for lung transplantation. Lung Transplant Group // Chest.— 1995.— Vol.107, № 6.— P.1510–1516.
10. Mal H., Andreassian B., Pamela F. et al. Unilateral lung transplantation in end stage pulmonary emphysema // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.797–802.
11. Marshall S.E., Kramer M.R., Lewiston N.J. et al. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation // Chest.— 1990.— Vol.98, № 6.— P.1488–1494.
12. Maurer J.R., Frost A.E., Estenne M. et al. International guidelines for the selection of lung transplantation candidates // Thorax.— 1998.— Vol.66, № 7.— P.951–956.
13. Oswald-Mammoser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure // Chest.— 1995.— Vol.107, № 5.— P.1193–1198.
14. Skwarski K., MacNee W., Wraith P.K. et al. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy // Ibid.— 1991.— Vol.100, № 6.— P.522–527.
15. Trulock E.P. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease // 1998.— Ibid.— Vol.113, № 4.— P.269S–276S.

Поступила 01.03.2000

*М.М.Кириллов, Т.Г.Шаповалова, М.М.Шашина, А.В.Бочаров, С.М.Кириллов,
А.В.Ломоносов, С.Б.Смоляк, А.Ю.Рябова, О.Г.Казбан, О.Ф.Курносова*

ВНЕЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)*

Кафедра внутренних болезней интернатуры Саратовского медицинского университета

EXTRAPULMONARY VISCERAL PATHOLOGY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS (CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS)

*M.M.Kirillov, T.G.Shapovalova, M.M.Shashina, A.V.Bocharov, S.M.Kirillov, A.V.Lomonosov,
S.B.Smolyak, A.Yu.Ryabova, O.G.Kazban, O.F.Kurnosova*

Summary

Clinical and pathomorphological study of visceral organs' condition including gastrointestinal canal, hepatobiliary system, heart and kidneys was undertaken at 432 patients and 33 persons died from bronchial asthma. A wide spectrum of internal organs' visceral lesions which were morphologically significant was marked. In a number of cases they led to underlying pathology with clinical manifestations required therapeutic correction. The sectional material generally displayed more frequent pathological changes.

Резюме

Клиническое и патоморфологическое изучение состояния висцеральных органов, в том числе желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, сердца и почек было предпринято у 432 больных и у 33 умерших от бронхиальной астмы. Отмечен широкий спектр морфологически выраженных висцеральных поражений внутренних органов, в ряде случаев приводящих к формированию клинически манифестированной патологии "второго плана", требующей терапевтической коррекции. Секционный материал, как правило, отличался большей частотой патологических изменений.

В условиях дыхательной недостаточности и гипоксии, а также вследствие медикаментозной нагрузки у больных бронхиальной астмой (БА) происходят изменения функционирования органов и систем внелегочной сферы с возникновением как приспособительных, так и, при определенной степени их развития, патологических реакций [2,3,4]. Вместе с тем большие трудности в диагностике и лечении БА возникают в связи с частым сочетанием ее с другими заболеваниями органов и систем [2,5,6]. Этот вопрос, привлекая внимание исследователей [1,2,3,6], в значительной степени остается нерешенным.

Цель настоящего исследования — клиническое и патоморфологическое изучение состояния висцеральных систем, а именно: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной системы (ГБС), сердца и почек у больных БА.

Обследовано 432 больных БА, находившихся на лечении в пульмонологическом центре г. Саратова (в 1989–1998 гг.) и пульмонологическом отделении 3 Центрального военного клинического госпиталя

им. А.А.Вишневого (в 1991–1994 гг.). Возраст пациентов был от 15 до 62 лет. Применялись следующие методы обследования: фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией, рентгенография желудка, фиброколоноскопия (ФКС), ирригоскопия, сонография органов брюшной полости и почек.

С целью исследования состояния сердечно-сосудистой системы у 120 больных БА была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеркардиографией и расчетом массы миокарда (Мм, г) и индекса массы миокарда (ИМм, г/м) по формуле *K.Devereux* и соавт. [9]. Обследованные были разделены в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). У 51 чел. гипертензии не наблюдалось, у 69 — имелась. Кроме того, были выделены три группы в зависимости от тяжести клинического течения БА и характера медикаментозного фона. В 1-ю группу вошли больные (43 чел.) со среднетяжелым течением заболевания (БАСТ), не получавшие системные глюкокортикостероиды (ГКС) в ходе стационарного лечения. 2-я группа включала больных БАСТ

* Материалы докладывались на Всероссийском симпозиуме "Морфологические проблемы пульмонологии" (Саратов, сентябрь 1998 г.)

с постоянным приемом ГКС (44 чел.). 3-я группа была представлена тяжелыми гормонозависимыми больными (БАТТ) — 33 чел. Больные легкой астмой в исследование не включались, так как АГ у них практически не встречалась. Сравнительную группу составил 21 пациент с гипертонической болезнью II ст. (ГБ), контрольную — 20 практически здоровых лиц.

Гамма-сцинтиграфия почек с препаратом Тс (пентатех) в дозе 74 мБк была выполнена 24 больным (8 — с БАСТ и 16 — с БАТТ). Исследование проводилось в основном в фазе стихающего обострения заболевания.

Полученные данные были обработаны с расчетом статистического критерия Стьюдента.

Аутопсийный материал был изучен у 33 умерших от БА.

Сочетание БА с заболеваниями пищеварительной системы (ПС) оказалось одним из наиболее частых. Так, почти у половины обследованных (47,9%) была выявлена та или иная клинически очерченная патология ПС. Сочетание БА с патологией ЖКТ наблюдалось в 42,3% от всех случаев, с заболеваниями ГБС — в 26,4%, с комбинацией той и другой патологии — в 31,3% наблюдений. Изменения ПС в наибольшей степени оказались характерными для больных мужчин старше 40 лет — с длительностью БА 5 и более лет, имеющей преимущественно экзогенный (атопический) или аспириновый генез, отличающейся среднетяжелым и тяжелым течением и гормонозависимостью. Наименее характерной эта патология была для молодых женщин с непродолжительным и нетяжелым течением заболевания, преимущественно эндогенной (инфекционно-зависимой) формы без постоянного приема ГКС. Так, у больных экзогенной БА патология ЖКТ наблюдалась в 2, а ГБС — в 1,2 раза чаще, чем при эндогенной. Последнее косвенно свидетельствует, что патологические механизмы БА, связанные с аллергией (атопией), в большей мере способствуют формированию и развитию заболеваний ПС.

Как видно из табл.1, лидирующее положение принадлежит хроническому гастриту (27,3%). Частота других форм патологии оказалась в 2–5 раз меньшей. Вместе с тем при эндоскопическом исследовании патология ЖКТ у больных БА, предъявляющих соответствующие жалобы, верифицировалась в 2–3 раза чаще (табл.2).

Вовлеченность различных отделов ЖКТ в патологический процесс, характерная для гастроэнтерологических больных, оказалась свойственной и больным БА. Клинико-морфологические исследования показали, что наиболее частыми были следующие сочетания: эзофагит — хронический гастрит, хронический гастрит — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — колит, хронический гастрит — симптоматические язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, хронический гастрит — бескаменный холецистит, бескаменный холецистит — панкреатит. Характерной оказалась и каскадность вовлечения в патологичес-

кий процесс различных отделов пищеварительного тракта — сверху вниз. Описанные тенденции подтвердились и при изучении аутопсийного материала: гастродуоденит был выявлен в 7 случаях из 33, язвенные поражения — в 3, желчнокаменная болезнь — в 4, бескаменный холецистит — в одном случае.

Сочетание тяжелой БА и заболеваний ПС создавало условия для возникновения синдрома взаимногоотягощения, то есть для более тяжелого течения БА (большая выраженность обострения, большие, чем обычно, сроки его купирования, меньшая полнота ремиссии) и более упорного и тяжелого течения патологии ЖКТ и ГБС. На фоне длительного приема ГКС и ксантинов пролонгированного действия увеличивались частота и выраженность таких заболеваний, как эзофагит, хронический гастрит, симптоматические язвы, дуоденит, панкреатит.

Выявленные данные указывают на необходимость более полного диагностического и терапевтического

Таблица 1

Частота основных видов патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у больных БА

Виды патологии	Частота (n=432)	
	абс.	%
Патология желудочно-кишечного тракта		
Хронический гастрит	118	27,3
Хронический дуоденит	54	12,5
Недостаточность кардии	43	10,0
Хронический колит	34	7,9
Язвенная болезнь желудка	15	3,5
Эзофагит, в том числе эрозивный	18	4,1
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	31	7,1
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	14	3,2
Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	11	2,5
Полипоз пищевода, желудка, толстой кишки	10	2,3
Дивертикулез кишечника	6	1,4
Долихосигма, долихоколон	5	1,1
Эрозивный гастрит	3	0,7
Гастроптоз	2	0,5
Новообразования желудка и кишечника	2	0,5
Патология гепатобилиарной системы		
Хронический бескаменный холецистит, холангит	50	11,6
Хронический панкреатит	41	9,5
Хронический калькулезный холецистит	27	6,3
Хронический гепатит	22	5,1
Гепатоз	14	3,2
Прочие формы	5	1,1

Частота различных форм патологии гастродуоденальной зоны у больных БА в целом и среди подозреваемых или имеющих факторы риска развития такой патологии

Формы патологии	Частота			
	по клиническим и клинико-инструментальным данным n=432		по данным ФЭГДС у больных с факторами риска n=110	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания пищевода (эзофагит, недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулез)	55	12,5	42	38,2*
Хронический гастрит (гастродуоденит)	118	27,3	87	79,1*
Язвенная болезнь желудка	15	3,5	5	4,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	31	7,2	18	16,4*
Симптоматические язвы и эрозии гастродуоденальной зоны	11	2,5	8	7,2*

Примечание. * — разница со сравниваемой группой достоверна ($p < 0,05$).

обеспечения больных с сочетанием БА и заболеваний ПС, при котором учитывались бы и проблемы патологии "второго плана". Это предполагает дифференцированное ведение больных БА, использование современных методов гастроэнтерологической диагностики и специальных дополнительных направлений в терапии, то есть организационного обеспечения. Указанные мероприятия требуются, по нашим данным, 40% больных этого профиля.

Данные, полученные при исследовании массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка у больных среднетяжелой и тяжелой БА с АГ и без нее, а также у пациентов с ГБ II ст., сгруппированы в табл.3. Из нее видно, что выраженность гипертрофии левого желудочка весьма мало зависела от степени тяжести БА, что свидетельствовало скорее в пользу сопутствующего характера АГ у этих боль-

ных, нежели в пользу ее вторичного, "пульмоногенного" генеза. Однако индекс массы миокарда левого желудочка был достоверно больше у больных БАСТ с АГ, получавших ГКС, чем в сравниваемой группе, что не исключает влияния последних на степень гипертрофии сердечной мышцы. Вместе с тем БА, по-видимому, способствует клинической реализации системной АГ, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью [8].

Аутопсийные исследования сердечно-сосудистой системы у умерших от БА свидетельствовали о значительной частоте патологических изменений. Так, гипертрофия и дилатация правого сердца были выявлены в 24 случаях из 33, в то время как прижизненно диагностированы только в 16; у 13 умерших были найдены признаки ИБС и атеросклероза.

Методом гамма-сцинтиграфии у 9 больных БА были обнаружены умеренные нарушения почечного кровообращения что выражалось в увеличении времени максимального накопления радиофармпрепарата, которое составило $7,2 \pm 1,1$ мин (в норме 4–6 мин), замедлении его экскреции (показатель экскреции — $0,49 \pm 0,07$, при норме $0,22–0,30$), увеличении периода полувыведения препарата ($48 \pm 3,76$ мин, при норме 32–40 мин). Снижения клубочковой фильтрации у этих больных обнаружено не было. Вместе с тем следует подчеркнуть высокую чувствительность этого метода обследования, позволяющего улавливать даже незначительные нарушения почечных процессов, не имеющих еще клинической манифестации.

Найденные изменения соответствовали данным, полученным при гистологическом исследовании почек умерших от БА, где были обнаружены различной выраженности микроциркуляторные нарушения: неравномерное полнокровие клубочков и сосудов коркового и мозгового слоев, венозное полнокровие с выраженным стазом крови и феноменом склеивания эритроцитов, тромбы в венулах. Полученные данные согласуются с литературными [7].

Таблица 3

Показатели массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка у больных БА различной степени тяжести с артериальной гипертензией, без нее и у больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Группы обследованных	n	Масса миокарда левого желудочка, Мм, г	Индекс массы миокарда левого желудочка, ИМм, г/м ²
Условно здоровые	20	$130,48 \pm 30,22$	$83,61 \pm 10,91$
БАСТ	18	$157,66 \pm 69,29$	$84,80 \pm 35,05$
БАСТ+АГ	25	$216,20 \pm 68,95$	$117,14 \pm 29,28$
БАСТ с ГКС	18	$122,86 \pm 51,75$	$70,57 \pm 8,95$
БАСТ с ГКС+АГ	26	$217,83 \pm 72,16$	$119,01 \pm 11,22^{**}$
БАТТ	15	$167,43 \pm 49,81$	$94,44 \pm 13,74$
БАТТ+АГ	18	$207,09 \pm 65,24$	$118,05 \pm 11,25^*$
Больные ГБ II стадии	21	$262,66 \pm 71,62$	$141,30 \pm 23,25^*$

Примечание. * — различия с группой здоровых достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между БАСТ с ГКС + АГ и БАСТ с ГКС без АГ достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

1. Бронхиальная астма сопровождается широким спектром морфологически выраженных висцеральных поражений (пищеварительной системы, сердца, почек), в ряде случаев приводящих к формированию клинически выраженной патологии "второго плана", что, сочетаясь с основным легочным процессом, создает условия для развития синдрома взаимного отягощения и требует необходимой терапевтической коррекции.
2. Изучение аутопсийного материала у умерших от бронхиальной астмы свидетельствует о более значительной частоте, выраженности и сочетанности патологических изменений внутренних органов, зачастую не имеющих яркой клинической манифестации и не диагностирующихся при жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкий Е.В., Кириллов С.М., Ломоносов А.В. и др. Клинико-патогенетическая группировка патологии пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой // Сборник рез.

- 6 Национального конгресса по болезням органов дыхания. — Новосибирск, 1996. — П.285.
2. Кириллов М.М. Нефрологические аспекты диагностики и интенсивной терапии в пульмонологии. — Саратов, 1993.
3. Кириллов М.М., Киричук В.Ф. Неспецифические заболевания легких. Гемореологические аспекты. — Саратов, 1995.
4. Кириллов М.М., Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г. и др. Внелегочные эффекты различных курсовых программ у больных бронхиальной астмой // Труды 4 Международного конгресса "Реабилитация в медицине и иммунореабилитация": Сб. рез. — Сочи, 1998. — № 8. — П.90.
5. Ломоносов А.В., Кириллов С.М., Кириллов М.М. и др. Висцеральная патология при бронхиальной астме по данным аутопсии // Тезисы научно-практической конф., посвящ. 30-летию ГНЦ Пульмонологии. — СПб., 1997. — С.125.
6. Шаповалова Т.Г., Кириллов М.М., Шашина М.М. и др. Внелегочная висцеральная сфера при неспецифических заболеваниях легких (нефрологические аспекты) // Материалы Всероссийского симпозиума. — Саратов, 1998. — С.59–60.
7. Шулуто Б.Н. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование. — Л.: Медицина, 1987.
8. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1996. — С.207–224.
9. Devereux R., Reichek N. // Circulation. — 1977. — Vol.55, N 4. — P.613–618.

Поступила 01.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-092

Н.А.Бушуева, Н.Ю.Сенкевич, А.С.Белевский, А.Г.Чучалин

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ КООПЕРАТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ;
кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ, НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Concretum pro abstracto*

COMPARATIVE ANALYSIS OF COOPERATION FACTORS FOR ASTHMA PATIENTS

N.A.Bushueva, N.Yu.Senkevich, A.S.Belevsky, A.G.Chuchalin

Summary

One of the most important tasks of the up-to-date medicine is to achieve a high level of cooperation (compliance) between a patient and healthcare initiatives. Majority of compliance evaluation methods are medical regimen oriented. Meanwhile a treatment progress is a complex of healthcare initiatives. Besides that at present time compliance evaluation does not consider availability of healthcare initiatives.

The target of this article is to analyze medical and social factors influencing the index of cooperation (IC) for asthma patients. IC is wider (than compliance) concept featuring level of a patient's desire and possibility to follow all doctor's recommendations.

For IC evaluation ICBA-50 questionnaire was used. It contains 50 questions assessing IC in accordance with 8 main criteria. Seventy three asthmatic out-patients were involved in this study.

It was established that a total IC (TIC) for the asthmatic patients was $65.66 \pm 1.60\%$. The most strong TIC correlation ($p < 0.001$) was revealed for the patients' initial cooperation level (InC), comprehension of a danger (CD), a level of knowledge (KN) and a level of the patients' satisfaction with the cooperation (S).

* От абстрактного к конкретному

A positive correlation was determined between TIC and objective spirometry data: % FEV₁ and %PEF ($p<0.05$), and subjective asthma controllability level ($p<0.01$). A positive correlation was also defined between TIC and the patients' age ($p<0.001$), gender ($p<0.01$), educational level ($p<0.05$), occupation ($p<0.05$), marital status ($p<0.01$), number of family members ($p<0.01$), family income ($p<0.05$), and number of family members suffering from asthma ($p<0.05$). A negative correlation between TIC and smoking index ($p<0.01$), asthma duration ($p<0.001$), and asthma treatment expenditures ($p<0.01$) was established.

The current results allow to determine necessary doctor's actions directed to the optimization of the cooperation with patients according to his medical and social status.

Резюме

Одной из важнейших задач современной медицины является достижение высокой кооперативности (комплаенса) между пациентом и здравоохранительными инициативами. Большинство методов оценки комплаенса ориентировано исключительно на лекарственный режим, в то время как лечебный процесс предполагает целый комплекс здравоохранительных инициатив. Кроме этого, при оценке комплаенса не учитывается доступность врачебных инициатив, что актуально для отечественного здравоохранения.

Целью данной статьи было провести сравнительный анализ медико-социальных факторов, влияющих на индекс кооперации (ИК) больных бронхиальной астмой (БА). ИК – более широкое, чем комплаенс, понятие, которое отражает степень желания и возможности пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме.

Для оценки ИК применялся опросник ИкБа-50, состоящий из 50 вопросов, позволяющий количественно оценить ИК по 8 основным критериям, используя метод суммирования рейтингов. В исследовании приняло участие 73 пациента с БА, находящихся на амбулаторном ведении.

Было установлено, что общий ИК (ОИК) больных БА составляет $65,66 \pm 1,60\%$. Выявлена наиболее сильная корреляционная связь ($p<0,001$) ОИК с уровнем исходной кооперативности пациента, осознанием им опасности, уровнем его информированности и со степенью удовлетворения пациента от кооперации. Обнаружена прямая корреляционная связь ($p<0,05$) ОИК с объективными данными спирометрии (%FEV₁, %PEF) и с субъективной степенью контролируемости БА ($p<0,01$). Выявлена прямая корреляционная связь ОИК с возрастом ($p<0,001$), полом ($p<0,01$), уровнем образования ($p<0,05$), профессиональной занятостью ($p<0,05$), семейным положением ($p<0,01$), общей численностью семьи ($p<0,01$), доходом семьи ($p<0,05$) и с количеством членов семьи, страдающих БА ($p<0,05$). Обнаружена обратная корреляционная связь ОИК с индексом курения ($p<0,01$), длительностью БА ($p<0,001$) и с затратами на лечение БА ($p<0,01$).

Полученные результаты позволяют определить основные действия врача по оптимизации своего сотрудничества с пациентом, исходя из его медико-социального статуса.

Достижение наибольшей кооперативности между пациентом и врачом является сегодня важнейшей задачей медицины. Без решения этой задачи невозможно представить дальнейший прогресс здравоохранительных инициатив. Лечение любого заболевания предполагает наличие "обратной связи": врач—пациент—врач. Только будучи уверенным, что пациент соблюдает все рекомендации, врач может оценивать свою тактику и вносить в нее коррективы. Именно поэтому во всем мире сегодня самое пристальное внимание уделяется изучению основных причин, мешающих тесной кооперации врача и пациента [5].

В зарубежной литературе широко используется такое понятие как "*compliance*" (согласие, готовность, желание — англ.). Под комплаенсом принято понимать степень готовности пациента следовать врачебным рекомендациям. Несмотря на то, что сегодня имеется широкий выбор методов оценки комплаенса (табл.1), большинство из них ориентировано исключительно на соблюдение пациентом медикаментозного режима [6,7], что, на наш взгляд, значительно сужает рамки проблемы. Лечебный процесс предпола-

гает целый комплекс здравоохранительных инициатив, от точного выполнения которых напрямую зависит успех лечения. Так, например, в случае оценки комплаенса при бронхиальной астме (БА) следует учитывать не только соблюдение пациентом медикаментозного, но и противоаллергического режима, а также владение пациентом техникой ингаляции и методами самоведения и самоконтроля. Каждая из этих составляющих имеет важное значение и может существенно повлиять на эффективность лечения как положительно, так и отрицательно.

Кроме того, при оценке комплаенса не учитывается доступность здравоохранительных инициатив. Скорее всего, это объясняется неактуальностью данного показателя в условиях экономически развитого государства и при наличии эффективной системы медицинского страхования. Однако для отечественного здравоохранения доступность медицинской помощи является одним из основных условий эффективного сотрудничества врача и пациента. Ни одно, даже самое современное, лечение не окажет должного эффекта, если пациент не будет следовать врачеб-

Сравнительная характеристика основных методов оценки комплаенса

Метод	Точность	Контроль за соблюдением				Простота метода	Стоимость метода	Комментарии
		техники ингаляции	схемы приема	режима приема	дозировки			
Самосообщение: пациент сам информирует врача о степени соблюдения им рекомендаций	±	±	±	±	±	++++	—	Самый высокий риск переоценки
Ведение индивидуального дневника жалоб и данных пикфлоуметрии	+	—	+	+	±	++	++	Зависимость от владения пациентом методами самоведения и самоконтроля
Взвешивание ингалятора	++	—	—	+	+++	++	++	Ограничена возможность одновременного использования нескольких (запасных) ингаляторов
Ингаляторы со встроенным микропроцессором (Chronolog, Turbuhaler Inhalation Computer)	+++	+++	—	—	++++	±	+++	Отсутствие универсальных микропроцессоров, совместимых со всеми индивидуальными ингаляторами
Контроль уровня лекарства в крови и/или моче	++++	++++	+	+++	++++	±	++++	Инвазивный метод

ным рекомендациям в полном объеме или само лечение будет для него недоступным [2].

Более актуальным для отечественного здравоохранения понятием является индекс кооперации (ИК) — степень желанности и возможности пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме [1].

В НИИ пульмонологии МЗ РФ была разработана ситуационно-мотивационная модель формирования ИК [14], объединяющая в себе такие важные составляющие, как: осознание пациентом опасности, потребность пациента в безопасности, доступность медицинской помощи, выбор адекватной лечебной тактики, получение пациентом удовлетворения от проводимого лечения (рис.1). Только при соблюдении всех этих условий врач может рассчитывать на высокую кооперативность пациента и на максимально точное соблюдение им предписанного лечебного режима.

Целью данной работы было выявление и проведение сравнительного анализа основных медико-социальных факторов, влияющих на ИК больных БА.

В исследовании приняли участие 73 пациента, страдающих БА и находящихся на амбулаторном ведении (табл.2). Следует отметить, что все лица, включенные в исследование являлись жителями Москвы и посещали на момент исследования занятия в астма-школе. Диагноз БА был выставлен в соответствии с требованиями Совместного Доклада ВОЗ и Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" и Руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система".

Для оценки ИК применялся специальный опросник "Индекс кооперации при бронхиальной астме" (ИкБа-50), представленный на 9-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания [3]. Опросник ИкБа-50 содержит 50 вопросов, которые позволяют количественно оценить ИК по 8 основным критериям, используя метод суммирования рейтингов. Опросник рассчитан на пациентов от 14 лет и старше. Исследование проводилось с помощью формы "А" (самостоятельная работа) опросника ИкБа-50 в соответствии с предусмотренной методикой.

Критериями ИК по опроснику ИкБа-50 являются:

1. **Исходная кооперативность** (ИсхК) — степень изначальной готовности респондента к сотрудничеству. Чем выше ИсхК, тем сильнее желание респондента сотрудничать с врачом.

2. **Осознание опасности** (ОО) — степень осознанной респондентом опасности, обусловленной его основным заболеванием (БА). Чем выше ОО, тем большую опасность, по мнению респондента, представляет для его жизни БА.

3. **Потребность в безопасности** (ПБ) — сила сформированной у респондента потребности в собственной безопасности. Чем выше ПБ, тем сильнее респондент испытывает потребность в защите от БА.

4. **Информированность** (Инф) — степень информированности респондента об основных методах лечения и профилактики БА. Чем выше Инф, тем лучше респондент осведомлен об основных методах ведения БА.

5. **Доступность средств реализации** (ДС) — степень доступности медицинской помощи. Чем выше

ДС, тем больше средств для лечения и профилактики БА доступны респонденту.

6. **Текущая кооперативность (ТК)** — степень соблюдения респондентом текущих врачебных рекомендаций (на момент проведения опроса). Чем выше ТК, тем точнее респондент выполняет врачебные рекомендации, направленные на профилактику и лечение БА.

7. **Удовлетворение от кооперации (УК)** — степень удовлетворения респондента от выполнения им врачебных рекомендаций, направленных на профилактику и лечение БА. Чем выше УК, тем в большей степени респондент доволен текущим сотрудничеством с врачом.

8. **Общий индекс кооперации (ОИК)** — сводный показатель, характеризующий степень готовности и

возможности респондента следовать врачебным рекомендациям, направленным на профилактику и лечение БА. Чем выше ОИК, тем выше общая кооперативность респондента и тем выше вероятность того, что респондент будет и в дальнейшем следовать врачебным рекомендациям в полном объеме.

