

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'2000

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 году

Редакционная коллегия журнала

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

as

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 С. (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
[www:http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo](http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo)

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1751665 РМ

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Коган Е.А., Черныаев А.Л., Берщанская А.М., Паклина О.В. Бронхиолоальвеолярный рак

Оригинальные исследования

Курбанов А.К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме.....

Данциг И.И., Скипский И.М., Лёвин Н.Ф. Современная клинко-морфологическая характеристика острых гнойно-деструктивных заболеваний легких.....

Назаретян Э.Е., Нариманян М.З., Мартиросян Т.В., Гаспарян А.Ю. Содержание окиси азота в слюне и легочная гипертензия у больных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы.....

Али-Риза А.Э., Черныаев А.Л., Самсонова М.В., Мельников Г.Я., Ковригин В.А., Жога Е.В. Анализ врачебных ошибок в диагностике патологии легких по данным аутопсии в г. Железногорске.....

Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания.....

Колпакова А.Ф. Оценка клинической эффективности новых отечественных бронхолитических препаратов у больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях Севера.....

Цой А.Н., Абазова Ф.И., Гафуров М.С., Шор О.А. Сравнение эффективности сопоставимых доз ингакорта, беклометазингидрохлорида и фликсотид-дискуса при последовательном их назначении больным бронхиальной астмой.....

Нечаев В.И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких.....

Карпов О.И. Фармакоэпидемиология лечения пневмоний в амбулаторных условиях.....

Провоторов В.М., Бильченко Л.В., Ромашов Б.Б. Особенности спектральной туссографии у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом.....

Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А., Смирнов Н.А., Абазова Ф.И. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down?.....

Игнатова Г.Л., Жаркова Д.Г., Гончарова Т.А. Небулайзерная терапия беродуалом в лечении тяжелых приступов бронхиальной астмы.....

Обзоры

Соколов А.С. Новые возможности антигистаминных препаратов (внимание на фексофенадин).....

Соколов А.С. Тайлед в фармакотерапии бронхиальной астмы.....

Лекции

Кириллов М.М., Шашина М.М., Боcharов А.В., Шкумат В.И., Казбан О.Г. Патология почек при неспецифических заболеваниях легких.....

Рецензии

Ландышев Ю.С. Рецензия на монографию Г.И. Сухановой и Ю.В. Каминского "Парагонимоз".....

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Chuchalin A.G., Kharchenko V.P., Galil-Ogly G.A., Kogan E.A., Chernyaev A.L., Bershchanskaya A.M., Paklina O.V. Bronchioloalveolar carcinoma

Original studies

Kurbanov A.K. Clinical and pathogenic significance of purine metabolism in bronchial asthma patients

Dantsig I.I., Skipsky I.M., Lyovin N.F. Modern clinical-and-morphological characterization of acute purulent destructive lung diseases

Nazaretyan E.Ye., Narimanyan M.Z., Martirosyan T.V., Gasparyan A.Yu. Shifts in the content of nitric oxide in saliva of bronchial asthmatic patients under conditions of pulmonary hypertension formation

Ali-Riza A.E., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Melnikov G.Ya., Kovrigin V.A., Zhoga E.V. Analysis of diagnostic errors in lung pathology based on autopsy data in Zheleznogorsk town

Kiryukhina L.D., Kuznetsova V.K., Aganezova E.S., Yakovleva N.G., Kameneva M.Yu. Impulse oscillometry and its possibilities in diagnostics of lung mechanics disorders

Kolpakova A.F. Estimation of clinical efficiency of new Russian bronchodilating drugs in chronic obstructive bronchitis patients in the North

Tsoy A.N., Abazova F.I., Gafurov M.S., Shor O.A. Comparison of efficacy of Ingakort, Beclomethazone-easyhaler and Flixotide-diskus in their sequential administration for bronchial asthmatic patients

Nechaev V.I. Computed X-ray densitometry in lung emphysema diagnostics

Karpov O.I. Pharmacoepidemiology of out-patient pneumonia

Provotorov V.M., Bilchenko L.V., Romashov B.B. Peculiarities of spectral tussography in patients with bronchial asthma and diabetes

Petrov V.I., Smolenov I.V., Alikova O.A., Smirnov N.A., Abazova F.I. Step-by-step management of bronchial asthma children: step up or step down?

Ignatova G.L., Zharkova D.G., Goncharova T.A. Therapy of severe bronchial asthma attacks by nebulized Berodual

Reviews

Sokolov A.S. New abilities of anti-histamine drugs

Sokolov A.S. Tailed in bronchial asthma pharmacological management

Lectures

Kirillov M.M., Shashina M.M., Bocharov A.V., Shkumat V.I., Kazban O.G. Renal pathology in non-specific lung diseases

Book review

Landyshev Yu.S. The monograph of G.I.Skhanova's and Yu.V. Kaminsky's "Paragonimosis"

Трубников Г.В., Наймарк Д.А., Тютюнников С.В.
Хроническое легочное сердце при болезни Гоше.....

90

Trubnikov G.V., Naimark D.A., Tiutiunnikov S.V. Chronic right ventricular failure as a consequence of lung tezariusmosis in the Goshe disease

Юбилей

Anniversaries

Луценко М.Т. (к 70-летию со дня рождения).....

94

Lutsenko M.T. (By the 70-th anniversary)

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 Богоматери. Один из клириков Наварнинской церкви по имени Викентий Бульвиненский имел благочестивую привычку при входе в церковь и выходе из нее 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 Богоматери 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, умилосердившись 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 Богоматери «Целительницы».

На иконе изображена Богоматерь, чудесным образом явившаяся к страдающему и бессильно лежащему на одре болезни клирику. Богородица представлена на иконе в величественном облике Царицы Небесной и с атрибутом 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 бессребреники чудотворцы Косьма 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

Уважаемый читатель!

У Вас в руках очередной номер журнала "Пульмонология" за 2000 год. Передовая статья номера посвящена одной из наиболее частых разновидностей периферического рака легких — бронхиолоальвеолярному раку, являющемуся одной из форм аденокарциномы легких. Диагностика данного заболевания, чаще поражающего женщин молодого и среднего возраста, нередко вызывает большие трудности, особенно на ранних стадиях заболевания, что обусловлено выраженным полиморфизмом опухоли и особенностями ее роста (опухоль растет одним слоем по стенкам альвеол и терминальных отделов респираторного тракта). Так, псевдопневмоническая и многоузловая формы бронхиолоальвеолярного рака часто имеют маски соответствующих терапевтических и инфекционных (туберкулез, микозы) заболеваний. Особенно перспективными для оптимизации диагностики и мониторинга эффективности терапии представляются данные авторов об увеличении экспрессии раково-эмбрионального антигена (СЕА), а также изменения ряда онкогенов и продуцируемых ими белков, в частности c-Ki-ras, c-myc, c-erb-B2 и других.

Существенным достижением современной астмологии явилась разработка ступенчатого подхода в лечении бронхиальной астмы, позволяющего сделать выбор препарата для длительной терапии заболевания. В настоящее время происходит внедрение ступенчатой схемы лечения в практику лечебных учреждений. В практической работе наиболее сложным является выбор начальной терапии у пациентов со среднетяжелой формой заболевания, особенно в детском возрасте. В большинстве российских руководств больным со среднетяжелой бронхиальной астмой в качестве стартовой терапии рекомендуется применение кромогликата или недокромила натрия, и лишь при недостаточной эффективности больной переводится на ингаляционные кортикостероиды. Т. е. используется принцип step up (снизу вверх). Значительно реже высказывается мнение о преимуществах использования принципа step down (сверху вниз), при котором терапию начинают с ингаляционных кортикостероидов с последующим переводом на мембраностабилизирующие средства. В данном номере представлена статья В. И. Петрова и соавт., посвященная этой важной в практическом отношении проблеме.

В номере широко представлены клинические работы, посвященные диагностике и лечению наиболее важных заболеваний респираторного тракта.

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

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.235-006.6

*А.Г. Чучалин**, *В.П. Харченко***, *Г.А. Галил-Оглы***, *Е.А. Коган****, *А.Л. Черняев**,
*А.М. Берцанская***, *О.В. Паклина***

БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ РАК

* Институт пульмонологии МЗ РФ, ** Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ,
*** Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Бронхиолоальвеолярный рак — это одна из разновидностей высококодифференцированной аденокарциномы легких. Отличительной особенностью бронхиолоальвеолярного рака является рост опухолевых клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол. Опухоль не образует собственной стромы и использует в качестве последней альвеолярные перегородки [1, 5, 11, 28]. Бронхиолоальвеолярный рак возникает из клеток Клара, клеток бронхиолоальвеолярного эпителия, подвергшегося мукоидной метаплазии (бокаловидных клеток) и, вероятно, пневмоцитов II типа [11].

В структуре первичного рака легких бронхиолоальвеолярный рак составляет от 1 до 9% [5, 13].

Бронхиолоальвеолярный рак встречается в более молодом возрасте, чем другие формы немелкоклеточного рака легких. Среди больных больше лиц женского пола [9]. Главными особенностями, которые отличают бронхиолоальвеолярный рак от других форм рака легких, считается периферическая локализация новообразования, тенденция к формированию множественных узлов в результате мультицентрического роста или диссеминации, возможность вовлечения в процесс всей доли или целого легкого, частое обнаружение фиброзных изменений с формированием рубца в центральных отделах опухолевого узла [9].

Данная работа основана на сопоставлении результатов хирургического лечения и данных рентгенологического, гистологического, иммуногистохимического исследований больных бронхиолоальвеолярным раком, которые находились на обследовании и лечении в Институте пульмонологии МЗ РФ (16 больных), в РНЦРР (323 больных) и в клинике кафедры факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова (159 больных). Возраст больных был от 30 до 83 лет. Преобладали лица среднего возраста и женского пола.

Бронхиолоальвеолярный рак отличается от других периферических раков легких характерной рентгенологической картиной, которая обусловлена морфологическими особенностями его строения. Конту-

ры опухоли обычно неровные, с тяжами по периферии, более широкими со стороны, обращенной к плевре, что связано с активным ростом опухоли по периферии и с распространением в окружающую ткань вдоль тонких альвеолярных перегородок. При наличии рубца виден очаг уплотнения с конвергенцией сосудов, который четко выявляется при линейной фильтрации изображения [1, 4, 10].

Стенки альвеол не повреждены, несколько утолщены за счет разрастания фиброзной ткани (рис. 1, А). Просветы альвеол местами расширены с формированием полостей (рис. 1, Б), содержащих различное количество слизи, либо пустых, напоминающих эмфизематозные, что выявляется на рентгенограммах как фокусы просветления. Бронхи, вовлеченные в зону роста опухоли, сохранены (рис. 1, В). Неизменные бронхиальные ветви отчетливо прослеживаются на всем протяжении от корня до корня опухоли. Легочные сосуды в зоне роста опухоли остаются интактными. Десмопластическая реакция на границе опухоли и неизменной легочной ткани не наблюдается, переход между ними отсутствует (рис. 1, Г).

Существуют различные классификации клинико-рентгенологических форм бронхиолоальвеолярного рака. Мы используем следующие обозначения для рентгенологических форм бронхиолоальвеолярного рака, отражающих клинические проявления заболевания: периферическая шаровидная опухоль, псевдопневмоническая, многоузловая и смешанная формы [1, 4].

Периферическая шаровидная опухоль чаще располагается в верхних долях. Вид и размеры колеблются от микроскопических зерен до узлов более 10 см в диаметре. На разрезе опухоль имеет серватый цвет, иногда ослизненную поверхность. В большинстве случаев узел плохо отграничен от окружающих тканей, иногда совершенно не похож на опухоль и трудно отличим от легочной паренхимы. В центре узла или под плеврой можно обнаружить плотный рубец черно-серого цвета.

При многоузловой форме встречаются как отдельные очаги диаметром 3—4 см, так и милиарные диссеминированные поражения.

Псевдопневмоническая форма макроскопически напоминает лобарную плевропневмонию в стадии серого опеченения.

Гистологическая классификация опухолей легких и плевры ВОЗ (третье издание) [28] выделяет следующие варианты бронхиолоальвеолярного рака:

- 1) немущинозная
- 2) муцинозная
- 3) смешанная муцинозная и немущинозная, или промежуточная форма.

В основе муцинозного (слизьпродуцирующего) варианта лежат клетки-предшественники бокаловидных клеток, содержащие слизистые секреторные гранулы в верхней части цитоплазмы. Растущая часть этого подтипа исключительно бронхиолоальвеолярная.

В немущинозном (не продуцирующем слизь) бронхиолоальвеолярном раке опухолевые клетки при электронной микроскопии обнаруживают мелкие секреторные гранулы, характерные для клеток Клара [16]. Их рост преимущественно бронхиолоальвеолярный, но альвеолярные перегородки обычно утолщены, склерозированы, с лимфоидной инфильтрацией.

Первичный не продуцирующий слизь бронхиолоальвеолярный рак частично экспрессирует белки подобно пневмоцитам II типа [16]. Слизьпродуцирующие раки иммунофенотипически подобны кишечным аденокарциномам. При муцинозной форме бронхиолоальвеолярного рака в апикальной части опухолевых клеток содержится антиген CA19—9 (gastrointestinal cancer-associated antigen) [16]. Мокрота также содержит высокий уровень антигенов CA19—9 и CEA (раково-эмбриональный антиген) [15].

Обнаружение слизьсодержащих клеток в немущинозном бронхиолоальвеолярном раке из клеток типа Клара или пневмоцитов II типа рассматривается как возможность злокачественной прогрессии. Эти клетки почти никогда не находят в области бронхиолоальвеолярного роста *in situ*, но они присутствуют в зоне инвазивного роста в промежуточной или центральной порции опухоли и показывают увеличение ядерной атипии [20].

Склонность к склерозированию центральных отделов опухолевого узла является характерной особенностью бронхиолоальвеолярного рака. Природа склеротических изменений в литературе до настоящего времени дискутируется. Впервые выделять склеротическую форму бронхиолоальвеолярного рака, помимо продуцирующей и непродуцирующей слизь, предложил в 1986 году Clayton [11].

Noguchi et al. [22] различают три подтипа локализованного бронхиолоальвеолярного рака.

Тип А: локализованный бронхиолоальвеолярный рак, характеризующийся ростом опухолевых клеток вдоль стенок альвеол, сохраняющих свою структуру. Альвеолярные перегородки практически не утолщены, фокусы склероза отсутствуют. От атипической альвеолярной гиперплазии опухоль отличается более

выраженной клеточностью и клеточной атипией.

Тип В: локализованный бронхиолоальвеолярный рак с участками коллапса альвеол и фокусами фиброза. Имеет строение, аналогичное типу А, но с наличием фокусов склероза, обусловленных коллапсом альвеол.

Тип С: локализованный бронхиолоальвеолярный рак с участками активной пролиферации фибробластов и эндотелия мелких сосудов.

Многие периферические аденокарциномы содержат участки центрального или субплеврального фиброза и антракоза, которые часто сочетаются с втяжением плевры. На этой характерной структуре базировалась концепция "рака в рубце". Однако Shimosato et al. [25, 27] определили, что в большинстве аденокарцином очаги склероза формируются не до, а после развития аденокарциномы. Они внесли предложение считать развитие аденокарцином в периферическом легком *de novo*. Предшествующими изменениями для периферических аденокарцином легких являются небольшие по площади очаги пролиферации бронхиолоальвеолярного эпителия в виде расположенных в один ряд вдоль стенок альвеол однородных кубических или низкоцилиндрических клеток с укрупненными гиперхромными ядрами, называемые атипической аденоматозной гиперплазией. Термин "атипическая аденоматозная гиперплазия" введен в последнюю Гистологическую классификацию опухолей легких и плевры ВОЗ [28]. В зарубежной литературе можно встретить и другие названия, такие, как атипичная альвеолярная гиперплазия, атипичная бронхиолоальвеолярная гиперплазия, бронхиолоальвеолярная эпителиальная гиперплазия или бронхиолоальвеолярная аденома. Выбор термина, как правило, отражает взгляд исследователя на проблему. Мы рассматриваем эти поражения паренхимы легких как интраэпителиальную дисплазию и использование термина "атипическая аденоматозная гиперплазия" по аналогии с тождественными поражениями в других органах считаем наиболее уместным.

По мнению Shimosato et al. [25, 27], фиброзные фокусы в бронхиолоальвеолярном раке образуются вследствие коллапса альвеол, отграниченных опухолевыми клетками, и состоят из скоплений эластических волокон, происходящих из альвеолярных перегородок. Агрегация эластических волокон сопровождается пролиферацией фибробластов и последующей коллагенизацией этих областей. Предполагаемая причина развития центральной зоны склероза связана с прогрессией опухоли [22, 25]. Если бронхиолоальвеолярный рак типа А, растущий по стенкам альвеол с сохранением базальной мембраны и общей структуры легочной ткани, по аналогии с новообразованиями других локализаций назвать раком *in situ*, то понятно, что усиление агрессивности опухоли и нарушение целостности базальной мембраны должны сопровождаться десмопластической реакцией

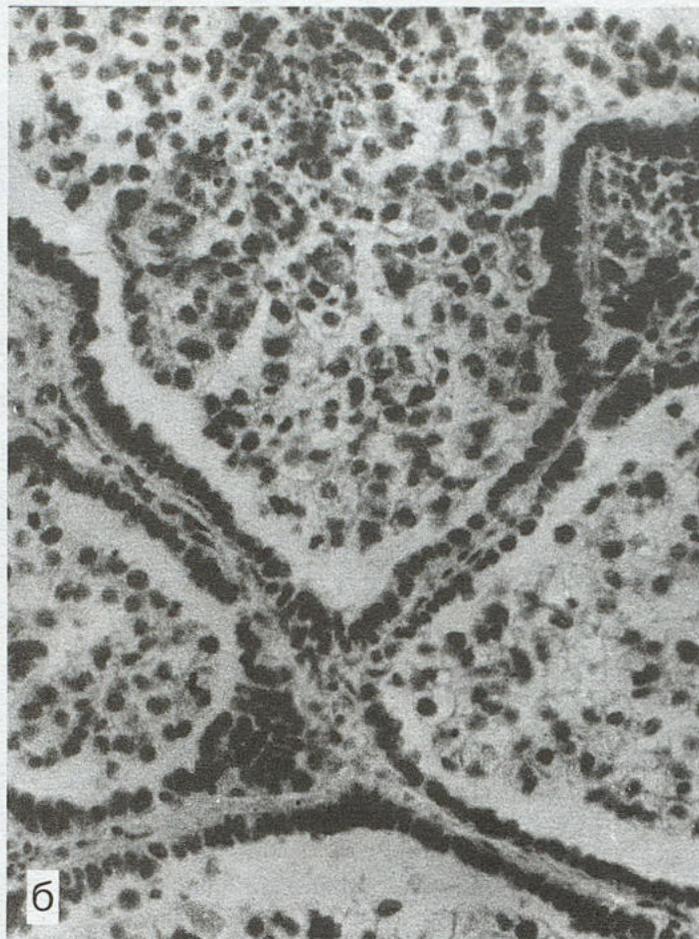
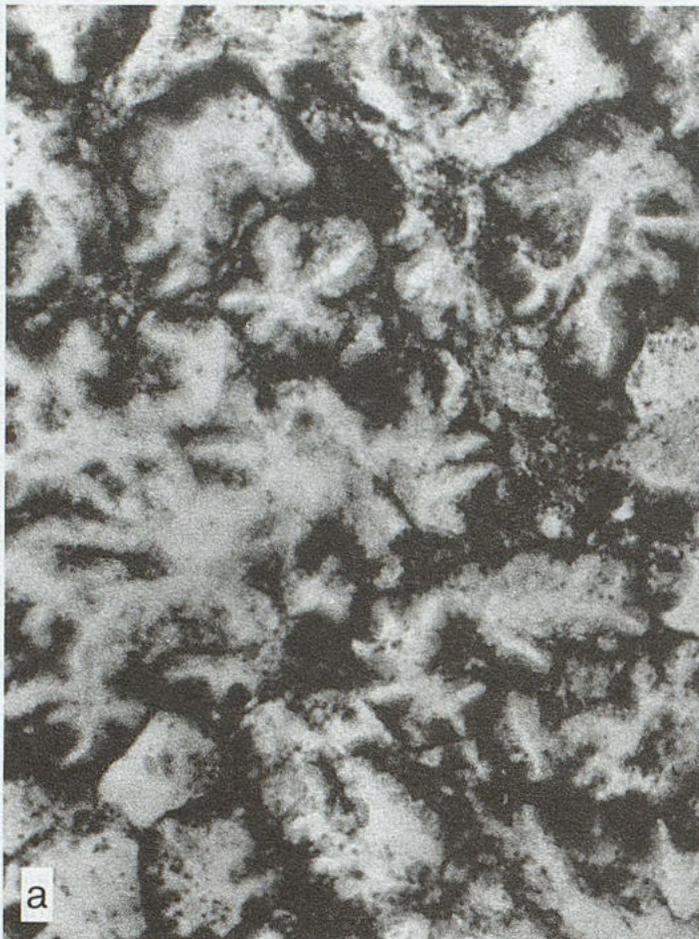


Рис. 1. Гистологические особенности бронхиолоальвеолярного рака, обеспечивающие своеобразие его рентгенологической картины. Окраска гематоксилином и эозином.

А — стенки альвеол практически не повреждены или несколько утолщены за счет разрастания фиброзной ткани. $\times 100$. Б — расширенные просветы альвеол формируют полости. $\times 140$. В — бронхи и сосуды, вовлеченные в зону роста опухоли, не изменены. $\times 120$. Г — отсутствие десмопластической реакции на границе опухоли и неизменной легочной ткани. $\times 140$.

[17]. Опухолевой прогрессией можно объяснить и худший прогноз склерозирующего варианта.

Получены доказательства наличия корреляции между размерами опухолевого узла, зоны центрального склероза и выживаемостью больных: при диаметре опухолевого узла больше 2 см и центральном рубце, занимающем больше 50% площади узла, риск метастазирования значительно возрастает [14].

Однако отказ от концепции "рака в рубце" признается не всеми авторами. "Рак в рубце" также может развиваться в легочной ткани. Особую группу составляют случаи возникновения аденокарцином на фоне диффузного пневмосклероза (фиброзирующих альвеолитов различной природы) [2].

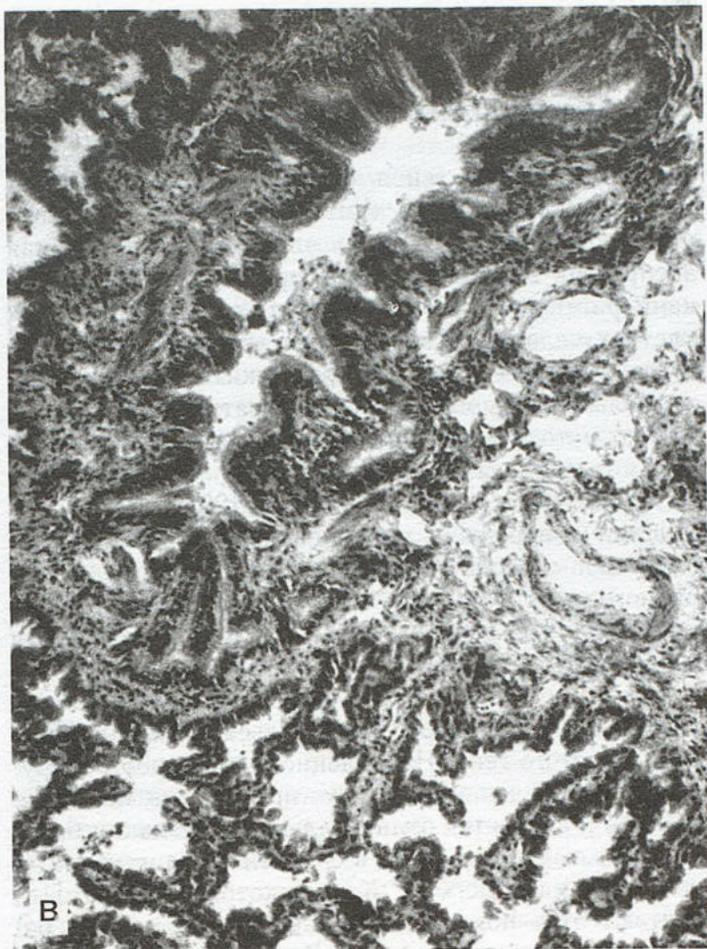
Как отдельный вариант аденокарциномы легкого в Гистологической классификации ВОЗ [28] выделяются аденокарциномы смешанного строения. Периферические отделы подобных опухолей имеют строение бронхиолоальвеолярного рака, тогда как в центральной области наблюдаются характерные структуры

железистого рака с выраженной десмопластической реакцией стромы. В этих участках опухоль отличается агрессивным ростом, клетки опухоли нередко крупные, резко атипичные. В данную группу рекомендуется относить опухоли, в которых зона центрального склероза занимает более 25% площади поражения [14].

Нами получены морфологические и иммунологические данные, подтверждающие повышенную пролиферативную способность опухолевых клеток в зоне рубца. Это является косвенным доказательством того, что склеротическая форма бронхиолоальвеолярного рака может быть поздней эволюционной стадией не продуцирующего слизь бронхиолоальвеолярного рака.

Морфологическая прогрессия выявлялась иммуногистохимической окраской на раково-эмбриональный антиген (СЕА) и исследованием маркеров пролиферативной активности.

При иммуногистохимическом исследовании обнаружено постепенное увеличение экспрессии раково-



эмбрионального антигена (СЕА) от участков в периферических отделах опухолевого узла, морфологически трудноотличимых от атипической аденоматозной гиперплазии, к солидным тяжам в центральной порции.

Интенсивность окрашивания соответствует усилению ядерной атипичии и клеточного полиморфизма.

Экспрессия Ki-67 была обнаружена во всех исследованных случаях и составила в среднем 8% для аденокарцином и 5% для бронхиолоальвеолярного рака. Области аденокарцином с более выраженной атипичией показывают увеличение числа клеток, экспрессирующих Ki-67, т.е. пролиферирующих клеток, находящихся в G₁-, G₂- и S-фазе митотического цикла, до 10—12%.

Злокачественная прогрессия аденокарцином в целом и бронхиолоальвеолярного рака в частности определяется развитием пролиферативных свойств в различных частях опухоли. Наиболее высокие показатели пролиферации опухолевых клеток наблюдаются в зоне склероза. В аденокарциномах I стадии и локализованных бронхиолоальвеолярных раках пролиферативные свойства опухолевых клеток значительно выше в тех случаях, когда опухоли рецидивировали в течение 5 лет после хирургического вмешательства, по сравнению с аналогичными без рециди-

ва. В первичных опухолях этот показатель значительно выше в областях с увеличением количества стромы в альвеолярных перегородках.

Проведено сопоставление пролиферативных свойств в первичной опухоли и метастазах в лимфатические узлы, головной мозг и печень. Обнаружено, что гематогенные метастазы чаще содержат опухолевые клетки с высокими показателями экспрессии Ki-67, чем первичные опухоли. Метастазы в лимфатические узлы, особенно в лимфатические узлы корня легкого, имеют почти равные показатели с первичной опухолью, тогда как в метастазах в медиастинальные лимфатические узлы получены более высокие показатели.

Пролиферация клеток в большинстве эмбриональных и опухолевых тканей человека и животных регулируется также и системой инсулиноподобных факторов роста (IGF). Митогенетический эффект, оказываемый этой системой на раковые клетки, проявляется в результате взаимодействия факторов роста с 6 типами связывающих протеинов (IGFBP), фиксированных на клеточных мембранах. Однако в последнее время появились данные о том, что IGFBP-1, 2, 3 и 4, способные индуцировать не только пролиферацию, но и апоптоз клеток. Нами было проведено иммуногистохимическое изучение роли

IGF и IGFBP-1—6 в прогрессии различных типов рака легкого. Обнаружено, что разные гистогенетические группы, а также опухоли разной степени дифференцировки внутри каждой группы отличались активностью компонентов IGF-системы. Для бронхиолоальвеолярного рака, в отличие от других типов, характерно высокое содержание IGFBP-3 в ядрах опухолевых клеток.

Ядерные отложения нередко создавали феномен внутриядерных включений по типу "совиного глаза". Показано также, что ядерная локализация IGFBP-3 коррелирует с более запущенной стадией заболевания и высокой злокачественностью опухоли.

Морфологическая злокачественность различных типов бронхиолоальвеолярного рака коррелирует и с высокими показателями среднего содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток, поли-, анеу- и гетероплоидией [31]. Все варианты бронхиолоальвеолярного рака имеют более высокое содержание ядерной ДНК по сравнению с нормальным эпителием и очагами гиперплазии, как без атипии, так и с наличием последней. Наименьшим содержанием ДНК в этой группе обладает бронхиолоальвеолярный рак из слизистых клеток. Бронхиолоальвеолярный рак из кубических и цилиндрических клеток с признаками дифференцировки пневмоцитов II типа и клеток Клара имеет тетраплоидный пик. Наиболее выражена анеу-, поли- и гетероплоидия в опухолях из цилиндрических клеток с признаками дифференцировки, клеток Клара и смешанно-клеточных опухолях.

В бронхиолоальвеолярном раке также обнаружены изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая *c-Ki-ras*, *c-myc*, *c-erb-B2*, *p53* [3, 18, 19, 21]. Различные хромосомные и генетические повреждения обнаруживаются даже в очень маленьких опухолях [24, 29]. Встречается потеря гетерозиготности генами 3p, 11p, 13q и 17p. Потеря аллельности определяется на очень ранних стадиях аденокарцином различных типов на хромосомах 2p, 3p, 9p и 17q. Однако частота потери гетерозиготности по хромосоме 17q значительно ниже при типах А и В бронхиолоальвеолярного рака, чем С [22]. Частота потери гетерозиготности по хромосоме 17q увеличивается в процессе прогрессии опухоли [31].

Точечные мутации гена *c-Ki-ras* найдены в 15—30% различных легочных аденокарцином, в том числе при бронхиолоальвеолярном раке. Ряд исследователей подтверждает, что точечные мутации *c-Ki-ras* кодона 12 наиболее часто обнаруживаются при опухолях из бокаловидных клеток и очень редко при чистом типе клеток Клара [19, 22]. Получены данные, устанавливающие, что для слизьпродуцирующего бронхиолоальвеолярного рака характерна исключительно высокая частота мутации онкогена *K-ras* и эту форму можно представить как биологическую единицу, отличную от других вариантов бронхиолоальвеолярного рака и легочных аденокарцином [19].

При клинико-патологических сопоставлениях точечные мутации *c-Ki-ras* в кодоне 12 коррелируют с показателями Т и N системы TNM и курением, но не со степенью гистологической дифференцировки опухоли [27].

Амплификация генов семейства *myc* повышает экспрессию онкобелка *c-erb-B2* относительно неизменного бронхиолоальвеолярного эпителия. Повышенная экспрессия этого онкобелка строго ассоциируется с канцерогенезом в бронхиальных эпителиальных клетках человека. Повышенная экспрессия *c-erb-B2* связана с более короткой продолжительностью жизни больных. Многовариантный статистический анализ по методу Коха подтверждает, что этот онкобелок является важным показателем выживаемости, сопоставимым со стадией опухоли [27].

Нами обнаружено наличие продуктов различных онкогенов во всех разновидностях бронхиолоальвеолярного рака: *c-fos*, *c-ras* и *c-sis* обнаружены в 100% исследованных случаев, *c-src* — в 75% и *c-myc* — в 80% случаев.

Ядерная окраска как результат ядерной аккумуляции продуктов гена *p53* свидетельствует о точечной мутации этого гена. Накопление в ядрах *p53* обнаруживается, по нашим данным, примерно в половине случаев и считается отличительным признаком бронхиолоальвеолярного рака в сравнении с другими аденокарциномами легкого. Хотя некоторые авторы [18] считают этот показатель признаком перехода в более злокачественную форму бронхиолоальвеолярного рака. В наших наблюдениях уровень экспрессии белкового продукта гена *p53* находился в среднем на уровне 22% клеток. Процент клеток опухоли с экспрессией мутантного *p53* достоверно коррелировал с показателями морфологической злокачественности опухоли. Известно, что положительная окраска на *p53* в аденокарциномах легких статистически достоверно связана с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами и со стадией болезни, причем подобная связь не обнаруживается при плоскоклеточном и мелкоклеточном раках легкого.

Важную роль во взаимодействии между новообразованием и организмом в целом, определяющем способности опухоли к прогрессированию и метастазированию, играют адгезивные межклеточные взаимодействия, осуществляющиеся с помощью молекул клеточной адгезии, обеспечивающих многообразные процессы взаимодействия между клетками организма [7]. Нарушения процессов адгезии весьма существенны при инвазии опухолевых клеток. Нами было проведено иммуногистохимическое определение интегрального мембранного гликопротеина нейтрофилов и Т-лимфоцитов CD44 в клетках рака легкого. CD44 представляет собой рецептор к гиалуронату, связывание его со специфическими протеогликанами включает в лейкоците сложные процессы, которые приводят к передвижению клетки в очаг воспаления

и способствуют контакту со специфическими молекулами межклеточной адгезии, появляющимися на активированных клетках эндотелия. Высокое содержание CD44 обнаруживается в местах инвазии раковых клеток в прилежащие нормальные ткани и стенки сосудов [30]. Нами получены результаты, свидетельствующие об экспрессии CD44 вариантов 5 и 6 в бронхиолоальвеолярном раке. Продукты реакции локализовались в цитолемме базальных частей опухолевых клеток. Экспрессия CD44 была установлена также в клетках плоскоклеточного рака легкого, но по всей поверхности клетки и не обнаружена при других легочных аденокарциномах.

Различие биологического поведения оправдывает выделение морфологических и клинических подтипов бронхиолоальвеолярного рака, отличных друг от друга и от других видов аденокарцином легких. Симптоматика и прогноз бронхиолоальвеолярного рака определяются гистологическим подтипом и распространенностью опухоли, главным образом, подобно другим гистологическим типам немелкоклеточного рака легкого [6].

По данным американских ученых, не было обнаружено статистически значимых взаимосвязей между типом опухолевых клеток и рентгенологическими проявлениями или смертностью больных [8, 23]. Повышенная смертность отмечалась среди пациентов, у которых рентгенологически были проявления сегментарного, лобарного, мультифокального или диффузного заболевания. Авторы считают, что рентгенологическая картина больше, чем тип опухолевых клеток, дает прогностическую информацию.

По данным других авторов, прогноз неблагоприятный при раках с дифференцировкой в сторону бокаловидных клеток [12]. Они отмечают, что клиническое поведение бронхиолоальвеолярного рака, по-видимому, объединяет макроскопический вид и гистологический подтип. Общая пятилетняя выживаемость составляет 19 и 14% при слизьпродуцирующей и склеротической формах и 52% при не продуцирующей слизь типе. Эти параметры могут быть относительны, так как установлено, что слизьпродуцирующий бронхиолоальвеолярный рак более часто ассоциируется с аэрогенным распространением и мультицентричностью. А мультицентрическая форма имеет худший прогноз, чем локализованная.

Заключение

По нашим данным, медленное течение и лучшие результаты хирургического лечения наблюдались у больных с периферической шаровидной опухолью, у которых при гистологическом и ультраструктурном исследовании выявлена дифференцировка в сторону пневмоцитов II. Во всех случаях муцинозной формы бронхиолоальвеолярного рака обнаружены мелкие отсева опухолевых клеток по периферии опухоли. В

части подобных наблюдений было прослежено по серии рентгенограмм прогрессирование процесса из одиночного опухолевого узла в распространенное двустороннее поражение легких. При пневмонииподобной форме заболевания обнаружено преобладание дифференцировки опухолевых клеток в сторону бокаловидных.

Бронхиолоальвеолярный рак из кубических и цилиндрических клеток с признаками дифференцировки пневмоцитов II типа и клеток Клара имеет выраженную анеуполи- и гетероплоидию. Наименьшим содержанием ДНК обладает бронхиолоальвеолярный рак из слизистых клеток.

В бронхиолоальвеолярном раке обнаружены изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая *c-Ki-ras*, *c-myc*, *c-erb-B2*, *p53*.

Для муцинозной формы бронхиолоальвеолярного рака характерна исключительно высокая частота мутации онкогена *K-ras*, и эту форму можно представить как биологическую единицу, отличную от других вариантов бронхиолоальвеолярного рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г.А., Харченко Н.В., Гуревич Л.А., Берщанская А.М. Бронхиолоальвеолярный рак легкого // Арх. пат. — 1995. — № 5. — С. 64—70.
2. Коган Е.А., Ганзен Т.Н., Серов В.В. Склероз и канцерогенез // Там же. — 1992. — № 8. — С. 5—11.
3. Коган Е.А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого // Там же. — 1997. — № 6. — С. 23—30.
4. Харченко В.П., Гуревич Л.А., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак // Вестн. рентгенол. — 1989. — № 3. — С. 5—14.
5. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Аденокарциномы // Онкоморфология легких. — М., 1994. — С. 52—62.
6. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Учет факторов прогноза // Рак легкого. — М.: Медицина, 1994. — С. 27—28.
7. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Арх. пат. — 1997. — № 6. — С. 3—9.
8. Allbertine K.H., Steiner R.M., Radack D.M. et al. Analysis of cell type and radiographic presentation as predictors of clinical course of patients with bronchioloalveolar cell carcinoma // Chest. — 1998. — Vol. 113, N4. — P.997—1006.
9. Barclay J.E., Green M.R. Bronchioloalveolar carcinoma // J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 14, N8. — P. 2377—2386.
10. Belikova T.P., Yashunskaja N.I., Kogan E.A. Computer-aided differential diagnosis of small siliary pulmonary nodes // Comput. Biomed. Res. — 1996. — Vol. 29. — P. 48—62.
11. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas // Pathol. Annu. — 1988. — Vol. 23, N2. — P. 361—394.
12. Dumont P., Gasser B., Rouge C et al. Bronchioloalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in series of 105 surgically treated patients // Chest. — 1998. — Vol. 113, N2. — P. 391—395.
13. Edgerton F., Rao U., Takita H. et al. Bronchioloalveolar carcinoma // Oncology. — 1981. — Vol. 38, N5. — P.269—273.
14. Goldstein N.S., Mani A., Chmielewski G. et al. Prognostic factors in T1 N0 M0 adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas of the lung // Am. J. Clin. Pathol. — 1999. — Vol.112. — P. 391—402.
15. Higata N., Nagao K. Bronchioloalveolar carcinoma accompanied

- by severe bronchorrhea // *Chest*. — 1996. — Vol. 110, N1. — P. 281—282.
16. *Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al.* Cytodifferentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies // *Virchows Arch*. — 1997. — Vol. 431, N6. — P. 415—424.
 17. *Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al.* Atypical adenomatous hyperplasia of the lung // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 111. — P. 610—622.
 18. *Marchetti A., Pellegrini S., Bertacca G. et al.* FHIT and p53 gene abnormalities in bronchioloalveolar carcinomas. Correlations with clinicopathological data and K—ras mutations // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 184, N3. — P. 240—246.
 19. *Marchetti A., Buttitta F., Pellegrini S. et al.* Bronchioloalveolar lung carcinomas: K—ras mutations and constant events in the mucinous subtype // *Ibid.* — 1996. — Vol. 179, N3. — P. 254—259.
 20. *Miller W.T., Husted J., Freiman D. et al.* Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis // *Am. J. Roentgenol.* — 1978. — Vol. 130. — P. 905—912.
 21. *Nemunaitis J., Klemow S., Tong A. et al.* Prognostic value of K—ras mutations, Ras oncoprotein, and c—erb B—2 oncoprotein expression in adenocarcinoma of the lung // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 21, N. 2. — P. 155—160.
 22. *Noguchi V., Morikawa A., Kawasaki M et al.* Small adenocarcinoma of the lung // *Cancer*. — 1995. — Vol. 75, N12. — P. 2844—2852.
 23. *Regnard J.F., Santelmo N., Romdhani N. et al.* Bronchioloalveolar lung carcinoma: results of surgical treatment and prognostic factors // *Chest*. — 1998. — Vol. 114, N1. — P. 45—50.
 24. *Sagawa M., Saito Y., Fujimura S., Linnoila R.I.* K—ras point mutation occurs in the early stage of carcinogenesis in lung cancer // *Br. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 77, N5. — P. 720—723.
 25. *Shimosato Y., Hashimoto T., Kodama T. et al.* Prognostic implication of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancer // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1980. — Vol. 4. — P. 365—373.
 26. *Shimosato Y., Kodama T., Kameya T.* Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung // *Morphogenesis of Lung Cancer* / Eds Y. Shimosato, M.R. Melamed, P. Nettekheim. — Boca Raton, Fl.: CRC Press, 1982. — P. 65—89.
 27. *Shimosato Y., Noguchi M., Matsuno Y.* Adenocarcinoma of the lung: its development and malignant progression // *Lung Cancer*. — 1993. — Vol. 9. — P. 99—108.
 28. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours* / Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. — 3—rd Ed. — Geneva: World Health Organization, 1999.
 29. *Westra W.H., Baas I.O., Hruban R.H. et al.* K—ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung // *Cancer Res*. — 1996. — Vol. 56. — P. 2224—2228.
 30. *Wimmel A., Shilli A., Kaiser U. et al.* Preferential histotypic expression of CD44—isoforms in human lung cancer // *Lung Cancer*. — 1997. — Vol. 16. — P. 151—172.
 31. *Yoshioka H., Takeuchi T., Matsuno Y. et al.* Analysis of loss of heterozygosity in small adenocarcinomas of the lung // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 28, N4. — P. 240—244.