9. **Искренность (Ис)** — дополнительный критерий, отражающий степень искренности, с которой респондент отвечает на вопросы. Чем выше Ис, тем больше доверия вызывают ответы респондента на вопросы опросника.

Расчет критериев ИК проводился по предусмотренной опросником ИкБа-50 методике. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы *STATGRAPHICS Plus 3.0*.

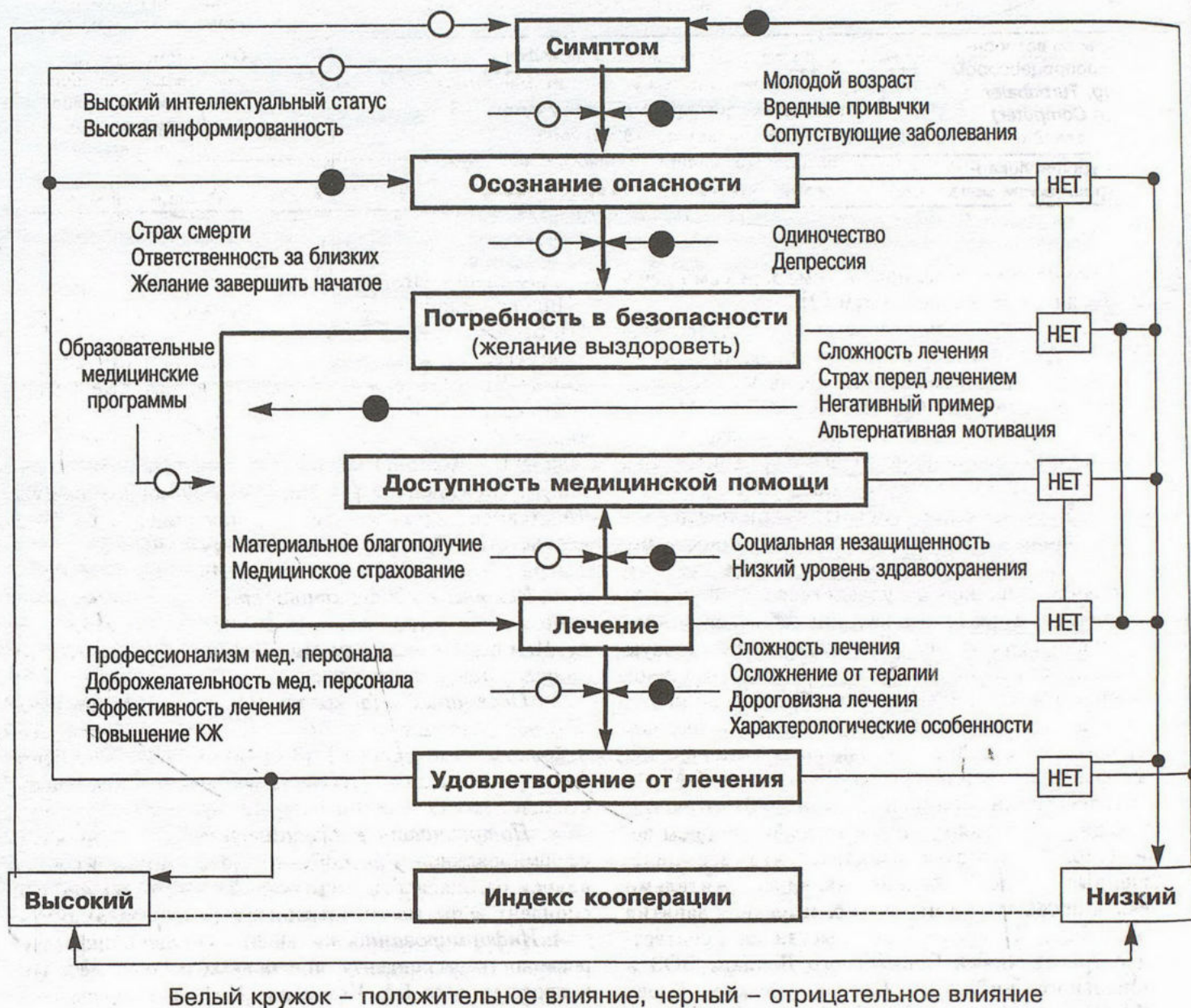


Рис. 1. Ситуационно-мотивационная модель формирования индекса кооперации в медицине

Общая характеристика респондентов (n=73)

Характеристики	Значение	Комментарии
Возраст / лет	43,52±3,43	
Пол	1,69±0,10	1 – мужской; 2 – женский
Образование	3,52±0,21	1 – н/среднее; 2 – среднее; 3 – н/высшее; 4 – высшее
Занятость	1,63±0,13	1 – не работает; 2 – работает
Семейное положение	1,86±0,22	1 – в браке не состоит; 2 – в браке состоит
Численность семьи / чел.	3,13±0,23	Члены семьи, ведущие совместное хозяйство
Доход семьи (субъективная оценка)	2,17±0,21	1 – низкий; 2 – ниже среднего; 3 – средний; 4 – выше среднего; 5 – высокий
рублей/месяц	1200±171,1	Сведения, указанные респондентом
Индекс курения (ИНК)	109,2±43,6	ИНК=СК x КС, СК – стаж курения/лет; КС – кол-во сиг/сут
Количество членов семьи, страдающих БА / чел.	1,74±0,09	Члены семьи, ведущие совместное хозяйство
Длительность БА / лет	11,48±2,09	
Затраты на БА: лекарства, консультации, исследования и пр. (субъективная оценка)	3,26±0,29	1 – отсутствуют; 2 – минимальные; 3 – умеренные; 4 – большие; 5 – очень большие
рублей/месяц	700,0±195,8	Сведения, указанные респондентом
Субъективная контролируемость БА / %	25,72±4,41	Оценка проводилась по методике опросника ИкБа-50, исходя из частоты использования бронхолитиков, частоты появления хрипов в грудной клетке, частоты ночных симптомов
% FVC	62,67±5,14	
%FEV ₁	51,56±4,68	
%PEF	53,07±5,49	

Были получены следующие результаты (табл.3):

1. Установлено, что ОИК больных БА составляет 65,66% ($\pm 1,6\%$).

2. Доказана прямая корреляционная связь ОИК больных БА и всех критериев ИК опросника ИкБа-50. Наиболее сильной ($p < 0,001$) связь ОИК была с критериями: ИсхК, ОО, Инф, УК.

3. Выявлена прямая корреляционная связь ОИК больных БА со следующими медико-социальными показателями: возраст ($p < 0,001$); пол ($p < 0,01$); образование ($p < 0,05$), занятость ($p < 0,05$), семейное положение ($p < 0,01$); общая численность семьи ($p < 0,01$); доход семьи ($p < 0,05$); число больных БА в семье ($p < 0,05$).

4. Обнаружена обратная корреляционная связь ОИК больных БА со следующими медико-социальными показателями: индекс курения ($p < 0,01$), длительность БА ($p < 0,001$), затраты на лечение БА ($p < 0,01$).

5. Обнаружена прямая корреляционная связь ОИК больных БА с объективными данными спирометрии (%FEV₁ и %PEF) и с субъективной степенью контролируемости БА.

Установленный уровень ОИК больных БА (65,66%) не противоречит данным зарубежных исследователей, которые определяют комплаенс при

астме в рамках — 43–68% [8,9,12,13]. Однако следует оговориться, что респонденты, принимавшие участие в представленном исследовании, являлись слушателями астма-школы. Сам факт посещения больным БА занятий в астма-школе или его участие в иных формах образования свидетельствует о высокой кооперативности. По имеющимся данным, комплаенс больных БА, задействованных в образовательных медицинских программах, превышает таковой у других пациентов почти в 2 раза [15]. Исходя из этого, можно ожидать, что ОИК у больных БА, не посещающих занятия в астма-школе, не будет превышать 33–35%. Хотя, безусловно, это требует подтверждения дальнейшими исследованиями. Кроме того, имеет значение тот факт, что все респонденты являлись жителями Москвы — мегаполиса с высоким уровнем организации здравоохранения, о чем свидетельствует показатель доступности медицинской помощи (ДС) равный 83,19%, находящийся в прямой корреляционной связи с ОИК ($r=0,48$; $p < 0,05$).

К сожалению, данных по другим городам и регионам России еще не достаточно чтобы делать окончательные выводы. Однако опрос, проведенный специализированным журналом для больных "Астма и ал-

лергия" (№ 1, 1999), в котором приняло участие 216 респондентов более чем из 20 областей, показал, что в целом по стране показатели "кооперативности" и "доступности" находятся значительно на более низком уровне, чем в Москве [4]. Так, только 20,3% респондентов заявили, что выполняют все врачебные рекомендации. Остальные признали, что следуют назначениям не в полном объеме. При этом только 22,1% опрошенных заявили, что все необходимые лекарства для лечения БА либо получают бесплатно либо в состоянии приобрести за собственные средства. Остальные разделились на две группы: 58,2% — не могут себе позволить приобретать необходимые средства; 19,7% — готовы покупать, но нужных лекарств нет в аптеке.

Ниже приведен сравнительный анализ основных корреляционных связей медико-социальных показателей и критериев ИК по опроснику ИкБа-50.

Исходная кооперативность пациента (ИсхК). В ходе исследования была установлена прямая корреляционная зависимость ИсхК с возрастом пациента ($r=0,42$; $p<0,05$), т.е. молодые люди, как правило, не склонны к тесному сотрудничеству с врачом.

Также обнаружено, что женщины исходно более кооперативны, чем мужчины ($r=0,56$; $p<0,01$), причем такая закономерность сохраняется до тех пор, пока заболевание не приводит к выраженным ограничениям социальной жизни мужчины. В этом отношении определенный интерес вызывает обратная корреляционная связь профессиональной занятости пациента и его ИсхК ($r=-0,39$; $p<0,05$). Работающий пациент имеет большее количество конкурирующих мотиваций, чем неработающий, что мешает ему сконцентрироваться на общении с врачом. Исключение составляет та работа, материальное и моральное удовлетворение от которой пациент напрямую ассоциирует с состоянием своего здоровья.

Говоря о мотивации, нельзя не отметить, что потребность в заботе о близких выступает в роли синергиста исходной кооперативности пациента, т.к. любое заболевание воспринимается им как угроза семейному (личному) благополучию. Это предположение подтверждает обнаруженная прямая корреляционная связь ИсхК пациента и его семейного положения ($r=0,51$; $p<0,01$) и численности его семьи ($r=0,57$; $p<0,01$). Причем, если в семье еще кто-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции медико-социальных показателей и критериев ИК у больных БА

Медико-социальные показатели		Исх	ОО	ПБ	Инф	ДС	ТК	УК	ОИК	Ис
Возраст		0,42*	0,43*	0,01	0,01	0,52**	0,33	0,23	0,67***	0,63***
Пол		0,56**	0,01	0,42*	0,34	0,65***	0,83***	0,56**	0,51**	0,01
Образование		0,13	0,34	0,34	0,62**	0,42*	0,11	0,63***	0,39*	0,39*
Занятость		-0,39*	0,56**	0,65***	0,01	0,57**	0,58**	0,33	0,44*	0,23
Семейное положение		0,51**	0,10	0,46*	0,48*	0,43*	0,53**	0,59**	0,53**	-0,11
Численность семьи		0,57**	0,63***	0,11	0,29	0,15	0,58**	-0,18	0,56**	-0,34
Доход семьи		-0,20	0,51**	0,42*	0,63***	0,65***	0,41*	-0,64***	0,48*	0,65***
Индекс курения		-0,24	0,12	0,36	-0,82***	-0,76***	-0,25	-0,84***	-0,60**	0,51**
Число членов семьи с БА		0,51**	-0,05	0,40*	0,61**	-0,30	0,55**	0,46*	0,42*	-0,25
Длительность БА		0,63***	0,09	0,42*	0,52**	0,44*	0,65***	-0,66***	-0,64***	0,34
Затраты на БА		-0,31	-0,07	0,07	0,23	0,50*	-0,06	-0,52**	-0,51**	-0,62**
Контролируемость БА										
Субъективная		-0,57**	-0,41*	-0,21	0,47*	0,61**	0,56**	0,53**	0,58**	0,12
Объективная	%FVC	-0,26	-0,28	-0,58**	0,59**	0,52**	0,29	0,82***	0,33	0,17
	%FEV ₁	-0,32	-0,19	-0,56**	0,46*	0,36	0,39*	0,70***	0,39*	0,07
	%PEF	-0,45*	-0,67***	-0,61**	0,54**	0,48*	0,49*	0,55**	0,47*	-0,20
Критерии ИК										
ИсхК	61,28±1,97		0,67***	0,33	0,42*	-0,47*	0,58**	0,44*	0,83***	-0,42*
ОО	52,60±3,17	0,67***		0,55**	0,17	-0,03	0,65***	-0,14	0,66***	-0,41*
ПБ	61,90±3,06	0,33	0,55**		0,57**	0,39*	0,35	-0,69***	0,39*	0,07
Инф	70,62±1,62	0,42*	0,17	0,57**		-0,71***	0,45*	0,89***	0,63***	0,21
ДС	83,19±3,22	-0,47*	-0,03	0,39*	-0,71***		0,46*	0,79***	0,48*	0,33
ТК	73,23±1,54	0,58**	0,65***	0,35	0,45*	0,46*		0,46*	0,51**	-0,44*
УК	78,26±2,99	0,44*	-0,14	-0,69***	0,89***	0,79***	0,46*		0,67**	-0,21
ОИК	65,66±1,60	0,83***	0,66***	0,39*	0,63***	0,48*	0,51**	0,67***		0,41*
Ис	57,21±3,54	-0,42*	-0,41*	0,07	0,21	0,33	-0,44*	-0,21	0,41*	

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

нибудь страдает БА, то это только укрепляет пациента в его стремлении следовать врачебным рекомендациям ($r=0,51$; $p<0,01$).

Обнаружена прямая корреляционная связь между длительностью БА и ИсхК ($r=0,63$; $p<0,001$). Можно было ожидать, что с течением времени у пациента усиливается осознание опасности, которую представляет для его жизни БА. Однако зависимость между двумя этими показателями не была обнаружена. Скорее всего, длительно существующее заболевание приносит пациенту больше субъективных страданий, что и определяет его высокую ИсхК.

Тем не менее нельзя не отметить парадоксальную связь длительности БА с такими показателями, как ИсхК, ТК и ОИК. С одной стороны, длительность заболевания напрямую влияет на исходную и текущую кооперативность пациента, с другой — была обнаружена обратная корреляционная связь ($r=-0,64$; $p<0,001$) с ОИК. Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что основным препятствием к достижению высокого ОИК при длительно текущей БА является недостаточное получение пациентом удовлетворения от сотрудничества с врачом ($r=-0,66$; $p<0,001$). Таким образом, чем дольше пациент «находится в болезни», тем меньше удовлетворения он получает от здравоохранительных инициатив, тем сложнее ему оставаться в рамках предписанного врачом лечебного режима.

Определенный интерес представляет обнаруженная обратная связь ИсхК и ДС ($r=-0,47$; $p<0,05$). Во-первых, недостаточная доступность средств лечения и профилактики заболевания влияет на его течение. В настоящем исследовании была установлена обратная зависимость ИсхК и субъективной степени контролируемости БА ($r=-0,57$; $p<0,01$). То есть, чем хуже пациент себя чувствует, тем выше его исходное стремление к сотрудничеству с врачом. В равной степени такая связь обнаружена и с %PEF ($r=-0,45$; $p<0,05$). Во-вторых, высокая ДС укрепляет уверенность пациента в собственных силах, что уменьшает исходную потребность в сотрудничестве с врачом, и наоборот. Однако в дальнейшем, при недоступности основных средств ведения БА, не приходится рассчитывать ни на адекватную текущую кооперативность, ни на высокий ОИК.

Осознание пациентом опасности, которую представляет для его жизни БА (ОО). Так же, как и в случае с ИсхК, была выявлена прямая корреляционная связь ОО с возрастом пациента ($r=0,43$; $p<0,05$) и с численностью его семьи ($r=0,63$; $p<0,001$), а также обратная связь с субъективной степенью контролируемости астмы ($r=-0,41$; $p<0,05$) и с %PEF ($r=-0,67$; $p<0,001$).

Однако в отличие от ИсхК выявлена прямая корреляционная связь ОО и профессиональной занятости пациента ($r=0,56$; $p<0,01$). Пока рано говорить о причине этого явления, однако можно предположить, что работающий пациент острее осознает опасность,

которую представляет для его жизни БА, т.к. заболевание более активно вмешивается в его повседневную деятельность. Кроме того, не следует забывать о том, что многие пациенты боятся потерять работу из-за БА, что усиливает ОО. Тем не менее в силу все тех же конкурирующих мотиваций работающий пациент не склонен заострять свое внимание (равно как и внимание работодателя) на состоянии здоровья. И это мы часто видим на практике. Скорее всего, именно этим объясняется разнонаправленность корреляционных связей ИсхК и ОО с профессиональной занятостью. Возможно, дальнейшие исследования дадут исчерпывающий ответ на этот вопрос. Однако косвенно подтвердить высказанное предположение может обнаруженная прямая корреляционная связь уровня дохода семьи с ОО ($r=0,51$; $p<0,01$) и с ПБ ($r=0,42$; $p<0,05$). Риск потерять источник дохода укрепляет пациента в осознании опасности, которую представляет для его жизни БА.

Осознание опасности, равно как и потребность в безопасности, находятся в обратной связи с контролируемостью БА, как объективной, так и субъективной. После стихания клинической симптоматики у большинства пациентов ослабевает чувство опасности и, соответственно, уменьшается потребность в безопасности. Одно дело, когда речь идет об острых состояниях и исчезновение симптомов обычно характеризует выздоровление, и совсем другое — хронические заболевания, нуждающиеся в постоянном ведении. Проблема сохранения у пациентов, страдающих БА, осознания опасности и потребности в безопасности стоит весьма остро и от ее решения во многом зависит успех врача.

Потребность в безопасности (ПБ). Обнаружена прямая корреляционная связь ПБ и информированности пациента об основных методах ведения БА ($r=0,57$; $p<0,01$). Потребность побуждает человека к поиску путей ее реализации, в данном случае к изучению существующих методов лечения и профилактики БА, что, в свою очередь, приводит к накоплению информации.

Чем сильнее у пациента сформирована потребность в безопасности, тем большие цели он преследует в лечении, что затрудняет достижение удовлетворения от кооперации с врачом, т. е. имеется обратная связь ПБ и УК ($r=-0,69$; $p<0,001$).

Информированность пациента об основных методах ведения БА (Инф). Информированность пациента находится в прямой зависимости от его уровня образования ($r=0,62$; $p<0,01$) и от длительности БА ($r=0,65$; $p<0,001$). Кроме этого, обнаружено, что пациенты, имеющие семью, лучше информированы относительно основных методов лечения и профилактики БА ($r=0,48$; $p<0,05$), скорее всего, в силу более высокой потребности в безопасности. Также обнаружено, что наличие в семье других членов, страдающих БА, способствует повышению информированности пациента ($r=0,52$; $p<0,01$).

Другой интересной, но пока мало объяснимой находкой данного исследования стала обратная корреляционная связь Инф и индекса курения ($r=-0,82$; $p<0,001$). Было бы слишком оптимистично предполагать, что пациент курит именно из-за отсутствия информации и, что достаточно ему объяснить пагубность этой вредной привычки и он с ней расстанется. Скорее всего, у курильщиков срабатывает "защитный" рефлекс, обусловленный длительной осознанной агрессией на собственный организм: не восприятие действий, направленных на укрепление и сохранение здоровья [15]. Это не означает, что курящие пациенты не стремятся к выздоровлению, но, являясь личностями, склонными к саморазрушению, они подсознательно избегают здравоохранительных инициатив. В полной мере это относится и к восприимчивости медицинской информации.

Особое внимание заслуживает связь Инф с уровнем дохода семьи респондента ($r=0,63$; $p<0,001$). Легче всего было бы объяснить эту связь уровнем образования и особенностями интеллектуального статуса пациента с высоким достатком. Такого рода утверждения иногда встречаются в зарубежной литературе [10]. Однако, по нашему мнению, этот тезис глубоко ошибочен даже в условиях экономически развитого государства. Способности индивидуума и свобода их реализации лежат в разных плоскостях и далеко не всегда соответствуют друг другу. Другое дело, что уровнем дохода определяется доступность всей медицинской помощи, включая информацию (установлена прямая корреляционная связь ДС и уровня доходов семьи пациента: $r=0,65$; $p<0,001$). Чем выше доход пациента, тем больше источников информации ему доступны: медицинская литература, консультации специалистов из разных медицинских учреждений, включая коммерческие. Кроме этого, многие пациенты могут избирательно подходить к усвоению информации, исходя из своих возможностей. И, наконец, благополучие — это достаточно сильная мотивация к сохранению и укреплению своего здоровья, что подтверждается прямой корреляционной связью дохода и ПБ ($r=0,42$; $p<0,05$).

Чем больше информации о методах профилактики и лечения БА будет предоставлено пациенту, тем позитивнее это отразится на течении заболевания. Данный тезис подтверждает обнаруженная прямая корреляционная связь Инф и контролируемости БА, как объективной, так и субъективной.

Однако имеется и обратная сторона медали: чем выше Инф, тем ниже ДС ($r=-0,71$; $p<0,001$). Очевидно, что хорошо проинформированный пациент предъявляет повышенные требования к организации здравоохранения в целом. Например, если больной не знает о существовании пикфлоуметра, то он не будет пытаться его достать. Тем не менее это ни в коем случае не должно служить поводом для ограничения информации. Ошибочно считать, что пациенту необходимо предоставлять только ту информацию,

которой он в состоянии воспользоваться. Безусловно, лечебный план должен составляться с учетом возможностей больного и территориального здравоохранения, но самого пациента необходимо проинформировать обо всех существующих методах ведения заболевания. Только в этом случае можно рассчитывать на доверие пациента и на правильное понимание им сути врачебных рекомендаций. Информированность пациента напрямую определяет степень его удовлетворения от кооперации с врачом ($r=0,89$; $p<0,001$), что для достижения высокого ОИК гораздо важнее, чем влияние на этот показатель доступности основных методов ведения заболевания.

Доступность средств реализации (ДС). Доступность основных методов ведения БА. Обнаружена прямая корреляционная связь ДС с: возрастом пациента ($r=0,52$; $p<0,01$), уровнем его образования ($r=0,42$; $p<0,05$), профессиональной занятостью ($r=0,57$; $p<0,01$), уровнем достатка семьи ($r=0,65$; $p<0,001$), длительностью течения БА ($r=0,44$; $p<0,05$) и с уровнем затрат пациента на лечение БА ($r=0,50$; $p<0,05$).

Интересно, что среди женщин ДС выше, чем среди мужчин ($r=0,65$; $p<0,001$). Пока сложно дать оценку этому явлению. Однако тот факт, что женщины вообще показали более высокую кооперативность, позволяет предположить наличие у них более сильной, чем у мужчин, мотивации на выздоровление [11]. Вероятно, именно этой, биологически обусловленной, мотивацией можно объяснить и то, что женщины более целеустремленно изыскивают средства реализации своих потребностей.

Текущая кооперативность пациента (ТК). Анализируя связи ТК с основными медико-социальными показателями, можно сделать два главных вывода. Во-первых, на ТК прямое влияние оказывает общий семейный статус пациента: семейное положение ($r=0,53$; $p<0,01$), численность семьи ($r=0,58$; $p<0,01$), доход семьи ($r=0,41$; $p<0,05$), количество членов семьи, страдающих БА ($r=0,55$; $p<0,01$). Во-вторых, чем выше ТК, тем лучше контролируется БА, т.е. кооперативность пациента определяет течение БА.

Удовлетворение от кооперации (УК). Мы уже говорили о том, что чем большее удовлетворение приносит пациенту сотрудничество с врачом, тем продолжительнее и продуктивнее будут эти отношения. Поэтому следует еще раз перечислить основные препятствия, мешающие этому процессу: низкий уровень образования пациента; отсутствие семьи; низкий уровень дохода; вредные привычки, в том числе курение; длительность заболевания; большие затраты на лечение БА.

При этом достаточно интересным представляется связь доходов семьи и затрат на лечение со степенью искренности респондентов в ответах на вопросы опросника. Так, выявлена прямая корреляционная связь дохода и Ис ($r=0,65$; $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что многие пациенты могут занижать уровень своего материального благополучия. С дру-

гой стороны, наличие обратной связи Ис и затрат на лечение БА ($r=-0,62$; $p<0,001$) не исключает завышения величины последних.

Общий индекс кооперации (ОИК). Выявленные связи ОИК и основных медико-социальных показателей позволяют нарисовать обобщенный портрет идеально кооперативного больного БА: женщина около 40 лет, с высшим образованием, работающая, замужняя, имеющая большую семью, некоторые члены которой так же, как и она, страдают астмой, живущая в достатке, некурящая, страдающая БА не более 5–7 лет и не тратящая на лечение больших средств.

Таким образом, в ходе исследования были выявлены основные медико-социальные факторы кооперативности больных БА. Данная работа является первым шагом в изучении такого важного критерия оценки тактики здравоохранения, каким является индекс кооперации. Не вызывает сомнения тот факт, что работы в этом направлении будут продолжены.