Поступила 08.02.2000.

А.К. Курбанов

ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Самаркандский медицинский институт

CLINICAL AND PATHOGENIC SIGNIFICANCE OF PURINE METABOLISM IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.K. Kurbanov

Summary

The present article displays results of lung function (LF) and purine metabolism (PM) investigation in 80 non-atopic bronchial asthma (BA) patients (46 males and 34 females). Lung function parameters were studied using "Spirograph" and "Pneumoscop" devices. The calculation of LF parameters was made according to N.N.Kanayev's method. Urine acid (UA) amount in blood serum and in daily urine volume was determined by Zeifert-Muller's unified method.

Studying the LF and PM parameters and their correlation allowed to elucidate that PM disturbances correlate inversely with lung vital capacity (VC) and forced expiratory volume for one second (FEV1) and directly — with bronchial asthma course. Modified therapy, including low—purine—contained diet No. 6 and "Bronchodyl" phyto-blend, promotes faster normalization of LF and PM parameters compared with basic therapy. The expediency of using the correlation between UA blood serum content and LF parameters for appreciation of treatment efficacy was revealed.

Thus, differentiated approach to the investigation of functional tie between LF and PM parameters enables to evaluate metabolic processes in BA patients.

Резюме

В работе приводятся результаты исследования показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и пуринового обмена (ПО) у 80 (46 мужчин и 34 женщины) больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (БА). Показатели ФВД изучали на аппаратах "Спирограф", а также "Пневмоскоп". Расчет показателей ФВД проводили по методике Н.Н.Канаева. Содержание мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и суточной моче определяли унифицированным методом Зейферта—Мюллера.

Изучением показателей ФВД и ПО и их взаимосвязи установлено, что нарушение ПО имеет обратную взаимосвязь с ЖЕЛ и ОФВ₁, а также прямую — с течением БА. Модифицированная терапия, включающая гипопуриновую диету №6 и фитосмесь "Бронходил", способствует скорейшему восстановлению показателей ФВД и нормализации ПО по сравнению с базисной терапией. Выявлена целесообразность использования корреляционной зависимости между содержанием МК в крови (УЕ) и показателями ФВД для оценки эффективности лечебных мероприятий.

Таким образом, дифференцированный подход к изучению функциональной зависимости между показателями ФВД и ПО дает возможность судить о метаболических процессах, протекающих в организме больных БА.

Несмотря на современные достижения в астмологии, с каждым годом во всем мире растет число больных бронхиальной астмой (БА) [3]. Более того, отмечается усугубление её клинического течения и наблюдается увеличение числа летальных исходов [4]. Это объясняется неполным раскрытием патогенеза заболевания, а также отсутствием более информативных научно обоснованных диагностических

критериев и эффективных дифференцированных способов лечения. Существующая в настоящая время аллергическая теория объясняет механизм развития БА недостаточно, что является причиной появления гипотезы о гетерогенности БА [3, 4, 15].

Для решения вышеуказанных проблем в первую очередь требуется изучение биохимических параметров организма, характеризующих нарушения обмен-

ных процессов, в частности, пуринового обмена и его взаимосвязи с основными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) при БА.

В литературе имеются данные о значительной частоте аллергических заболеваний при подагре [11], которая в 5—6% случаев сопровождается БА. Также авторы [10], отмечая относительно высокую частоту гиперурикемии (ГУЕ) при БА, предполагают, что динамика ГУЕ определяет регресс БА.

Однако вопросы диагностики нарушения пуринового обмена и его коррекции, а также влияние этого нарушения на состояние больных БА изучены недостаточно, а данные об особенностях клинического течения БА у больных с таким нарушением полностью отсутствуют. Следовательно, вызывает определенный интерес изучение данной проблемы с целью разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики БА.

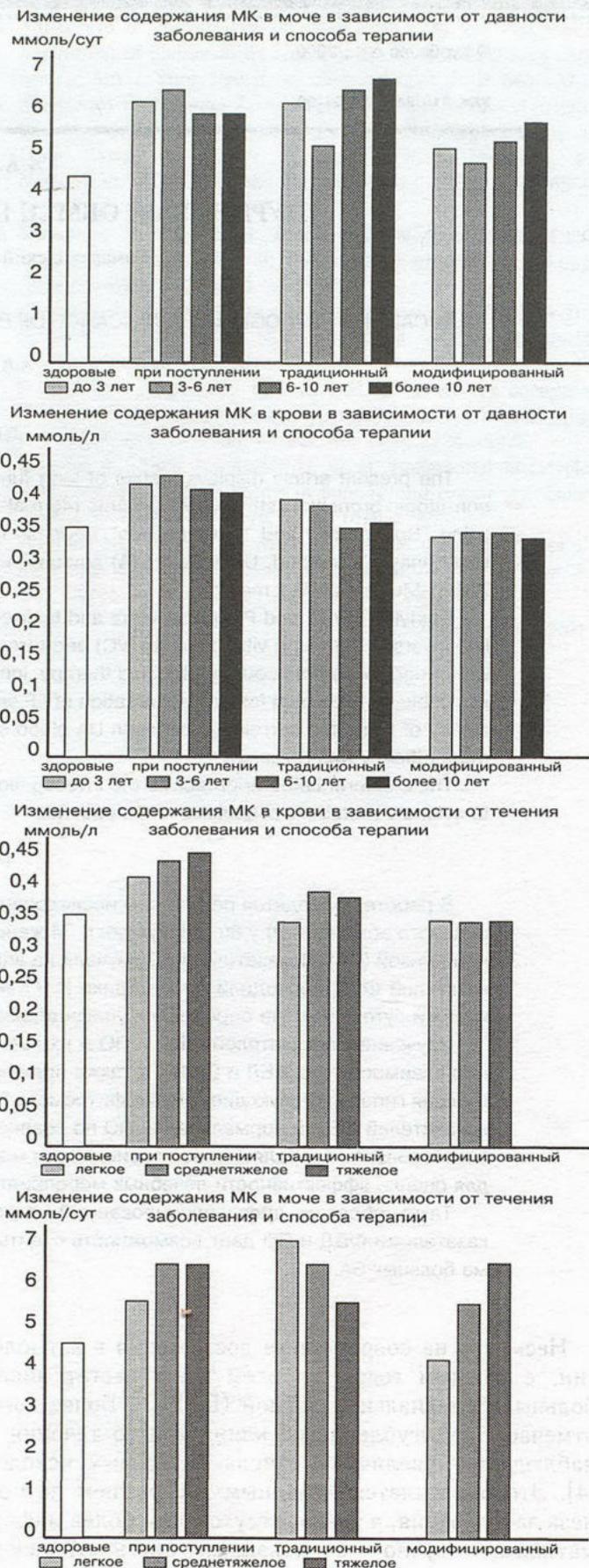
Данная работа посвящена изучению пуринового обмена и его взаимосвязи с показателями ФВД, а также возможности их использования для оценки нарушения метаболических процессов у больных БА.

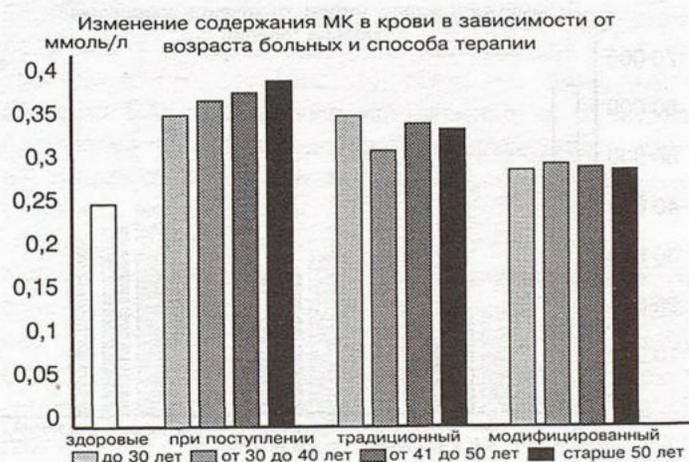
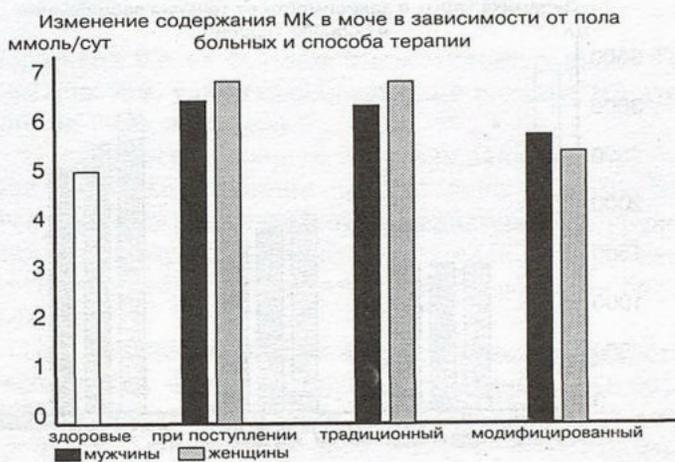
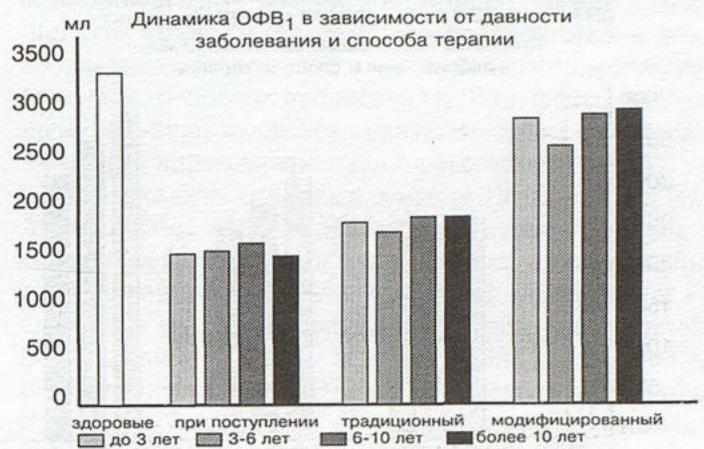
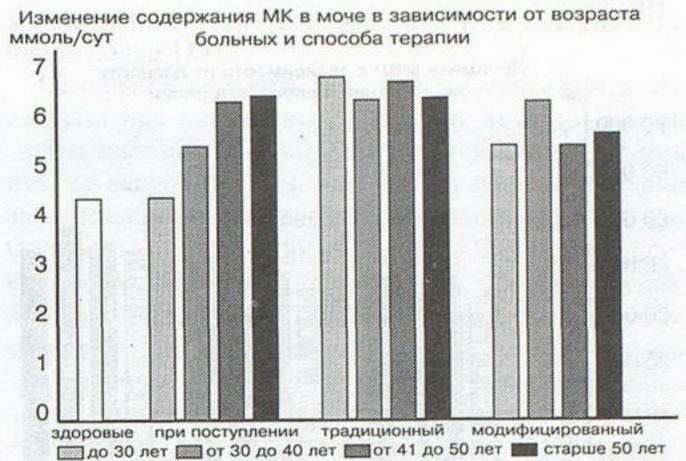
Обследовано 80 больных с инфекционно-аллергической БА (46 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 18 лет до 61 года с давностью заболевания от 1 года до 16 лет. Диагноз верифицировали на основании общепринятых клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования. Нами проведено специфическое аллергологическое обследование со стандартными неинфекционными, инфекционными и грибковыми аллергенами, а также определение содержания общего IgE в крови у больных с легким и средней тяжести течением заболевания. В работе были использованы бактериальные и грибковые аллергены, выпускаемые Казанским НИИ эпидемиологии и микробиологии, бытовые и пыльцевые аллергены, производимые Ставропольским НИИ вакцин и сывороток. Течение заболевания у 16 больных было оценено как легкое (ступень 2), у 37 — средней тяжести (ступень 3), а у 27 — тяжелая персистирующая астма (ступень 4). Все больные поступили в стационар в связи с обострением БА. Из них у 10 был астматический статус I или II степени. Контрольную группу составляли 30 практически здоровых лиц. Следует отметить, что больные и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Обследованные больные были распределены на две группы по 40 больных. 1-я группа — больные, получавшие традиционную (базисную) терапию, 2-я — получавшие дополнительно к ней гипопуриновую диету №6 и фитосмесь "Бронходил", в состав которой входят корень солодки и девясила, зверобой, анис и чернушка в соотношении 2:1:2:1:1 (модифицированная терапия), которые оказывают широкий спектр действия [5, 9, 13].

Показатели ФВД изучали на аппаратах "Спирограф" и "Пневмоскоп". Расчет показателей ФВД про-

Рис. 1.

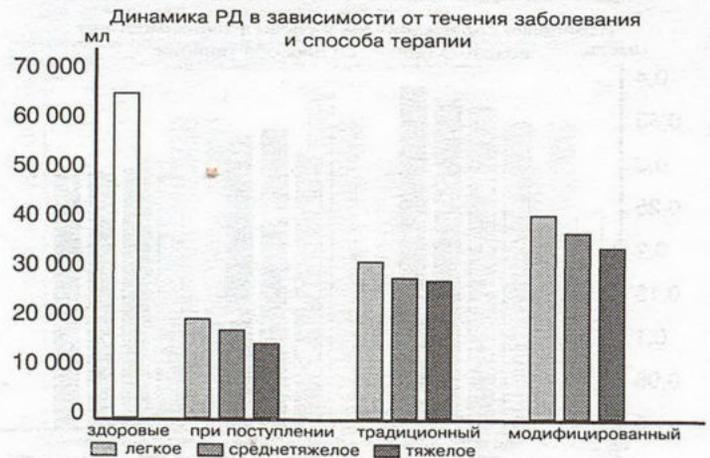
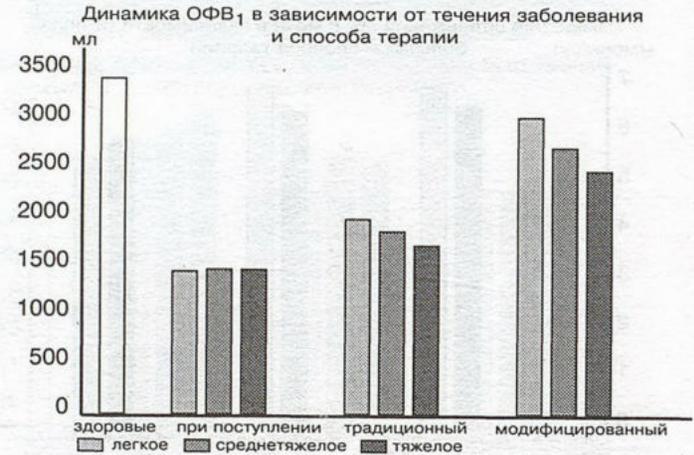
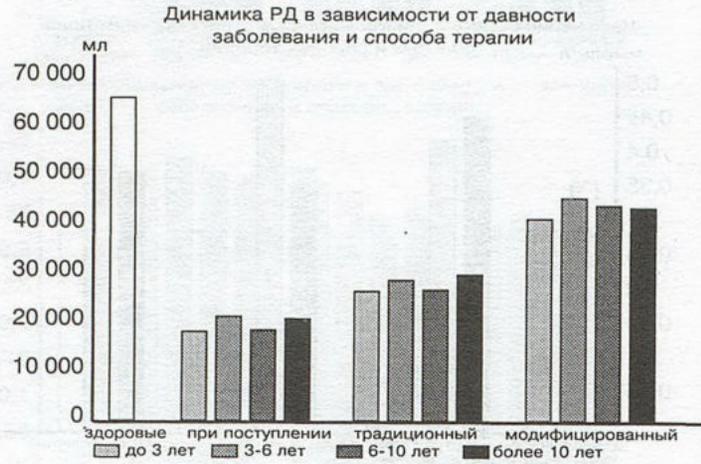
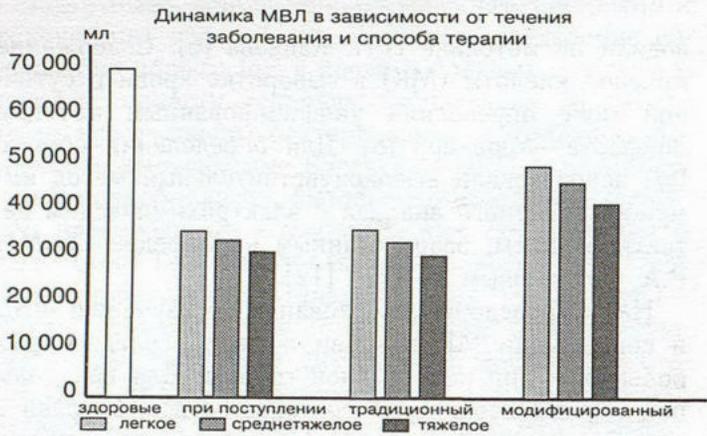
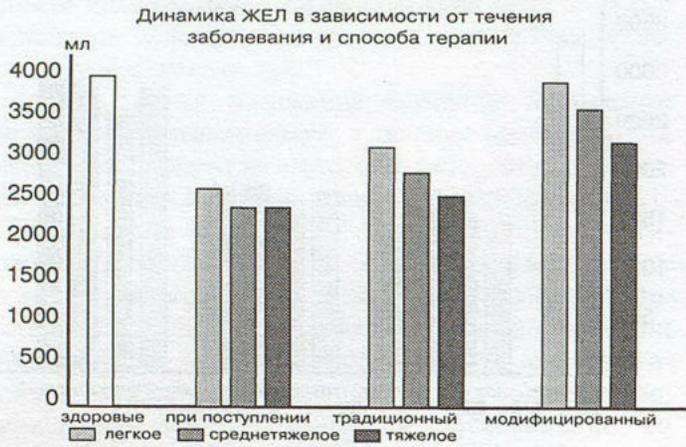
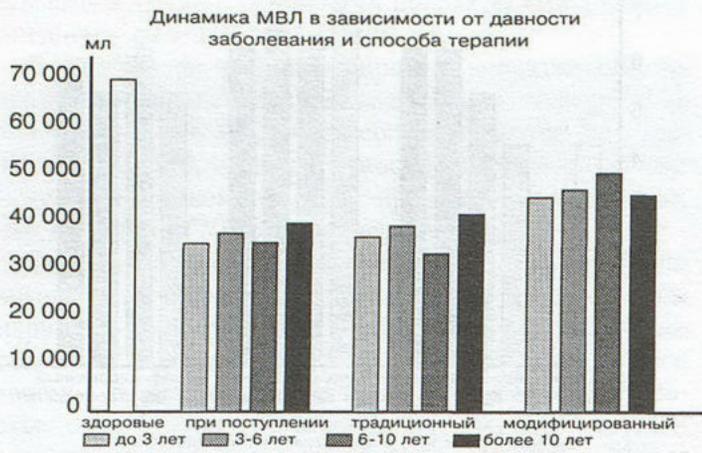


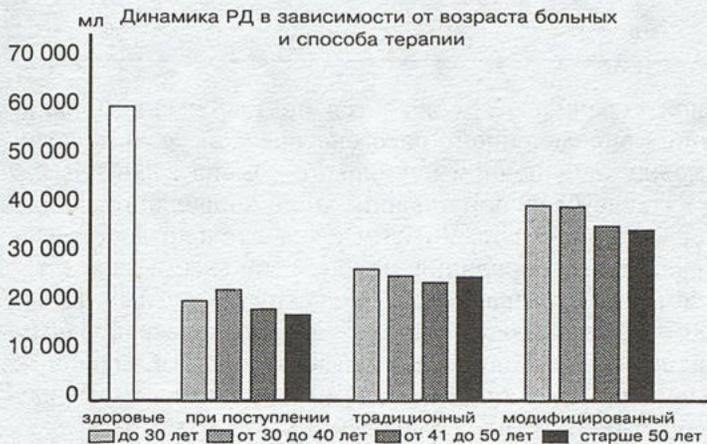
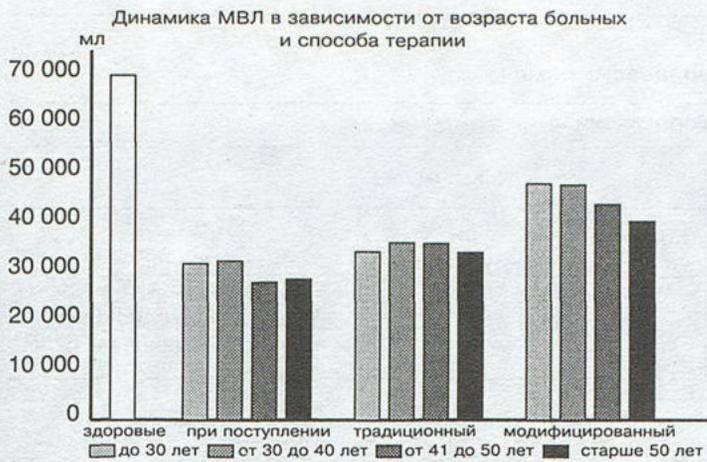


водили по методике Н.Н. Канаева [6]. Содержание мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и суточной моче определяли унифицированным методом Зейферта—Мюллера [8]. Для определения общего IgE использовали высокочувствительный метод иммуноферментного анализа с электрохимическим детектированием, разработанным на кафедре СамМИ Р.А. Ситдиковым и соавт. [12].