Выводы

1. Кооперативность больных является необходимым условием эффективного ведения БА.
2. Кооперативность больных БА напрямую зависит от их возраста, уровня образования, профессиональной занятости, семейного положения, численности семьи и от уровня дохода.
3. Курение и другие вредные привычки следует рассматривать как существенные препятствия к эффективному сотрудничеству пациента с врачом.
4. Кооперативность больных БА снижается по мере увеличения длительности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенкевич Н.Ю. Гуманистические принципы ведения бронхиальной астмы // Пульмонология— 1999.— Прил.: Бронхиальная астма. Формулярная система. (Руководство для врачей России).— С.34–40.
2. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии // Тер. арх.— № 3.— С.36–41.
3. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Бушуева Н.А. Оценка индекса кооперации больных бронхиальной астмой // 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез.— М., 1999.— № I. С.161.
4. Сенкевич Н.Ю. Человек и лекарство: предпосылки к кооперации // Ремедиум.— 2000.— № 5.— С.56–61.
5. Chemlik F., Doughty A. Objective measurements of compliance in asthma treatment // Ann. Allergy.— 1994.— Vol.73.— P.527–532.
6. Cochrane G.M. Compliance in asthma: a European perspective // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.10, № 5.— P.116–119.
7. Cochrane G.M. Compliance in asthma // Eur. Respir. Rev.— 1998.— Vol.8, № 56.— P.239–242.
8. Harding J.M., Modell M. How patients manage asthma // J. Roy. Coll. Gen. Pract.— 1985.— Vol.35.— P.226–228.
9. James P.N., Anderson J.B., Prior J.G. et al. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction // Postgrad. Med. J.— 1985.— Vol.61.— P.7–10.
10. Jarvis M.J. Psychological profile of complier versus noncomplier // Eur. Respir. Rev.— 1998.— Vol. 8, № 56.— P.250–254.
11. Jones P.W. Health status, quality of life and compliance // Ibid.— P.243–246.
12. Kinsman R.A., Dirks J.F., Dahlem N.W. Noncompliance to prescribed-as-needed medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics // J. Psychosom. Res.— 1980.— Vol.24.— P.97–101.
13. Kleiger J.H., Jones N.F. Characteristics of alexithymic patients in chronic respiratory illness population // J. Nerv. Ment. Dis.— 1980.— Vol. 168.— P.465–470.
14. Senkevich N., Belevsky A., Chuchalin A. General motivation — situation model of compliance development in asthma // European Respiratory Society. Annual Congress: Abstracts.— Madrid, 1999.— № 3334.
15. Wilson S.R., Scamagas P., German D.F. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma // Am. J. Med.— 1993.— Vol.94.— P.564–576.

Поступила 06.04.2000

А.В. Черняк, Е.Л.Амелина, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов*,
А.Л.Черняев, А.Г.Чучалин*

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, *Российский центр муковисцидоза, Москва

SURVIVAL ASSESSMENT IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

A.V.Cherniak, E.L.Amelina, N.Yu.Kashirskaya, N.I.Kapranov, A.L.Cherniaev, A.G.Chuchalin

Summary

Our purpose was to evaluate mortality rates at two years on the basis of lung function in adult cystic fibrosis (CF) patients during 1993–2000.

Forty five adults CF patients were included in our study. The diagnosis was confirmed by the typical clinical findings together with an abnormal sweat test results.

Twelve patients (27%) of all the CF patients died during the study period. Mortality was significant higher ($p=0.002$) in patients with severe lung disease. Regression analysis confirmed that all the covariants (FEV_1 , FVC, BMI, sex and age) were reliable predictors of death. Among all the variables, FEV_1 was the most significant predictor of mortality.

Standard lung function tests make it possible to assess the survival of adult CF patients.

Резюме

Целью нашей работы было оценить с помощью функции внешнего дыхания двухлетнюю выживаемость у взрослых больных муковисцидозом в течение 1993–2000 гг. Сорок пять взрослых больных муковисцидозом были включены в исследование. Диагноз у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и результатов потового теста.

За период наблюдения умерли 12 больных, что составило 27%. Смертность была достоверно выше ($p=0.002$) у пациентов с выраженными нарушениями респираторной функции. Примененный регрессионный анализ подтвердил, что все ковариаты (ФЖЕЛ, ОФВ₁, МРИ, пол и возраст) являются достоверными прогностическими индексами. Среди всех параметров ОФВ₁ является наиболее значимым.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет оценить выживаемость у взрослых больных муковисцидозом.

Муковисцидоз — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. До 50-х годов нашего столетия патологические изменения в легких и органах желудочно-кишечного тракта, вызванные генетическим дефектом, приводили к смерти больных муковисцидозом в течение первого года жизни, только 3% больных, рожденных в 1947–1949 гг., дожили до 30 лет [13]. Лечебные программы, совершенствующиеся в течение последних десятилетий, значительно увеличили продолжительность жизни этих больных. По данным зарубежной литературы, на сегодняшний день средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом составляет около 30 лет [13,16]. Благодаря разработанным схемам ведения муковисцидоза (поддержание адекватного нутритивного статуса и оптимальное лечение бронхолегочной инфекции) она продолжает расти. *Elborn et al.* [8] из *City Hospital* (Ноттингем, Великобритания) считают, что предпо-

лагаемая продолжительность жизни детей, рожденных в 90-х годах, будет около 40 лет. При этом число детей, больных муковисцидозом, остается примерно постоянным в течение последних лет, тогда как доля взрослых больных муковисцидозом увеличилась более чем на 30% и составляет около 50% от всех больных муковисцидозом [8]. Таким образом, муковисцидоз перестает быть проблемой только врачей-педиатров. Несмотря на очевидные достижения в ведении таких больных, при прогрессировании заболевания развивается тяжелая дыхательная недостаточность, выраженные нарушения вентилиционной функции легких. Поэтому для больных муковисцидозом важную роль играет оценка вероятного прогноза, что позволит врачам своевременно применять более интенсивное лечение, каким на сегодняшний день является легочная или легочно-сердечная трансплантация [18]. Оценке выживаемости больных и поиску

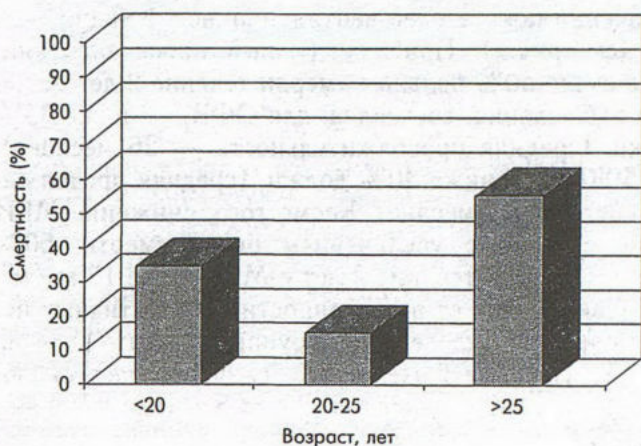
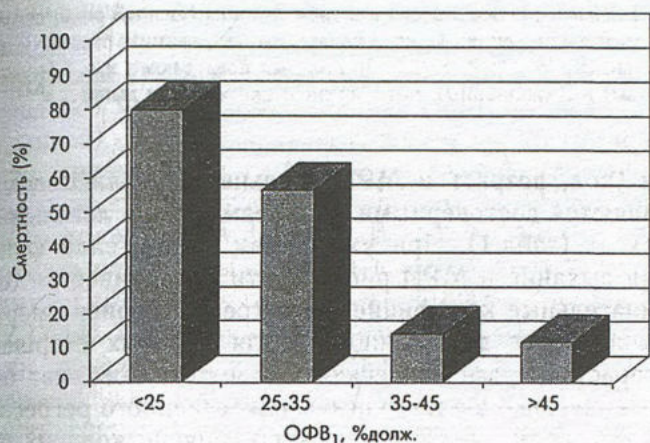
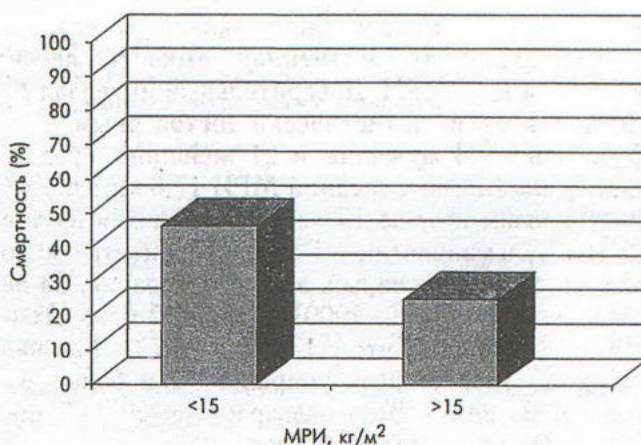
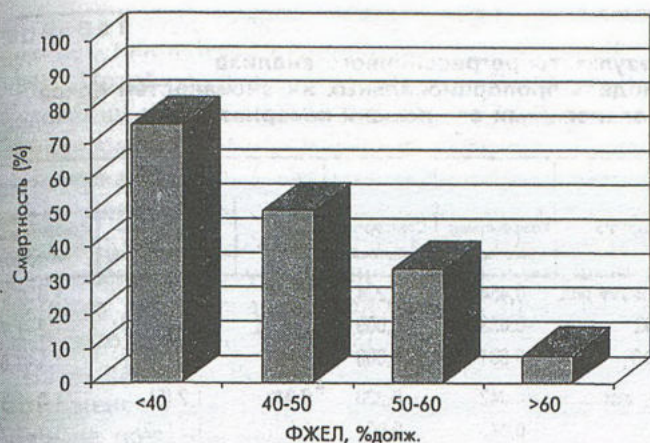


Рис.1. Смертность взрослых больных муковисцидозом в течение 2 лет в зависимости от респираторной функции и функционального статуса больных.

прогностических критериев посвящено много исследовательских работ [7,10–15], однако в России подобных исследований не проводилось. Целью нашей работы было оценить 2-летнюю выживаемость у взрослых больных муковисцидозом, исходя из данных вентиляционной функции легких.

Были проанализированы антропометрические показатели и результаты функциональных исследований взрослых больных муковисцидозом (старше 15 лет). Диагноз у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и результатов потового теста.

Влияние показателей респираторной функции на 2-летнюю выживаемость было оценено у 45 больных, проходящих лечение в НИИ пульмонологии и в Российском центре муковисцидоза в течение 1993–2000 гг. В работу были включены больные муковисцидозом, у которых функция внешнего дыхания была оценена до 1998 года. Все пациенты были в клинически стабильном состоянии в течение 2 недель до исследования функции внешнего дыхания, вне обострения, требующего госпитализации.

Протоколы функции внешнего дыхания и массового индекса (МРИ) мониторировались с 1993 по 2000 годы для каждого пациента. Исследование функции внешнего дыхания включало в себя спиро-

метрию. МРИ был рассчитан по *Quetelet*: $\text{МРИ} = \frac{\text{масса}}{\text{рост}^2}$. Доля умерших в течение 2 лет пациентов была сопоставлена с показателями вентиляционной функции легких, полом и возрастом. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 11 больных (5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 15 до 36 лет) со значительно выраженными респираторными нарушениями (объем форсированного выдоха за 1 секунду — ОФВ₁ — менее 35% должн.); 2-ю группу составили 34 больных (19 мужчин и 15 женщин в возрасте от 15 до 27 лет) с легкими и умеренными нарушениями респираторной функции (ОФВ₁ 35% должн. и более).

Статистический анализ. Данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{среднеквадратичное отклонение}$. Продолжительность жизни взрослых больных муковисцидозом оценивали с помощью множительной оценки Каплана–Мейера. Различие выживаемости между группами с различными нарушениями респираторной функции было оценено с помощью логарифмического рангового критерия. Чтобы оценить влияние параметров (в качестве независимых переменных или их комбинации) на продолжительность жизни была использована регрессионная модель (модель пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариатами). В качестве ковариат

в регрессионную модель были включены возраст, пол, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и МРИ. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным.

45 больных (24 мужчины и 21 женщина; средний возраст $21,0 \pm 4,2$ года; средний МРИ $17,6 \pm 2,8$ кг/м²) муковисцидозом старше 15 лет, находящихся на учете в НИИ пульмонологии и Российском центре муковисцидоза, были включены в это исследование. За период наблюдения (1993–2000) умерли 12 больных (3 мужчин и 9 женщин), что составило 26,7%. Как видно из рис.1, 35% от всех умерших были больные в возрасте до 20 лет, 15% — в возрасте от 20 до 25 лет и 57% — больные старше 25 лет.

Было выявлено увеличение риска смертности при ухудшении показателей вентиляционной функции легких (см. рис.1). Приблизительный порог значений, когда около 50% больных умерли течение 2 лет от начала наблюдения, составлял: для ОФВ₁ — ниже 35% должн. (средняя продолжительность — 26 месяцев), для ФЖЕЛ — ниже 40% должн. (средняя продолжительность — 24 месяца). Кроме того, снижение МРИ также связано с увеличением риска смерти: 50% больных умерли течение 2 лет с МРИ ниже 15 кг/м².

В зависимости от выраженности обструктивных нарушений были выделены две группы больных: 11 больных (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст на момент первого обследования $19,7 \pm 5,6$ года; средний МРИ $15,8 \pm 1,7$ кг/м²) составили 1-ю группу (ОФВ₁ < 35% должн.) и 34 больных (19 мужчин и 15 женщин; средний возраст на момент первого обследования $16,0 \pm 2,4$ года; средний МРИ $17,8 \pm 2,6$ кг/м²) составили 2-ю группу (ОФВ₁ ≥ 35% должн.) Смертность была достоверно выше ($p=0,002$) у пациентов с выраженными нарушениями респираторной функции (рис.2): в 1-й группе за этот период умерли 7 (63,6%) пациентов, а во 2-й группе — 5 (14,7%) пациентов.

Примененный регрессионный анализ подтвердил, что показатели вентиляционной способности легких (ФЖЕЛ, ОФВ₁) и антропометрические характери-

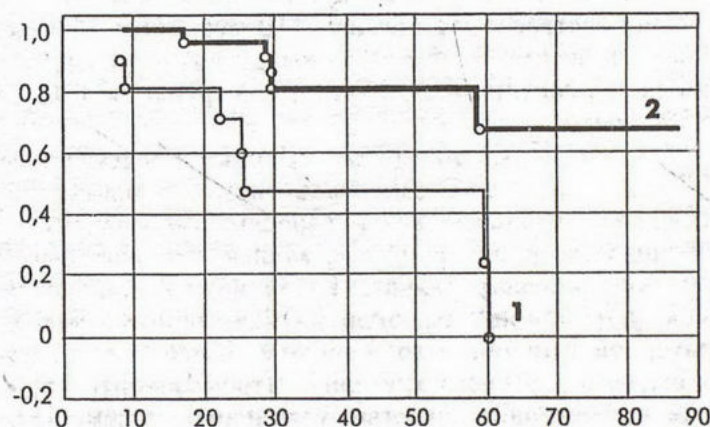


Рис.2. Выживаемость в двух группах больных муковисцидозом. 1 — с выраженными вентиляционными нарушениями (ОФВ₁ < 35% должн.) и 2 — с легкими и умеренными нарушениями вентиляционной функции легких (ОФВ₁ ≥ 35% должн.)

Таблица 1

**Результаты регрессионного анализа
(модель пропорциональных интенсивностей Кокса
с зависящими от времени ковариатами)**

Ковариата	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Относительный риск	
				Риск (изменения на n единиц)	Доверительный интервал
Женский пол	0,454	0,224	0,043	1,6	1,0–2,5
ФЖЕЛ	–0,033	0,009	0,0003	1,4 (–10)	1,2–1,7
ОФВ ₁	–0,031	0,009	0,001	1,4 (–10)	1,1–1,6
Возраст	0,042	0,020	0,040	1,2 (5)	1,0–1,5
МРИ	–0,148	0,059	0,012	1,3 (–2)	1,1–1,7
Вес	–0,022	0,011	0,038	1,0 (–2)	1,0–1,1

Примечание. Здесь и в табл.2 относительный риск, связанный с изменением каждой ковариаты на n единиц, был вычислен как $e^{(\text{коэффициент регрессии} \cdot n)}$ [9]; пол был представлен как 1 (мужчины) и 2 (женщины), поэтому риск для женщин выше в $e^{0,454}$.

ки (пол, возраст и МРИ) больных муковисцидозом являются достоверными факторами риска легального исхода (табл.1). При ухудшении показателей функции дыхания и МРИ риск смерти увеличивается (отрицательные коэффициенты регрессии), риск смерти выше также для женщин и для больных старшего возраста. Прогностическая значимость ковариат была исследована с помощью множественного регрессионного анализа. Однако комбинация нескольких переменных не изменяла относительный риск (табл. 2).

Полученные нами результаты показали, что наиболее достоверными прогностическими критериями для оценки риска летального исхода в течение 2 лет являются показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). С этим согласуются и данные, полученные при анализе показателей больных муковисцидозом старше 6 лет [11,12], которые определили,

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа

Ковариата	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Относительный риск	
				Риск (изменения на n единиц)	Доверительный интервал
МРИ	–0,140	0,051	0,006	1,3 (–2)	1,1–1,6
Возраст	0,044	0,019	0,018	1,2 (5)	1,0–1,5
Вес	–0,034	0,012	0,004	1,1 (–2)	1,0–1,1
Возраст	0,056	0,018	0,002	1,3 (5)	1,1–1,6
МРИ	–0,138	0,057	0,016	1,3 (–2)	1,0–1,7
Женский пол	0,438	0,229	0,055	1,5	1,0–2,4
МРИ	–0,084	0,051	0,099	1,2 (–2)	1,0–1,5
ОФВ ₁	–0,030	0,010	0,003	1,3 (–10)	1,1–1,6
МРИ	–0,131	0,068	0,053	1,3 (–2)	1,0–1,7
ФЖЕЛ	–0,037	0,011	0,001	1,4 (–10)	1,2–1,8

что для оценки выживаемости в течение одного и двух лет наиболее достоверным фактором является ОФВ₁. Подобные результаты были получены при исследовании выживаемости у взрослых больных муковисцидозом, проведенном *Moorcroft et al.* [15]. ОФВ₁ достоверно коррелировал со смертностью. Показатели вентиляционной способности легких дают ценную объективную информацию о тяжести и выраженности заболевания, а ухудшение показателей функции внешнего дыхания достоверно коррелирует с выживаемостью в течение 1–5 лет.

Наши данные свидетельствуют, что для больных с ОФВ₁ менее 35% должн. шанс прожить более 25 месяцев не превышает 50%. Полученные нами пороговые значения для ОФВ₁ являются более высокими по сравнению с данными зарубежной литературы. Так, *Wagener et al.* [12] сообщали, что средняя выживаемость при ОФВ₁ менее 34% должн. составляла 42 месяца (26 месяцев для больных с выраженной гиперкапнией). *Milla et al.* [14] из Центра Муковисцидоза при Университете г. Миннесота, США, выявил что средняя выживаемость для больных с ОФВ₁ менее 30% должн. была 3,9 года. В других работах аналогичные результаты: средняя выживаемость для больных с ОФВ₁ менее 30% должн. была от 2 до 4,6 года [7,12,14]. Полученные различия в средней выживаемости обусловлены, по-видимому, более длительным применением комплексных лечебных программ в условиях специализированных центров, а также ранней диагностикой и доступностью адекватной терапии для всех больных муковисцидозом в экономически развитых странах. Это подтверждают и данные средней продолжительности жизни в России, которая составляет 16 лет [1], тогда как в США и странах Западной Европы она приближается к 30 годам. Больные муковисцидозом требуют дорогостоящего лечения и специализированных клиник как в детском, так и во взрослом возрасте. Исследования *Walters et al.* [19] доказали, что течение муковисцидоза больных, наблюдающихся в специализированных клиниках, более благоприятно по сравнению с остальными больными. В Москве до середины 90-х годов взрослые больные муковисцидозом (старше 15 лет) были предоставлены сами себе и лишь в 1996 г. на базе НИИ пульмонологии был создан центр муковисцидоза для взрослых.

Кроме того, полученные количественные методы для оценки риска смерти помогают более точно определить влияние каждой характеристики больного [12]. Из табл.1 видно, что снижение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) на 10% приводит к повышению риска в 1,4 раза; увеличение возраста на 5 лет повышает риск смерти в 1,2 раза. Не все исследователи согласны, что возраст является достоверным прогностическим критерием [15], однако очевидно, что с возрастом происходит истощение компенсаторных механизмов организма, ухудшение вентиляционной способности легких, развивается гипоксемия, легочная гипертензия, что сни-

жает вероятность выживаемости [9,10]. У взрослых больных муковисцидозом риск смерти для женщин в 1,6 раза выше, чем для мужчин. Некоторые авторы не выявили связи между выживаемостью и полом пациентов [14,15]. Но все же большинство исследователей подтверждает, что для женщин риск смерти выше, чем для мужчин. *Rosenfeld et al.* проанализировали данные регистра США, включающего 21 047 пациентов и получили цифру, полностью совпадающую с нашими результатами. Риск смерти для женщин, больных муковисцидозом, на 60% выше (относительный риск 1,6, доверительный интервал 1,4–1,8), чем для мужчин [17]. В исследовании, проведенном в Великобритании, аналогичный показатель составил 47% [3]. Вследствие этого продолжительность жизни больных муковисцидозом мужского пола достоверно выше, чем женского. Так, *Nir et al.* [16] сообщают, что в Дании в 1989 году средняя продолжительность жизни больных мужчин составляла 32 года, тогда как женщин — только 29 лет. В США по данным национального регистра средняя продолжительность жизни больных мужчин составляет 30 лет, тогда как средняя продолжительность жизни женщин — 25 лет [5]. Причины такой зависимости продолжительности жизни от пола не совсем понятны. Существуют различные гипотезы, пытающиеся это объяснить. Некоторые исследователи связывают повышенный риск смерти женщин с более выраженными нарушениями нутритивного статуса [4,12]. Однако в нашем исследовании мы не нашли этому подтверждения. В регрессионной модели, включающей МРИ и пол, прогностическая значимость ковариат не изменялась, а женский пол переставал быть достоверным фактором. Известно, что прогноз больного муковисцидозом ухудшается при инфицировании дыхательных путей синегнойной палочкой [20]. При этом синегнойная инфекция ухудшает легочную функцию в одинаковой степени у мальчиков и у девочек. Однако синегнойная палочка определяется у девочек в более раннем возрасте [6], что может снижать среднюю продолжительность их жизни. Эти данные требуют дальнейшего уточнения. С нашей точки зрения, более вероятным является влияние психосоциального статуса. При оценке качества жизни у наших больных было выявлено достоверное снижение жизнеспособности женщин по сравнению с аналогичным показателем у мужчин [2]. Несмотря на то, что ОФВ₁ является наилучшим достоверным прогностическим критерием, необходимо подчеркнуть, что на показатели функции внешнего дыхания оказывают влияние многие факторы (пассивное или активное курение, наличие атопии и бронхиальной гиперреактивности, степень инфицирования синегнойной палочкой). Более того, было показано, что степень падения ОФВ₁ более точно, чем однократное измерение ОФВ₁, выявляет больных с высоким риском смерти [14]. Это еще раз подчеркивает необходимость постоянного мониторингирования функции внешнего дыхания при муковисцидозе.

Выводы

1. Исследование функции внешнего дыхания является необходимым и обязательным методом обследования больных муковисцидозом для правильной оценки состояния системы дыхания и выраженности патологических изменений.
2. Среди таких факторов риска, как пол, возраст, массо-ростовой индекс и показатели функции внешнего дыхания, ОФВ₁ является наиболее значимым прогностическим критерием двухлетней выживаемости у взрослых больных муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998–2000 гг.). – М., 1998.
2. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы // Пульмонология. – 1999. – № 3. – С.51–57.
3. Britton J.R. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis // Br. Med. J. – 1989. – Vol.198, № 6672. – P.483–487.
4. Collins C.E., O'Loughlin E.V., Henry R. Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol.26, № 3. – P.258–262.
5. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis: the Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol.329, № 18. – P.1308–1313.
6. Demko C.A., Byard P.J., Davis P.B. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection // J. Clin. Epidemiol. – 1995. – Vol.48, № 8. – P.1041–1049.
7. Doershuk C.F., Stern R.C. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis. Overemphasis on FEV1 may adversely affect overall survival // Chest – 1999. – Vol.115. – P.782–787.

8. Elborn J.S., Shale D.J., Britton J.R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000 // Thorax. – 1991. – Vol.46. – P.881–885.
9. Fink R.J., Doershuk C.F., Tucker A.S., et al. Pulmonary function and morbidity in 40 adult patients with cystic fibrosis // Chest. – 1978. – Vol.74. – P.643–647.
10. Fraser K.L., Tullis E.D., Sasson Z. et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. Role of hypoxemia // Chest. – 1999. – Vol.115. – P.1321–1328.
11. Hayllar K.M., Williams S.G., Wise A.E. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis // Thorax. – 1997. – Vol.52. – P.313–317.
12. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol.326. – P.1187–1191.
13. Lewis P.A., Morison S., Dodge J.A. et al. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967 // Thorax. – 1999. – Vol.54. – P.420–422.
14. Milla C.E., Warwick W.J. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function // Chest. – 1998. – Vol.113. – P.1230–1234.
15. Moorcroft A.J., Dodd M.E., Webb A.K. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis // Thorax. – 1997. – Vol.52. – P.291–293.
16. Nir M., Lanng S., Johansen H.K., Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre // Ibid. – 1996. – Vol.51. – P.1023–1027.
17. Rosenfeld M., Davis R., FitzSimmons S. et al. Gender gap in cystic fibrosis mortality // Am. J. Epidemiol. – 1997. – Vol.145, № 9. – P.794–803.
18. Ryan P.J., Stableforth D.E. Referral for lung transplantation: experience of a Birmingham adult cystic fibrosis centre between 1987 and 1994 // Thorax. – 1996. – Vol.51. – P.302–305.
19. Walters S., Britton J., Hodson M.E. Hospital care for adults with cystic fibrosis: an overview and comparison between special cystic fibrosis clinics and general clinics using a patients questionnaire // Ibid. – 1994. – Vol.49. – P.300–306.
20. Wilmott R.W., Tyson S.L., Matthew D.J. Cystic fibrosis survival rate: the influence of allergy and Pseudomonas aeruginosa // Am. J. Dis. Child. – 1985. – Vol.139, № 7. – P.669–671.

Поступила 06.04.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.22+616.231-002-053.2-085.23

В.В.Карпов, Л.А.Сафроненко, Н.Л.Шапранова

ТАЙЛЕД В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 3 Ростовского государственного медицинского университета,
больница скорой медицинской помощи им. Н.А.Семашко, г. Ростов-на-Дону

TILADE PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH THE RECURRENT CROUP

V.V.Karpov, L.A.Safronenko, N.L.Shapranova

Summary

Authors studied the prolonged catamnesis of 165 children with recurrent croup and found out the high frequency of allergy in patients and their relatives and its transformation to bronchial asthma in 27.8% of children. Forty patients were treated for the relapse prophylaxis with "Tilade Mint" which was done for the first time. The high efficiency of this medicine was established.

Изучен отдаленный катамнез у 165 детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом, выявлена отягощенность наследственного и личного аллергоанамнеза и трансформация в бронхиальную астму у 27,8% пациентов. Впервые использован Тайлед Минт для профилактики рецидивов у 40 детей, выявлена высокая эффективность препарата.

В последние годы отмечается рост числа острых респираторных заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей, среди которых существенное место занимает стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ). Одной из основных особенностей СЛТ является склонность к рецидивирующему течению, которая отмечается в 20–40% [1,3,5]. Ряд авторов [8], обнаруживших в носоглотке больных, перенесших острый стеноз гортани, повышенное содержание парагриппозного IgE и гистамина, считают возможной причиной рецидивирования врожденную гиперчувствительность дыхательных путей у “атопических индивидуумов”. В.Ф.Учайкин с соавт. [6] предлагают различать первичный, повторный и рецидивирующий СЛТ как стадии единого патологического процесса, в основе которого лежит гиперчувствительность дыхательных путей.

В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о длительном изучении катамнеза у детей с рецидивирующим СЛТ и отдаленном прогнозе. Несмотря на довольно убедительные сведения [1,7,9] о роли гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) в генезе рецидивирования меры медикаментозной профилактики повторных эпизодов до настоящего времени не разработаны.

Целью нашего исследования явились изучение отдаленного (более 10 лет) катамнеза детей с рецидивирующим СЛТ и оценка эффективности недокромил натрия в профилактике рецидивирования.

В работу включено 165 детей (136 мальчиков и 29 девочек) с рецидивирующим СЛТ. Из них с продолжительностью катамнеза 3–5 лет наблюдалось 29 детей, 5–10 лет — 72 ребенка и более 10 лет — 64. По специально разработанной карте проводилось изучение наследственного, акушерского и личного анамнеза, динамическое клиническое наблюдение. Кроме того, у 21 ребенка дважды в катамнезе был оценен иммунный статус. Иммунологическое обследование включало: определение концентрации сывороточных IgA, IgG, IgM (г/л) по *Manchini*, концентрации общего IgE (в МЕ/мл) с использованием радиоиммуносorbентного теста; клеточное звено иммунитета оценивалось по абсолютному и относительному содержанию В-лимфоцитов реакцией непрямого розеткообразования и уровню Т-лимфоцитов тестом розеткообразования по *Mendes et al.*; уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовался методом *Haskova* (в усл. ед.). Содержание секреторных IgA оценивали иммунодиффузионным методом. Данные, полученные в результате исследований, обработаны статистически с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

Для изучения клинической эффективности недокромил натрия в профилактике рецидивов СЛТ из наблюдаемой группы методом случайной выборки было выделено 50 детей в возрасте от 3 до 10 лет со средней частотой рецидивов 7,1. На участие ребенка в исследовании получено согласие родителей. Методом простой рандомизации дети были разделены на две группы: основную (1-ю) и группу сравнения (2-ю). Пациенты 1-й группы (40 детей) получали препарат Тайлед Минт (*RHONE-POULENC RORER*, Франция) по 2 ингаляции 2 раза в день в течение 8 недель. В группе сравнения (10 детей) назначали плацебо по 2 ингаляции 2 раза в день, предоставленный той же фирмой. До назначения препарата, а также через 8 недель, 3, 6 и 12 месяцев проводили клинический осмотр, исследование пиковой скорости выдоха (ПСВ) с использованием карманного пикфлоуметра “Феррарис”, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии (у детей старше 5 лет). Данные проводимого исследования заносились в специально разработанные протоколы.

При изучении катамнеза прежде всего обращал на себя внимание тот факт, что у 80 (48,5%) из 165 детей отмечалась отягощенность наследственного аллергоанамнеза. Причем различные проявления аллергии чаще прослеживались по материнской линии (62,5%), чем по отцовской (22,5%), или по линии других родственников (42,5%). У половины (51,2%) детей отмечалась двусторонняя отягощенность аллергоанамнеза. При этом аллергические заболевания респираторного тракта были у 57 (71,3%) родственников, из них на долю бронхиальной астмы (БА) пришлось 47,8%, поллиноза — 31,6%, астматического бронхита — 20,6%. Аллергические заболевания кожи в виде крапивницы, отека Квинке, атопического дерматита встречались у 34 (20,6%) родственников, при этом провоцирующими факторами чаще всего были пищевые и лекарственные аллергены.

Неблагоприятное течение беременности было отмечено более чем у половины матерей (57,5%). При этом наиболее часто регистрировались гестоз первой и второй половины (33,3%), угроза прерывания (25,3%). 55 (33,3%) матерей указывали на патологию в интранатальном периоде в виде переносимости, затяжных или стремительных родов и использование стимуляции. 28 (16,9%) детей родились в состоянии асфиксии.

Большинство детей с рецидивирующим СЛТ родились доношенными (80,4%) и имели массу тела в пределах 2700–3996 г. Раннее искусственное вскармливание (до 4 месяцев) имело место у 82 (49,7%) детей исследуемой группы.

Из фоновых состояний на первом году наиболее часто отмечались проявления перинатального поражения ЦНС гипоксически-травматического генеза (47,8%), экссудативно-катарального (47,8%) и лимфатико-гипопластического диатезов (33,9%), паратрофии (27,8%), рахита (71,5%). В последующем аллергические реакции, чаще в виде поражений кожи, регистрировались у 72 (43,6%) детей, при этом прослеживалась связь с пищевыми (77,7%), лекарственными (33,3%), вакцинальными (13,8%) аллергенами.

В катамнезе исследуемого контингента отмечалась высокая частота (более 4 раз в год) острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у 136 (82, 4%) детей. Раннее развитие первых эпизодов СЛТ, в возрасте от 3 до 12 месяцев, было отмечено почти у половины — 67 (40,6%) наших пациентов. У подавляющего большинства детей (59,4%) “дебют” СЛТ протекал тяжело, с явлениями стеноза гортани, достигавшими стадии суб- и декомпенсации, в связи с чем 28 проводилась продленная интубация в течение 7–10 дней, а 7 — трахеостомия, причем двум — повторно. В последующем, с возрастом, рецидивы синдрома СЛТ протекали легче, чаще в стадии компенсированного стеноза. Многие родители (44,8%) отмечали развитие повторного эпизода на фоне нормальной температуры тела, при отсутствии четкой связи с симптомами ОРВИ. В 25 случаях родственники четко указывали на возникновение приступов после контакта с аллергенами. При этом у 1/3 пациентов явления стеноза гортани сочетались с бронхообструктивным синдромом (БОС). Заслуживает серьезного внимания тот факт, что частота одновременного развития симптомов “верхней и нижней” обструкции дыхательных путей в последние 5–8 лет увеличилась почти в 2 раза.

В группе из 64 пациентов с отдаленным (более 10 лет) катамнезом, возраст которых был от 18 до 20 лет, выявлено, что эпизоды СЛТ к 5–8 годам прекратились у большинства (64%). Интересно, что у двух мальчиков в возрасте 18 лет до настоящего времени каждое респираторное заболевание по-прежнему сопровождается осиплостью голоса и “лающим” кашлем. У 15 (23,4%) человек была диагностирована БА в разные возрастные периоды. Наряду с этим приступы затрудненного, свистящего дыхания, возникающие в основном ночью, бронхит с астматическим компонентом, аллергический трахеобронхит трактовались участковыми педиатрами как проявления респираторного аллергоза. Однако ретроспективное изучение анамнеза с использованием современных диагностических критериев БА позволило считать с трансформацией рецидивирующего СЛТ в БА еще, по меньшей мере, у 6 подростков.

В итоге, на основании катамнестических и клинических данных можно было думать о формировании БА у 46 (27, 8%) из 165 детей с рецидивирующим СЛТ.

Заслуживает внимание тот факт, что из 10 sibсов, родившихся в периоде катамнестического наблюдения, у 8 уже с первых месяцев жизни отмечались

различные проявления аллергии, частые ОРВИ которые у 6 из них протекали с синдромом СЛТ.

Иммунный статус больных рецидивирующим СЛТ был исследован дважды: при постановке диагноза и через 2–3 года, на фоне полного клинического благополучия, вне симптомов ОРВИ. Как следует из таблицы, уровень IgG с возрастом практически достиг нижней границы нормы ($9,18 \pm 0,53$ г/л; $p_1 < 0,001$). Содержание IgM в катамнезе превысило норму: $1,38 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$. Содержание IgA было по-прежнему значительно ниже нормального ($p < 0,01$). Также оставался сниженным и уровень SIgA в назальном секрете. Учитывая клинические особенности катамнеза, принципиально важными представляются результаты исследования общего IgE. В целом, по группе выявлен существенный рост его уровня за прошедшее время со $115,92 \pm 24,26$ до $462,64 \pm 96,57$ Ме/мл ($p < 0,001$). Интересно, что число рецидивов прямо коррелировало с содержанием IgE ($r = 0,85$, $p < 0,001$). Наиболее высокие показатели обнаружены у мальчиков с частыми рецидивами СЛТ и отягощенным аллергологическим анамнезом, среди которых были двое с диагностированной БА: 1572 и 1446,6 Ме/мл. Что же касается клеточного звена иммунитета, то здесь за истекший период произошли минимальные изменения: абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов оставалось значительно сниженным, почти в 2 раза. Абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов соответствовало нормальному, как при первичном исследовании, так и в катамнезе. Уровень ЦИК снизился в катамнезе до $75,0 \pm 7,04$ ед. ($p_1 < 0,001$), однако по-прежнему достоверно превышал норму ($p < 0,05$).

Таким образом, ретроспективный анализ катамнестических данных детей с рецидивирующим СЛТ выявил: преобладание лиц мужского пола, значительную отягощенность наследственного (особенно по материнской линии) и личного аллергоанамнеза, высокую частоту сенсибилизирующих факторов (искусственное вскармливание, частые ОРВИ). В большинстве случаев отмечено раннее начало и тяжелое течение первых эпизодов СЛТ на фоне ОРВИ по сравнению с последующими. Выявлена высокая частота сочетания (52,1%) явлений стеноза гортани с БОС, особенно в последние 5–8 лет. Трансформация рецидивирующего СЛТ в БА в исследуемой группе констатирована в 27,8%.

Результаты иммунологического исследования в катамнезе, выявившие низкие показатели клеточного звена иммунитета, дефицит общего и SIgA, тенденцию к росту IgE, прямую коррелятивную связь между частотой рецидивов и уровнем общего IgE, подтверждают atopический фенотип у данного контингента детей.

Полученные нами данные явились основанием для разработки мер профилактики рецидивов СЛТ и раннего их применения.

С этой целью нами впервые была предпринята попытка использования недокромила натрия в группе

Динамика иммунологических показателей в катamnезе детей с рецидивирующим СЛТ

Показатель		Контрольная группа	Первичное обследование	Катamnез
IgG, г/л	M±m	10,25±0,58	6,65±0,62	9,18±0,52
	Mмин–Mмак	6,75–13,25	3,00–10,10	4,90–11,50
	n	11	21	21
	p		<0,001	<0,001
	p ₁			<0,001
IgA, г/л	M±m	0,67±0,10	0,23±0,02	0,44±0,04
	Mмин–Mмак	0,31–1,27	0–0,32	0,20–0,90
	n	11	21	21
	p		<0,001	<0,05
	p ₁			<0,001
IgM, г/л	M±m	1,13±0,08	0,95±0,09	1,38±0,11
	Mмин–Mмак	0,80–1,60	0,48–1,56	0,68–2,40
	n	11	21	21
	p		x	<0,05
	p ₁			<0,01
IgE, ME/мл	M±m	17,40±2,40	115,92±24,26	462,64±96,57
	Mмин–Mмак	(данные П.Д.Кац и соавт., 1983), n=30	23,70–825,26	26,89–1572,0
	n		21	21
	p		<0,001	<0,001
	p ₁			<0,001
SIgA, г/л В назальном секрете	M±m	0,16±0,01	0,03±0,003	0,06±0,004
	Mмин–Mмак	0,18–0,45	0–0,08	0–0,11
	n	12	21	21
	p		<0,001	<0,001
	p ₁			<0,001
B-POK, отн. %	M±m	13,40±1,68	21,06±1,83	19,07±1,26
	Mмин–Mмак	5–19	11–36	12–29
	n	10	21	21
	p		x	x
	p ₁			x
абс. · 10 ⁹ /л	M±m	0,41±0,12	0,64±0,08	0,59±0,09
	Mмин–Mмак	0,09±1,05	0,28–0,93	0,31–0,84
	n	8	21	21
	p		x	x
	p ₁			x
T-POK, отн. %	M±m	60,06±1,54	27,56±2,58	31,74±2,77
	Mмин–Mмак	51–65	14–36	17–54
	n	10	21	21
	p		<0,001	<0,001
	p ₁			x
абс. · 10 ⁹ /л	M±m	2,06±0,34	0,85±0,09	1,29±0,14
	Mмин–Mмак	0,94–3,60	0,24–1,82	0,38–2,20
	n	8	21	21
	p		<0,01	<0,001
	p ₁			<0,05
ЦИК	M±m	48,10±3,43	148,63±13,42	75,0±7,04
	Mмин–Mмак	12–97	28–375	18–155
	n	10	21	21
	p		<0,001	<0,001
	p ₁			<0,001

Примечание. p — достоверность различий между исследуемым показателем у больных и в контрольной группе, p₁ — между показателем при первичном обследовании и в катamnезе, x — различия недостоверны.

детей из 40 человек в возрасте от 3 до 10 лет, со средней частотой эпизодов СЛТ 7,1. У большинства детей (58,2%) отмечались отягощенность аллергоанамнеза как наследственного, так и личного, высокая частота заболеваний ОРВИ. Раннее начало и тяжелое течение первого эпизода СЛТ было констатировано у 26 (65%) детей, у 11 (27,5%) симптоматика СЛТ сочеталась с БОС. Исследование ФВД до начала терапии Тайледом удалось провести у 10 детей (старше 5 лет) вне эпизодов СЛТ и симптоматики ОРВИ. У 8 из них была выявлена бронхиальная обструкция, величина ОФВ₁ составила в среднем 74,6%, ЖЕЛ 79,4%. Пикфлоуметрия проведена у 25 детей, у 18 из них показатели ПСВ были в среднем на 15,8% меньше возрастной нормы.

Фоновая характеристика 10 детей 2-й группы, получавших плацебо, была такой же. Исследования показателей ФВД провести не удалось из-за возраста пациентов. Показатели ПСВ у 6 детей были на 14,7% ниже возрастной нормы.

Следует подчеркнуть, что детям наблюдавшимся групп рекомендовалось постоянное соблюдение режима антигенного щажения. Назначения такого рода даются традиционно при выписке всем детям с рецидивирующим СЛТ согласно разработанной авторами схеме диспансеризации этого контингента [2,3].

Наблюдение за детьми в течение 12 месяцев после 8-недельной терапии Тайледом выявило отчетливое ($p < 0,01$) снижение частоты рецидивов в большинстве случаев. Так, не было зарегистрировано ни одного эпизода СЛТ у 23 (57,8%) пациентов, несмотря на то, что 16 из них в течение периода наблюдения неоднократно болели ОРВИ. У 13 (32,5%) детей эпизоды СЛТ продолжали регистрироваться, однако повторяемость их снизилась до 2–3 в год, а развитие часто (46,2%) связывалось не с ОРВИ, а с предполагаемым аллергеном (цветением амброзии, вакцинацией). При этом у 6 из них приступы стенотического дыхания были кратковременными, протекали в форме компенсированного стеноза гортани, купировались через 1–3 часа. А у 3 детей реализация эпизодов носила стертый характер, отмечалась только легкая осиплость голоса и “лающий” кашель, состояние не требовало госпитализации. Особенно впечатляющей, ярко иллюстрирующей эффективность Тайледа, была эволюция рецидивов СЛТ у 4 детей в возрасте от 3,5 года до 6 лет с частотой эпизодов до назначения препарата 8–10 в год. В течение первых 6 месяцев после лечения у них отмечалось снижение частоты рецидивов до 2–3, в последующее полугодие явления ларинготрахеального стеноза гортани не регистрировались вообще. Следует отметить, что 3 из них терапия Тайледом проводилась в течение 12 недель.

Хотелось бы обратить внимание на то, что у 4 (36,4%) из 11 детей, получавших Тайлед Минт, имевшие место в анамнезе симптомы бронхиальной обструкции в течение 12 месяцев не регистрировались.

Клиническая положительная динамика сопровождалась нормализацией показателей ФВД у 6 детей и ПСВ — у 10.

Лишь у 4 (10%) детей не было отмечено снижение частоты рецидивов после лечения Тайледом. Кратность эпизодов оставалась 3,4 в год, но они протекали легко, с постепенной утратой четко выраженной связи с ОРВИ.

Что же касается детей 2-й группы, получавших плацебо, то средняя частота эпизодов рецидивирования (3,7 в год) сохранилась у 8 из 10. Показатели ПСВ у 5 пациентов оставались меньше возрастной нормы.

Таким образом, использование Тайледа в качестве меры профилактики рецидивов СЛТ у 36 (90%) детей можно считать эффективным. Полное прекращение рецидивов позволяет считать результат “отличным” у 57,5% детей, а значительное урежение и более легкое течение расценить как “хороший” — у 32,5%.

Авторы планируют продолжить катамнестическое наблюдение за детьми, получавшими лечение Тайледом.

Выводы

1. Ранний дебют обструктивного поражения дыхательных путей (развитие СЛТ на 1-м году жизни), высокая частота респираторных аллергозов у родственников, в основном по материнской линии, позволяют думать о наследственно обусловленной гиперреактивности дыхательных путей у детей с рецидивирующим СЛТ.
2. Высокая частота проявлений аллергии, сочетание явлений СЛТ с БОС (52,1%), трансформация рецидивирующего СЛТ в БА (27,8%), тенденция к гиперпродукции IgE, прямая коррелятивная связь между уровнем IgE и частотой рецидивов дают основание считать рецидивирующий СЛТ респираторным аллергозом.
3. Применение Тайледа у детей с рецидивирующим СЛТ, являясь высоко эффективным методом профилактики повторных эпизодов СЛТ, позволит снизить вероятность развития БА. Тайлед Минт в виде 8–12-недельного курса может быть рекомендован для назначения детям с рецидивирующим СЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галустян А.Н. Выявление аллергического варианта острого стенозирующего ларинготрахеобронхита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996.
2. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Острый и рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей, — Ростов н/Д, 1995.
3. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Острый и рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей. — 2-е изд. — Ростов н/Д, 1999.
4. Комаровский Е.О. Вирусный круп у детей. — Харьков, 1993.
5. Корюкина И.П. Острые стенозы верхних дыхательных путей у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.

6. Учайкин В.Ф., Савенков М.П., Карасева Е.И. и др. Синдром крупа как проявление респираторного аллергоза // Педиатрия. – 1999. – № 6. – С.33–37.
7. Litmanovitch M., Kivity S., Soferman R., Topilsky M. Relationship between recurrent croup and airway hyperreactivity // Ann. Allergy. – 1990. – Vol. 65. – P.239–241.

8. Welliver A.C., Wong O.T., Middleton E. et al. Role of parainfluenza virus specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection // J. Pediatr. – 1982. – Vol.101, № 6. – P.889–896.
9. Zach M.S., Erbe N.A., Linsky O.A. Croup, recurrent croup allergy and airway hyperreactivity // Am. J. Dis. Child. – 1981. – Vol.56. – P.336–341.

Поступила 29.05.2000

© ГУСЕЙНОВ Х.Ю., 2000

УДК616.24-036.12-084

Х. Ю.Гусейнов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ – ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ГЯНДЖИ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ АР

EFFICACY OF EDUCATIONAL PROGRAMME FOR COPD PATIENTS AMONG RESIDENTS OF GYANDJI TOWN (AZERBAIDJAN)

Kh. Yu. Guseinov

Summary

An analysis of a quality of specialized aid for COPD patients showed a necessity of its modernization according to current tendencies and of arrangement of pulmonological schools under certain local conditions. In this case it is a question of residents of Gyandji town (Azerbaijan republic).

The whole educational course in a school for COPD patients consisted of 6 daily lessons lasted for 60 minutes. The individual work was conducted with 253 COPD patients; as a result, 168 ones wished studying in a pulmonological school; 85 patients did not attend the school due to various reasons but still were observed by general practitioners. Most patients were voluntarily examined with additional clinical and functional tests. Thirty nine patients gave their consent for bronchological examination.

The educational programme was of great importance in a treatment of COPD patients. The majority of them agreed to modify their bronchodilating therapy according to modern standards. The main principles of the bronchodilating therapy became the primary application of aerosol cholinolytic agents, beta-2-agonists and a systemic check of their efficacy. The COPD patients' education was a significant part of smoking cessation programme: 20% of the patients stopped smoking on psychotherapy and 35.7% of them quitted tobacco use on the combination of psychotherapeutic intervention and nicotine replacement therapy.

Резюме

Анализ качества специализированной помощи больным ХОБЛ показал необходимость её модернизации в соответствии с современными тенденциями и создания пульмошкол в конкретных региональных условиях. В данном случае речь идет о жителях г. Гянджи Азербайджанской республики.

Весь цикл обучения в школе для больных ХОБЛ (пульмошколе) состоял из 6 занятий продолжительностью около 60 минут. Занятия проводились ежедневно. В результате индивидуальной работы из 253 больных ХОБЛ 168 выразили желание заниматься в пульмошколе, 85 по разным причинам не смогли посещать пульмошколу, однако остались под наблюдением участкового врача. Дополнительные клинические и функциональные исследования прошли добровольно большинство больных. 39 больных дали согласие на бронхологическое исследование.

Образовательная программа сыграла весьма существенную роль в лечении больных ХОБЛ. Большинство больных приняли предложение модифицировать бронхорасширяющую терапию в соответствии с современными стандартами. Главными принципами бронхорасширяющей терапии стали: применение преимущественно аэрозольных форм холинолитиков и β_2 -агонистов и систематический контроль за эффективностью. Общеобразовательная программа сыграла положительную роль в борьбе с курением: 20% больных прекратили табакокурение с помощью психотерапии, у 35,7% курение прекращено при сочетании психологического воздействия с никотинзамещающей терапией.

Учащение эпидемий респираторно-вирусных инфекций, в частности, многократно и регулярно повторяющиеся эпидемии гриппа, ОРЗ, экологическая агрессия и экологический кризис способствуют увеличению роста хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–6]. ХОБЛ занимают ведущее место среди причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. В связи с этим изучение возможностей и результатов внедрения современных стандартов по диагностике и лечению ХОБЛ в конкретных региональных условиях считается актуальной задачей [2,5]. Анализ качества специализированной помощи больным ХОБЛ показал необходимость её модернизации в соответствии с современными тенденциями. Таким образом, первым этапом модернизации работы с больными ХОБЛ явилось осуществление образовательной программы [1–5].

На базе всех пульмонологических коек и поликлинической службы города Гянджи Азербайджанской Республики была создана школа для больных ХОБЛ. На раннем этапе с помощью специально разработанной анкеты опрошены 500 больных, обращавшихся за медицинской помощью с определёнными респираторными жалобами. По результатам анкетирования и последующего клинического скрининга, включавшего врачебный осмотр, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенографию грудной клетки, отобрано 253 больных ХОБЛ разной степени тяжести. Отобранные больные подвергнуты длительному клиническому и функциональному исследованию. При этом часть больных проходила занятия в организованных пульмошколах (основная группа) — 168 человек, а 85 человек по определённым причинам не проходили занятия в пульмошколах (контрольная или группа сравнения). Занятия проводились с выявленными больными по 10–12 человек одновременно по унифицированной программе. Образовательная программа включала следующие разделы:

1. Ознакомление с ХОБЛ;
2. Изучение основных факторов риска ХОБЛ и возможностей воздействия на них;
3. Изучение основных механизмов ХОБЛ и симптомов, их выражающих;
4. Изучение методов контроля за состоянием больных ХОБЛ и методов самоконтроля;
5. Основные принципы лечения больных ХОБЛ;
6. Бронхорасширяющие средства;
7. Ингаляционная терапия ХОБЛ;
8. Муколитическая терапия;
9. Противомикробная терапия. Антибиотики: за и против. Вакциноterapia;
10. Антисмокингговая программа.

Весь цикл обучения в школе для больных ХОБЛ (пульмошколе) состоял из 6 занятий продолжительностью около 60 минут. Занятия проводились ежедневно. Таким образом сформировались две группы больных, позволяющих оценить эффективность образовательных программ.

Таблица 1

Распределения групп больных ХОБЛ, подвергнутых систематическому наблюдению

Степень тяжести ХОБЛ	Основная группа, чел.	Группа сравнения, чел.
Легкая	20	10
Средняя	96	53
Тяжелая	52	22
Всего	168	85

Занятия проводились в поликлинике ежедневно в течение 6 дней подряд. Далее все больные получали индивидуализированную лечебную программу с обязательными плановыми контрольными исследованиями каждые 3 месяца. В результате все пациенты принимали участие в формировании индивидуальных программ лечения в соответствии со степенью тяжести заболевания. Была сформирована активная готовность следовать совету врача и, наконец, больные приобрели навыки самоконтроля.