Нами проведены исследования по изучению ФВД и содержания МК в крови и моче обследованных больных и лиц контрольной группы. Для контрольной группы характерно содержание МК в крови в среднем $0,326 \pm 0,02$ ммоль/л, а суточная урикозурия $4,60 \pm 0,23$ ммоль/сут, что согласуется с данными литературы [1, 7, 14]. При специфическом аллергологическом обследовании повышенная сенсibilизация была выявлена к золотистому стафилококку — у 28 (52,9%) обследованных, стрептококку — у 14 (26,4%), к пневмококку — у 6 (11,3%), кишечной палочке — у 5 (9,4%). Причем у 17 (32,1%) больных БА отмечалась повышенная сенсibilизация одновременно к двум и более микробным аллергенам. Содержание общего IgE в крови больных БА в среднем составило $160,2 \pm 8,3$ кЕ/л, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от такового в контрольной группе ($84,4 \pm 6,3$ кЕ/л). Пробы с пыльцевыми ал-

Рис. 2.





лергенами у всех больных были отрицательными. Таким образом, у обследованных нами больных БА атопия не была выявлена.

С целью всестороннего изучения влияния нарушения пуринового обмена на состояние больных БА был проведен сравнительный анализ уровней урикемии и урикозурии, а также показателей ФВД по давности и течению заболевания, полу и возрасту больных.

При анализе урикемии и урикозурии по давности заболевания было выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение этих показателей по сравнению с контрольной группой, но необходимо отметить, что наибольшее повышение показателей наблюдается у тех больных, у которых давность заболевания была от трех до шести лет (рис. 1). Надо отметить, что у больных БА с давностью заболевания до 6 лет наблюдалось нарастание показателей пуринового обмена. В дальнейшем в метаболических процессах существенных изменений не наблюдалось.

У мужчин и у женщин урикемия и урикозурия оказались достоверно ($p < 0,005$) повышенными по сравнению с показателями контрольной группы (см. рис. 1). Отметим, что у мужчин наблюдается достоверно ($p < 0,01$) большее повышение урикемии, чем у женщин, а в отношении урикозурии наблюдается обратная картина. Этот факт объясняется урикозэли-

минирующим свойством женских половых гормонов через почки [11].

Интересно отметить, что уровни урикемии и урикозурии при любом, кроме легкого, течении БА оказались достоверно ($p < 0,005$) различимыми по сравнению со здоровыми (см. рис. 1). По мере усугубления заболевания увеличивается содержание МК в крови. Однако для сохранения гомеостаза организма усиливается экскреция МК через почки, т.е. наблюдается компенсаторная урикозурия, особенно у больных со средней тяжестью и тяжелым течением заболевания.

При анализе урикемии и урикозурии по возрастным группам было выявлено достоверное ($p < 0,01$) — см. рис. 1 — повышение этих показателей у больных, возраст которых составляет 40 лет и старше. Это объясняется тем, что большинство в этих возрастных группах составляли больные с наиболее тяжелым течением заболевания. Эти факты, по нашему мнению, являются доказательством взаимосвязи между нарушением пуринового обмена и БА.

При анализе основных данных ФВД, таких, как ЖЕЛ, ОФВ₁, МВЛ и РД, относительно давности и течения заболевания, а также возраста больных было выявлено достоверное ($p < 0,001$) — рис. 1, 2 — снижение их по сравнению с контрольной группой. Однако самый высокий показатель ЖЕЛ был у больных с давностью заболевания до 3 лет, а самый низкий — от 3 до 6 лет. В дальнейшем наблюдается лишь незначительный рост. Показатель ОФВ₁ высок у больных с давностью заболевания от 6 до 10 лет и низок — от 3 до 6 лет. Необходимо отметить, что показатель МВЛ высок у тех больных, длительность заболевания которых составила больше 10 лет, а низкий — до 3 лет. Показатель РД высок у больных с давностью заболевания от 3 до 6 лет, а в остальных случаях снижен. Показатель ОФВ₁ снижается с нарастанием тяжести состояния больных и самый высокий — у больных с легким течением заболевания. Показатели ЖЕЛ, МВЛ, РД были почти одинаково низкими во всех группах, кроме легкого течения заболевания (см. рис. 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с давностью заболевания от трех до шести лет с повышением уровня урикемии наблюдается снижение ЖЕЛ, а также ОФВ₁, т.е. усиливается бронхообструктивный синдром.

Показатели ФВД (ЖЕЛ, ОФВ₁, МВЛ и РД) с возрастом достоверно ($p < 0,001$) — см. рис. 1, 2 — снижались по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что показатели ФВД у больных старших возрастов были ниже, чем у молодых ($p < 0,01$) — см. рис. 2. Разумеется, у больных молодого возраста резервные возможности организма лучше сохранены, чем у больных старших возрастов.

Констатируемые факты могут служить для оценки эффективности и разработки научно обоснованных лечебных мероприятий при БА.

Коэффициенты корреляции между показателями ФВД и пуринового обмена

ФВД	Коэффициент корреляции							
	МК в крови				МК в моче			
	Контроль	При поступлении	После лечения		Контроль	При поступлении	После лечения	
традиционного			модифицированного	традиционного			модифицированного	
ЖЕЛ	0,27	0,03	0,13	0,13	0,30	0,00	0,27	0,02
ОФВ ₁	0,24	0,11	0,20	0,18	0,37	-0,04	0,29	0,10
МВЛ	0,22	0,01	0,09	0,24	0,27	0,06	0,10	0,05
РД	0,24	0,05	0,02	0,23	0,28	0,20	0,09	0,08

У женщин после базисной терапии наблюдалось повышение ($p < 0,01$) и урикемии, и урикозурии по сравнению с мужчинами. После модифицированной терапии уровень урикемии одинаково снижался и у мужчин, и у женщин ($p < 0,1$) — см. рис. 1. Уровень урикемии у больных с легким течением БА после лечения в обеих группах одинаково снижался, в то время как экскреция МК еще оставалась повышенной у больных 1-й группы, тогда как у больных 2-й группы урикозурия достоверно ($p < 0,1$) приближалась к уровню здоровых. У больных с тяжелым течением БА после модифицированной терапии МК выделяется больше ($p < 0,01$), чем у больных, получавших только базисную терапию (см. рис. 1). Это связано с улучшением выделительной функции почек под действием благоприятного влияния гипопуриновой диеты и фитосмеси "Бронходил".

Сравнение урикемии, урикозурии и показателей ФВД после лечения больных показало, что во всех случаях модифицированная терапия оказалась эффективнее базисной, так как у больных наблюдается достоверное снижение этих показателей до уровня контрольных значений ($p < 0,1$). Вышеизложенное подтверждает целесообразность дополнительного включения гипопуриновой диеты и фитосмеси "Бронходил" в комплекс базисной терапии больных БА для коррекции нарушения пуринового обмена.

Нами также изучена взаимосвязь между основными параметрами ФВД и пуринового обмена с расчетом коэффициента корреляции [2]. Полученные результаты при поступлении, после традиционного и модифицированного способов лечения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у больных БА при поступлении вышеуказанная взаимосвязь значительно отклонена по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что модифицированная терапия способствовала более полному восстановлению взаимосвязи между урикемией и показателями ФВД до уровня контрольных значений по сравнению с базис-

ной терапией. Это является подтверждением наличия определенной патогенетической взаимосвязи между нарушением пуринового обмена и БА.

После базисной терапии лишь корреляция между урикозурией и ЖЕЛ, ОФВ₁ значительно восстанавливается. Корреляция между остальными показателями разнонаправлена у обеих групп больных. Исходя из вышеизложенного, считаем целесообразным использовать для оценки эффективности лечебных мероприятий корреляционную зависимость между содержанием МК в крови и показателями ФВД.

Таким образом, дифференцированный подход к изучению функциональной зависимости между показателями ФВД и пуринового обмена дает возможность судить о метаболических процессах, протекающих в организме больных БА. Значение корреляции между показателями ФВД и пуринового обмена можно использовать для проведения дифференциальной диагностики и разработки эффективных методов лечения, а также для контроля обменных процессов.

Выводы

1. Изучением показателей ФВД и пуринового обмена и их взаимосвязи установлено, что нарушение пуринового обмена имеет обратную взаимосвязь с ЖЕЛ и ОФВ₁, а также прямую — с течением БА.
2. Модифицированная терапия, включающая гипопуриновую диету №6 и фитосмесь "Бронходил", способствует скорейшему восстановлению показателей ФВД и нормализации пуринового обмена по сравнению с базисной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.Е., Борисов И.А., Насонов Е.Л., Сура В.В. Гиперурикемия, подагра и подагрическая нефропатия // Тер. арх. — 1980. — № 3. — С. 133—142.
2. Беллман Р. Математические методы в медицине. — М.: Мир, 1987.
3. Бронхиальная астма / Под. ред. Г.Б.Федосеева. — СПб, 1996. — Т.2.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный

- доклад Национального института Сердца, Легких и Крови и ВОЗ // Пульмонология. — 1996. — Прил. — С. 1—165.
5. *Волынский Б.Г., Бендер К.И., Фридман С.Л. и др.* Лекарственные растения в научной и народной медицине // — 5-е изд. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1978.
 6. *Канаев Н.И., Орлова А.Г.* Методика и диагностические возможности спирографического исследования дыхания в пульмонологической практике. — М.: Медицина, 1976. — С. 17—23.
 7. *Келбел Ф.* Метаболизм мочевой кислоты // Клин. мед. — 1965. — № 11. — С. 41—53.
 8. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976.
 9. *Машанов В.И., Покровский А.А.* Пряно-ароматические растения. — М.: В. О. Агропромиздат, 1991. — С. 253—254.
 10. *Ольшанский Г.С., Варламов Г.Н.* Урикемия при бронхиальной астме, её значение в патогенезе и течении заболевания // Тер. арх. — 1984. — № 12. — С. 75—78.
 11. *Пихлак Э.Г.* Подагра. — М.: Медицина, 1970.
 12. *Ситдыков Р.А., Ивницкий Д.М., Давидьян А.А., Валиева Р.У.* Высококочувствительный иммуноферментный анализ с электрохимическим детектированием // Лаб. дело. — 1991. — № 8. — С. 65—67.
 13. *Соколов С.Я., Замотаев И.П.* Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. — М.: Медицина, 1985.
 14. *Солиев Т.С.* Подагра в Узбекистане. — Ташкент: Ибн Сино, 1992.
 15. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С. 3—8.

Поступила 17.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-002.31-091

И.И. Данциг, И.М. Скипский, Н.Ф. Левин

СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Дорожная клиническая больница г. Санкт-Петербурга и кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии

MODERN CLINICAL-AND MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ACUTE PURULENT DESTRUCTIVE LUNG DISEASES

I.I. Dantsig, I.M. Skipsky, N.F. Lyovin

Summary

The work analyses 63 cases of acute purulent destructive lung diseases (APDLD) which had been observed in 1994-1998. It was elucidated that APDLD acquire abscess-forming pneumonia (AFP) features under conditions of modern antibiotic therapy: in contradistinction to acute lung abscess there is no stage development, destructive cavities are "dry" in 4/5 of cases, capsule (or pyogenic membrane) is not appeared by X-ray examination; recovery comes in 81.0% of cases. Males with poor social status are at a high risk for AFP development. Painful breathing, anemia of combined origin, lymphocytopenia, monocytopenia, hypoalbuminemia and hypergammaglobulinemia are also high-risk factors for AFP. Significant mononuclear infiltration is found histologically that is a sign of probable focal activation of cell-mediated immunity.

Резюме

В работе проанализированы наблюдавшиеся в 1994—1998 гг. 63 случая острых гнойно-деструктивных заболеваний легких (ОГДЗЛ). Установлено, что при современной антибактериальной терапии ОГДЗЛ приобретают характер абсцедирующей пневмонии (АП), при которой, в отличие от острого абсцесса легкого, нет стадийности заболевания, полости деструкции в 4/5 случаев "сухие", на начальных стадиях заболевания капсула (пиогенная мембрана) рентгенологически не выявляется и которая завершается выздоровлением в 81,0% случаев. Группой риска развития АП являются мужчины невысокого социального уровня. Факторами риска развития АП являются боли в грудной клетке при дыхании, анемия

смешанного генеза, лимфоцитопения, моноцитопения, гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия. Гистологически выявляется интенсивная мононуклеарная инфильтрация как признак вероятной локальной активации клеточного иммунитета.

Большое количество работ, посвященных острым гнойно-деструктивным заболеваниям легких (ОГДЗЛ), в основном — острым абсцессам легких (ОАЛ), опубликованных в 60—80-х годах [10, 14, 15], сменилось лишь единичными публикациями в 90-х годах. Причин у этого явления, по нашему мнению, две.

Во-первых, проблема ОГДЗЛ не становится менее острой при все более совершенствующейся антибиотикотерапии, которая, казалось бы, и должна снять эту остроту. Так, в России развитие ОАЛ в 1969—1970 годах отмечено у 2,4% [4], а в 90-х годах — у 5,4% пациентов, больных пневмонией [6].

Во-вторых, практически все работы по ОГДЗЛ выполнены торакальными хирургами, к которым поступают пациенты с развернутой клинической картиной заболевания. Однако "терапевтический" этап ОГДЗЛ, обозначаемый врачами термином "абсцедирующая пневмония" (АП), фактически не подвергался систематическому анализу.

Целью нашей работы является анализ "терапевтического" этапа ОГДЗЛ, особенностей их течения при современной антибиотикотерапии и правомочности термина "АП".

В течение 1994—1998 годов нами наблюдались 63 случая ОГДЗЛ, составившие 8% от 790 пациентов с пневмонией, поступивших в стационар за эти же годы.

В наблюдавшихся случаях пациенты были в возрасте от 22 до 69 лет (в среднем — $47,7 \pm 1,8$ года); преобладание среди них мужчин (59 человек) и лиц физического труда низкой квалификации (58 человек) было достоверным ($p < 0,005$). Профессиональную вредность для органов дыхания (шлифовщики, клепальщики, кузнецы и т.п.) имели 17 (27%), курили 27 (42,9%) пациентов.

Предшествовавшие хронические заболевания имелись у 37 (58,7%) пациентов; у 10 из них было два или более заболевания. Хронический бронхит был у 30 (47,6%), хронический алкоголизм — у 11

(17,5%), наркомания — у 1 (1,6%), сахарный диабет — у 1 (1,6%) больного. Прочие 26 (41,3%) пациентов до заболевания были здоровы.

Из жалоб пациентов, среди общих для пневмонии и АП (слабость, продуктивный кашель, ознобы, потливость) обращала на себя внимание боль в грудной клетке при дыхании, которая в наших наблюдениях отмечалась на стороне поражения при нижне- и среднедолевой локализации процесса в 100% (31 случай), при верхнедолевой — в 43,8% (у 14 из 32 пациентов), всего — у 45 (71,4%) из 63 пациентов.

Отделение мокроты с неприятным запахом было отмечено лишь у 6 (9,5%) пациентов. Ее количество не превышало 50 мл в сутки.

Обследование включало: анализы крови клинический (результаты сопоставлялись с показателями, определенными при обследовании 39 здоровых лиц) и биохимические, анализы мокроты, рентгенографию и томографию легких, бронхофиброскопию.

За все время лечения (включая предшествующее амбулаторное) пациенты последовательно получали от 4 до 11 наименований антибиотиков парентерально. Наиболее часто применялись пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды. Кроме того, проводились эндобронхиальные санации с введением антибиотиков или диоксида, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

Статистическая обработка цифровых показателей проводилась на персональном компьютере с использованием программы "STATGRAPHICS".

Проанализированные нами случаи ОГДЗЛ подтверждают, что, как и ранее [5, 9], группой риска их развития являются мужчины среднего возраста, занимающиеся низкоквалифицированным физическим трудом. Из хронических заболеваний, которые могли способствовать развитию ОГДЗЛ, чаще всего встречался хронический бронхит, вызванный курением и/или профессиональной вредностью.

Во всех случаях заболевание протекало по типу АП, т.е. медленно прогрессирующей деструкции легкого при пневмонии. Случаев классического стадийного течения ОАЛ и гангрены легкого не наблюдалось. Диагноз АП устанавливался поздно, в среднем на $20,2 \pm 4,3$ дня от начала заболевания.

Большая частота болевого синдрома у наблюдавшихся больных (в 71,4% случаев) позволяет отнести его к факторам риска абсцедирования при пневмонии.

Бронхофиброскопически у 30 (47,6%) пациентов определялся диффузный эндобронхит I—II степени, как проявление фонового хронического бронхита, у 23 (36,5%) — локальный односторонний катарально-гнойный эндобронхит в зоне поражения; у остальных 10 (15,9%) пациентов патологии не выявлено.

Таблица

Изменения неострофазовых показателей крови при абсцедирующей пневмонии

Показатель	Абсцедирующая пневмония (n=63)	Здоровые лица (n=39)	p
Лимфоциты, %	$27,9 \pm 1,4$	$32,2 \pm 1,0$	0,024
Моноциты, %	$5,3 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,4$	0,002
Альбумины, %	$48,5 \pm 1,3$	$57,7 \pm 0,6$	0,0000001
γ-глобулины, %	$22,7 \pm 0,9$	$17,1 \pm 0,3$	0,0000002
Гемоглобин, г/л	$119,1 \pm 2,4$	$140,9 \pm 1,8$	0,000000004

Примечания. n — число обследованных; p — достоверность различия между показателями.

В анализах крови пациентов выявлялись обычные острофазовые реакции (лейкоцитоз, сдвиг формулы крови влево, увеличение СОЭ и уровня α_2 -глобулинов), пропорциональные выраженности клинических проявлений. Кроме них выявлены существенные изменения некоторых лабораторных показателей, не относящихся к острофазовым (табл.).

Из таблицы видно, что у пациентов с АП выявлялись лимфоцитопения и моноцитопения, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия и анемия. Указанные изменения описаны при ОАЛ [7, 9, 11, 12], но их трактовка на "терапевтическом" этапе, т.е. при АП, представляется нам неоднозначной.

Во-первых, часть из них (лимфоцитопения и гипергаммаглобулинемия) совпадает с факторами риска затяжного течения пневмонии, установленными нами [3]. Это совпадение может свидетельствовать об общности некоторых механизмов патогенеза затяжной и АП.

Во-вторых, по аналогии с факторами риска затяжного течения пневмонии можно утверждать, что появление при пневмонии одного или нескольких из приведенных в таблице лабораторных симптомов следует расценивать как фактор риска абсцедирования при пневмонии.

Лимфоцитопения и моноцитопения считаются признаками депрессии клеточного иммунитета, способствующими развитию ОГДЗЛ [7, 9]. Но закономерно повышающийся при этом уровень гамма-глобулинов и циркулирующих иммунных комплексов [1, 11] может свидетельствовать об активации гуморального звена иммунной системы.

Гипоальбуминемия при ОГДЗЛ, оцениваемая обычно по процентному содержанию альбуминов в плазме крови, может быть не абсолютной, но лишь относительной, обусловленной повышением процентного содержания в крови α_2 - и γ -глобулинов.

Анемия при ОГДЗЛ, в частности при ОАЛ, встречается почти у половины пациентов. Ее обычно объясняют токсическим поражением костного мозга [2, 12] или, при гипохромном ее характере, дефицитом железа [9, 10].