Из лиц основной группы 39 больных добровольно изъявили желание пройти однократное бронхологическое исследование. Исследование проведено в первые 10 дней после завершения занятия в пульмошколе. Объем исследований составлял: осмотр слизистых, проведение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с подсчетом цитогаммы. Исследованию подвергнуто 10 больных с легкой ХОБЛ, 15 среднетяжелой и 14 тяжелой ХОБЛ. Из 10 больных ХОБЛ легкой степени тяжести у 3 обнаружены визуальные признаки катарального воспаления, у 7 визуальнo патологических изменений не выявлено. У 29 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ выявились визуальные признаки хронического распространенного эндобронхита. Эффективность образовательной программы в пульмошколах, безусловно, сыграла положительную роль в антисмокингговой программе. Из 168 больных занимавшихся в пульмошколе, курили 152 человека и только 16 не курили. Все курящие больные добровольно изъявили желание продолжать занятия в пульмошколе. Для получения подробной информации о характере табакокурения всем 152 больным были розданы специальные анкеты. Результаты анкетирования установили ориентировочные характеристики больных ХОБЛ, имеющих привычку курить. Таким образом, в течении первого месяца начального этапа реализации антисмокингговой программы удалось без никотинзамещающей терапии прекратить курение 14 (20%) больным. Наблюдение в течение года за этими больными не выявило рецидива привычки к курению. При работе пульмошколы установлены возможности преодоления привычки к курению — важнейшего этиологического фактора ХОБЛ. В образовательные программы для больных включалось обучение правильному применению лекарственных средств (индивидуальные ингаляторы, спейсеры, небулайзеры). Пациенты изучали

Средние показатели выраженности основных симптомов тяжелой степени ХОБЛ по дневникам самонаблюдения

Симптомы	Исходно	3-й месяц	6-й месяц	9-й месяц	12-й месяц
Кашель	2,7±0,03	2,1±0,05	1,8±0,07	1,6±0,06	1,4±0,05
Нарушение сна	2,6±0,06	2,3±0,04	2,0±0,02	1,8±0,03	1,6±0,04
Одышка	2,8±0,06	2,0±0,05	1,7±0,03	1,5±0,05	1,3±0,02
Свистящее дыхание	2,6±0,08	2,1±0,07	1,9±0,08	1,7±0,04	1,6±0,06
Выделение мокроты	2,2±0,04	2,0±0,03	1,9±0,06	2,1±0,05	1,8±0,06

основные правила самоконтроля, в том числе и с использованием пикфлоуметров. Первым и принципиально новым шагом в лечении больных ХОБЛ явилось вовлечение их в диагностический и лечебный процесс не как пассивных мишеней врачебных манипуляций, а как активных полноправных участников этого сложного дела. Всем больным ХОБЛ было предложено модифицировать бронхорасширяющую терапию в соответствии с современными стандартами. Главными препаратами бронхорасширяющей терапии были преимущественно аэрозольные формы холинолитиков и β_2 -агонистов. В пульмошколе осуществлялся систематический контроль за их эффективностью на основании данных ежеквартальных исследований ФВД, клинического наблюдения и анализа материала дневников самонаблюдения, где больные регистрировали интенсивность кашля, одышки, выделение мокроты и толерантность к физической нагрузке (в баллах) — табл.2.

Приведенные материалы дневников самонаблюдения демонстрируют постепенное снижение выраженности признаков, причем кашель за 12 месяцев уменьшился на 1,3 балла, одышка — на 1,5 балла, нарушение сна — на 1 балл, свистящие хрипы — на 1 балл, выделение мокроты — на 1,4 балла.

Исходя из вышеизложенного, можно прийти к однозначному заключению, что организация пульмо-школ и введение общеобразовательной программы — это новый подход внедрения современных, модернизированных стандартов в диагностике и лечении ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жюгжа А.Ю., Стапонлене М.А., Петкявичене Р.И., Балчюс В.Я. Эволюция учения о хроническом бронхите // Клин. мед. — 1995. — № 8. — С.8–10.
2. Инсанов А.Б. Бронхиальная астма. — Баку: Азернешр, 1987.
3. Литвинова Н.В., Еремеев В.В., Абрамова З.П. и др. Иммунологическая и неспецифическая реактивность больных хроническим гнойно-обструктивным бронхитом и ее влияние на течение заболевания // Пробл. туб. — 1994. — № 2. — С.42–44.
4. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит (определение, этиология, патогенез, лечебная программа) // Тер. арх. — 1997. — № 3. — С. 5–9.
5. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1998. — С.130–145.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 1993 (NIH Publication № 95 3659, January 1995). — Bethesda, 1995.

Поступила 28.04.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-085.234

Ю.О.Саликаева, Л.И.Волкова, Е.А.Геренг, Р.И.Плешко,
А.Н.Полторацкий, В.С.Богомыяков, С.С.Шахова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛИКСОТИДА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней педфака,
кафедра анатомии и общей патологии СГМУ, горбольница № 3, Томск

AN EFFICACY OF FLIXOTID IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

Yu.O.Salikaeva, L.I.Volkova, E.A.Gereng, R.I.Pleshko, A.N.Poltoratsky, V.S.Bogomyakov, S.S.Shakhova

Summary

Bronchial washouts (BW) were studied in patients with atopic bronchial asthma (BA) exacerbation. Flixotid's efficacy was assessed based on dynamics of clinical signs and BW parameters after 3-month application of the drug. In bronchial asthma exacerbation BW showed the high cytosis ($2.31 \pm 0.05 \cdot 10^6/l$); cell contents displayed

the increased eosinophils ($5.06 \pm 0.62\%$), lymphocytes ($14.73 \pm 0.41\%$), neutrophils ($5.49 \pm 0.55\%$) number and lowering in macrophages amount ($38.89 \pm 2.01\%$). Secretory lysozyme activity ($35.24 \pm 2.16\%$) and SIgA level ($0.22 \pm 0.01 \text{ g/l}$) were reduced, IgG concentration was increased.

After the therapy with Flixotid distinct positive changes in clinical signs and peak flow rate were noted. It was observed a significant cytolysis reduction, a diminishing in the inflammatory cells amount, and an increase in macrophages number in BW. Comparative analysis of BW humoral indices found a reliable increase in lysozyme activity and SIgA level and also a lowering in IgG concentration.

The data obtained give the evidence concerning Flixotid's anti-inflammatory efficiency.

Резюме

Проведено изучение бронхиальных смывов (БС) у больных atopической бронхиальной астмой (БА) в стадии обострения и оценена эффективность фликсотида по динамике клинической картины и показателей БС после 3-месячного применения препарата. При оценке БС в период обострения БА регистрировался высокий цитоз ($2,31 \pm 0,05 \cdot 10^6/\text{л}$), клеточный состав характеризовался повышенным содержанием эозинофилов ($5,06 \pm 0,62\%$), лимфоцитов ($14,73 \pm 0,41\%$), нейтрофилов ($5,49 \pm 0,55\%$) и снижением макрофагов ($38,89 \pm 2,01\%$), а также снижением активности секреторного лизоцима ($35,24 \pm 2,16\%$), уровня SIgA ($0,22 \pm 0,01 \text{ г/л}$), повышением уровня IgG. После проведенной терапии фликсотидом отмечена отчетливая положительная динамика клинической картины, показателей пикфлоуметрии. В БС наблюдалось достоверное снижение цитоза, уменьшение количества воспалительных клеток и увеличение макрофагов.

При сравнительном анализе гуморальных показателей в БС отмечено достоверное увеличение активности лизоцима, уровня SIgA и снижение уровня IgG. Полученные данные свидетельствуют о противовоспалительном эффекте препарата.

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей. Изучить механизмы и степень воспаления при БА стало возможным во многом благодаря изучению промывных вод из бронхов, полученных путем процедуры бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) во время бронхофиброскопического исследования [2,6,8]. Исследование компонентов бронхоальвеолярных смывов (БАС) дает возможность подтверждения диагноза, установления формы БА и, являясь относительно безопасной процедурой, может в процессе лечения проводиться повторно. Это позволяет довольно точно оценить динамику процесса, эффективность проводимой терапии и предсказать дальнейший прогноз заболевания [5,17,19,21].

Терапевтическими последствиями принятия воспалительной теории патогенеза БА явились более активная терапия и использование противовоспалительных препаратов [23,24]. Согласно Глобальной стратегии по БА, лечение этого заболевания включает в себя ступенчатую терапию с использованием базисных противовоспалительных препаратов, прежде всего ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) [22,24]. Механизмы действия и фармакодинамика ИГКС в достаточной мере изучены [20], много исследований посвящено влиянию ИГКС на слизистую бронхов при БА, уровень воспалительных клеток и медиаторов воспаления. К сожалению, работ, посвященных воздействию ИГКС на гуморальные факторы иммунитета дыхательных путей при БА, мы практически не встретили [14].

Целью настоящего исследования было: изучить клеточный состав и некоторые показатели гуморального иммунитета бронхиальных смывов (БС) при atopической БА в период обострения, а также оценить

влияние терапии ИГКС флутиказона пропионатом (фликсотид, фирма "Glaxo Wellcome") на эти показатели.

Было обследовано 23 больных atopической БА (15 женщин и 8 мужчин в возрасте от 19 до 54 лет, в среднем $35,14 \pm 2,07$ года) в стадии обострения. Среди них 21 человек имел среднюю и 2 больных легкую степень тяжести БА. Срок болезни был от 3 до 15 лет. Диагноз и степень тяжести определялись согласно Национальной программе по борьбе с БА [22,24]. Наличие atopии подтверждалось положительными данными кожного алерготестирования. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия колебалась от 4 до 12 раз в сутки, в среднем $6 \pm 0,73$ раза. Спирограмма выявила снижение вентиляции по обструктивному типу I степени у 4, II — у 15, III — у 4 больных. Графики недельной пикфлоуметрии соответствовали "красно-желтой" зоне, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) составляло в среднем $68,22 \pm 2,67\%$ от должной, вариабельность показателей ПСВ была больше 20%. Никто из обследуемых больных не получал ранее базисную противовоспалительную терапию.

Процедура БАЛ проводилась с добровольного согласия больных, при первых признаках стабилизации болезни и улучшении показателей ПСВ. Все пациенты хорошо переносили процедуру, серьезных осложнений не было ни у одного больного. Побочные эффекты выражались в основном в виде однократного повышения температуры тела до субфебрильных цифр (7 больных) и снижения показателей пиковой скорости выдоха (4 больных) в день проведения БАЛ. БАЛ проводился по стандартной методике [25], полученный материал центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин, проводился подсчет клеток в 1 мл ла-

Таблица 1

Цитологический состав БАС при atopической БА на фоне лечения фликсотидом

Признак		До лечения, n=23	После лечения, n=6	P	R ²	F
Цитоз, · 10 ⁶ /л		2,31±0,05	1,91±0,09	0,0005	0,365	15,49
Макрофаги,	%	38,89±2,01	55,15±3,46	0,0001	0,566	33,94
	абс.	0,89±0,05	1,08±0,10	0,0001	0,435	20,06
Нейтрофилы,	%	5,49±0,55	3,85±0,88	0,184	0,060	1,86
	абс.	0,13±0,01	0,07±0,01	0,029	0,164	5,30
Эозинофилы,	%	5,06±0,62	1,96±0,24	0,018	0,188	6,26
	абс.	0,11±0,02	0,04±0,01	0,035	0,152	4,88
Лимфоциты,	%	14,73±0,41	10,04±1,03	0,0001	0,472	24,18
	абс.	0,33±0,01	0,20±0,03	0,0001	0,424	19,89
Плазмocyты	%	2,01±0,15	0,93±0,21	0,01	0,239	7,86
	абс.	0,05±0,003	0,02±0,01	0,002	0,318	11,65
Дистр. бронхиальный эпителий,	%	13,18±0,70	8,67±1,34	0,007	0,241	8,58
	абс.	0,30±0,02	0,15±0,03	0,0002	0,412	18,89
Бронхиальный эпителий нормального строения,	%	13,04±0,79	11,98±1,98	0,567	0,012	0,34
	абс.	0,31±0,02	0,32±0,03	0,042	0,144	4,55
Метаплазированный плоский эпителий,	%	7,10±0,82	6,36±0,34	0,653	0,008	0,21
	абс.	0,16±0,02	0,12±0,01	0,314	0,037	1,05
Бокаловидные клетки,	%	2,87±0,51	1,10±0,49	0,130	0,088	2,51
	абс.	0,06±0,01	0,02±0,01	0,170	0,071	1,95

Примечание. Здесь и в табл.2 P — достигнутый уровень значимости; R² — коэффициент детерминации; F — критерий Фишера.

важной жидкости, из осадка готовились мазки, окрашиваемые по Романовскому–Гимзе. При подсчете цитогаммы выделяли следующие типы клеток: макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки. Среди эпителиальных клеток подсчету подвергались бронхиальный эпителий нормального строения и с признаками дистрофии, метаплазированный плоский эпителий, бокаловидные клетки. В супернатанте определяли активность секреторного лизоцима нефелометрическим методом и уровень иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [1,4,5,11,12,15,19,25,27].

Всем больным была назначена базисная противовоспалительная терапия, в том числе 6 из них — фликсотид. У 5 пациентов со средней степенью тяжести доза фликсотиды составляла 500 мкг/сут, у 1 больного с легким течением болезни — 250 мкг/сут. Больные со средней тяжестью БА и течение 2–3 недель получали также ингаляционную терапию сальметеролом (сере-вент, фирма "Glaxo Wellcome") в дозе 100 мкг/сут. Все наблюдались клинически и вели графики ПСВ.

Статистическая обработка результатов исследования проведена методом однофакторного дисперсионного анализа.

У всех больных БА в стадии обострения эндоскопическая картина характеризовалась отеком и гиперемией слизистой, гиперсекрецией густой вязкой мокроты, склонностью к контактному бронхоспазму, которая оценивалась как катаральный эндобронхит I–II степени [3,16].

При оценке БС регистрировался высокий цитоз ($2,31 \pm 0,05 \cdot 10^6/\text{л}$), а клеточный состав отличался повышенным содержанием эозинофилов ($5,06 \pm 0,62\%$), лимфоцитов ($14,73 \pm 0,41\%$), в меньшей степени нейтрофилов ($5,49 \pm 0,55\%$) в сравнении с контрольными значениями, опубликованными в литературе [2,6,7,19,26]. Кроме того, отмечалось значительное снижение макрофагов ($38,89 \pm 2,01\%$) [2,13]. В значительном количестве был представлен бронхиальный эпителий, как нормального строения ($13,04 \pm 0,79\%$), так и с признаками дистрофии ($13,18 \pm 0,70\%$), и клетки метаплазированного плоского эпителия ($7,10 \pm 0,82\%$).

Таблица 2

Показатели местного иммунитета у больных БА на фоне лечения фликсотидом

Признак	До лечения, n=23	После лечения, n=6	P	R ²	F
Белок, г/л	0,69±0,06	0,68±0,16	0,87	0,001	0,03
Лизоцим, %	35,24±2,16	57,60±2,64	0,0001	0,49	23,05
SlgA, г/л	0,22±0,01	0,43±0,06	0,0001	0,59	35,05
IgA, г/л	0,25±0,01	0,16±0,02	0,007	0,30	8,71
IgG, г/л	0,33±0,01	0,21±0,01	0,009	0,29	8,20

Также встречались бокаловидные клетки, которых в норме не описывают [2,5,6,26] ($2,87 \pm 0,51\%$) — табл.1.

Изучение показателей гуморального иммунитета в БС выявило снижение активности секреторного лизоцима ($35,24 \pm 2,16\%$) и уровня SIgA ($0,25 \pm 0,01$ г/л) и повышение уровня IgG ($0,33 \pm 0,01$ г/л) — табл.2.

Для оценки противовоспалительного действия фликсотиды БАЛ проводили на фоне лечения повторно через 3–3,5 месяца. В результате проводимой терапии отмечено достоверное снижение цитоза ($1,91 \pm 0,09 \cdot 10^6$ /л, $p=0,0005$) и изменение цитологической картины БС. Выявлено достоверное снижение воспалительных клеток (эозинофилов, лимфоцитов, плазмочитов), как относительного содержания, так и абсолютного их количества, уменьшение абсолютного содержания нейтрофилов, а также значительное увеличение количества макрофагов. Однако количество эозинофилов не достигло нормальных значений и оставалось повышенным. Среди эпителиальных клеток наблюдалось достоверное снижение количества бронхиального эпителия с признаками дистрофии и увеличение абсолютного содержания эпителия нормального строения (см. табл.1).

При сравнительном анализе гуморальных показателей в БС отмечено достоверное увеличение активности секреторного лизоцима и уровня SIgA, с уменьшением уровня IgG (см. табл.2).

Вышеперечисленные изменения БС сочетались с отчетливой положительной клинической динамикой у всех больных, что выражалось, в первую очередь, в резком уменьшении количества приступов удушья и потребности в β_2 -агонистах короткого действия. Нормализация показателей ПСВ (достижение 80% от должного, $p=0,0002$) и выход в “зеленую” зону произошли в течение первых 2 недель лечения. Спирографическое обследование в динамике не выявило нарушений функции внешнего дыхания. Была отмечена определенная эндоскопическая динамика: исчезновение отека и гиперемии слизистой, но сохранялась повышенная секреция мокроты.

Таким образом, общепринятое представление об эозинофильном характере воспаления при БА нашло подтверждение в проведенном нами исследовании. Низкая активность секреторного лизоцима связана, вероятно, со сниженным количеством альвеолярных макрофагов в БС, которые являются основными лизоцимпродуцирующими клетками, что приводит в конечном итоге к снижению резистентности к инфекционным агентам [9,10,13]. Понижение уровня SIgA и повышение уровня IgG в БС также обусловлено хроническим иммунным воспалением в слизистой бронхов, формированием дефекта местной защиты и нарушением местного синтеза IgA [18]. Найденные количественные и качественные изменения эпителиальных клеток отражают повышенную десквамацию эпителия в просвет бронхов вследствие повреждающего влияния воспалительного процесса при БА на слизистую.

В процессе лечения фликсотидом произошло достоверное увеличение количества макрофагов, повышение активности лизоцима и уровня SIgA, уменьшение количества эпителиальных клеток с признаками дистрофии, а также уменьшение количества клеток воспалительного ряда, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата. Неполная нормализация цитологических показателей БС, несмотря на положительный клинический эффект и достижение у больных стабильной ремиссии заболевания, требует проведения более длительной противовоспалительной терапии.

Выводы

При atopической БА имеют место хроническое аллергическое воспаление бронхов и нарушения в системе местной защиты.

Фликсотид, являясь эффективным противовоспалительным препаратом, вызывает уменьшение воспалительного процесса в бронхах и нормализацию гуморальных показателей местной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Колодяжная Н.С., Абрамов З.П. и др. Иммунологические исследования бронхоальвеолярных смывов при заболеваниях легких // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. — М., 1988. — С.21–24.
2. Адо А.Д., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. Бронхоальвеолярный лаваж у больных бронхиальной астмой // Клини. мед. — 1982. — № 8. — С.30–33.
3. Бронхопульмонология / Лукомский Г.И., Шулушко М.Л., Виппер М.Г., Овчинников А.А. — М.: Медицина, 1982.
4. Галицкий Я.Д. Усовершенствование определения иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в геле // Лаб. дело. — 1987. — № 12. — С.925–927.
5. Герасин Е.Г., Паламарчук Д.Ж., Ивчин В.Е. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж // Тер. арх. — 1981. — № 5. — С.102–104.
6. Грובה О.М., Черняев А.Л. Бронхоальвеолярный лаваж при бронхиальной астме: состояние вопроса в настоящее время и перспективы развития // Materia Medica. — 1998. — № 2. — С.8–15.
7. Гусейнов С.Н. Значение определения эозинофилов в бронхоальвеолярных смывах при бронхиальной астме // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. — М., 1988. — С.69–72.
8. Даниляк И.Г., Саркисян Р.С. Трахеобронхоскопия в диагностике бронхиальной астмы // Бронхологические методы диагностики и лечения. — М., 1982. — С.114–116.
9. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф. и др. Функциональная активность макрофагов при ХНЗЛ // Клини. мед. — 1988. — № 3. — С.28–31.
10. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Чарлыев Г.А., Смаловская Л.Л. Изучение содержания лизоцима в бронхиальных смывах // Тер. арх. — 1985. — № 3. — С.127–129.
11. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лаб. дело. — 1968. — № 1. — С.8–10.
12. Исследование местного иммунитета у больных с заболеваниями органов дыхания: Метод. рекомендации для врачей-пульмонологов. — Л., 1981.
13. Китаев М.И., Мирбакиева Д.М., Бримкулов Н.Н. Функциональная активность моноцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой: влияние высокогорной климатотерапии // Пульмонология. — 1995. — № 4. — С.71–74.
14. Король О.И., Осин С.Г., Карпенкова Н.И. Изменение некоторых факторов общего гуморального и местного иммунитета у

- больных бронхиальной астмой при лечении бекотидом // Тер. арх. — 1980. — №3. — С.94–96.
15. Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии: Метод. рекомендации для врачей. — М., 1995.
 16. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хронических воспалительных заболеваниях легких. — Новосибирск: Наука, 1980.
 17. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж — Новосибирск: Наука, 1995.
 18. Польшер А.А., Кузин И.И., Ермолин Г.А. Иммуноглобулины бронхиального секрета при бронхиальной астме и хроническом бронхите // Сов. мед. — 1984. — № 6. — С. 36–39.
 19. Филиппов В.П. Клиническое применение результатов исследования бронхоальвеолярного смыва в диагностике легочных заболеваний // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. — М., 1988. — С.24–28.
 20. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С.85–90.
 21. Черняев А.Л. Некоторые вопросы патогенеза и патологической анатомии бронхиальной астмы // Арх. пат. — 1998. — № 2. — С.63–69.
 22. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. — М., 1997.
 23. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1997 — Т. 1. — С.30.
 24. Чучалин А.Г. Национальная программа России по борьбе с бронхиальной астмой // Materia Medica. — 1998. — №2. — С.3–7.
 25. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage: Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL // Eur. Respir. J. — 1990. — Vol. 3. — P.374–377.
 26. Heaney L.G., Mekigan J., Stanford G.F. Electronic cell counting to measure total cell numbers in BAL fluid // Ibid. — 1994. — Vol. 7. — P.1527–1531.
 27. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage // Ibid. — 1989. — Vol.2. — P.561–585.

Поступила 20.04.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.233-022-085.2

Ю.Б.Белосов, С.С.Шмат, Т.Г.Селёвина, О.В.Ефременкова

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета,
городская поликлиника №42, Москва

PHARMACOECONOMICS OF OUTPATIENT TREATMENT OF LOWER AIRWAYS INFECTIOUS DISEASES

Yu.B.Belousov, S.S.Shmat, T.G.Selevina, O.V.Efremenkova

Summary

Ampicillin, cotrimoxazole (Biseptol) and azithromycin (Sumamed) were applied for outpatient treatment of 90 patients with lower airways infection. The study consisted of comparison of clinical efficacy and pharmacoeconomic analysis by the "cost-effectiveness" method. The clinical efficacy was 80, 67 and 97% for ampicillin, Biseptol and Sumamed correspondingly. The best tolerability was noted for Sumamed. The pharmacoeconomic effectiveness of the therapy was evaluated as the ratio of the cost and the number of both recovering and improved patients and it was 372, 656 and 366 rubles per a convalescent for ampicillin, Biseptol and Sumamed accordingly.

Резюме

Ампициллин, ко-тримоксазол (бисептол) и азитромицин (сумамед) применяли при лечении 90 больных с инфекциями нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях. Исследование включало сравнение клинической эффективности лечения и фармакоэкономический анализ с использованием метода "стоимость-эффективность". Клиническая эффективность составила 80, 67 и 97% при использовании ампициллина, бисептола и сумамеда, соответственно. Лучшей переносимостью отличался сумамед. Фармакоэкономическая эффективность терапии, оцениваемая соотношением стоимости лечения к количеству выздоровлений и улучшений, оказалась 372, 656 и 366 руб./излеченный пациент для ампициллина, бисептола и сумамеда, соответственно.

Антибактериальные препараты составляют до 25% всех потребляемых лекарственных средств [4]. В амбулаторной практике основным показанием к назначению антибактериальных препаратов являются инфекции нижних дыхательных путей [1]. К числу наиболее

популярных дешевых антибиотиков, используемых при лечении нетяжелых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях, относятся ампициллин и ко-тримоксазол. Однако рост удельного веса атипичных респираторных патогенов и устойчивых штаммов

бактериальных возбудителей к традиционным антибактериальным агентам в этиологической структуре дыхательных инфекций обусловил включение в препараты первого ряда современных антибактериальных препаратов, в частности новых макролидов [2,3]. Оптимальная фармакокинетика новых макролидов, включающая длительный период полувыведения, высокие тканевые концентрации, наличие выраженного постантибиотического эффекта, особенно характерна для азитромицина [5]. Однако широкое использование азитромицина ограничивает его высокая стоимость. В настоящее время на выбор антибактериальной терапии, помимо этиологии заболевания и клинической фармакологии антимикробного средства, возрастающее значение оказывают экономические показатели лечения.

Это послужило основанием для проведения изучения затратной эффективности антибактериальной терапии инфекции нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях с применением двух традиционных антибиотиков ампициллина и ко-тримоксазола (бисептол) и нового макролида азитромицина (сумамед).

В исследование были включены 90 больных в возрасте от 18 до 60 лет, из них 31 мужчина и 59 женщин, с клинико-анамнестическими данными бактериальной инфекции нижних дыхательных путей, находившиеся на амбулаторном лечении в поликлинике №42. Основными заболеваниями были: острый бронхит, требующий антибактериальной терапии; обострение хронического бронхита; пневмония (рентгенологически верифицированная) легкого и среднетяжелого течения. У части больных имелись хронические соматические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы, сахарный диабет и другие.

Больные были разделены на три группы:

группа А: 30 больных, получавших *Ампициллин* (Ферейн) по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней;

группа В: 30 больных, получавших *Бисептол* (*Polfa*) по 480 мг 2 раза в день в течение 7 дней;

группа С: 30 больных, получавших *Сумамед* (*Pliva*) по 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней.

Выбор антибиотика производился методом случайной выборки.

Характеристика больных трех групп представлена в табл.1.

При отсутствии признаков клинического улучшения не позднее чем через 72 часа или наличии признаков непереносимости исследуемых препаратов назначалось лечение другим исследуемым антибиотиком: цефуроксим аксетил (Зиннат, *GlaxoWellcome*) по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

К критериям исключения относились тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

Клиническое наблюдение за больными, включая контроль за переносимостью препарата, проводились в 1-й день, на 3-5 сутки после начала лечения и в 1-3-й день после окончания приема препарата.

Таблица 1

Характеристика больных

Характеристика больных		Группа А	Группа В	Группа С
Пол	мужской	9 (30%)	10 (33%)	15 (50%)
	женский	21 (70%)	20 (67%)	15 (50%)
Сопутствующие заболевания:				
бронхиальная астма		1 (3%)		
остеохондроз позвоночника		3 (10%)	1 (3%)	
гипертоническая болезнь II ст.		1 (3%)		
хронический фарингит		1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
хронический гастрит		1 (3%)		
нейроциркуляторная астенция		1 (3%)		1 (3%)
сахарный диабет II типа				1 (3%)
дисциркуляторная энцефалопатия			1 (3%)	1 (3%)
ИБС			5 (17%)	2 (6%)
язвенная болезнь, вне обострения		1 (3%)	1 (3%)	
хронический пиелонефрит, вне обострения				1 (3%)

Рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты) проводились до, во время и по окончании лечения. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Оценка клинической эффективности проводилась по стандартным критериям Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств.

Для проведения фармакоэкономического анализа был использован метод "стоимость-эффективность" (*cost-effectiveness analysis*), определяющий сравнение отношений стоимости к результату терапии (клинической эффективности) альтернативных методов лечения больного.

Результаты

Клиническая эффективность

Использованные антибактериальные средства обладали различной клинической эффективностью и переносимостью (табл. 2).

На фоне терапии ампициллином выздоровление и улучшение отмечено у 80% (24/30) пациентов; отсутствие эффекта, потребовавшее замены антибакте-

Таблица 2

Клиническая эффективность и переносимость терапии

Группа	Выздоровление/улучшение	Замена терапии на Зиннат	Нежелательные явления	Клиническая эффективность (%)
А	24	6	1	80
В	20	10	3	67
С	29	1	—	97

риальной терапии на зиннат, на фоне которого наблюдалось выздоровление, отмечено у 6 больных. При терапии бисептолом выздоровление и улучшение наступило у 67% (20/30) больных; отсутствие эффекта с переводом на зиннат — у 8 пациентов. При терапии сумамедом достигнуто выздоровление и улучшение у 97% (29/30) пациентов; отсутствие эффекта с заменой на зиннат — у 1 пациента с сахарным диабетом II типа среднетяжелого течения.

Переносимость терапии

В группе, принимавшей ампициллин, развитие нежелательного явления отмечено у 1 пациента в виде диареи, развившейся на 5-е сутки терапии, что потребовало отмены препарата, не отразившееся, однако, на итоговой эффективности препарата. На фоне приема бисептола развитие нежелательных явлений отмечено у 3 пациентов в виде кожной сыпи, появившейся в разные сроки лечения, потребовавшее отмены препарата и назначения медикаментозной терапии для купирования явления; лишь в одном случае отмена препарата на 5-е сутки лечения не потребовала смены антибиотика и, соответственно, не отразилась на итоговой эффективности. При приеме сумамеда развития нежелательных явлений не отмечено. Отклонений в лабораторных показателях в процессе лечения во всех группах не отмечено.

Фармакоэкономическая эффективность

Сравнительная стоимость антибактериальной терапии в трех группах с учетом всех компонентов прямых (медицинских) затрат, включая лечение при клинической неэффективности и развитии нежелательных явлений составила 8933, 13 126 и 10 617 рублей при применении ампициллина, бисептола и сумамеда, соответственно (табл.3).

Таблица 3
Стоимость антибактериальной терапии больных (руб.)

Компоненты стоимости	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=30)
Диагностические мероприятия*			
Осмотр терапевта	885,46	911,76	861,4
Анализ крови общий	231,12	236,23	225,44
Анализ мочи общий	509,4	633,92	554,68
Рентгенография легких	575,37	596,68	426,2
Общий анализ мокроты	1153,2	1134,6	1041,6
Лекарственная терапия**			
Закупочная стоимость антибиотика	1792,34	513,4	6864,2
Лечение при клинической неэффективности	3786,1	6165,88	643,17
Лечение нежелательных реакций	—	2933,66	—
Всего:	8932,99	13126,13	10616,69

Примечание * Тарифы на медицинские услуги ФОМС, 1999
 ** Фармацевтический бюллетень, № 4 (106), 2000 (поставщик — Протек)

Таблица 4
Фармакоэкономическая эффективность терапии

Препарат	Показатель стоимости/эффективность (руб./излеченный больной)	Средняя длительность нетрудоспособности (дни)
Ампициллин	372	11,4
Бисептол	656	11,25
Сумамед	366	6,35

Таким образом, фармакоэкономическая эффективность антибактериальной терапии, оцениваемая соотношением стоимости лечения к количеству выздоровлений и улучшений, оказалась 372, 656 и 366 руб./излеченный пациент для ампициллина, бисептола и сумамеда, соответственно (табл.4).

Средняя длительность амбулаторного лечения, обуславливающая косвенные затраты в связи с временной утратой нетрудоспособности, равнялась 11,4; 11,3 и 6,3 дня при терапии ампициллином, бисептолом и сумамедом, соответственно.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о преимуществе сумамеда по сравнению с ампициллином и бисептолом, во-первых, по клинической эффективности при лечении инфекций нижних дыхательных путей у пациентов моложе 60 лет в амбулаторных условиях. Также важно отметить отличную переносимость сумамеда в отличие от препаратов сравнения. Фармакоэкономический анализ затратной эффективности также показал преимущество сумамеда, несмотря на наиболее высокую курсовую стоимость антибиотика. Повышение показателя стоимости/эффективность при использовании ампициллина и бисептола связано, в первую очередь, с лечением при клинической неэффективности, а также с частым развитием нежелательных явлений.

Выводы

1. По затратно-эффективным показателям амбулаторное лечение инфекций нижних дыхательных путей сумамедом более экономично.
2. Повышение стоимостных показателей при применении ампициллина и бисептола связано с низкой клинической эффективностью и развитием нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней. Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств. / Под ред. Beam T. et al. — Смоленск, 1996.
2. Ball P., Make B. Acute exacerbation of chronic bronchitis: an international comparison // Chest. — 1998. — Vol.113 (3). — P.199–204.
3. Brown P.D., Lerner S.A. Community-acquired pneumonia // Lancet. — 1998. — Vol.352. — P.1295–1302.
4. Carbon C., Bax R. Regulating the use of antibiotics in the community // BMJ. — 1998. — Vol.317. — P.663–665.
5. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., eds. The new macrolides, azalides and streptogramins, pharmacology and clinical applications. New York: Marsel Dekker, 1993.

Поступила 24.07.2000

Г.Ю.Бабаджанова

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Бронхиальная астма (БА) — мультифакториальное заболевание (МФЗ), формируемое совокупностью генетических, средовых и случайных факторов. Предшествующие исследования на семьях больных не подтвердили гипотезу о простом менделевском наследовании БА [5,8]. Возможно, существуют формы БА, развитие которых сопряжено с дефектами конкретных генов. Растущая распространенность БА во всем мире, частота и тяжесть осложнений, а также часто тяжелый характер течения сделали ее очень важной проблемой современной жизни. Поэтому для профилактики этих осложнений важным шагом является выявление групп высокого риска, среди которых наследственность играет важную роль. Немаловажным является также вклад факторов окружающей среды в развитие заболевания, т.к. в благоприятных средовых условиях действие конкретного “гена-виновника” может не проявиться вообще или проявиться в значительно более поздние сроки, что не повлечет за собой развития многих потенциальных осложнений БА.

Ятрогенные нарушения углеводного обмена различной степени тяжести и сахарный диабет (СД) часто наблюдаются при стероидной терапии неэндокринных заболеваний, в том числе и при БА. Они также наблюдаются и при целом ряде нейроэндокринных заболеваний, таких как болезнь Иценко—Кушинга, акромегалия, пролактинома и гипоталамический синдром. Кроме того, нарушения углеводного обмена, требующие медикаментозной коррекции, в том числе и инсулинотерапии, часто сохраняются и после ликвидации основного заболевания. Генез этих нарушений, а также алгоритм диагностики и сахароснижающей терапии до сих пор остаются не до конца разработанными. СД — одно из наиболее часто встречающихся осложнений, возникающих вследствие лечения глюкокортикоидами, именуемый симптоматическим или ятрогенным. Кроме того, классический СД, связанный с абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью — это МФЗ с хорошо изученными генетикой, эпидемиологией и факто-

рами риска, т.е. хорошая модель для отработки подходов к диагностике и лечению ятрогенного СД.

Целью нашей работы явилась разработка популяционно-генетического подхода к прогнозированию развития СД у больных БА, без знания которого невозможно формирование методик индивидуального подхода к диагностике, лечению и генетическому прогнозу любого МФЗ.

Мы провели тщательный анализ родословных больных (генеалогический метод) по специально разработанной анкете для того, чтобы изучить взаимосвязь и взаимовлияние двух этих МФЗ внутри семей. Мы проанализировали корреляционные взаимоотношения БА и СД среди пробандов с этими видами патологии.

На первом этапе нашего исследования мы изучили наличие БА у пациентов с СД [1]. Материалом для нашего анализа служили сведения о 1256 пробандах с СД, выбранных случайно из разных районов г. Москвы. Все пробанды были проанкетированы, неясные случаи уточнялись по телефону. У всех пробандов, наряду с другой патологией, выяснялось наличие или отсутствие заболевания БА (специальный вопрос в анкете). Всего случаев бронхолегочной патологии среди данной популяции — хронический бронхит, пневмонии и т.п. — оказалось 25, что в пересчете на 1000 больных составило 19,9 случая. Что касается непосредственно БА, то было выявлено 9 случаев на всю данную популяцию, что составило 7,2 случая на 1000 больных. Таким образом, сравнив полученные показатели с данными некоторых популяций, мы выяснили, что пробанды-диабетики болеют астмой не реже, чем в общей популяции. Эти данные хорошо согласуются с исследованиями в различных регионах. Так, по данным НИИ экологии и профилактики инфекционных болезней Республики Кыргызстан, этот показатель составил 3,9 случая на 1000 человек населения. По данным медицинского института г. Тюмень (Западная Сибирь), распространенность БА составила от 3 до 6,9 случая, в Красноярске — 7,2 случая на

1000 и т.д. [4]. Для Москвы по различным районам наиболее часто встречающиеся оценки распространенности лежат в пределах 0,3–1,93% [7,9]. По данным литературы, оценки распространенности сильно различаются между разными странами и внутри одной страны: от 0,01 до 7% и даже более значительно [6]. Таким образом, данный показатель среди наших пробандов-диабетиков практически не отличается от известных показателей в общей популяции. Для подобного рода анализа нет необходимости углубляться в изучение и расчет основных эпидемиологических характеристик заболевания — распространенности, заболеваемости и смертности, в соответствии с половозрастной структурой популяции. Достаточно было показать количество случаев на 1000 человек, чтобы убедиться, что, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, пробанды-диабетики все-таки болеют астмой, причем не реже, чем в общей популяции.

Следующим этапом нашего исследования было анкетирование пробандов-астматиков, их количество составило 2774 больных, состоявших к моменту исследования на диспансерном учете в аллергологическом кабинете 57 ГКБ и в поликлиниках Куйбышевского, Первомайского и Калининского районов г. Москвы. Больные были проанкетированы, все неясные случаи были дополнительно опрошены по телефону. У всех больных, наряду с другой патологией, выяснялось наличие или отсутствие заболеваний СД (специальный вопрос в анкете), наличие случаев повышенных сахаров в моче и крови, ожирение, такие симптомы, как жажда, сухость во рту, полиурия, полидипсия, т.е. симптомы нарушенного углеводного обмена. Случаи, вызывающие сомнения, обследовались клинически: исследовались уровни глюкозы натощак, гликолизированный гемоглобин, а при необходимости проводился тест толерантности к глюкозе или нагрузочный тест с завтраком, что подтверждало или исключало наличие СД у данного пробанда.

На основании анализа данных анкет было выявлено всего 134 случая нарушения углеводного обмена, что в пересчете на 1000 составило 48,3 случая. В отношении явного СД были получены следующие данные: 33 случая среди всех больных, что составило 11,9 случая на 1000 больных. Необходимо отметить, что среди всех больных БА встретился только СД II типа, т.е. инсулиннезависимый сахарный диабет — ИНСД. Причем это касается как пробандов, у которых СД был диагностирован до возникновения БА, так и тех больных, которые страдали БА и получали стероидную терапию. Мы не стали рассчитывать эти показатели в зависимости от того типа диабета, который мы определяли у больного — ятрогенный или классический СД, т.к., по данным наших анкет, отягощенность в семьях по ИНСД практически не отличалась у пробандов с обеими формами диабета. То есть, у пробандов-астматиков с классическим СД, возникшим до начала БА, в семье встречались повтор-

ные случаи диабета практически с той же частотой, что и у пробандов-астматиков с ятрогенным СД, которые были отягощены в семье классическим СД. Сравнив полученные данные с последними популяционными данными по Москве [3], в соответствии с которыми распространенность ИНСД составила 12,8 случая на 1000 человек, а нарушения углеводного обмена в 3,8 раза выше этого показателя, мы убедились в том, что пробанды-астматики страдают диабетом практически с той же частотой, что и в общей популяции.

На основании изучения большой группы пробандов мы пришли к следующим заключениям:

- больные БА с классическим СД, возникшим до ее начала, и больные БА, имеющие ятрогенный СД, возникший в результате стероидной терапии, имеют практически одинаковую отягощенность в семьях по ИНСД у родственников I и II степеней родства;
- у больных БА с ятрогенным СД, возникшим в результате стероидной терапии, не отягощенных классическим СД в семьях, как правило, у родственников I и II степеней родства встречаются такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ожирение, т.е. классические симптомы метаболического синдрома — предшественника ИНСД.

Эти заключения позволяют предположить, что наибольшая вероятность развития ятрогенного СД имеется именно у тех больных БА, у которых отмечаются либо повторные случаи СД, либо метаболический синдром в семьях, т.е. разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, получающих стероидную терапию, является все-таки генетическая отягощенность в семьях. Таким образом, нами установлена положительная корреляция между отягощенностью по СД в семье и развитием углеводных нарушений и диабета у больных БА.

Что же касается вопроса о корреляционных взаимоотношениях между БА и СД, то полученные нами на основании изучения группы пробандов с БА и СД (всего 4030 человек) данные позволяют прийти к выводу о том, что не существует отрицательной корреляции между этими двумя МФЗ, как считалось многие годы. Возникает вопрос: с чем это связано? С ухудшающейся ли экологической ситуацией во всем мире (аллергизация населения), с увеличением ли частоты применения стероидных препаратов в терапии БА, с какими-либо конституциональными предпосылками у данных больных или наличием общих генов, ответственных за развитие данных заболеваний? Ответ на эти вопросы изучается в наших дальнейших исследованиях.

Однако знание популяционных и эпидемиологических данных также очень важно для понимания и правильной оценки диагностики этой патологии. Ведь за последние годы усовершенствованы многие методики исследования, улучшились процедуры регистрации больных (разработаны и используются специальные стандартизованные анкеты и опросники), наконец, имеет значение и повышение уровня осве-

домленности больных о заболевании и самоконтроль.

В связи с тем, что БА характеризуется многообразием клинических вариантов, изучение наследования которых часто затруднительно, необходимы крупные популяционные исследования, основанные как на новых клинических, так и на точных генетико-статистических подходах. Для сложно наследующихся заболеваний с варьирующим возрастом начала, каким является БА, генетико-эпидемиологический подход с использованием показателей накопленной заболеваемости остается единственным, позволяющим оценить действительную роль наследственных факторов в их развитии.

Кроме того, без знания эпидемиологических данных по отдельным формам болезни в популяции невозможно решить вопрос о генетической гетерогенности заболевания [2].

К тому же для получения достоверных и точных данных необходимы строгий учет больных в поликлиниках, исключение гипердиагностики и увеличение выборки исследования. Ведь чем больше размер популяции, охваченной обследованием, тем более достоверные результаты получают исследователи.

На основе эпидемиологических данных и семейного материала (если проводить семейные исследования) можно проанализировать ассоциации БА с целым рядом заболеваний, выяснить вопросы генетической корреляции БА с другими МФЗ, вычислить показатели повторного риска развития БА с учетом семейного анамнеза. А решение вопроса корреляционных взаимоотношений между такими двумя МФЗ,

как БА и СД, позволяет нам установить наличие или отсутствие каких-либо генетических предпосылок для прогноза развития осложнений терапии БА, таких как нарушение углеводного обмена и ятрогенный (медикаментозный) СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаджанова Г.Ю. Генетические подходы в трактовке сахарного диабета у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С.19–21.
2. Гинтер Е.Г. Генетико-эпидемиологический подход к решению проблем клинической генетики // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 6. — С.13–17.
3. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Национальный регистр сахарного диабета: распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета и его осложнений (сообщение 1) // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 4. — С.3–9.
4. Материалы 2 Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. — Челябинск, 1991.
5. Сафронова О.Н. Клинико-генетический анализ семейных форм бронхиальной астмы у детей // Материалы научной конф. по клинической генетике. — М., 1971. — С.119–120.
6. Смирнова Г.И., Смирнов И.Е. Влияние экологических факторов на формирование респираторных заболеваний и аллергодерматозов у детей. — М.: Союзмедицинформ, 1991. — С.11–14.
7. Украинцева С.В., Сергеев А.С. Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве // Генетика. — 1995. — Т.31, № 2. — С.264–267.
8. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. — Л., 1988. — С.9,18.
9. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. — М., 1989. — С.258–260, 297–299.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1997. — С.4,419.

Поступила 28.05.99

© РОМАНОВА Л.К., 2000

УДК 616.248-018.74.001.8

Л.К. Романова

БИОЛОГИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ЛЕГКИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ IN VITRO АЛЬВЕОЛОЦИТОВ 2-ГО ТИПА

НИИ морфологии человека РАМН, Москва.

I. Методы получения и идентификации изолированных альвеолоцитов второго типа

Газообмен — основная функция легких. Вместе с тем в настоящее время уже известны многие негасообменные функции этого органа. Легкие активно участвуют в метаболизме липидов, циркулирующих в малом круге кровообращения вазоактивных веществ (катехоламины, брадикинин, простагландины) [7]. Наряду с этим огромная эпителиальная поверхность легких служит барьером, отделяющим внеш-

нюю среду от внутренней среды организма. Во внутренней среде легких происходит инактивация и удаление вдыхаемых частиц различной природы (пыль, микроорганизмы), таким образом выполняется очистительная функция органов дыхания. Для всех функциональных отделений легких большое самостоятельное значение имеет состояние их сурфактантной системы, которая ответственна за поддержание стабильности респираторного отдела легкого (бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолы) [2,5,6].

Легкие — один из наиболее сложно организованных органов. В легких млекопитающих животных и человека идентифицировано около 40 различных клеточных типов [5]. Клеточные типы, включенные в соединительнотканый каркас, имеют свою функциональную специализацию. Значительная клеточная гетерогенность легких затрудняет изучение метаболизма отдельных клеточных популяций этого органа.

Другой уникальной особенностью структуры легких является то, что на большой протяженности (до нескольких десятков квадратных метров) респираторный отдел покрыт непрерывным легочным эпителием, состоящим из клеток двух типов: альвеолоцитов 1-го и 2-го типов [4,5]. Через эту обширную поверхность происходит газообмен между вдыхаемым воздухом и кровью, протекающей через кровеносные капилляры малого круга кровообращения. При дыхании эпителиальная поверхность подвергается воздействию вдыхаемых веществ, находящихся в воздухе и могущих оказывать неблагоприятное воздействие. Вдыхаемые вещества могут оказывать прямое повреждающее действие на легочный эпителий. Кроме того, они могут абсорбироваться на поверхности клеток и вызывать систематические длительные микроповреждения. Как в первом, так и во втором случаях возможно развитие легочной патологии в пределах респираторного отдела органа.

Альвеолоциты 1-го типа занимают до 97% всей альвеолярной поверхности и осуществляют главным образом функцию газообмена, участвуя в формировании воздушно-кровяного барьера. Альвеолоциты 2-го типа расположены на базальной мембране и занимают 3–4% всей альвеолярной поверхности [2,6]. Они контактируют с себе подобными клетками, а также с альвеолоцитами 1-го типа или с нейроэндокринными элементами. Основная функция этих клеток — синтез, накопление, хранение и секреция поверхностно-активных веществ легочного сурфактанта, так называемого антиателектатического фактора. Среди всей популяции около 50–70% альвеолоцитов 2-го типа находится одновременно в состоянии секреции [6]. Эти данные послужили подтверждением концепции о том, что легкие взрослого организма являются активно секретирующей железой [2,4,5]. Сурфактант представляет комплекс липидов, главным образом фосфолипидов, белков, которые после выхода из клеток абсорбируются на разделе воздух–жидкость респираторного отдела легких и обладают высокими поверхностно-активными свойствами. Благодаря этим свойствам сурфактант поддерживает поверхностное натяжение и предотвращает спадение (ателектаз) альвеол во время выдоха.

Появление альвеолоцитов 2-го типа в развивающихся легких млекопитающих приурочено к последней трети беременности.

В фетальных легких человека альвеолоциты 2-го типа выявлены на 18–24 неделях гестации [5]. Заддержка дифференцировки альвеолоцитов 2-го типа

является признаком недостаточной зрелости легких и их сурфактантной системы. Нарушение функции сурфактантной системы в свою очередь может привести к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности новорожденных, который довольно часто приводит к гибели. Темпы дифференцировки клеток, продуцирующих сурфактант, во многом зависят от гормонального статуса матери и плода. В связи с этим за последнее время особенно возрос интерес к проблеме гормональной регуляции синтеза и секреции легочного сурфактанта.

Альвеолоциты 2-го типа наряду с выполнением секреторной функции являются активно пролиферирующей популяцией клеток [3,20]. Они служат источником для репаративной регенерации альвеолярной эпителиальной выстилки при различного рода ее повреждениях и гибели части альвеолоцитов 1-го типа, а также в условиях компенсаторного роста легкого после резекции [5].

Основные две функции (секреторная и репродуктивная) альвеолоцитов 2-го типа определяют их метаболические особенности. С нарушением функции альвеолоцитов 2-го типа и метаболизма в этих клетках связано проявление липопроотеиноза — легочного заболевания неясной этиологии. Эти клетки могут быть источником злокачественных опухолевых заболеваний легких (бронхиолоальвеолярный рак или аденоматоз).

В составе целостного организма альвеолоциты 2-го типа подвержены воздействию медиаторов парасимпатической и симпатической нервной системы, а также гормональных факторов [6]. На функциональное состояние альвеолоцитов 2-го типа влияет многообразное клеточное окружение (фибробласты, альвеолярные макрофаги, лимфоциты, эпителиоциты), с которыми они вступают в контакт в процессе межклеточных взаимодействий. В связи с этим чрезвычайно трудно изучать биологию этих клеток в составе целостного организма.

Изучение легочных тканевых гомогенатов и эксплантатов также позволяет получить информацию о морфофункциональном состоянии различных типов клеток, из которых состоят легкие. Поэтому культура альвеолоцитов 2-го типа представляет уникальным материалом для исследования метаболизма этих клеток и их ответа на различные воздействия.

В настоящее время многие популяции соматических клеток выделены в изолированном виде и изучаются *in vitro*: нейроны и глиальные элементы головного мозга, гепатоциты, купферовские клетки, эндотелиоциты кровеносных капилляров и др. [1].

В 1974 году была впервые предложена методика выделения изолированных альвеолоцитов 2-го типа из легкого взрослых крыс и кроликов [21]. Эта работа послужила стимулом для усовершенствования методических приемов, а также для использования изолированных альвеолоцитов 2-го типа и их культуры в качестве модельных систем с целью изучения метабо-

лизма и функции этих клеток. Многие годы до появления работ, проведенных на изолированных альвеолоцитах 2-го типа, отсутствовали прямые количественные биохимические данные, свидетельствующие о связи между функцией клеток и синтезом фосфолипидов легочного сурфактанта. Такого рода сведения трудно было получить *in vivo* на целых легких. Сегодня модельная система изолированных альвеолоцитов 2-го типа находит широкое применение для изучения внутриклеточных путей синтеза фосфолипидов *de novo*, особенностей секреции альвеолярного сурфактанта, выявления стимулирующего и ингибирующего действия различных препаратов на синтез и секрецию фосфолипидов, а также для анализа рецепторных свойств и пролиферативных потенций этих клеток.

Процессы дифференцировки альвеолоцитов 2-го типа, внутриклеточный ионный транспорт, свойства аденилатциклазной системы клеток, продукция ими апопротеинов и простагландинов, синтез нуклеиновых кислот, эффект действия на альвеолоциты 2-го типа неблагоприятных факторов, например, озона, — вот тот перечень направлений современных исследований, которые проводятся на модельных системах изолированных альвеолоцитов 2-го типа и их культуре.

Рост числа зарубежных публикаций по затронутой проблеме, появление новых методических подходов делают необходимыми и целесообразными анализы накопившегося в литературе материала и рассмотрение перспектив использования изолированных альвеолоцитов 2-го типа и их культуры в биологических и медицинских исследованиях.

К сожалению, мы не обнаружили работ отечественных авторов, которые бы изучали изолированные клетки лёгких *in vitro*. В связи с этим целью настоящего обзора является ознакомление учёных разного профиля с достижениями мировой науки по этой проблеме и стимулирование исследований в данном направлении.

Методы получения изолированных альвеолоцитов 2-го типа

Альвеолоциты 2-го типа были впервые выделены из легких взрослых крыс и кроликов японскими исследователями [29]. Они разработали тактику подготовки легких перед обработкой клеток в градиенте плотности.

На последовательных этапах получения клеточной взвеси из легких препараты подвергали световой и электронной микроскопии с определением состава, числа клеток и их жизнеспособности. Такой глубокий и тщательный методический подход с использованием сравнительно большого числа экспериментальных животных определил значение этого фундаментального исследования, которое легло в основу многих последующих работ, выполненных в этом направлении [12,13,15,16,17,27].