Так как диагноз АП в наших наблюдениях был поставлен в среднем на третьей неделе от начала заболевания пневмонией, трудно предположить столь быстрое токсическое подавление эритропоэза.

Наряду с этим, у наблюдавшихся нами пациентов не было клинических признаков сидеропенического синдрома, обязательного для железодефицитной анемии.

Так как оба предлагаемых объяснения развития анемии при ОАЛ представляются сомнительными при АП, можно высказать предположение, что при ней возможен еще один механизм анемизации, а именно — иммунный [8] и/или лекарственный, вызванный антибиотиками [13], гемолиз.

Патогенная флора, способная вызвать ОГДЗЛ (стафилококки, энтерококки, псевдомонады и др.) была высеяна из мокроты лишь у 17 (27%) пациентов.

Рентгенологически деструкция начиналась с появления одной (27 случаев, 42,8%) или нескольких (36 случаев, 57,1%) мелких полостей на фоне пневмонического инфильтрата. Рентгенологических признаков формирования характерной капсулы ОАЛ (пиогенной мембраны) на этой стадии заболевания не было.

В последующем эти полости постепенно увеличивались или сливались между собой. У 56 (88,9%) пациентов сформировались небольшие, до 3 см по наибольшему размеру, у 7 (11,1%) — более крупные, до 6—8 см, неправильной формы полости. Уровни жидкости в них определялись лишь в 13 (20,6%) случаях.

У 27 (42,9%) пациентов в динамике отмечалось параллельно идущее спадение полости деструкции и рассасывание инфильтрата. В 24 (38,1%) случаях в динамике заболевания отмечено появление рентгенологической картины ОАЛ с характерной капсулой, сохранявшейся в течение 1—2 недель и исчезнувшей в процессе лечения. У прочих 12 (19%) больных сформировалась стойкая картина ОАЛ с тенденцией к хронизации процесса.

В результате лечения выздоровление наступило у 51 (81%) пациента, в том числе полное выздоровление с формированием локального петлистого фиброза — в 27 (42,9%), выздоровление "с дефектом", т.е. с исчезновением инфильтрации, но с сохранением остаточной сухой полости — в 24 (38,1%) случаях. Операция лобэктомии была произведена 12 (19%) пациентам, у которых длительная, более 4 недель, консервативная терапия оказалась неэффективной.



Рис. Интенсивная мононуклеарная инфильтрация с грануляционной тканью в периферических отделах абсцесса легкого, сформировавшегося из абсцедирующей пневмонии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 160.

Высокая частота практически полного выздоровления пациентов при АП подтверждает правомочность этого термина, обозначающего состояние, при котором своевременная и адекватная терапия способна оборвать формирование ОАЛ, требующего, как правило, применения хирургических методов лечения.

При исследовании гистологических препаратов удаленных долей легких выявлено, что непосредственно за внутренней поверхностью капсулы абсцесса имеется слой усиленной клеточной инфильтрации мононуклеарами: макрофагами, лимфоцитами и плазмочитами (рисунок). К периферии от них выявляются очаги пневмосклероза и участки карнификации.

Если инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами у внутреннего слоя капсулы абсцесса общеизвестна, то о преимущественно мононуклеарном характере перифокальной инфильтрации при абсцессах легкого упоминаний в доступной нам литературе мы не нашли. Эта инфильтрация может свидетельствовать о локальной активации клеточного иммунитета, не противоречащей определяемым при исследовании периферической крови признакам клеточного иммунодефицита [7].

Таким образом, сегодня клиническая картина ОГДЗЛ имеет как ранее описанные особенности заболевания, так и некоторые новые черты.

С одной стороны, ОГДЗЛ, как и прежде, чаще поражают мужчин среднего возраста, занимающихся низкоквалифицированным трудом и страдающих хроническим бронхитом вследствие курения табака и воздействия профессиональных вредностей. При них по-прежнему характерно развитие анемии, лимфоцитоза и моноцитопении, гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии.

С другой стороны, при современной антибиотикотерапии ОГДЗЛ приобретают характер АП, при которой, в отличие от ОАЛ, нет стадийности заболевания, в 4/5 случаев формируются "сухие" полости деструкции, выздоровление наступает также у 4/5 заболевших, а применение хирургических методов лечения требуется лишь у 1/5 пациентов.

Выводы

1. При современной антибактериальной терапии ОГДЗЛ приобретают характер АП, при которой, в отличие от ОАЛ, нет стадийности заболевания, полости деструкции в 4/5 случаев "сухие", на начальных стадиях заболевания капсула (пиогенная мембрана) рентгенологически не выявляется, и которая завершается выздоровлением в 81% случаев.

2. Группой риска развития АП являются мужчины среднего возраста, занимающиеся низкоквалифицированным физическим трудом и страдающие хроническим бронхитом.

3. Факторами риска развития АП являются появление при пневмонии у пациентов из группы риска выраженных болей в грудной клетке при дыхании, анемии смешанного генеза, лимфоцитопении, моноцитопении, гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии.

4. Важным компонентом гистологической картины ОАЛ, сформировавшегося из АП, является перифокальная мононуклеарная инфильтрация, которая может свидетельствовать о локальной активации клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абишева А.В., Козаченко Н.В.* Иммунологические нарушения в патогенезе острых абсцессов легких // *Клин. Мед.* — 1991. — Т. 69, № 5. — С. 58—60.
2. *Вишневский А.А., Колкер Н.Н., Эфендиев И.Х.* Некоторые вопросы этиологии и патогенеза абсцессов легких (обзор литературы) // *Хирургия.* — 1986. — № 5. — С. 141—148.
3. *Данциг И.И., Скипский И.М., Смольская Г.П.* Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика // *Тер. арх.* — 1999. — Т. 71, № 3. — С. 32—35.
4. *Эльдников Д.И., Беляева Н.М., Евдокимов Н.М.* Этиологическая роль респираторных вирусов у больных абсцедирующей пневмонией // *Вопросы клиницистики и лечения нагноительных заболеваний легких* — Л.: Медицина, 1972. — С. 6.
5. *Иоффе Л.Ц., Колос А.И., Атыгаева Ж.О.* Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с абсцессом легкого // *Пробл. туб.* — 1989. — № 10. — С. 29—33.
6. *Красовский И.И., Назарова Р.Г., Шорохова А.С. и др.* Некоторые вопросы проблемы пневмоний // *Сборник науч. трудов Ленингр. обл. клинической больницы.* — СПб., 1998. — С. 131—140.
7. *Островский В.К.* Оценка процесса деструкции и регенерации при острых гнойных заболеваниях легких // *Вестн. хир.* — 1990. — Т. 144, № 2. — С. 15—17.
8. *Петров Р.В.* Иммунология — М.: Медицина, 1987. — С. 335—337.
9. *Путов Н.В., Левашов Ю.Н.* Абсцесс и гангрена легкого // *Болезни органов дыхания: Руководство для врачей.* — М.: Медицина, 1989. — Т. 2. — С. 102—181.
10. *Толузаков В.Л., Егиазарян В.Т.* Консервативное лечение острых нагноений легкого. — Л.: Медицина, 1985.
11. *Филев Л.В., Тулупов А.Н., Жибурт Е.Б. и др.* Особенности функциональной активности моноцитов при острых гнойно-деструктивных заболеваниях легких // *Сов. мед.* — 1988. — № 10. — С. 15—17.
12. *Филев Л.В., Тулупов А.Н., Бершин А.В. и др.* Функциональная активность клеток-предшественников грануломоноцитопоза и стромальных клеток-предшественников при острых гнойно-деструктивных заболеваниях легких // *Вестн. хир.* — 1990. — Т. 144, № 2. — С. 12—15.
13. *Хоигни Р., Хопф Б., Зоннтаг Р.* Пенициллины, цефалоспорины и тетрациклины // *Побочные действия лекарственных средств* / Под ред. М.Н.Г. Дюкс; пер. с англ. под ред. Э.А.Бабаяна. — М.: Медицина, 1983. — С. 274—303.
14. *Nelson S.T., Laughon B.E., Summer W.R. et al.* Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1986. — Vol. 144, N. 2. — 212—217.
15. *Schweppe H.I., Knowles J.H., Kane L.* Lung abscess // *N. Engl. J. Med.* — 1961. — Vol. 265, N. 21. — P. 1039—1041.

Поступила 27.12.99

Э.Е. Назаретян, М.З. Нариманян, Т.В. Мартиросян, А.Ю. Гаспарян

СОДЕРЖАНИЕ ОКИСИ АЗОТА В СЛЮНЕ И ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней Ереванского государственного медицинского университета

SHIFTS IN THE CONTENTS OF NITRIC OXIDE IN SALIVA OF BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS UNDER CONDITIONS OF PULMONARY HYPERTENSION FORMATION

E.Ye. Nazaretyan, M.Z. Narimanyan, T.V. Martirossyan, A.Yu. Gasparyan

Summary

The involvement of nitric oxide in the formation of bronchial hyperresponsiveness and pulmonary hypertension in bronchial asthma was studied. Shifts of nitric oxide were assessed by measuring nitric anion content in saliva using Griess reaction in 67 patients with non-atopic bronchial asthma. We assessed a pulmonary hypertension level and a condition of left and right ventricles by echocardiography.

It was shown that nitrite level in saliva depends on severity of airway limitation. Significant increase in nitrite content was revealed in mild bronchial asthma patients, especially during exacerbation. However, nitrite level in patients with status asthmaticus was significantly decreased. Based on data obtained we have suggested that changes in saliva nitric oxide reflect adaptive capacities of upper and lower airways and cardiovascular system in asthmatic patients with pulmonary hypertension. Nitric oxide produced in upper respiratory tract and oral cavity and self-inhaled thought to provide remarkable improvement in asthma and pulmonary hypertension course.

The investigation findings allow us to conclude that measurement of nitrite saliva level in bronchial asthma patients could be used for diagnostic purpose and its results could constitute an alternative approach to anti-asthmatic and hypotensive treatment.

Резюме

Показано, что сдвиги в содержании нитрита в слюне больных бронхиальной астмой связаны с выраженностью бронхообструкции и изменениями в сердечно-сосудистой системе в условиях гипоксического стресса и формирования легочной гипертензии. Рекомендовано определение уровня нитрита в слюне для оценки выраженности бронхообструкции и корректирования схем противовоспалительной и противоастматической терапии при бронхиальной астме.

Легочная артериальная гипертензия часто осложняет течение хронических обструктивных заболеваний легких, в том числе и бронхиальной астмы (БА), приводя к развитию хронического легочного сердца, легочно-сердечной недостаточности и стойкой инвалидизации больных [21]. Поэтому изучение многогранного патогенеза данного синдрома и разработка методов комплексного лечения, направленных на снижение повышенного давления в малом круге кровообращения, по сей день представляют одну из наиболее актуальных проблем пульмонологии [2, 8, 10].

Как показали исследования последних лет, в патогенезе легочной гипертензии, развивающейся в условиях выраженных в той или иной степени бронхообструкции, гипоксемии и дисфункции правого и левого желудочков, существенное значение имеет нару-

шение функций сосудистого эндотелия легких, выражающееся в снижении продукции мощной вазодилаторной субстанции — эндотелиального расслабляющего фактора, одним из основных производных которого является окись азота (NO) [4, 7]. Показано также, что в поддержании нормального уровня воздухопроводимости нижних дыхательных путей важную роль играют образование в полости носа и рта NO и его аутоингалирование, которые значительно страдают у больных с дыхательной недостаточностью [7]. Вместе с тем результаты исследований ряда авторов свидетельствуют, что ингаляции NO в смеси с кислородом у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких способствуют понижению давления в легочной артерии и улучшению показателей насыщения крови кислородом [12, 16, 22].

К настоящему времени остаются неизученными многие вопросы, связанные с влиянием NO на ремоделирование легочных сосудов и функции правого и левого желудочков у больных неспецифическими заболеваниями легких, в том числе и БА, в условиях формирования легочной гипертензии.

Целью настоящего исследования явилось изучение сдвигов в содержании NO в слюне больных БА с различной тяжестью течения и выраженностью легочной гипертензии.

Обследовано в фазе обострения 67 больных инфекционно-зависимой формой БА в возрасте 28—47 лет (40 мужчин, 27 женщин) с давностью заболевания от 4 до 7 лет и 17 практически здоровых лиц. Двенадцать больных поступили и стационар в астматическом статусе I стадии. У 11 больных было легкое течение болезни, у 46 — среднетяжелое, у 10 — тяжелое.

Состояние сердечно-сосудистой системы больных во внеприступном периоде оценивали с помощью ультразвукового исследования на аппарате "Ultramark 5" фирмы ATL (США) с датчиком с частотой 2, 5 МГц из верхушечного, парастернального и субкостального доступов. При этом вычисляли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка, конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) левого желудочка, относительное изменение малой оси левого желудочка в период систолы (S), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), среднюю скорость кругового укорочения волокон миокарда (V_{cf}), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка. Методом доплерэхокардиографии регистрировали трансстрикуспидальный кровоток и определяли максимальную скорость раннего наполнения правого желудочка (V_e), максимальную скорость предсердного наполнения правого желудочка (V_a), а также их соотношение (V_e/V_a).

Впервые в слюне больных БА определяли содержание конечного стабильного продукта окисления окиси азота (NO), нитрит-аниона (NO_2^-), образующегося в результате взаимодействия NO с водой. При этом следует отметить, что сравнительно недавно впервые было проведено исследование уровня NO в слюне человека [11]. Для обнаружения NO_2^- использовали реактив Griess, содержащий равные объемы 0,1% N-(1-нафтил)-этилендиамин гидрохлорида, 1% сульфаниламида и 5% фосфорной кислоты, которые способствуют превращению NO_2^- в сиреневое азосоединение, имеющее максимум оптического поглощения при 545 нм [13]. Для исследования слюну собирали в специальные силиконизированные пробирки натошак после предварительного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Исследование проводили через 3—5 минут. Предварительное центрифугирование не проводили, а для очистки от инородных частиц (остатки пищи, губной помады и др.) слюну отфильтровывали через ватный тампон. Образцы очищенной смешанной слюны объемами 50 микролитров инкубировали в микрокувете с равными объемами реагента Griess в течение 10 минут при 22°C, а затем определяли концентрацию NO_2^- , выраженную в микромолях (мкМ) с помощью спектрофотометрического ридера (Microplate reader MRX). При этом использовали калибровочную кривую стандартных растворов нитрита натрия в диапазоне концентраций от 10 до 1000 мкМ. Пациенты с выраженной кариозной и некариозной патологией зубов, с воспалительно-деструктивными изменениями в пародонте, а также курильщики в число обследуемых не включались.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием t-теста Стьюдента, U-теста Манна—Уитни и методом ранговой корреляции Спермана.

Таблица 1

Эхо- и доплерэхокардиографические показатели у больных БА

Показатель	Группа обследованных			
	Контроль (n=17)	1-я (n=11)	2-я (n=46)	3-я (n=10)
СДЛА, мм рт. ст.	22,4±0,8	24,3±1,1	31,5±1,5	49,2±2,3*
V_e , см/с	60,2±1,3	57,3±1,6	56,6±1,4*	42,3±1,8*
V_a , см/с	44,1±2,3	48,2±3,1	56,6±1,3*	58,3±2,4*
V_e/V_a	1,36±0,08	1,2±0,09	1,0±0,05*	0,72±0,06*
КДР правого желудочка, мм	15,8±1,4	15,5±1,2	19,7±1,5	29,4±1,3*
Толщина МЖП, мм	8,6±0,3	9,5±0,2	9,7±0,5	12,9±0,3*
КДР левого желудочка, мм	44,3±0,8	43,1±0,7	46,5±1,1	58,3±1,8*
КСР левого желудочка, мм	29, 4±1,0	28,3±1,3	29,6±1,0	44,7±2,0*
S	33,6±2,4	34,3±3,1	36,4±2,0	23,3±2,9*
V_{ef} , с ⁻¹	0,91±0,02	0,94±0,03	0,98±0,01	0,8±0,04*
ФВ, %	63±3	61,5±4,6	60,6±6	51,3±5,0*

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: 1-я группа — больные БА легкой степени тяжести, 2-я группа — средней тяжести, 3-я группа — тяжелой БА. * — достоверность различий показателей групп больных и здоровых (контроль) — $p < 0,05$.

Проведенные эхокардиографические исследования показали, что параллельно утяжелению течения БА нарастала выраженность легочной гипертензии и дисфункции правого и левого желудочков, достигая максимума у больных с тяжелой БА (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у обследованных больных 1-й и 2-й групп отмечалась тенденция к повышению СДЛА (соответственно $24,3 \pm 1,1$ и $31,5 \pm 1,5$ мм рт.ст.), однако достоверное по сравнению с контролем повышение СДЛА имело место лишь у больных 3-й группы ($49,2 \pm 2,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$). Результаты доплеровского исследования транстрикуспидального кровотока свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции правого желудочка, выражающейся в постепенном снижении величины соотношения V_e/V_a (до $0,72 \pm 0,06$ в 3-й группе, $p < 0,05$) вследствие нарушения релаксации стенок правого желудочка и перераспределения наполнения желудочка в пользу предсердного компонента. Диастолическая дисфункция сопровождалась нарастанием дилатации правого желудочка и утолщением межжелудочковой перегородки. Относительные показатели систолической функции левого желудочка (S, V_{cf} , ФВ) достоверно ($p < 0,05$) понижались у больных БА 3-й группы.

Изучение сдвигов в содержании нитрита в слюне обследованных показало, что в межприступном периоде у больных 1—3-й групп имело место повышение нитрита по сравнению с контролем, наиболее выраженное у больных БА среднетяжелого течения ($348,3 \pm 30,4$ мкМ; $p < 0,05$). В период астматических приступов в условиях резкого нарастания бронхиальной обструкции и гипоксемии у больных 1-й группы уровень нитрита достоверно ($p < 0,05$) повышался на 119% по сравнению с межприступным периодом, у больных 2-й группы — на 28%, а у больных 3-й группы, наоборот, понижался на 38,6%. Примечательно, что у больных БА в астматическом статусе также понижалось содержание нитрита в слюне, достигая критически низкой отметки ($30,4 \pm 9,2$ мкМ) — табл. 2.

Проведенное изучение корреляционной взаимосвязи между содержанием нитрита в слюне больных БА 1—3-й групп в межприступном периоде и эхокардиографическими показателями свидетельствует о том, что нарастание уровня легочной гипертензии находится в тесной связи с уровнем NO в слюне у больных тяжелой БА ($r = -0,88$, $p < 0,05$) — табл. 3.

Как видно из табл. 3, у больных 2-й и 3-й групп тесная достоверная связь отмечалась между уровнем нитрита и одним из наиболее информативных показателей диастолической функции правого желудочка — соотношением V_e/V_a (соответственно $r = 0,7$ и $0,82$). Следует также отметить наличие у больных тяжелой астмой связи между содержанием нитрита в слюне, с одной стороны, и КДР правого и левого желудочков ($r = -0,75$ и $-0,73$ соответственно; $p < 0,05$), с другой, указывающей на роль NO в поддержании определенного уровня сократительной функции обоих отделов сердца в условиях выраженной легочной гипертензии и дилатации полостей сердца.

Представленные данные о сдвигах нитрита в слюне больных БА, осложненной легочной гипертензией, на наш взгляд, следует рассматривать с позиций концепции общего адаптационного синдрома, в развитии и течении которого ключевую роль играет состояние баланса между стрессреализующими и лимитирующими системами. В этой связи отмеченное нами повышение синтеза NO в организме больных БА легкой и средней тяжести, выраженное в период приступов, можно объяснить потребностью организма, находящегося в условиях гипоксического стресса, в активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, на которую NO оказывает прямое индуцирующее влияние [19]. Наряду с этим, защитное действие оптимально повышенного уровня NO заключается в расслабляющем действии NO на спазмированную гладкую мускулатуру бронхов и сосудов малого круга кровообращения [17], что в свою очередь отражается на систолической и диастолической функциях правого и левого желудочков сердца, являющегося одним из реализующих звеньев стресс-реакции.