В настоящее время изолированные альвеолоциты 2-го типа получены из легких 19-дневных плодов [9, 16,30] и взрослых крыс [14,15,21,26], морских свинок [11], кроликов [17], сирийских хомячков [25], а также из 4-дневной органной культуры легких плода человека [8,16]. Методы, предложенные в вышеуказанных работах, различаются лишь по деталям способа получения изолированных альвеолоцитов 2-го типа, числу выделенных клеток из легких, чистоте клеточной фракции и жизнеспособности клеток. Но они все предусматривают освобождение легких от клеток крови, а также от клеток его внутренней среды (лимфоциты, альвеолярные макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты). Важное место занимает ферментативное воздействие на эпителиальные клетки альвеолярной выстилки и разобщение межклеточных связей. Очевидно, поэтому во многих работах используется ряд обязательных приемов, предложенных в 1974 г. [28]. Необходимыми условиями для выделения альвеолоцитов 2-го типа из легких *in vivo* являются следующие: 1) общий глубокий, как правило, пентобарбиталовый наркоз животного; 2) перфузия сосудов малого круга кровообращения физиологическим раствором или средой с антикоагулянтами (гепарин, ЭДТА) до приобретения легкими бледно-розового цвета; 3) многократное интратрахеальное промывание (лаважирование) легких для удаления клеток его внутренней среды; 4) обработка легких протеазами; 5) измельчение паренхимы на маленькие (0,5–1 мм³) фрагменты, получение клеточной взвеси и фильтрация ее через ряд фильтров (нейлоновые сеточки с разной величиной ячеек); 6) последовательные этапы центрифугирования клеточной взвеси, выделенной из легких в градиенте плотности, и получение фракции, богатой изолированными альвеолоцитами 2-го типа; 7) очистка альвеолоцитов 2-го типа от примеси других клеток.

Способы подготовки легких перед выделением из них альвеолоцитов 2-го типа

Очищение легких от крови достигается либо перфузией малого круга кровообращения через легочную артерию (отток перфузата при этом осуществляется через разрез в левом желудочке сердца), либо через канюлю, вставленную в нижнюю полую вену (отток крови в этом случае происходит через разрез в брюшной аорте) [21,22].

В качестве перфузата используется либо охлажденный физиологический раствор (0,15M NaCl) с добавлением в него 3мМ ЭДТА (pH=7,4), либо среда Игла, либо фосфатный буфер (pH=7,2). При перфузии легких из сосудов малого круга кровообращения вымываются практически все эритроциты. Однако в кровеносных капиллярах все же остаются единичные лимфоциты, что обнаружено при электронной микроскопии легких после перфузии. Причины неполного вымывания лимфоцитов из легких недостаточно ясны.

Вымывание клеток внутренней среды легких осуществляют либо *in situ* в условиях принудительной вентиляции легких, либо после того, как сердечно-легочный комплекс выделен из грудной полости. В трахею вводят катетер, который фиксируется лигатурой, и через него нагнетают один из растворов (физиологический раствор, фосфатный буфер) с $\text{pH}=7,2-7,4$, свободный от ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , и затем его отсасывают, получая таким образом бронхоальвеолярный смыв (БАС). Для однократного промывания легких взрослых крыс достаточно 5–10 мл, а для легких взрослых кроликов до 50 мл раствора. *Y. Kikkawa* и *K. Yoneda* (1974) специально изучали эффективность многократных промываний легких (от 3 до 15). Установлено, что число клеток внутренней среды, удаленных при промывании легких, возрастает по мере увеличения кратности БАС. При 3-кратном промывании легких было получено $1,50 \times 10^6$, а при 15-кратном — $3,35 \times 10^6$ клеток. На долю альвеолярных макрофагов (АМ) приходится до 97%. По мере повышения кратности БАС в нем снижается относительное содержание АМ и возрастает число лимфоцитов, а также клеток бронхиального и бронхиолярного эпителия. Однако даже после многократных промываний до 20×10^6 альвеолярных макрофагов остается в просвете легких. Наряду с этим показано, что 3–5-кратное промывание легких уже удаляет основную массу АМ, лимфоцитов, полиморфноядерных, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, заселяющих внутреннюю среду органа.

Для более полного удаления АМ из легких было предложено два способа: 1) дополнительное вымывание клеток из измельченной паренхимы уже промытых физиологическим раствором легких [21]; 2) интратрахеальное введение в легкие после 3–5-кратного их промывания жидкости, содержащей вещества, активно фагоцитируемые альвеолярными макрофагами. Таким раствором может быть флюороэмульсия, содержащая альбумин и частички угля [23], а также коллоидный раствор сернокислого бария [30]. Заполненные одной из смесей легкие инкубируют 10–20 минут при $+37^\circ\text{C}$, а затем промывают их повторно 3–5 раз физиологическим раствором или средой, вымывая АМ, большинство которых удаляется из легких со смывом.

У кроликов легкие после промывания малого круга кровообращения и освобождения его от крови, как правило, выделяют из грудной полости и помещают в охлажденный физиологический раствор или культуральную среду. И только затем производят их промывание [17,22].

Особенности ферментативной обработки паренхимы легких протеазами

Ферментативная обработка легких — необходимый этап при выделении относительно чистой фракции изолированных альвеолоцитов 2-го типа. Фермента-

тивная изоляция этих клеток позволяет избавиться от загрязнения их фибробластами и эндотелиоцитами. Выбор условий ферментативной обработки во многом определяет метаболические свойства изолированных альвеолоцитов 2-го типа, а также их количество, выделенное из легких, и жизнеспособность. В связи с этим важно знать оптимальный режим ферментативной диссоциации клеток легочной паренхимы.

Ферментативная обработка легких проводится двумя способами: 1) добавлением протеаз к обескровленной и измельченной паренхиме легких и 2) интратрахеальным введением и заполнением легких растворами, содержащими протеазы. Действие протеаз осуществляется во время инкубации легочной паренхимы при температуре $+37^\circ\text{C}$.

Впервые измельченная паренхима легких взрослых крыс обрабатывалась 1% трипсином [21]. Тканевые блоки размером $0,5 \text{ мм}^3$ подвергали действию фермента различное время: от 5 до 60 минут и контролировали состояние ультраструктурной организации альвеол и клеток под электронным микроскопом. Трипсинизация в течение часа и более полностью разрушает альвеолярные структуры. Оптимальной оказалась 20-минутная инкубация тканей с протеазами, после которой происходит почти полное отделение альвеолярного эпителия от базальной мембраны, на которой он расположен. Вместе с тем базальная мембрана клеток и сами клетки остаются интактными. Интерстициальный компартмент межалвеолярных перегородок, включая кровеносные капилляры и эндотелий, участвующий в формировании воздушно-кровяного барьера, также не повреждается. После 20-минутной трипсинизации можно получить до 10×10^6 клеток из легких взрослой крысы; при этом 32% будут составлять альвеолоциты 2-го типа.

Использование низких концентраций трипсина способствует сохранению жизнеспособности альвеолоцитов 2-го типа. Альвеолоциты 1-го типа, однако, как правило, погибают. Очевидно, поэтому трипсин применяют в концентрациях не более 0,1–10 мг/мл среды или буфера.

Этот фермент иногда все же оказывает повреждающее действие на альвеолоциты 2-го типа. Оно может выражаться в отеке клеток, нарушении структуры мембранных белков клеток, в снижении активности внутриклеточных ферментов, а также в повреждении митохондриальных и ядерных структур.

Для разобщения клеток легких используются и другие протеазы: эластаза, проназа, коллагеназа, а также сочетание протеаз. Первое специальное систематическое исследование по выявлению оптимальных условий обработки легких протеазами появилось в 1982 году [17]. Было показано, что использование низких концентраций комбинации протеаз способствует лучшему сохранению структуры альвеолоцитов 2-го типа и их ферментативной активности. Важно, что комбинация протеаз, например трипсина и эластазы, в значительно меньших концентрациях позво-

ляет выделить большее количество интактных альвеолоцитов 2-го типа, чем при обработке легких только одной из протеаз. Оптимальной концентрацией трипсина является 0,025 мг/мл, а эластазы — 0,3 мг/мл раствора, вводимого в легкие взрослого кролика при их ферментативной обработке обеими протеазами. Большинство органелл альвеолоцитов 2-го типа при этом сохраняет свою ультраструктурную организацию. Кроме того, активность внутриклеточной НАДФН-цитохром-С-редуктазы не снижается после выделения альвеолоцитов 2-го типа. Наряду с этим в надосадочной жидкости среды, где находились клетки, не происходит значительного повышения содержания этого фермента, т. е. не наблюдается его утечка из клеток. Следовательно, сочетанное действие двух протеаз в сравнительно низких концентрациях оказывается довольно щадящим. Выход альвеолоцитов 2-го типа из легких взрослого кролика при интратрахеальном одновременном введении трипсина и эластазы в 5–7 раз выше, чем при обработке тканевых фрагментов этими же ферментами в тех же дозах. Концепция о значении интратрахеального заполнения легких растворами, содержащими смесь протеаз, для более высокого выхода альвеолоцитов 2-го типа высказана ранее [23] и окончательно доказана в 1982 г. работой J. Finkelstein [17].

Не менее важными являются условия, в которых протекает взаимодействие легочной паренхимы с протеазами. Два фактора играют большую роль: 1) время инкубации легких, заполненных раствором, содержащим ферменты и 2) температура, при которой протекает инкубация. Снижение температуры до +15°C при инкубации уменьшает выход альвеолоцитов 2-го типа из легких более чем на 50%, а сокращение времени инкубации до 15 минут снижает выход числа клеток более чем в 3 раза, в то время как при увеличении времени инкубации до 60 минут катастрофически снижается жизнеспособность изолированных клеток [17]. Следовательно, оптимальными условиями инкубации легких, в частности, взрослых кроликов, заполненных раствором, содержащим смесь ферментов (эластазы и трипсина), являются температура +37°C, время инкубации — 20 минут, т. е. такой же режим, который был предложен ранее для легких взрослых крыс [21]. Из большинства исследований вытекает, что при подборе оптимальных наименьших концентраций протеаз (трипсина, эластазы, коллагеназы), использовании наиболее рациональных комбинаций этих ферментов, достаточной их чистоте можно получить значительный выход числа изолированных жизнеспособных альвеолоцитов 2-го типа (до 80–90%), в которых сохраняется активность ферментов фосфолипидного синтеза. Сохранность изолированных клеток после действия протеаз выявляется одним из морфологических методов, позволяющих определить жизнеспособность клеток (для этого используют такие красители, как трипановый синий, нигрозин). Под контролем электронного мик-

роскопа определяется время, за которое клетки альвеолярного эпителия отделяются от базальной мембраны, на которой они располагаются. Структура воздушно-кровенного барьера и кровеносные капилляры при этом не должны нарушаться. Биохимическими методами определяют концентрацию ферментов — маркеров повреждения клеток — в культуральной среде, где находятся альвеолоциты 2-го типа, а также по потреблению O_2 этими клетками.

Остановка действия протеаз — обязательное условие выделения изолированных альвеолоцитов 2-го типа. Через 20 минут после ферментативной обработки легкие заполняют раствором, содержащим ингибиторы протеаз и ДНК-азу 1-го типа, которая предотвращает склеивание клеток. Затем паренхиму легких отделяют от крупных сосудов и бронхов, измельчают ее на фрагменты размером 0,5–1 мм³, подвергают встряхиванию, получая таким образом клеточную взвесь. Последняя многокомпонентна: она содержит альвеолоциты 1-го и 2-го типов, альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, бронхиальный и бронхиолярный эпителий.

Методы выделения альвеолоцитов 2-го типа из гетерогенной клеточной взвеси

От альвеолоцитов 1-го типа клеточную взвесь освобождают путем фильтрации ее через фильтры размером ячеек 10–15 мкм. Альвеолоциты 2-го типа проходят через отверстия такого размера, а альвеолоциты 1-го типа, как более крупные клетки, остаются на фильтре. После такой процедуры клеточная взвесь содержит 0–1% альвеолоцитов 1-го типа [32]. Выделение альвеолоцитов 2-го типа проводят, как правило, в градиенте плотности. Для этих целей используются различные растворы: фиколл, перколл, альбумин. Фракция изолированных альвеолоцитов 2-го типа, выделенных с помощью градиента плотно-

Таблица
Клеточный состав образцов после использования дополнительных способов очистки фракции альвеолоцитов 2-го типа

Тип клетки	Относительное содержание, %	
	1	2
Альвеолоциты 2-го типа.	88,0±3,0	90,0
Альвеолярные макрофаги	<1,0	1,0
Лимфоциты	11,0±3,0	1,0
Полиморфноядерные		
нейтрофильные лейкоциты	<1,0	0
Эозинофилы	0	0
Прочие клетки	0	3,0
Эритроциты	0	0

1 — по [19] — выделение альвеолоцитов 2-го типа путем центрифугирования в контролтоке. 2 — по [32] — применение дифференциального прилипания клеток (альвеолярных макрофагов, лейкоцитов) после обработки клеточной взвеси антителами к лейкоцитарному антигену.

сти, бывает, однако, загрязнена альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, полиморфноядерными нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами. Очевидно, поэтому предложены различные усовершенствования метода, способствующие повышению чистоты фракции альвеолоцитов 2-го типа. Это достигается использованием различных условий центрифугирования в градиенте плотности, клонированием альвеолоцитов 2-го типа, применением дифференциального прилипания клеток, выделения их путем центрифугирования в контрпотоке (*centrifuging elutriation*). После многих из вышеуказанных процедур можно получить клеточную фракцию, содержащую до 80–90% изолированных жизнеспособных альвеолоцитов 2-го типа.

В отдельных работах предложены новые методические подходы, исключающие выделение альвеолоцитов 2-го типа в градиенте плотности [30]. Этим авторам при помощи проточного лазерного клеточного сортера удалось получить фракцию таких клеток высокой чистоты (98%). В отличие от градиента плотности, где клетки дифференцируются только по одному параметру (плотности), в лазерном сортере каждая клетка оценивается по комплексу морфологических характеристик. Достоинством этого методического приема следует признать два момента: 1) сортер способен дифференцировать и выделять альвеолоциты 2-го типа при сравнительно малой их концентрации в клеточной взвеси; 2) за час из клеточной взвеси легких можно выделять до 10×10^5 альвеолоцитов 2-го типа, жизнеспособность которых составляет 90%.

Число получаемых изолированных альвеолоцитов 2-го типа зависит от ряда факторов: вида и линии животных, условий их содержания, а также от режима ферментативной обработки легких. Так, у крыс, лишенных патогенной флоры, выход клеток выше, чем у неинбредных животных, содержащихся в виварии [19,23].

Для освобождения альвеолоцитов 2-го типа от примеси других клеток были также использованы биологические свойства этих клеток. Альвеолоциты 2-го типа не несут на своей поверхности антигенные детерминанты, общие с лейкоцитарным антигеном [32], а также лишены рецепторов к лектинам [29]. Наряду с этим клеточная поверхность альвеолярных макрофагов, лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов имеет лейкоцитарный антиген, а при добавлении лектина в среду, где находятся альвеолярные макрофаги, клетки начинают склеиваться, образуя конгломераты, которые возможно отделить от изолированных альвеолоцитов 2-го типа. В связи с этим после обычной ферментативной обработки легких и получения клеточной взвеси к ней добавляют 0,2 мл раствора (1 мг/мл) лектина (смеси изолектинов) и инкубируют при $+37^\circ\text{C}$ 30 минут. Во время инкубации происходит агглютинация альвеолярных макрофагов. Альвеолоциты 2-го типа отделяются от них путем фильтрации клеточной взвеси через фильтры с

размером ячеек 37 и 25 мкм. После этого клеточную взвесь пропускают через градиент плотности, получая фракцию, содержащую в среднем $77 \pm 11\%$ альвеолоцитов 2-го типа [29].

В работе N.Weller и M.Karnovsky [32] к клеточной взвеси из легких крыс перед разделением ее на фракции в градиенте плотности добавляли мышинные антитела к лейкоцитарному антигену и затем помещали на субстрат, покрытый антимышиными антителами. Клетки, несущие лейкоцитарный антиген, связываются с субстратом и прилипают к нему. Свободные, не прилипшие, альвеолоциты 2-го типа удаляются из надосадочной жидкости. Фракция альвеолоцитов 2-го типа, полученная после инкубации с антителами к лейкоцитарному антигену, как правило, в большой степени свободна от загрязнения ее альвеолярными макрофагами, лимфоцитами и лишена нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.

Методы идентификации изолированных альвеолоцитов 2-го типа

Морфологические критерии. Цитологическая характеристика и ультраструктурная организация выделенных из легких взрослых крыс альвеолоцитов 2-го типа довольно обстоятельно представлены уже в первой работе, посвященной разработке метода получения этих клеток [21]. Изолированные альвеолоциты 2-го типа сохраняют полярность; в области апикальной поверхности расположены микроворсинки. Клетки округляются, их диаметр достигает 12–15 мкм [25,28].

При светооптическом исследовании после окраски препаратов по Папаниколау в цитоплазме изолированных альвеолоцитов 2-го типа можно наблюдать ярко-голубые и ярко-синие секреторные гранулы — цитофосфолипосомы, окруженные светлым ободком. Гранулы не выявляются после обработки клеток растворами, экстрагирующими липиды, например, ацетоном или смесью хлороформ:метанол. Во флюоресцентном микроскопе цитофосфолипосомы, богатые фосфолипидами и обладающие высоким сродством к красителю фосфину-3Р, светятся ярко-желтым светом [17,18,23,28]. Среди изолированных альвеолоцитов 2-го типа, как и *in vivo*, изредка встречаются двуядерные клетки [21,32].

Согласно данным ряда авторов [18,23], при электронной микроскопии изолированные альвеолоциты 2-го типа выглядят почти так же, как и клетки интактных легких, фиксированных непосредственно после гибели животного [10]. Большинство органелл сохраняет свою типичную ультраструктурную организацию. Вместе с тем процедура выделения альвеолоцитов 2-го типа из легких в какой-то мере все же отражается на состоянии ультраструктуры клеток. Выявляются некоторые признаки их повреждения, что выражается в расширении перинуклеарного пространства и отдельных цистерн эндоплазматической

сети, отеке некоторых митохондрий и формировании крупных вакуолей. Однако преобладающая часть как гладкой, так и гранулярной эндоплазматической сети, остается интактной. Кроме того, не отмечено разделения внутренней и наружной мембран митохондрий. Матрикс в большинстве митохондрий альвеолоцитов 2-го типа электронноплотный.

R. Vincent, D. Nadeau [31] обнаружили в цитоплазме выделенных из легких взрослых крыс *Long-Evans* трубчатые структуры (*bar-like structures*). Подобные образования иногда встречаются в цитоплазме альвеолоцитов 2-го типа ряда животных (рептилии, птицы, млекопитающие) *in vivo*. Показано, что трубчатые структуры ограничены мембраной, которая является продолжением мембран эндоплазматической сети, либо пластинчатого комплекса Гольджи, либо перинуклеарной мембраны. Иногда трубчатые структуры контактируют с осмиофильными пластинчатыми тельцами ("цитофосфолипосомами"). Функциональное значение трубчатых структур окончательно не выяснено. Однако авторы предполагают, что они отражают определенные этапы внутриклеточного синтеза фосфолипидов. Появление трубчатых структур связывается с нарушением функции цитоскелета клетки.

На центральных ультратонких срезах изолированных альвеолоцитов 2-го типа можно обнаружить сравнительно большое число (до 20) цитофосфолипосом. Эти органеллы рассредоточены по всей цитоплазме и сохраняют первоначальную (как и в клетках легких животных *in vivo*) округлую или овальную форму, типичную пластинчатую структуру и осмиофильность. Они ограничены одинарной мембраной [28].

Структура цитофосфолипосом (характер упаковки пластин, степень их электронной плотности) зависит как от фазы их "созревания" в процессе формирования внутриклеточного материала липидной природы этих своеобразных секреторных гранул, так и от способа подготовки клеток для электронной микроскопии. Использование для дегидратации веществ (хлороформ, метанол, ацетон), экстрагирующих фосфолипиды, способствует удалению липидов из цитофосфолипосом, что отражается на ультраструктуре органелл. Они становятся "пустыми" (с низкой электронной плотностью, без осмиофильной пластинчатой структуризации или исчерченности) [23]. Указанные методические моменты необходимо учитывать при обработке клеточной взвеси, содержащей альвеолоциты 2-го типа.

Изолированные альвеолоциты 2-го типа сохраняют свои физиологические свойства как популяция активно секретирующих клеток. Электронная микроскопия позволяет зарегистрировать секрецию путем экстрюзии цитофосфолипосом из альвеолоцитов 2-го типа и проследить за их трансформацией в мембранный материал, который по своей ультраструктурной организации сходен с легочным сурфактантом *in vivo*.

Иммунотоморфологические признаки. В области апикальной части плазматической мембраны изоли-

рованных альвеолоцитов 2-го типа выявлены рецепторы к агглютинирующему *Maclura pomifera* [14,32]. Данные работы [24] указывают на наличие в плазматической мембране N-ацетилгалактозамина, M-ацетилглюкозамина, O-маннозы, D-галактозы, α -фукозы и сиаловой кислоты.

Таким образом, в настоящее время альвеолоциты 2-го типа выделены из легких различных взрослых животных. Общеизвестной можно считать специальную подготовку легких, заключающуюся в освобождении их от крови путем перфузии малого круга кровообращения; удалении клеток, заселяющих респираторный отдел легких, путем промывания (лаважирования); обработке паренхимы легких протеазами. Использование комбинации протеаз в малых концентрациях способствует достижению двойного эффекта: отделению альвеолоцитов 2-го типа от коллагенового субстрата базальной мембраны, на которой они расположены, а также разобщению межклеточных контактов и в то же время сохранению жизнеспособности большинства клеток этой популяции. Благодаря совершенствованию методических приемов сегодня возможно получение сравнительно чистой фракции, содержащей до 90–98% альвеолоцитов 2-го типа, способных осуществлять метаболические функции в первичной культуре [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы культивирования клеток: Сб. науч. тр. / Под. ред. Г.П. Пинаева. — Л.: Наука, 1988.
2. Романова Л.К. // Вестн. АМН СССР. — 1983. — № 11. — С. 1.
3. Романова Л.К. Регуляция восстановительных процессов. — М.: МГУ, 1984.
4. Романова Л.К. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток тканей и органов. — М.: Медицина, 1987.
5. Романова Л.К. Физиология дыхания. — СПб.: Наука, 1994.
6. Серебряков И.С. Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1984.
7. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л.: Медицина, 1987.
8. Ballard P.L., Ertsey R., Gonzales L.K. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — Vol. 883. — P. 335.
9. Batenburg J.J., Funkhouser J.D., Klazina W., Van Golde I.M.G. // Ibid. — 1983. — Vol. 750. — P. 60.
10. Casale J.M., Rochat T.R., Moore K.C., Hunninghake Y. // J. Lab. Clin. Med. — 1987. — Vol. 110. — P. 767.
11. Das S.K., Sikpi M.O., Skolnick P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1987. — Vol. 142. — P. 898.
12. Dobbs L.G., Mason R.J. // J. Clin. Invest. — 1979. — Vol. 63. — P. 378.
13. Dobbs L.G., Geppert E.F., Williams M.C. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1980. — Vol. 618. — P. 510.
14. Dobbs L.G., Williams M.C., Brandt A.E. // J. Cell Biol. — 1983. — Vol. 97. — P. 332.
15. Dobbs L.G., Williams M.C., Brandt A.E. // Biochim. Biophys. Acta. — 1985. — Vol. 846. — P. 155.
16. Elson N.A., Karlinsky J.B., Kelman J.A. et al. // Clin. Res. — 1976. — Vol. 24. — P. 464.
17. Finkelstein J.N., Shapiro D.L. // Lung. — 1982. — Vol. 160. — P. 85.
18. Fisher A.B., Furia L., Berman H. // J. Appl. Physiol. — 1980. — Vol. 49. — P. 743.

19. Greenleaf R.D., Mason R.J., Williams M.C. // In Vitro.- 1979.- Vol.15.- P.673.
20. Kauffman Sh. I. // Intern. Rev. Exp. Pathol.- 1980.- Vol.22.- P.131.
21. Kikkawa Y., Yoneda K. // Lab. Invest.- 1974.- Vol.30.- P.76.
22. Leary J.F., Finkelstein J.N., Notter R.H. // Am. Rev. Respir. Dis.- 1982.- Vol.125.- P.326.
23. Mason R.J., Williams M.C., Greenleaf R.D., Clements J.A. // Ibid.- 1977.- Vol.115.- P.1015.
24. Mehan C.J. // J. Anat.- 1986.- Vol.146.- P.131.
25. Pflieger R.C. // Exp. Mol. Pathol.- 1977.- Vol.27.- P.152.
26. Post M., Smith B.T. // Am. Rev. Respir. Dis.- 1988.- Vol.137.- P.525.
27. Shannon J.M., Mason R.J., Jennings S.D. // Biochim. Biophys. Acta.- 1987.- Vol.931.- P.143.
28. Sikpi M.O., Nair C.R., Johns A.E., Das S.K. // Ibid.- 1986.- Vol.877, P.20.
29. Simon R.H., McCoy Ph., Chu A.E. et al. // Ibid.- Vol.885, P.34.
30. Van Golde L.M., Den Breejen J.N., Batenburg J.J. // Biochem. Soc. Trans.- 1985.- Vol.13, P 1087.
31. Vincent R., Nadeau D. // Am. J. Anat.- 1987.- Vol.179, P.70.
32. Weller N.K., Karnovsky M.J. // Am. J. Pathol.- 1986.- Vol.124, P 448.

Поступила 01.12..99

КАЗАНБИЕВ НАРИМАН КАДИСЛАМОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



14 августа 2000 года исполнилось 70 лет со дня рождения и 46 лет врачебной, научной и педагогической деятельности доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой последипломного образования Дагестанской государственной медицинской академии Казанбиева Наримана Кадисламовича.

Н.К.Казанбиев родился в с. Хамаматюрт Республики Дагестан. Окончив в 1954 году Дагестанский медицинский институт, начал врачебную деятельность с должности заведующего отделением терапии и главного врача Бабаюртовской центральной районной больницы и на этом поприще проявил большие организаторские способности, неоднократно избирался депутатом районного совета.

После окончания института Нариману Кадисламовичу посчастливилось учиться в качестве курсанта в клиниках выдающихся ученых-медиков академиков Вотчала Б.Е., Вовси М.С., Нестерова А.И. Постоянная тяга к знаниям, к новому, мечта о научной деятельности привели Н.К.Казанбиева в аспирантуру к крупному ученому, руководителю ведущей клиники страны академику АН СССР А.Л.Мясникову. Здесь Н.К.Казанбиев, врач из далекой провинции, сформировался как ученый-исследователь и терапевт. Работы этого периода были посвящены сложному разделу медицины — изучению гемодинамики большого и малого круга кровообращения у больных с легочным сердцем и сердечной недостаточности другой этиологии, коррекции выявленных нарушений сердечными

гликозидами, кровопусканиями, мочегонными и закончились успешной защитой кандидатской диссертации в 1964 году.

Для окончания докторской диссертации в 1970 году Н.К.Казанбиев поступает в докторантуру во Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии в г. Ленинграде к академику Углову Ф.И.

Работы, выполненные с 1964–1972 гг., посвящены изучению легочного кровообращения методом зондирования легочной артерии, гемодинамики малого и большого круга кровообращения термоделирующей и разбавлением краски, параметров внешнего дыхания, газов крови, а также коррекции выявленных нарушений недостаточности кровообращения при хронических неспецифических заболеваниях легких и туберкулезе легких.

В своих трудах Н.К.Казанбиев осветил механизмы формирования легочного сердца и сердечной недостаточности у больных ХНЗЛ и туберкулезом легких, разработал оптимальные методы лечения антибиотиками, бронхолитиками, оксигенотерапией, сердечными гликозидами, мочегонными, кровопусканием, периферическими вазодилататорами. Все эти исследования легли в основу докторской диссертации, защиты которой состоялась в Москве в 1972 году.

Педагогическая деятельность Н.К.Казанбиева началась в 1962 году в Дагестанском медицинском институте, где он работал ассистентом кафедры факультетской терапии, а с 1967 года доцентом, затем профессором кафедры госпитальной терапии Ставропольского медицинского института. В 1973 г. Н.К.Казанбиев возглавил кафедру терапии педиатрического факультета, а в 1983 году кафедру терапии факультета усовершенствования врачей Дагестанской медицинской академии.

45 лет самоотверженной работы отдано Н.К.Казанбиевым больным. Его отличительными качествами являются умудренность ученого и врача, доброжелательность к людям, постоянная готовность оказать помощь.

Н.К.Казанбиев много времени уделяет улучшению процесса преподавания терапии, клинической кардиологии, функциональной диагностики на циклах усовершенствования врачей. За 37 лет педагогической деятельности он подготовил целую плеяду врачей, 2 докторов наук, 6 кандидатов медицинских наук. Под его руководством и непосредственным участии проводятся специализированные циклы усовершенствования по кардиологии и неотложной терапии.

Будучи интернистом широкого кругозора, Нариман Кадисламович особый авторитет завоевал среди пульмонологов, кардиологов и других специалистов практического здравоохранения. Он выполняет большую лечебно-консультативную работу, выступает с докладами на разных уровнях: международных, всероссийских, республиканских и районных форумах врачей. Он делится с коллегами не только богатым опытом и знаниями, но и стремится привить любовь к профессии и больным.

Хорошая общая терапевтическая подготовка, научная эрудиция, инициативность и организованность позволили Н.К.Казанбиеву достичь больших успехов в изучении легочного сердца, хронических заболеваний легких, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и курортологии.

Н.К.Казанбиев — автор более 250 работ по многим разделам внутренней медицины, главным образом по патологии легких и сердца, им написан раздел “Легочная гемодинамика” в руководстве “Основы по пульмонологии”, 8 монографий. Его научные интересы охватывают широкий круг проблем: вопросы физиологии и патофизиологии, клиники, диагностики и лечения, клинической фармакологии в пульмонологии и кардиологии. Поставленные задачи он решает

на уровне лучших достижений современных российских и зарубежных исследований, излагает ясным, доступным для практического врача языком.

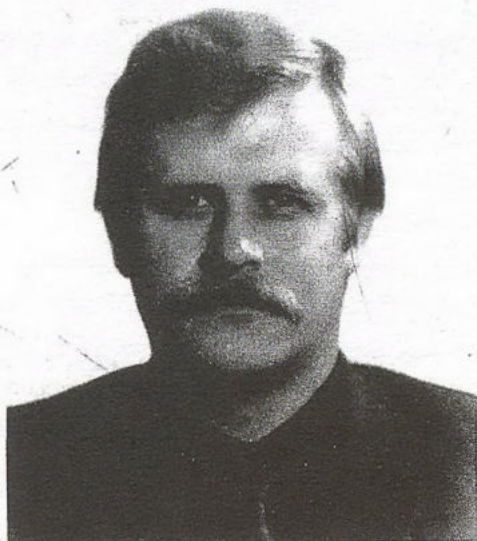
Для Н.К.Казанбиева характерно чувство нового, умение работать в контакте со специалистами смежных дисциплин. Научную лечебно-консультативную и педагогическую работу он совмещает с активной общественной деятельностью. Он — председатель регионального общества пульмонологов, многие годы являлся и является членом редакционного совета журналов “Советская медицина” и “Российский медицинский журнал”, членом правления Всесоюзного общества пульмонологов, членом Пленума проблемной комиссии “Пульмонология”, членом проблемной комиссии “ИБС, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность”.

Н.К.Казанбиев “Заслуженный врач России”, Заслуженный деятель науки Дагестана, действительный член Нью-Йоркской Академии наук и Академии наук Дагестана.

Нариман Кадисламович полон творческих сил, новых идей и планов, направленных на дальнейшее развитие здравоохранения и благо российских людей.

Редакция журнала, друзья и коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему здоровья и новых творческих успехов в его многогранной деятельности.

АНДРЕЙ ЛЬВОВИЧ ЧЕРНЯЕВ (К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



19 августа 1950 года исполнилось 50 лет со дня рождения и 25 лет врачебной и научной деятельности руководителя лаборатории патологической анатомии НИИ пульмонологии МЗ РФ доктора медицинских наук, профессора Черняева Андрея Львовича.

В 1974 году А.Л.Черняев окончил лечебный факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова и был направлен на работу в отдел географической патологии НИИ морфологии человека РАМН СССР. В течение двух лет прошел стажировку (ординатуру) на кафедре анатомии 1 ММИ им. И.М.Сеченова.

Научные интересы А.Л.Черняева сформировались под влиянием идей академика А.П.Авцына — замечательного самобытного ученого и оригинального мыслителя, учеником и последователем которого он является. В центре его внимания оказались проблемы географической и экологической патологии сердца и легких, вопросы морфологии и морфогенеза заболеваний легких.

В 1979 году Андрей Львович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему “Патологическая анатомия респираторного отдела легких и органометрическая характеристика сердца при хроническом бронхите и бронхиальной астме”, в 1990 году — докторскую диссертацию “Патоморфология сердца в условиях Севера”. С ноября 1991 года А.Л.Черняев был избран на

должность руководителя лаборатории патологической анатомии НИИ пульмонологии МЗ РФ, где продолжает плодотворно работать и в настоящее время.

Основные научные исследования возглавляемой им лаборатории связаны с изучением морфологии и морфогенеза хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. В рамках больших научных программ, осуществляемых под руководством академика РАМН А.Г.Чучалина, коллектив лаборатории нацелен на решение проблем радиационной патологии и интерстициальных заболеваний легких.

Андрей Львович — автор более чем 250 научных работ. Результаты научно-исследовательской работы А.Л.Черняева вошли в монографии А.П.Авцына, А.А.Жаворонкова, А.Г.Марачева и А.П.Милованова "Патология человека на Севере", А.Г.Чучалина, А.Л.Черняева, К.Вуазена "Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС", а также в 3 написанных им совместно с сотрудниками НИИ пульмонологии монографиях: "Бронхиальная астма", "Хронические обструктивные болезни легких", "Актуальные проблемы пульмонологии", изданных под редакцией академика РАМН А.Г.Чучалина.

Под руководством Андрея Львовича выполнены и защищены 8 кандидатских и 2 докторские диссертации.

А.Л.Черняев ведет большую научно-общественную работу, являясь вице-президентом Московской ассоциации патологоанатомов, членом редакционной коллегии журнала "Пульмонология". Он активно участвует в подготовке и аттестации научных кадров, работая в двух специализированных советах по защите кандидатских и докторских диссертаций. Научная эрудиция, доброжелательность, умение привлечь к разработке проблемы специалистов другого профиля, преданность любимому делу снискали Андрею Львовичу авторитет и уважение не только у сотрудников института, коллег-патологоанатомов, но и у ученых смежных специальностей. А.Л.Черняев ведет большую консультативную и диагностическую работу, является признанным авторитетом в диагностике болезней легких.

А.Л.Черняев является врачом-патологоанатомом высшей категории. Его отличают трудолюбие и "львиная" скромность!!!

Коллектив НИИ пульмонологии МЗ РФ, кафедры патологической анатомии лечебного факультета РГМУ, редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют дорогого Андрея Львовича с юбилеем, желают ему доброго здоровья, многих лет плодотворной работы и новых творческих успехов!

11 апреля 2000 года в рамках VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство" состоялся симпозиум "Пациент 2000: этические и правовые вопросы", на котором был представлен проект "Российской декларации в защиту прав пациента".

В состав инициативной группы по разработке проекта Декларации вошли: академик РАМН, профессор, д. м. н. Ю.М. Лопухин (директор НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, председатель этических комитетов МЗ РФ и РАМН); академик РАМН, профессор, д. м. н. А.Г. Чучалин (директор НИИ пульмонологии МЗ РФ, президент Конгресса "Человек и лекарство"); академик РАМН, профессор, д. м. н. А.И. Воробьев (директор Гематологического научного центра РАМН); академик РАМН, профессор, д. м. н. В.А. Таболин (заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Российского государственного медицинского университета); член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н. Г.Б. Федосеев (заведующий кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. И.П. Павлова); профессор, д. филос. н. Б.Г. Юдин (заместитель директора Института человека РАН); профессор, д. м. н. В.А. Тихоненко (заведующий отделом Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского); д. м. н. А.С. Белевский (главный пульмонолог Комитета здравоохранения г. Москвы); д. филос. н. А.Я. Иванюшкин (доцент кафедры философии РАМН); врач Н.Ю. Сенкевич (координатор программы гуманистических исследований НИИ пульмонологии МЗ РФ).

Обращение главного редактора научно-практического журнала "Пульмонология" академика РАМН А.Г. Чучалина

Уважаемые коллеги!

Многие годы Россия ищет пути создания эффективной правовой базы для защиты прав пациента. Несмотря на то, что важность этой проблемы осознана всеми: и врачами, и организаторами здравоохранения, и всем обществом, до сих пор нет законов, защищающих интересы болеющего человека. Причин тому много, и дело не только в недостаточном финансировании.

Безусловно, нуждающийся врач — это оскорбление для любого цивилизованного общества. Однако сама мысль о том, что гуманность, чуткость и сострадание врача может находиться в прямой зависимости от его достатка, недопустима.

Конечно построение социально-ориентированного государства требует серьезных материальных вложений. Кардинальные социальные реформы всегда убыточны и возможны только в сильном, экономически развитом государстве. Наша страна сегодня переживает сложный период, между тем есть все основания надеяться, что Россия может стать именно таким государством, в котором не будет места социальной незащищенности. Но для того, чтобы это произошло, необходимо наше активное участие.

Представленный Вашему вниманию проект "Российской декларации в защиту прав пациента" является тем самым документом,

который может лечь в основу будущего закона. Кому как не нам, врачам, знать чаяния своих пациентов, их проблемы и потребности. Ежедневно сталкиваясь с человеческими страданиями, мы видим реальное положение дел в отечественном здравоохранении. При этом каждый из нас уверен, что знает пути выхода из создавшейся ситуации. Пришла пора объединить усилия и открыто высказаться по наиболее важным вопросам.

Необходимо понимать, что защищая права пациентов, мы тем самым защищаем и свои права. Бесправие больного человека оборачивается унижением положением врача и всей медицины — науки, которой мы посвятили свою жизнь.

Очень важно, что проект "Российской декларации в защиту прав пациента" уже нашел поддержку и понимание со стороны Министерства здравоохранения РФ. Это лишний раз доказывает, что у Декларации есть будущее.

"Российская декларация в защиту прав пациента" — это открытый документ, в создании которого может принять участие каждый из нас. От нашей воли и от нашего желания зависит очень многое. Но главное — этого шага ждут наши пациенты.

Академик РАМН, профессор А.Г. Чучалин

РОССИЙСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ В ЗАЩИТУ ПРАВ ПАЦИЕНТА

(проект)

Преамбула

Подтверждая веру в права человека и основные свободы, достоинство и ценность человеческой личности, а также в принципы социальной справедливости;

принимая во внимание Всеобщую декларацию прав человека, а также другие этические нормы, провозглашенные в учредительных актах, конвенциях, рекомендациях и резолюциях Организации Объединенных Наций, Совета Европы, Всемирной организации здравоохранения, Всемирной медицинской ассоциации и других заинтересованных организаций;

напоминая о правовых нормах, закрепленных в Конституции Российской Федерации и в других законодательных актах РФ;

признавая за каждым человеком право стремиться к лучшему состоянию своего здоровья; подчеркивая также необходимость оказания пациенту всесторонней помощи как по сохранению и укреплению здоровья, так и по реализации его способностей с целью улучшения качества его жизни;

признавая, что развитие современной медицины невозможно без научно-технического прогресса и интеграции биомедицинских наук, что, в свою очередь, определяет необходимость регламентации действий по оказанию медицинской помощи с учетом клинических, социальных и экономических показателей;

испытывая при этом чувство тревоги в связи с распространением в последнее время в медицинской среде взглядов, строящихся преимущественно на унифицированной информации и не учитывающих мнение и индивидуальные особенности пациента, которому в лечебно-диагностическом процессе отводится роль пассивного исполнителя, что, по сути, является ущемлением его прав;

сознавая, что отчужденность от пациента дискредитирует образ врача и медицины в целом и может служить причиной неконтролируемого самолечения, обращения пациента за непрофессиональной помощью, прекращения им лечения или иметь другие негативные последствия, причиняющие вред здоровью пациента;

исходя из гуманистических принципов медицины, направленных на уменьшение влияния болезни на все аспекты жизни человека (физические, психические и социальные) оптимальным, с учетом мнения пациента, способом, клиническая эффективность и безопасность которого доказаны;

сознавая необходимость укрепления отношений между врачом и пациентом, основанных на принципах партнерства, терпимости и взаимного уважения;

признавая за врачом его гражданские и иные права, в том числе право на оказание медицинской помощи, которое одновременно является его профессиональной обязанностью;

обращая при этом внимание на ответственность пациента за свое здоровье;

мы, врачи России, провозглашаем настоящую Российскую декларацию в защиту прав пациента и преисполнены решимости сделать все необходимое для утверждения и соблюдения этих прав в нашем обществе.

Статья 1

1. Пациентом считается любой человек, обратившийся за медицинской помощью, независимо от состояния своего здоровья и/или наличия какого-либо заболевания.
2. Понятие медицинской помощи включает в себя мероприятия, направленные на диагностику, лечение и профилактику заболевания (заболеваний), а также уход и предоставление медицинской информации.

Статья 2

Права, изложенные в настоящей Декларации, признаются за всеми пациентами на территории Российской Федерации, независимо от нозологической принадлежности и степени тяжести заболевания (заболеваний), которым страдает пациент, и без различия и дискриминации по признаку расы, цвета кожи, пола, языка, вероисповедания, политических или иных убеждений, национального или социального происхождения, материального положения, рождения или любого другого фактора, независимо от того, относится ли это к самому пациенту или к его семье.

Статья 3

1. Интересы пациента выше интересов общества и науки.
2. Каждый пациент имеет право на сохранение своего достоинства.
3. Отношения между пациентом и врачом должны строиться на принципах терпимости, взаимопонимания и с соблюдением прав и основных свобод каждой из сторон.

Статья 4

1. Каждый пациент имеет право на квалифицированную медицинскую помощь в том объеме, который определяется общим состоянием его здоровья, нозологической формой и степенью тяжести заболевания (заболеваний), а также степенью ограничения возможностей пациента реализовывать свои потребности, обусловленной заболеванием (заболеваниями), но не меньше объема обязательной медицинской помощи.
2. Объем обязательной медицинской помощи при любом заболевании (заболеваниях) должен соответствовать уровню развития современной медицины, включать в себя методы с доказанной эффективностью и безопасностью и быть закреплен нормативными актами Министерства здравоохранения РФ и/или местных (городских, областных и региональных) органов здравоохранения.
3. Объем обязательной медицинской помощи не ограничивает врача в его действиях, направленных на сохранение и укрепление здоровья пациента, а лишь определяет тот минимальный объем медицинской помощи, который должен быть ему оказан.

Статья 5

1. Каждый пациент имеет право на бесплатную медицинскую помощь в государственных и муниципальных медицинских учреждениях за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов и других поступлений в рамках объема обязательной медицинской помощи.
2. Неотложная медицинская помощь предоставляется пациенту бесплатно всеми медицинскими учреждениями и специалистами, независимо от места работы последних, в полном объеме и до тех пор, пока сохраняется угроза жизни пациента.

Статья 6

1. Каждый пациент имеет право на полную и достоверную информацию относительно состояния своего здоровья, включая: диагноз; информацию о существующих методах профилактики, диагностики и лечения с обязательным разъяснением показаний и противопоказаний для каждого метода; оценку риска возможных осложнений и побочных эффектов того или иного врачебного вмешательства; прогноз.
2. Информация о состоянии здоровья пациента должна предоставляться в деликатной и доступной для него форме.
3. Каждый пациент имеет право на полный или частичный отказ от предоставления информации относительно своего здоровья.
4. В тех случаях, когда имеются веские опасения, что предоставление информации относительно состояния здоровья пациента в полном объеме может не столько принести пользу пациенту, сколько причинить ему серьезный вред, допускается ограничение информации, но только той ее части, которая представляет реальную угрозу для здоровья и жизни пациента.
5. Информация относительно состояния здоровья пациента является конфиденциальной и не может быть предоставлена третьим лицам без согласия самого пациента, даже после его смерти.
6. В случае злокачественного или крайне тяжелого течения заболевания, а также в случае скорого неблагоприятного исхода информация относительно состояния здоровья пациента может быть предоставлена его ближайшим родственникам или другим лицам, взявшим на себя заботу о пациенте.

Статья 7

1. Каждый пациент имеет право на полный или частичный отказ от предлагаемой медицинской помощи при условии, что ему были разъяснены последствия этого шага.
2. Полный или частичный отказ пациента от предлагаемой медицинской помощи не может служить причиной ограничения его в правах, предусмотренных настоящей Декларацией, и не должен влиять на взаимоотношения врача и пациента.
3. Осуществление права на полный или частичный отказ от предлагаемой медицинской помощи может быть ограничено в случаях, предусмотренных законодательством, с целью защиты здоровья, прав и законных интересов как самого пациента, так и других лиц.

Статья 8

1. Участие пациента в биомедицинских исследованиях допускается только с его информированного согласия, для обеспечения которого пациенту должна быть предоставлена полная и достоверная информация о целях и задачах исследования, о показаниях и противопоказаниях к применению изучаемого метода или лекарственного препарата, также пациент должен быть проинформирован о возможных последствиях своего участия в эксперименте.
2. Каждый пациент имеет право на отказ от участия в биомедицинских исследованиях, даже если они совмещены с оказанием медицинской помощи.
3. Отказ пациента от участия в биомедицинских исследованиях не может служить причиной ограничения его в правах, предусмотренных настоящей Декларацией, и не должен влиять на взаимоотношения врача и пациента.
4. В случае, если методика биомедицинского исследования не предполагает информированного согласия пациента на участие в эксперименте, необходимость ограничения права пациента на информацию должна быть рассмотрена независимой экспертной комиссией и оформлена в соответствии с законодательством.

Статья 9

Каждый пациент имеет право на повторное обследование и на повторную консультацию специалиста (специалистов), если результаты предыдущих обследований и консультаций не позволяют ему дать информированное согласие на оказание медицинской помощи.

Статья 10

Обращение пациента за альтернативной медицинской помощью не может служить причиной ограничения его в правах, предусмотренных настоящей Декларацией, и не должно влиять на взаимоотношения врача и пациента.

Статья 11

Каждый пациент имеет право на информацию относительно своих прав и способах их защиты.

Статья 12

1. В случае несовершеннолетия пациента, осуществление его прав, изложенных в настоящей Декларации переходит к его родителям или к другим лицам, проявляющим заботу о пациенте в соответствии с законом.
2. В случае, если пациент признан судом недееспособным и не может надлежащим образом осуществлять все свои права или же возникает необходимость в их ограничении, то осуществление прав, изложенных в настоящей Дек-

ларации, полностью или частично переходит к родным пациента или к другим лицам, несущим о нем заботу в соответствии с законом.

Статья 13

1. Ничто в настоящей Декларации не может быть истолковано как предоставление какому-либо лицу или группе лиц права совершать действия, направленные на ограничение прав, провозглашенных в настоящей Декларации, в большей степени, нежели это предусматривается законодательством.
2. В равной степени, ничто в настоящей Декларации не может быть истолковано как отрицание или умаление общепризнанных прав и свобод человека, независимо от того, является ли он пациентом или нет.

Статья 14

Настоящая Декларация подлежит периодическому пересмотру с внесением дополнений и изменений, соответствующих уровню развития общества и медицины, но только в сторону расширения и приумножения провозглашенных в Декларации прав пациента.

Предложения и замечания по проекту Декларации принимаются до 31 декабря 2000 года по адресу:

105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32/61

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Программа гуманистических исследований

или по электронной почте: pravapatient@mail.ru.

Все поступившие предложения и замечания будут рассмотрены и учтены при разработке окончательного варианта "Российской декларации в защиту прав пациента", который планируется представить на очередном VIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" в апреле 2001 года.

С текстом Декларации можно ознакомиться в Интернете:
www.photoeye.ru/prava

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор *И.В.Яшина*
Корректор *И.В.Яшина*

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

Подписано в печать 14.09.2000. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 13.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 363.

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

Высокая эффективность и безопасность
(системная биодоступность менее 1%)

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ
В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Фликсоназе

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

**Эффективно устраняет
все симптомы
аллергических ринитов**

**Предотвращает
прогрессирование заболевания**

**Удобен для пациента
(применяется 1 раз в день)**

Улучшает качество жизни

Форма выпуска: Фликсоназе водный назальный спрей — это водная суспензия микронизированного флютиказона пропионата (0.05%) для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. Каждые 100 мг спрея содержат 50 мкг флютиказона пропионата. Каждый флакон рассчитан на 120 доз. **Показания к применению:** Фликсоназе водный назальный спрей предназначен для профилактики и лечения аллергических ринитов. Флютиказона пропионат оказывает выраженное противовоспалительное действие и при интраназальном применении не обладает системными побочными эффектами. **Дозировка и введение:** *Взрослые и дети старше 12 лет:* По две дозы препарата в каждый носовой ход, предпочтительно по утрам. Допустимо, по необходимости, по 2 дозы препарата в каждый носовой ход 2 раза в день. *Дети от 4 до 12 лет:* по одной ингаляции в каждый носовой ход один раз в день, предпочтительнее утром. Если необходимо, можно увеличить дозу до двукратного применения по одной ингаляции в каждый носовой ход. Для достижения терапевтического эффекта необходимо регулярное использование препарата. Максимальный эффект наступает с 3-его дня лечения. **Противопоказания:** Фликсоназе назальный спрей противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к каким-либо из его компонентов. **Побочные эффекты:** редко сообщалось о таких эффектах как сухость и раздражение носоглотки, неприятный привкус и запах. **Беременность:** применение флютиказона пропионата назального спрея в период беременности требует оценки возможной пользы применения препарата против возможного риска для плода.



ДЫШАТЬ

**АПТЕЧКА
пульмонолога,
аллерголога,
фтизиатра,
терапевта, ЛОР**

Вентолин (сальбутамол),
Серевент, Бекотид,
Будесонид, Фликсотид,
Серетид, Кропоз

Зиннат, Зинацеф,
Фортум, Септрин

Зукокс, Зукокс Е, Зукокс плюс

Семпрекс,
Кутивейт, Дермовейт

Фликсоназе

Калпол, Себидин, Зовиракс

GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61
тел. (095) 258-6722, факс (095) 258-6723

Aventis Pharma



Телфаст[®] 120/180

фексофенадин

**1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ**

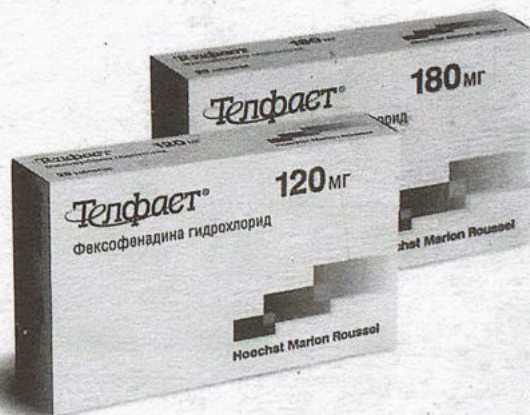
Быстро и эффективно устраняет
симптомы аллергического ринита
и крапивницы

Не оказывает седативного
действия

Возможно сочетание
с другими лекарствами
и алкоголем



ТЕЛФАСТ— АЛЛЕРГИИ ШАНСОВ НЕ ДАСТ!



Подробную информацию о препарате
смотрите в инструкции по применению.

Регистрационный номер П-8-242-№ 010711

Москва, Уланский пер., 5
Факс: 926 5710, 926 5725