Таблица 2

Содержание нитрита в слюне больных БА

Группа обследованных	Число обследованных	Нитрит, мкМ	Различие между показателями межприступного и приступного периодов, %
1-я группа			
в межприступном периоде	11	$130,1 \pm 20,5$	
в период приступа	11	$284,8 \pm 25,4^*$	+119
2-я группа			
в межприступном периоде	40	$348,3 \pm 30,4^*$	
в период приступа	37	$446,0 \pm 38,5^*$	+28
3-я группа			
в межприступном периоде	10	$208,5 \pm 26,7^*$	
в период приступа	10	$128,0 \pm 35,5$	-38,6
Больные в астматическом состоянии I стадии	12	$30,4 \pm 9,2$	
Контроль	17	$93,4 \pm 8,3$	

Таблица 3
Коэффициент корреляции (r) между эхокардиографическими показателями и содержанием нитрита в слюне у больных БА

Показатель	Группа обследованных		
	1-я (n=11)	2-я (n=40)	3-я (n=10)
СДЛА	0,24	-0,5	-0,88*
V _e	0,27	0,73*	0,82*
V _a	0,35	-0,43	-0,77*
V _e /V _a	0,15	0,7*	0,82*
КДР правого желудочка	0,23	0,53	-0,75*
Толщина МЖП	-0,05	-0,3	-0,6
КДР левого желудочка	-0,05	-0,48	-0,73*
КСР левого желудочка	-0,15	-0,23	-0,51
S	0,05	0,33	0,77*
V _{сг}	0,15	0,25	0,7
ФВ	0,23	0,48	0,66

Известно, что синтез NO является защитной реакцией, которая может охватить весь организм, о чем свидетельствует обнаружение индуцибельной изоформы синтазы NO практически во всех органах и клетках [3]. Установлено участие NO в различных стресс-реакциях, процессах воспаления и иммунного ответа, развитии бронхиальной гиперреактивности, а также взаимосвязь функционирования NO и эйкозаноидов, интерлейкина-1, других цитокинов и супероксидного анион-радикала [5, 14, 15, 20]. При этом активация синтазы NO, в частности ее индуцибельной изоформы, может происходить под влиянием липополисахаридов микробов, фактора некроза опухоли, гамма-интерферона, провоспалительных интерлейкинов и, что очень важно, активных форм кислорода [6, 9]. Последние, как известно, усиливают перекисное окисление липидов мембран, необходимое для активации клеточного метаболизма в острой фазе адаптации организма к стрессовым факторам, в том числе и гипоксии [1]. У обследованных нами больных тяжелой БА и в астматическом статусе имело место понижение уровня NO в слюне, что, по-видимому, связано с гипервентиляцией, приводящей к удалению из верхних дыхательных путей и полости рта NO, а также истощением клеток, продуцирующих данный медиатор в условиях воздействия сверхсильного стрессового фактора. Следует особо отметить, что в этих условиях утяжеления бронхообструкции и значительного повышения давления в легочной артерии наиболее выражена потребность организма в NO, являющегося одним из основных модуляторов функций сердечно-сосудистой системы [18], дефицит которого возможно пополнить введением его извне с помощью ингаляций.

Таким образом, отмеченные сдвиги уровня нитрита в слюне больных БА, связанные в первую очередь с изменениями продукции NO в верхних дыхательных путях и полости рта, можно рассматривать как отражение гипоксического стресса, развивающегося

вследствие хронического воспаления дыхательных путей, синдрома бронхиальной обструкции, осложняющейся легочной гипертензией и ведущей к значительному понижению аутоингаляции NO. Исходя из результатов проведенных нами исследований, можно рекомендовать определение уровня нитрита в слюне для оценки выраженности бронхообструктивного синдрома и на основании отмеченных сдвигов скорректировать схемы комплексной противовоспалительной и противоастматической терапии при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амануни В.Г., Нариманов М.З., Погосян Е.Ш. и др. Взаимосвязь иммунологических сдвигов и перекисного окисления липидов при кратковременной адаптации человека к высокогорью (3250 м) // Журн. exper. и клин. мед. — 1989. — Т. 29, № 2. — С. 111—117.
2. Бримкулов Н.Н. Острые гемодинамические эффекты финоптина у больных бронхиальной астмой, осложненной легочной гипертензией // Тер. арх. — 1987. — № 3. — С. 47—50.
3. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 6—11.
4. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертонии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии // Пульмонология. — 1996. — № 1. — С. 62—67.
5. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Предупреждение острой гипотензии и гиперактивации эндотелия при тепловом шоке с помощью адаптации к стрессорным воздействиям // Бюл. exper. биол. — 1997. — Т. 124, № 10. — С. 380—383.
6. Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Манухина Е.Б. и др. Различия в стимуляции синтеза NO при тепловом шоке у крыс генетически различных популяций // Там же — 1996. — Т. 121, № 6. — С. 634—637.
7. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // Тер. арх. — 1997. — № 3. — С. 68—73.
8. Сабиров Дж. М., Насыров Ш.Н. Фармакодинамические эффекты каптоприла у больных с легочной гипертензией // 1-й конгресс пульмонологов и аллергологов Центральной Азии. — Ташкент, 1994. — № 143.
9. Тарасова Н.И., Микоян В.Д., Ванин А.Ф. СС1₄ как индуктор L-аргинин-зависимого синтеза NO // Бюл. exper. биол. — 1996. — Т. 121, № 4. — С. 414—416.
10. Файнберг И.Ф. Опыт применения каптоприла в лечении застойной сердечной недостаточности у больных с хроническим легочным сердцем // 1-й конгресс пульмонологов и аллергологов Центральной Азии. — Ташкент, 1994. — № 160.
11. Bodis S., Haregewoin A. Evidence for the release and possible neural regulation of nitric oxide in human saliva // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 194. — P. 347—350.
12. Conti C.R. Nitric oxide as a therapeutic agent [editorial] // Clin. Cardiol. — 1994. — Vol. 17, N. 5. — P. 227—228.
13. Ding A.H., Nathan C.F., Stuehr D.J. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages: comparison of activation cytokines and evidence for independent production // J. Immunol. — 1988. — Vol. 141. — P. 2407—2412.
14. Flak T.A., Goldman W.E. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease // Am. J. Respir. Crit. care Med. — 1996. — Vol. 154. — P. S202—S206.
15. Janabi N., Chabrier S., Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F₂ alpha in human microglial cells but

not in astrocytes: a study of interactions between eicosanoids, nitric oxide, and superoxide anion (O₂⁻) regulatory pathways // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157, N. 5. — P. 2129—2135.

16. *Katayama Y., Higenbottam T.W., Diaz-de-Atauri M.J. et al.* Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension // *Thorax* / — 1997 / — Vol. 52, N. 2. — P. 120—124.

17. *Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. et al.* Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 133—135.

18. *Masini E., Gambassi F., Di-Bello M.G. et al.* Nitric oxide modulated cardiac and mast cell anaphylaxis // *Agents and Actions.* — 1994. — Vol. 41, Spec. No. — P. C89—C90.

19. *Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109—142.

20. *Nijkamp F.P., Folkerts G.* Nitric oxide and bronchial reactivity // *Clin. Exp. Allergy.* — 1994. — Vol. 24, N. 10. — P. 905—914.

21. *Posival V.* The role of pulmonary hypertension in the pathogenesis of bronchial asthma // *Med. Hypothes.* — 1990. — Vol. 33, N. 1. — P. 7—9.

22. *Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C. et al.* Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155, N. 2. — P. 526—529.

Поступила 02.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-091

А.Э. Али-Риза, А.Л. Черняев*, М.В. Самсонова*, Г.Я. Мельников**, В.А. Ковригин**, Е.В. Жога***

АНАЛИЗ ВРАЧЕБНЫХ ОШИБОК В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ В Г. ЖЕЛЕЗНОГОРСКЕ

*НИИ пульмонологии МЗ РФ, г. Москва, **ЦМСЧ-51, г. Железнодорожск

ANALYSIS OF DIAGNOSTIC ERRORS IN LUNG PATHOLOGY BASED ON AUTOPSY DATA IN ZHELEZNOGORSK TOWN

A.E. Ali-Riza, A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, G.Ya. Melnikov, V.A. Kovrigin, E.V. Zhoga

Summary

Scientific and practical examination of diagnostic errors and statistical analysis of autopsies in lung pathology were carried out in Zheleznogorsk town situated in the neighbourhood of mining-and-chemical plant (radioactive industry). Protocols of 1259 postmortem examinations, which had been performed in 1990-1997, were studied. Lung pathology as the leading disease was found in 158 cases, that was 12.5% of all autopsies. Lung diseases as complications of other pathologies were revealed in 511 cases. Differences of diagnostics of leading diseases were in 29.7% and those of complications - in 44.4%. Hypodiagnosics of lung diseases was in the first place among other kinds of pathologies and it constituted 11.76%. Among diagnostic errors subjective reasons predominated both in hypodiagnosics and in hyperdiagnosics of lung diseases that took 77.3% and 86.7% respectively.

Резюме

Проведена научно-практическая экспертиза врачебных ошибок и статистика аутопсий при диагностике патологии легких в г. Железнодорожске, расположенном по соседству с горно-химическим комбинатом (радиоактивное производство). Были изучены протоколы 1259 аутопсий за период с 1990 по 1997г. Патология легких в качестве основного заболевания обнаружена в 158 наблюдениях, что составило 12,5% от всех аутопсий. В качестве осложнения болезни легких обнаружены в 511 наблюдениях. Расхождения по основному заболеванию легких составили 29,7%, по осложнениям — 44,4%. Гиподиагностика болезней легких стоит на первом месте среди других видов патологии и составляет 11,76%. Среди врачебных ошибок при гипо- и гипердиагностике болезней органов дыхания преобладают субъективные причины, составив 77,3 и 86,7% , соответственно.

Научно-практическая экспертиза, проводимая патологоанатомом при вскрытии трупа умершего, одной из важных своих задач ставит выявление врачебной ошибки, установление причин и условий её

возникновения на основе клинико-анатомического анализа. Врачебные ошибки — это ошибки медицинских работников при выполнении своих профессиональных обязанностей, являющиеся следствием доб-

росовестного заблуждения и не содержащие состава преступления [4, 8, 9]. При этом единственно объективным методом изучения врачебных ошибок является клинико-патологоанатомический анализ как важное звено внутриведомственного контроля качества диагностики и лечения [1, 3, 8]. В патологоанатомической практике при оценке врачебных ошибок принято выделять объективные и субъективные причины неправильной диагностики, причем частота субъективных причин может достигать 94,7% [2]. К объективным причинам относят: кратковременность пребывания больного в стационаре; трудность или невозможность обследования больного из-за тяжести его состояния; атипичность развития и течения процесса, недостаточная изученность заболевания, а также его редкость; недостаточность материально-технической базы ЛПУ. Субъективные причины обусловлены недостаточным уровнем подготовки и квалификации лечащего врача. К ним следует отнести: недостаточное клиническое обследование (включая невнимательность к анамнезу, снижение интереса клиницистов к больным старше 60 лет, отсутствие динамического наблюдения за больными); неправильную интерпретацию клинических данных; недооценку или переоценку результатов лабораторных, рентгенологических, цитологических и других лабораторно-инструментальных методов исследования; переоценку заключения консультантов; неправильные оформление и конструкция заключительного клинического диагноза (логические ошибки); прочие субъективные причины.

Таблица 1
Частота встречаемости патологии легких как основного заболевания

Нозологическая форма	Аутопсии	Расхождения	% расхождений
Плевропневмония	18	3	16,6
Хронический бронхит	31	16	51,6
Очагово-сливная пневмония	6	3	50,0
Опухоли легкого	80	19	23,8
Туберкулез легких	10	2	20,0
Бронхиальная астма	9	3	33,3
Грипп	4	1	25,0
Всего	158	47	29,7

Таблица 2
Частота встречаемости легочных осложнений

Осложнения	Число случаев	Недиагностированные	
		Абс.	%
Пневмония	244	142	58,2
ТЭЛА	55	29	52,7
Ателектаз легкого	12	6	50,0
Плеврит	77	36	46,6
Прочие осложнения	86	3	34,9
Легочное сердце	37	11	29,7
Всего	511	227	44,4

Болезни органов дыхания являются одной из важнейших проблем во многих странах мира, что объясняется их большой распространенностью и тенденцией к росту в последние десятилетия, частым снижением трудоспособности и значительной смертностью от них [7, 8].

Несмотря на значительные достижения медицинской науки и практики в диагностике и лечении различных заболеваний, клиническая диагностика болезней легких все еще остается на достаточно низком уровне. О врачебных ошибках при диагностике сопутствующей патологии легких имеются лишь единичные литературные данные [5, 6, 7].

Задачами настоящего исследования явились анализ протоколов аутопсий, произведенных в стационаре общего профиля ЦМСЧ-51 г. Железнодорожска в 1990—1997 гг. и изучение врачебных ошибок в диагностике патологии легких как основного, сопутствующего заболевания или осложнения.

Были изучены материалы 1259 аутопсий, проведенных в период с 1990 по 1997 г.; из них в терапевтических отделениях — 890, в хирургических — 234, остальные — 135. Патология легких как основное заболевание выявлена в 158 наблюдениях, что составило 12,5% (табл. 1).

Из них опухоли легкого выявлены на аутопсии в 80 (50,6%) наблюдениях, а клинически этот диагноз не был установлен в 19 (23,8%) случаях. В 31 (19,6%) наблюдениях основным заболеванием был хронический диффузный бронхит. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по этому заболеванию составили 51,6%. Кроме того, основным заболеванием были плевропневмония, туберкулез легких, бронхиальная астма, очагово-сливная пневмония и грипп соответственно в 18, 10, 9, 6 и 4 наблюдениях. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по этим нозологическим единицам составили соответственно 16,6, 20, 33,3, 50 и 25%. Таким образом, легочная патология в качестве основного заболевания не была выявлена в 47 наблюдениях, что составило 29,7%.

Анализируя причины расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов, установили, что в 12 (25,5%) случаях имели место объективные трудности диагностики: дефекты диагностических исследований — 2; кратковременность пребывания в стационаре — 9 и отсутствие условий для диагностики — 1 случай. Субъективные факторы были причиной неправильной диагностики в 35 (74,5%) наблюдениях: ошибочная трактовка данных обследования — 5 и клинических данных — 9, недостаточное обследование больного — 9 и неправильная конструкция клинического диагноза — 12 случаев.

Патология легких как осложнение основного заболевания была выявлена 511 раз в 375 наблюдениях из 1259, что составило 29,8%. Женщин было 120 (возраст от 20 до 89 лет; средний возраст 61,3±13,2

Таблица 3

Легочные осложнения при различных нозологических формах

Нозологическая форма	Число осложнений	Число аутопсий	Гипердиагностика	%	Гиподиагностика	%
Органов кровообращения	164	129	11	8,53	81	62,79%
Новообразования	140	98	8	8,16	51	52,04%
Прочие	88	67	3	4,48	34	50,75%
Органов дыхания	85	51	6	11,76	23	45,10%
Органов пищеварения	34	30	1	3,33	19	63,33%
Всего	511	375	29	7,73	208	55,47%

Таблица 4

Время пребывания больного в стационаре при гипердиагностике легочных осложнений

Койко-дни	Хирургические отделения	%	Терапевтические отделения	%	Итого	%
До суток	0	0	14	13,5	14	10,5
1-3 суток	5	17,2	27	25,9	32	24,1
4-10 суток	9	31,0	32	30,8	41	30,8
Более 10 суток	15	51,7	31	29,8	46	34,6
Всего	29	100	104	100	133	100

Таблица 5

Время пребывания больного в стационаре при гиподиагностике легочных осложнений

Койко-дни	Хирургические отделения	%	Терапевтические отделения	%	Итого	%
До суток	0	0	9	5,9	9	4,7
1-3 суток	13	33,3	45	29,4	59	30,6
4-10 суток	7	17,9	39	25,5	46	23,8
Более 10 суток	19	48,7	60	39,2	79	40,9
Всего	39	100	153	100	193	100

Таблица 6

Причины отсутствия правильной диагностики (в %)

Причины	Гиподиагностика	Гипердиагностика
Объективные	22,7	13,3
Тяжесть состояния	2,4	0,7
Кратковременность пребывания в стационаре	20,3	12,6
Субъективные	77,3	86,7
Недостаточное обследование больного	56,5	11,1
Отсутствие условий для диагностики	6,8	1,5
Неправильная трактовка лабораторных данных	2,9	6,7
Неправильная трактовка клинических данных	10,6	66,7
Дефекты диагностики	0,5	0,7

Таблица 7

Ошибки в клинической диагностике сопутствующей патологии легких

Диагноз поставлен	ХБ	Пн+Э	ПтП	Всего (%)
Клинический	130	71	4	205 (33,2%)
Патологоанатомический	250	153	10	413 (66,8%)
Гиподиагностика	151	97	7	255
Гипердиагностика	31	15	1	47
Частота гипо- и гипердиагностики от общего числа аутопсий, %				
Гиподиагностика	12,0	7,7	0,6	20,3
Гипердиагностика	2,5	1,2	0,1	3,7

Примечание. ХБ - хронический бронхит, Пн - пневмосклероз, Э - эмфизема легких, ПтП - посттуберкулезный пневмосклероз.

года), мужчин — 255 (возраст от 19 до 86; средний возраст $59,1 \pm 11,2$ года). Частота встречаемости легочных осложнений приведена в табл. 2. Патология легких не выявлена в 227 наблюдениях, или в 44,4%. При этом частота встречаемости невыявленных легочных осложнений колебалась от 3% (прочие осложнения) до 58,1% (пневмонии). Вызывает тревогу высокий процент отсутствия правильной диагностики при пневмониях и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), так как именно эти осложнения являются для больных чаще всего смертельными.

Выявлено 139 случаев гипердиагностики легочных осложнений в 133 историях болезни, что составило 10,6%. При этом чаще всего встречалась гипердиагностика ТЭЛА (в 69 наблюдениях, 49,6%), пневмоний (52, т.е. 37,4%), плеврита (14, т.е. 10,0%), ателектаза легких (2, т.е. 1,5%) и по 1 случаю (0,7%) гипердиагностики легочного сердца и прочих осложнений.

Частота встречаемости гипо- и гипердиагностики легочных осложнений при различных нозологических формах представлена в табл. 3. Важное значение при анализе показателей гипо- и гипердиагностики легочных осложнений приобретает установление времени пребывания больного в стационаре до момента смерти.

Эти данные по терапевтическим и хирургическим отделениям приведены в табл. 4 и 5. Вызывает беспокойство высокая частота гипо- и гипердиагностики легочных осложнений в хирургических и терапевтических отделениях при пребывании больного в стационаре более 10 суток, причем в хирургических отделениях этот процент выше, чем в терапевтических.

При анализе диагностических ошибок (табл. 6) было выявлено, что при гипо- и гипердиагностике легочных осложнений преобладают субъективные причины. Среди них наибольшая доля приходится на неправильную трактовку клинических данных. Следует также отметить достаточно высокую частоту гиподиагностики, связанную с недостаточным обследованием больных в стационаре.

При оценке диагностики заболеваний легких как сопутствующей патологии обращает внимание высокий процент гиподиагностики хронических бронхитов, а также гиподиагностики пневмосклероза и эмфиземы легких (табл. 7). Анализ диагностики заболеваний легких как сопутствующей патологии показал, что в клинических заключительных диагнозах значительно чаще имеет место гиподиагностика хронического бронхита, эмфиземы и пневмосклероза, что существенно отличается от данных, приведенных в литературе [6, 7, 8], где в значительной степени преобладают случаи гипердиагностики этих заболеваний.

Ошибки в диагностике двух самых тяжелых легочных осложнений, таких, как пневмонии и ТЭЛА, практически не отличаются от данных, приведенных

в литературе [3, 5—8]. Однако отмечается преобладание количества пневмоний (58,2%) над ТЭЛА (52,8%), а также значительно больший процент недогностированных ателектазов легких (50%) и плевритов (46,6%). Гиподиагностика легочного сердца составила 29,7%, прочих осложнений — 34,9%. Эти цифры говорят о все еще большом количестве случаев неправильной диагностики легочных осложнений в стационарах общего профиля.

Выводы

1. Количество ошибок в диагностике патологии легких, явившейся основным, сопутствующим заболеванием или осложнением, при пневмонии, хроническом бронхите, тромбоэмболии легочной артерии и легочном сердце в стационарах общего профиля все еще остается на высоком уровне.

2. Частота гипо- и гипердиагностики таких грозных смертельных осложнений, как пневмония и тромбоэмболия легочной артерии, остается высокой и колеблется в диапазоне от 52,7 до 58,2%.

3. Преобладание неправильной диагностики по субъективным причинам, среди которых особенно выделяются недостаточное обследование больного, неправильная трактовка клинических и лабораторных данных, демонстрирует большие резервы в снижении количества ошибок и улучшении качества врачебной помощи пациентам с легочной патологией.

4. В клинических заключительных диагнозах значительно чаще имеет место гиподиагностика хронического бронхита, эмфиземы и пневмосклероза, что существенно отличается от данных литературы, где преобладают случаи гипердиагностики вышеназванных заболеваний.

5. Частота ошибок в диагностике патологии легких возрастает по мере увеличения времени пребывания больного в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики: Руководство.—М.: РМАПО, 1994.
2. Бабайцев А.А. Анализ диагностических ошибок поликлинических больных, умерших на дому, по данным аутопсий // Арх. пат.—1991.—Т. 53, № 6.—С. 49—52.
3. Волков В.А. Тромбоэмболия в системе большого и малого кругов кровообращения по данным ПАБ Латвийской ССР за 1976—1983 гг. // Там же.—1985.—Т. 47, № 12.—С. 51—54.
4. Диагноз в клинической медицине // Мед. вестн. (Челябинск).—1995.—№3—4.—С. 31—33.
5. Казанцева И.А., Канарейцева Т.Д., Свищев А.В., Бельская О.Б. Компьютерная программа для анализа клинко-диагностических ошибок, основанная на данных патологической анатомии // Арх. пат.—1992.—Т. 54, № 4.—С. 31—33.
6. Черняев А.Л., Михалева Л.М. Клинико-морфологическая диагностика хронического бронхита, эмфиземы легких и пневмосклероза // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5—й: Сб. рез.—М., 1995.—№ 784.

7. Черняев А.Л., Осадчая В.В., Никонова Е.В. Ошибки в диагностике патологии легких по данным аутопсий // Там же. — № 785.
8. Черняев А.Л., Михалева Л.М., Никонова Е.В. Ошибки диагностики патологии легких по данным аутопсий // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 75—78.
9. Эпидемиология основных неинфекционных заболеваний на Севере и в Сибири // Материалы Всероссийской науч. конф. к 80-летию акад. РАМН Седова К.Р. — Красноярск, 1988. — С. 168—171.

Поступила 08.02.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-008.4-073

Л.Д. Кирюхина, В.К. Кузнецова, Е.С. Аганезова, Н.Г. Яковлева, М.Ю. Каменева

МЕТОД ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ

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

IMPULSE OSCILLOMETRY AND ITS POSSIBILITIES IN DIAGNOSTICS OF LUNG MECHANICS DISORDERS

L.D. Kiryukhina, V.K. Kuznetsova, E.S. Aganezova, N.G. Yakovleva, M.Yu. Kameneva

Summary

Impulse oscillometry is one of the latest modifications of forced oscillation method. The impedance components such as resistance (R) and reactance (X) are measured simultaneously in the most diagnostically important frequency range from 5 to 35 Hz. It allows to estimate the relative contributions of R, capacitive X and inertial X separately. Measurements were performed in 14 healthy subjects, 14 patients with obstructive ventilatory disorders and 8 with restrictive ones. It was obtained that R, X and resonant frequency were within normal range in healthy subjects and were changed differently in patients with ventilatory disorders. In patients with obstructive disorders R at 5 Hz was significantly enlarged and differed from R at 35 Hz. X was clearly negative, capacitive X predominated and resonant frequency was considerably shifted to the right. In patients with restrictive disorders R and resonant frequency were close to those of healthy persons, inertial X predominated over reactance one. Such differences could be very useful in difficult diagnostic cases.

Резюме

Импульсная осциллометрия — одна из последних модификаций метода форсированных осцилляций. Компоненты дыхательного импеданса фрикционное R и реактивное X сопротивления изучаются одновременно в наиболее диагностически значимом диапазоне частот от 5 до 35 Гц, что позволяет оценить относительный вклад фрикционного, эластического и инерционного сопротивлений. Обследованы 14 здоровых лиц, 14 больных с обструктивными и 8 с рестриктивными нарушениями вентиляции. У здоровых R, X и резонансная частота находились в пределах нормальных значений. У больных с обструктивными нарушениями R при частоте 5 Гц было значительно увеличено и достоверно отличалось от R при частоте 35 Гц, X находилось в области отрицательных значений, то есть преобладало эластическое сопротивление, а резонансная частота оказалась значительно смещена вправо. У больных с рестриктивными нарушениями R и резонансная частота незначительно смещены по сравнению со здоровыми, инерционное сопротивление преобладает над реактивным. Такие различия могут оказаться полезными в сложных диагностических ситуациях.

Метод форсированных осцилляций (МФО) известен уже более 40 лет [2]. Его сущность заключается в анализе частотного поведения аппарата вентиляции в ответ на внешние колебания воздуха, существ-

венно превышающие обычную частоту дыхания. Важным отличием МФО от других методов исследования механики дыхания является то, что с его помощью определяется общее сопротивление потоку

воздуха, который оказывает весь аппарат вентиляции. Сложность аппаратуры и методики обследования долгое время препятствовали накоплению материалов для анализа и разработок интерпретации результатов. В то же время возможность исследования при спонтанном дыхании без активного участия испытуемого постоянно стимулировали работы по техническому совершенствованию метода, что привело к появлению в последнее десятилетие целого ряда приборов, пригодных для использования в практике клинко-физиологических исследований.

Одной из подобных модификаций принципа форсированных осцилляций является импульсная осциллометрия (ИО), предложенная в 1981 году *Vogel* и *Muller*. Примененное ими техническое новшество позволило сделать прибор более доступным по цене, что в сочетании с простотой и сравнительной необременительностью исследования для оператора, а главное — для пациента, вызвало широкий интерес к ИО среди клиницистов и исследователей во всем мире. В этом приборе осцилляции генерируются громкоговорителем из прямоугольных электрических импульсов. Разработанное авторами программное обеспечение позволило анализировать все измеряемые параметры одновременно при 6 частотах осцилляций, что повысило диагностические возможности метода. Принципиальная схема прибора представлена на рис. 1. Он состоит из измерительной части (пневмотахографа и манометра) и громкоговорителя, преобразующего прямоугольные электрические импульсы в осциллирующий поток. Прибор снабжен дополнительным сопротивлением, так называемым справочным импедансом, который предотвращает обратный ток осцилляций, и электрическими фильтрами, отделяющими собственные дыхательные колебания от навязанных. В ИО используется диапазон частот осцилляций от 5 до 35 Гц. Поток воздуха с навязанными осцилляциями через измерительную часть прибора попадает в дыхательный тракт. В отображенном (выдыхаемом) потоке измеряются давление (P) и объемная скорость (V') осцилляций, так как изменение этих параметров зависит от оказанного аппаратом вентиляции сопротивления.

Общее дыхательное сопротивление в ИО по аналогии с электромеханикой (где сопротивление постоянному току принято называть сопротивлением, а переменному — импедансом) называют дыхательным импедансом (Z). Рассчитывается Z по измеренным P и V' осцилляций. Поскольку изменение основных параметров, характеризующих процесс вентиляции, на протяжении дыхательного цикла носит синусоидальный характер, величина Z определяется следующими уравнениями:

$$Z = P/V' = Z_{\max} \cdot \cos(\omega \cdot t + \varphi),$$

где $Z_{\max} = P_{\max}/V'_{\max}$; $\omega = 2\pi f$ ($2\pi = 360^\circ$, f — частота колебаний); φ — фазовый угол.

Фазовый угол отражает запаздывание потока по отношению к максимуму давления осцилляций. Так как величина Z зависит от величины фазового угла, его можно представить в виде плана для комплексных чисел, предложенного Гауссом (рис. 2). На оси X отложена реальная часть Z , обозначаемая R и представляющая фрикционный компонент общего дыхательного сопротивления:

$$R = Z \cdot \cos \varphi$$

В отличие от сопротивления, измеряемого методом общей плетизмографии, R включает сопротивление трения не только дыхательных путей, но и тканей легких и грудной клетки, поэтому его величина обычно больше. На оси Y откладывается мнимая часть Z , или реактивный компонент, обозначаемый X :

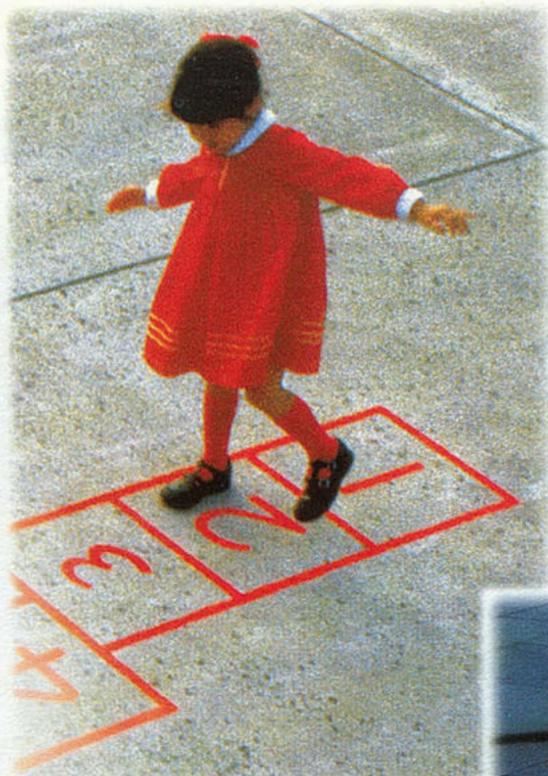
$$X = Z \cdot \sin \varphi$$

X представляет собой сумму эластического сопротивления легких и грудной клетки и инерционного сопротивления смещающихся при дыхании тканей легких, грудной клетки, дыхательных путей и воздуха. Согласно физическим законам гармонических колебаний, с увеличением частоты колебаний эластическое сопротивление уменьшается, а инерционное возрастает, причем в любой момент времени они противоположно направлены. Поэтому определить реальные значения эластического и инерционного сопротивлений нельзя, но по их суммарной величине (компоненту X) можно судить о преобладании того или другого сопротивления. На определенной для каждого аппарата вентиляции частоте колебаний они сравниваются по величине и взаимно компенсируются. Такая частота называется резонансной (FR). На резонансной частоте фазовый сдвиг между P и V' осцилляций отсутствует, мнимая составляющая импеданса исчезает и дыхательный импеданс равен только фрикционному сопротивлению. На частотах меньше резонансной в величине X преобладающее значение имеет эластическое сопротивление, а при больших — инерционное. Таким образом, измерение действительной и мнимой частей импеданса позволяет при трактовке данных оценить относительный вклад фрикционного, эластического и инерционного компонентов общего дыхательного сопротивления.

Расчет осцилляторных показателей проводится по нескольким дыхательным циклам, так как высокочастотные гармонические сигналы спонтанного дыхания могут интерферировать с осциллирующим по-

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.

Представляем Вашему вниманию **Телфаст® (фексофенадин)** — первый антигистаминный препарат третьего поколения [1], открывающий новые возможности в борьбе с аллергией. За 4 года существования на рынках Западной Европы и США, **Телфаст®** завоевал заслуженное признание врачей и пациентов, заняв одно из ведущих мест в ряду новых неседативных антигистаминных препаратов.

Мы надеемся, что появление этого препарата в России позволит пополнить Ваш врачебный арсенал новым высокоэффективным средством, достойным занять место препарата первого выбора в лечении аллергических заболеваний.

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА: Фексофенадин (замещенная бензолуксусная кислота) — активный метаболит терфенадина, является рацемической смесью двух фармакологически активных изомеров.

Телфаст 120 и Телфаст 180 таблетки персикового цвета, покрытые оболочкой, содержащие 120 и 180 мг фексофенадина соответственно.

ПОКАЗАНИЯ: **Телфаст 120** — сезонный аллергический ринит, **Телфаст 180** — хроническая идиопатическая крапивница.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

- ☞ **Телфаст®** — высокоспецифичный антагонист H_1 -рецепторов, не обладающий антихолинергической или антиадренергической активностью.
- ☞ **Телфаст®** не проникает через ГЭБ, поэтому он не обладает седативным действием и не воздействует на психомоторные реакции даже в дозах, превышающих рекомендуемые [7].
- ☞ **Телфаст® (фексофенадин)** не блокирует медленные калиевые токи и, следовательно, не вызывает изменений интервала QT. По проявлению кардиотоксичности его действие сравнимо с «плацебо» [4].
- ☞ **Телфаст®** клинически эффективен в неизменном виде, без предшествующего метаболизма [2].
- ☞ **Телфаст®** не вызывает клинически значимого взаимодействия при совместном назначении с препаратами, метаболизирующимися в печени, например, с эритромицином и кетоконазолом [3].
- ☞ **Телфаст® (фексофенадин)** быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в плазме достигается через 1-3 часа.
- ☞ Длительность действия **Телфаста® (фексофенадина)** достигает 24 часов, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.
- ☞ **Телфаст® (фексофенадин)** выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой), период полувыведения составляет 11-15 часов.

Исследования, проведенные на пациентах из группы риска (пожилые, а также больные с нарушениями функции почек или печени), показали, что у них нет необходимости проводить коррекцию дозы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

При сезонном аллергическом рините взрослым и детям старше 12 лет назначают **Телфаст 120** один раз в сутки.

При хронической идиопатической крапивнице взрослым и детям старше 12 лет назначают **Телфаст 180** один раз в сутки.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: прием препарата противопоказан у лиц с гиперчувствительностью к любому из его компонентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: При проведении клинических испытаний частота побочных явлений (головная боль, сонливость, тошнота, головокружение и усталость) при приеме фексофенадина была аналогична их частоте при приеме «плацебо».

Подробную информацию смотрите в инструкции по применению.

www.telfast.ru

Литература: 1) Dean A Hadley, Anthony Magnetty, Alan J Higgins. Drugs 1998; 7 (7): 1045-1054. 2) Lippert C, Ling J, Brown P et al. Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCl in healthy male volunteers. Pharmaceutical Res 1995; 12 (Suppl 9): F390. 3) Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. Adis new drug profile. Drugs 1998; 55: 269-74 4) Pratt C, Mason J, Russell T, Ahlbrandt R. Effect of fexofenadine HCl on corrected QT interval (QTc). European Academy of Allergology and Clinical Immunology '97, 1-4 June 1997, Rhodes, Greece. Abstract. 5) Stern M, Berth-Jones J. Efficacy, tolerability and optimal dose of fexofenadine in chronic idiopathic urticaria. Annual Meeting of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 1997, Nottingham, UK. 6) Stern M, Bloom M. Fexofenadine HCl versus cetirizine as a once daily treatment of seasonal allergic rhinitis. Annual Meeting of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 4-6 September 1996, Manchester, UK. Abstract 0/05. 7) Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. J. Allergy Clin Immunol 1998; 101:306-11.

Телфаст^{120/180}® — 1-й антигистаминный препарат третьего поколения! [1]
фексофенадин

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 H_1 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.

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 200мг/5мл (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 неизменном 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 одновременно.

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.

МЕСТО ПРЕПАРАТОВ GLAXO WELLCOME В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ

Степень тяжести	Базисные препараты	Симптоматические препараты
<p>Клиническая картина</p> <p>Тяжелое течение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Постоянное наличие симптомов • Частые обострения • Частые ночные симптомы • Ограничение физической активности из-за симптомов астмы • ОФВ₁ или ПСВ \leq 60% от должных величин • Суточный разброс показателей ПСВ $>$ 30% 	<p><u>Ежедневный прием</u> Ингаляционные глюкокортикостероиды Фликсотид в дозе 500—1000 мкг 2 раза в день. Бронходилататор пролонгированного действия Серевент в дозе 50—100 мкг 2 раза в день</p>	<p>Бронходилататоры короткого действия Вентолин по потребности</p>
<p>Среднетяжелое течение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ежедневные симптомы • Обострения могут приводить к ограничению физической активности и сна • Ночные симптомы $>$ 1 раза в неделю • Ежедневный прием β_2-агонистов короткого действия • ОФВ₁ или ПСВ 60 — 80% от должных величин • Суточный разброс показателей ПСВ $>$ 30% 	<p><u>Ежедневный прием</u> Ингаляционные глюкокортикостероиды Фликсотид в дозе 250—500 мкг 2 раза в день или Бекотид в дозе 600 — 1000 мкг в день или Будесонид в дозе 600—800 мкг в день Бронходилататор пролонгированного действия Серевент в дозе 50—100 мкг 2 раза в день</p>	<p>Бронходилататоры короткого действия Вентолин по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p>
<p>Легкое персистирующее течение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы от 1 раза в неделю до 1 раза в день • Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон • Ночные симптомы $>$ 2 раз в месяц • ОФВ₁ или ПСВ \geq 80% от должных величин • Разброс показателей ПСВ 20 —30% 	<p><u>Ежедневный прием</u> Ингаляционные глюкокортикостероиды Фликсотид в дозе 100 —250 мкг 2 раза в день или Бекотид 200 — 600 мкг в день или Будесонид в дозе 200—400 мкг в день или Кромоны Кропоз (кромогликат натрия) по 20—40 мг в день При необходимости дозу ИГС можно увеличить с 500 мкг до 800 мкг в день или добавить бронходилататор пролонгированного действия Серевент в дозе 50—100 мкг 2 раза в день</p>	<p>Бронходилататоры короткого действия Вентолин по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p>
<p>Легкое интермиттирующее течение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кратковременные симптомы реже 1 раза в неделю • Короткие обострения (от нескольких часов до нескольких дней, интенсивность их может варьировать) • Ночные симптомы $<$ 2 раз в месяц • Нормальные показатели функции внешнего дыхания между обострениями • ОФВ₁ или ПСВ \geq 80% от должных величин • Разброс показателей ПСВ $<$ 20% 	<p><u>Не показаны</u></p>	<p>Бронходилататоры короткого действия Вентолин по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p>

- Наличие одного показателя тяжести достаточно для отнесения пациента в соответствующую категорию. Первоначально пациента следует отнести в категорию более тяжелой степени. При соответствующем лечении степень тяжести может изменяться.
- У пациентов с любой степенью тяжести могут развиваться обострения легкой, умеренно тяжелой и тяжелой степени. Некоторые пациенты с интермиттирующей астмой испытывают тяжелые и угрожающие жизни обострения с нормальными показателями функции внешнего дыхания в период между обострениями.

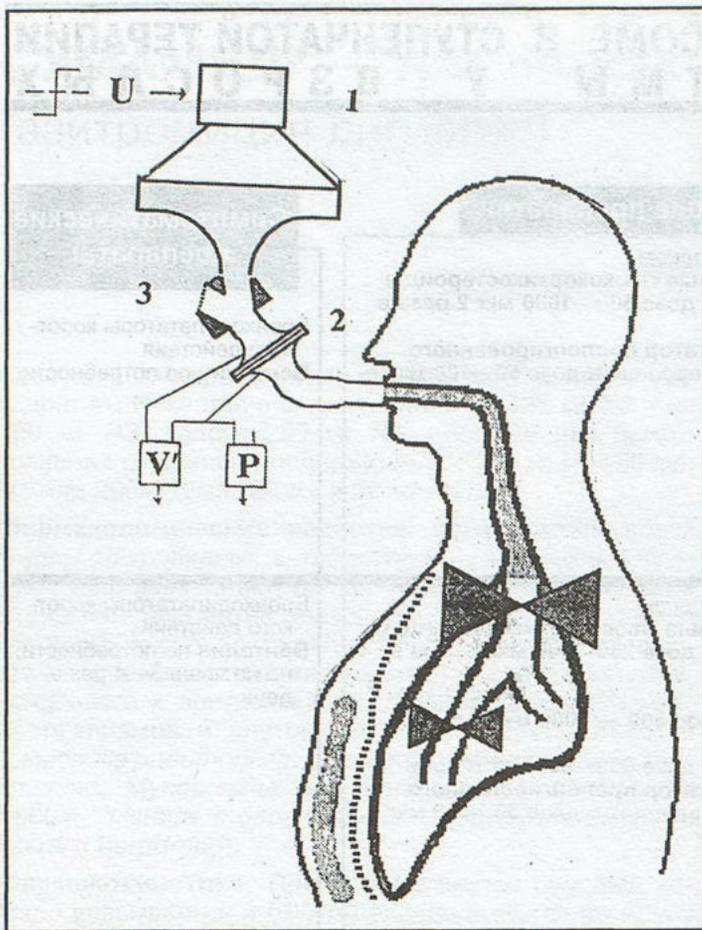


Рис. 1. Принципиальная схема прибора: 1 — генератор; 2 — измерительная часть; 3 — справочный импеданс.

током и приводит к ложным значениям сопротивления. Поток осцилляций вызывает колебательные движения тканей аппарата вентиляции, результатом которых является частичная потеря (шунт) осцилляторного сопротивления. Выраженность шунтирования зависит от податливости тканей. Верхнегрудной шунт, вызываемый колебанием щек, а также стенок глотки и гортани, можно частично скорректировать зажатием щек во время исследования, но основную роль в потере сопротивления играет нижнегрудной

шунт, связанный с передачей осцилляторного потока непосредственно на грудную стенку через податливые стенки дыхательных путей и тканей легких. Наиболее выражен этот путь занижения истинной величины сопротивления при потере эластического каркаса легких.

Методика исследования исключительно проста и до получения численного результата занимает не более 3—5 мин. Однако существует ряд факторов, которые могут привести к погрешности измерения. К завышению величины R приводят движения языком или частичная закупорка им отверстия мундштука, произвольные движения надгортанника, но полученные в таком исследовании величины не будут воспроизводимы. Для исключения подобных артефактов удобно следить при исследовании за изменениями во времени дыхательного объема и импеданса. Неадекватный фазе дыхания подъем сопротивления послужит сигналом для повторения исследования после дополнительного инструктажа обследуемого.

Техническое совершенствование приборов максимально упростило методику исследования. Но поскольку с помощью МФО механические свойства аппарата вентиляции изучаются как ответ на внешние колебания, значительно превышающие обычные дыхательные частоты, получаемые показатели не имеют аналогов с обычно используемыми, что затрудняет его клиническое применение.

С целью выявления возможностей метода ИО в диагностике нарушений механики дыхания мы провели обследование больных с установленными обструктивными и рестриктивными нарушениями.

Исследуемую группу составили 14 практически здоровых лиц (10 мужчин, 4 женщины, средний возраст 30 ± 2 года), 14 больных ХОБЛ и бронхиальной астмой — БА (8 мужчин, 6 женщин, средний возраст 48 ± 3 года) и 8 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (1 мужчина и 7 женщин, средний возраст 52 ± 3 года). Все диагнозы были установлены на основании полного клинико-лабораторного обследования в клинике. Механические свойства аппарата вентиляции изучались с помощью методов спиромет-

Таблица

Показатели механики дыхания групп обследованных больных ($M \pm m$).

Показатели	Норма n=14	Варианты нарушений	
		обструктивные n=14	рестриктивные n=8
ОЕЛ, % должн.	106±3	122±5	73±5
ЖЕЛ, % должн.	98±3	71±3	70±6
ООЛ, % должн.	105±8	206±20	60±5
ОО/ОЕЛ, % должн.	95±6	163±13	81±8
CR, кПа·л ⁻¹	0,41±0,03	0,21±0,04	1,05±0,17
Raw, кПа·л ⁻¹ ·с	0,174±0,015	0,768±0,099	0,334±0,046
ОФВ ₁ , % должн.	106±3	42±3	76±6
МОС ₅₀ , % должн.	91±7	18±3	75±7

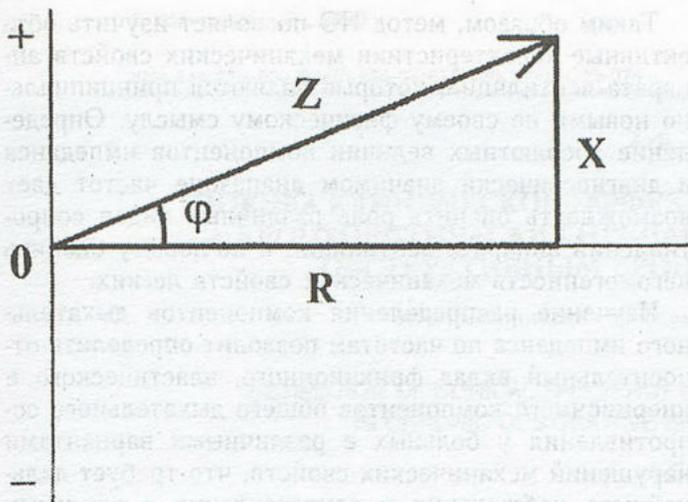


Рис. 2. План комплексных чисел Гауса: Z — дыхательный импеданс, φ — фазовый угол, R — реальная часть Z, X — мнимая часть Z.

рии, общей плетизмографии и исследования эластических свойств легких с внутривидеографическим зондом на приборе "МастерЛаб" фирмы E. Jaeger (Германия). Результаты обследования представлены в таблице.

В группе здоровых лиц все показатели находились в пределах нормальных значений. В группе больных с обструктивным синдромом наблюдалась тенденция к увеличению ОЕЛ, ее структура была перестроена за счет уменьшения ЖЕЛ и увеличения ООЛ, индекс ретракции (CR) был снижен, бронхиальное сопротивление резко повышено, ОФВ₁ и скоростные показатели значительно снижены. В группе больных с рестриктивным синдромом ОЕЛ и ЖЕЛ в ее структуре были снижены, CR резко увеличен, бронхиальное сопротивление находилось на верхней границе нормы, ОФВ₁ и скоростные показатели были снижены соответственно уменьшению ЖЕЛ.

ИО проводилась на приборе "МастерСкрин ИОС" фирмы E. Jaeger (Германия). Полученные нами результаты обследования здоровых (рис. 3) не отличались от таковых по литературным данным. Фрикционное сопротивление R при частоте 5 Гц было в пределах нормальных значений и по величине незначительно больше, чем при измерении методом общей плетизмографии. По мере нарастания частоты R практически не менялось, т. е. частотной зависимости фрикционного сопротивления в этой группе не было, вентиляция была равномерной. Реактивное сопротивление X при частоте 5 Гц имело отрицательное значение и, с повышением частоты, перешло в область положительных значений. Резонансная частота в этой группе была на уровне 10 Гц. Участок падения реактанса на низких частотах в этой группе отражает легкую негетомогенность по растяжимости, которая имеется и у здоровых.

По результатам ИО в группе больных с обструктивным синдромом (рис. 4, а) наблюдалось не толь-

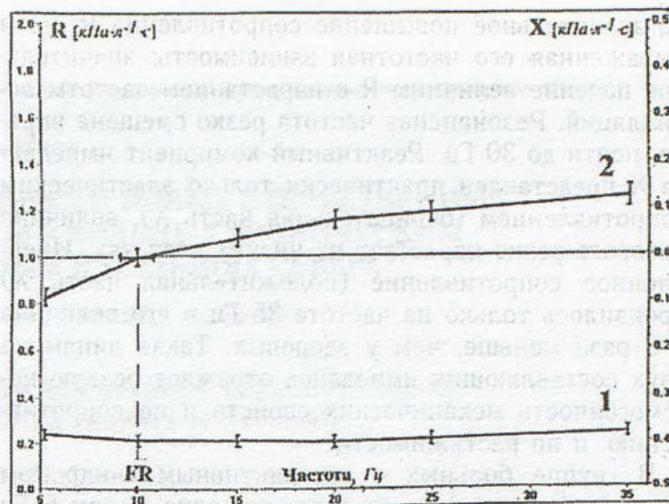


Рис. 3. Показатели ИО у здоровых: кривые отражают изменение сопротивлений R (1) и X (2) в диапазоне применяемых частот, FR — резонансная частота.

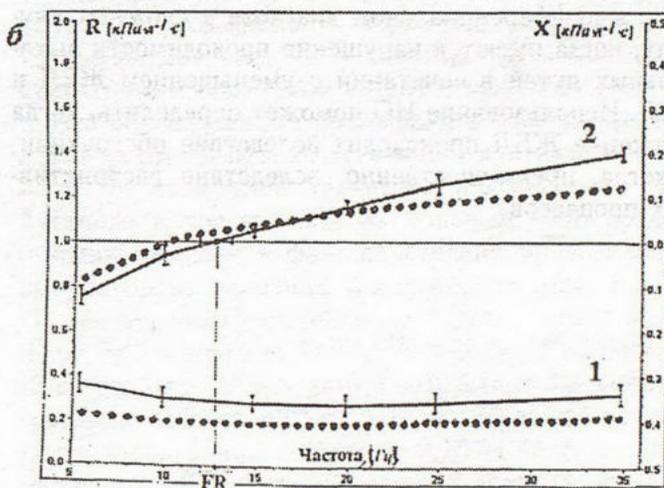
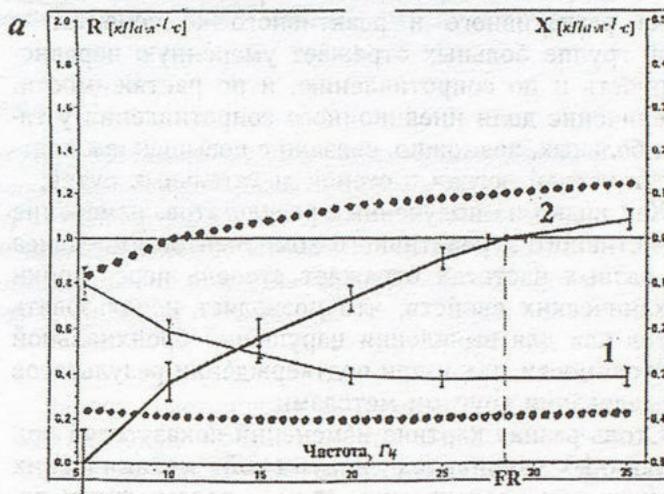


Рис. 4. Показатели ИО у больных с обструктивными (а) и рестриктивными (б) нарушениями: точечные линии — норма, сплошные — изменение сопротивлений R (1) и X (2), FR — резонансная частота.

ко значительное повышение сопротивления R , но и выраженная его частотная зависимость: значительное падение величины R с нарастанием частоты осцилляций. Резонансная частота резко смещена вправо, почти до 30 Гц. Реактивный компонент импеданса X представлен практически только эластическим сопротивлением (отрицательная часть X), величина которого резко нарастает на низких частотах. Инерционное сопротивление (положительная часть X) проявилось только на частоте 35 Гц и его величина в 3 раза меньше, чем у здоровых. Такая динамика двух составляющих импеданса отражает резкую неомогенность механических свойств и по сопротивлению, и по растяжимости.

В группе больных с рестриктивным синдромом (рис. 4, б) фрикционное сопротивление R при 5 Гц было незначительно выше, чем у здоровых, несколько снижалось при 10 Гц и затем незначительно повышалось от 25 до 35 Гц. Резонансная частота по сравнению со здоровыми незначительно смещена вправо. Реактивный компонент импеданса представлен в основном инерционным сопротивлением. Динамика резистивного и реактивного компонентов в этой группе больных отражает умеренную неравномерность и по сопротивлению, и по растяжимости. Увеличение доли инерционного сопротивления у таких больных, возможно, связано с повышением плотности тканей легких и стенок дыхательных путей.

Как видно из полученных результатов, измерение резистивного и реактивного компонентов импеданса на разных частотах отражает степень перестройки механических свойств, что позволяет использовать метод как для выявления нарушений бронхиальной проходимости, так и при подтверждении результатов обследования другими методами.

Столь разная картина изменений показателей при различных вариантах нарушений механических свойств при исследовании этим методом может помочь в дифференциальном диагнозе в сложных случаях, когда имеются нарушения проходимости дыхательных путей в сочетании с уменьшением ЖЕЛ и ОЕЛ. Использование ИО поможет определить, когда снижение ЖЕЛ происходит вследствие обструкции, а когда, преимущественно, вследствие рестриктивных процессов.

Таким образом, метод ИО позволяет изучить объективные характеристики механических свойств аппарата вентиляции, которые являются принципиально новыми по своему физическому смыслу. Определение абсолютных величин компонентов импеданса в диагностически значимом диапазоне частот дает возможность оценить роль различных видов сопротивлений аппарата вентиляции и по-новому оценить неомогенность механических свойств легких.

Изучение распределения компонентов дыхательного импеданса по частотам позволит определить относительный вклад фрикционного, эластического и инерционного компонентов общего дыхательного сопротивления у больных с различными вариантами нарушений механических свойств, что требует дальнейшего наблюдения и сопоставления с данными, полученными другими методами.

Простота методики для обследуемого открывает перспективы для его использования в тех областях, где применение других функциональных исследований затруднено.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cauberghs M., van de Woestijne K.P.* Errors in the estimation of respiratory impedance: use of unbiased estimator // *Eur. Respir. Rev.* — 1991. — Vol. 1. — P. 206—209/.
2. *Du Bois A.B., Brody W., Lewis D.H., Burgess B.F.* Oscillation mechanics of lung and chest in man // *J. Appl. Physiol.* — 1956. — Vol. 8. — P. 587—594.
3. *Mead J.* Mechanical properties of lungs // *Physiol. Rev.* — 1961. — Vol. 41. — P. 281—320.
4. *Pasker H.G., Mertens I., Clement C., Van de Woestijne K.P.* Normal values of total respiratory input resistance and reactance for adults men and women // *Eur. Respir. Rev.* — 1994. — Vol. 4, N. 19. — P. 134—137.
5. *Van de Woestijne K.P.* Mechanical respiratory impedance: the forced oscillation method // *Ibid.* — 1991. — Vol. 1. — P. 236—237.
6. *Vogel J., Smidt U.* Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. — Frankfurt am Main; Sennwald; Wien: pmi — Vrl. Gruppe, 1994.
7. *Wouters E.F.M.* Total respiratory impedance measurement by forced oscillations: a noninvasive method to assess bronchial response in occupational medicine // *Exp. Lung Res.* — 1990. — Vol. 16. — P. 25—40.
8. *Zwart A., Peslin R.* Mechanical respiratory impedance: the forced oscillation method // *Eur. Respir. Rev.* — 1991. — Vol. 1. — Rev. 3.

Поступила 07.02.2000

А.Ф. Колпакова

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

ESTIMATION OF CLINICAL EFFICIENCY OF NEW RUSSIAN BRONCHODILATING DRUGS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS IN THE NORTH

A.F. Kolpakova

Summary

Thirty three patients with chronic obstructive bronchitis were treated with new beta-2-agonists: Saltos, Salben and M-cholinolytic Troventol under extreme conditions of Taimyr Autonomous District. Fine clinical efficiency was marked for Saltos, Salben and Troventol in management of moderate chronic obstructive bronchitis. The drugs tested possess a significant bronchodilating activity throughout the bronchial tree, assist the microelement imbalance correction. This fact expands the possibilities of pathogenic therapy of chronic obstructive bronchitis in Norilsk region.

Резюме

Проведено лечение новыми отечественными β_2 -агонистами: сальтосом, сальбеном и М-холинолитиком тровентолом 37 больных хроническим обструктивным бронхитом средней степени тяжести в экстремальных условиях Таймырского автономного округа. Установлена хорошая клиническая эффективность. Изученные препараты обладают выраженной бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов, способствуют коррекции дисбаланса микроэлементов, что расширяет возможности патогенетической терапии хронического обструктивного бронхита в условиях г. Норильска.

Высокая распространенность хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), особенно у населения Крайнего Севера, недостаточная эффективность лечения заставляют продолжать поиски оптимальных технологий лечения этой патологии в экстремальных условиях Севера. Ранее нами в крови жителей Таймырского автономного округа (ТАО), в большей степени у больных ХОЗЛ, выявлено повышенное содержание меди, свинца, марганца, никеля, являющихся компонентами выбросов Норильского металлургического комбината, по сравнению с экологически благополучной территорией [2]. Содержание тяжелых металлов в эритроцитах отражает их долговременный статус, информативно и может быть маркером загрязнения ими среды обитания человека. Избыточное поступление тяжелых металлов в организм сопровождается дисбалансом металлов-микроэлементов. Дисбаланс микроэлементов и связанные с ними нарушения окислительно-восстановительных процессов, прежде всего в системе оксидант—антиоксидант, являются одними из важных патогенетических звеньев хронических неспецифических заболеваний легких на Севере [3, 4].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности новых отечественных бронхолитических препаратов (производных салбутамола сальтоса, сальбена и М-холинолитика тровентола) и возможности коррекции дисбаланса металлов-микроэлементов у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в условиях ТАО.

Все обследованные проживали в ТАО не менее 5 лет и не имели производственного контакта с металлами. Лечение отечественными производными салбутамола и тровентолом 37 больным ХОБ средней степени тяжести в фазе обострения проводилось в амбулаторных условиях. 1-я группа больных получала монотерапию сальтосом по 1 табл. 2 раза в день после еды в течение 21 дня. В ней было 13 больных (3 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 28 до 50 лет (средний возраст $39,5 \pm 1,8$ года). Средняя длительность заболевания составила $9,15 \pm 1,45$ года. Лечение сальбеном в виде ингаляций в дозе 200 мкг 4 раза в день проводилось 10 больным (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст составлял $49,0 \pm 3,5$ года) — 2-я группа. Средняя длительность заболевания была $8,40 \pm 1,45$ года. Курс ле-

чения также продолжался 21 день. Предварительно каждый больной был обучен правильному проведению ингаляций с помощью циклохалера. Лечение ингаляциями тровентола в дозе по 80 мкг 4 раза в сутки проведено 14 больным (4 мужчин и 10 женщин), средний возраст обследованных был $44,16 \pm 2,76$ года, средняя продолжительность заболевания — $8,08 \pm 1,46$ года — 3-я группа. Курс лечения длился 28 дней. Группой сравнения служили 10 больных с аналогичным основным группам распределением по полу, возрасту, длительности заболевания и степени тяжести ХОБ. Группа сравнения получала лечение, включавшее отхаркивающие и бронхолитические препараты метилксантинового ряда (эуфиллин).

Контрольную группу составляли 10 практически здоровых лиц (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 60 лет. Всем пациентам проводилось общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с расширенной Программой клинического изучения отечественных бронхолитических препаратов. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и оценку полученных результатов выполняли по стандартной методике [7]. Содержание меди, цинка, марганца, свинца, никеля, кадмия, железа определяли методом атомной абсорбционной спектрофотометрии [5] в эритроцитах.

Критериями клинической эффективности лечения были состояние бронхиальной проходимости, коэффициент бронходилатации (КБД) [1], динамика приступов затрудненного дыхания, сухих хрипов в легких, содержания металлов-микроэлементов в крови. Исследование ФВД и изучение химического состава эритроцитов проводили до лечения и в конце лечения.

Результаты считались хорошими, если к концу курсового лечения полностью исчезали приступы удушья и хрипы в легких, нормализовалась бронхиальная проходимость по данным спирографии; удовлетворительными — при урежении приступов,

уменьшении количества сухих хрипов в легких, улучшении ФВД не менее чем на 15—20% от показателей до начала лечения. При отсутствии положительной динамики клинических и функциональных показателей или их ухудшении результаты считались неудовлетворительными.

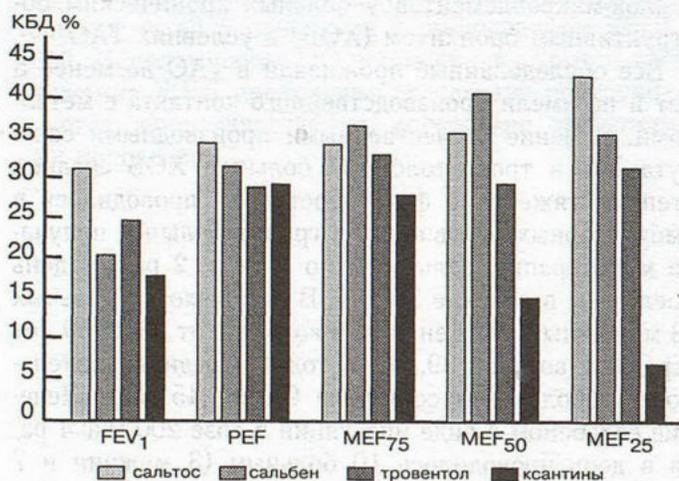
Хороший терапевтический эффект при лечении сальтосом достигнут у 8 (61,5%) больных, удовлетворительный — у 5 (38,5%) больных; при лечении сальбеном соответственно — у 7 (70%) и у 3 (30%) больных. У всех больных ХОБ, леченных тровентолом, был получен хороший терапевтический эффект.

Отечественные β_2 -агонисты сальтос, сальбен и М-холинолитик тровентол обладают высокой бронхолитической активностью и в условиях Севера, что подтверждается более высоким КБД по сравнению с ксантинами (рис.). Это согласуется с результатами наших предыдущих исследований [3, 4] и литературными данными [7].

Из таблицы видно, что в результате лечения сальтосом достоверно снизилось содержание свинца и кадмия ($p < 0,05$) в эритроцитах, количество меди, никеля приблизилось к значениям лиц контрольной группы. В конце курса лечения сальбеном в эритроцитах больных снизилось содержание всех изучаемых металлов, кроме цинка, но достоверно только меди и свинца ($p < 0,01$), по сравнению с исходными показателями. При лечении тровентолом существенно снизилось содержание меди, свинца и кадмия ($p < 0,05—0,01$) в эритроцитах больных. Из этой таблицы видно, что после лечения ксантинами в эритроцитах больных ХОБ содержание металлов существенно не отличалось от исходного.

При корреляционном анализе наиболее сильные взаимосвязи обнаружены между цинком и медью ($r = 0,63$), медью и марганцем ($r = 0,45$), медью и никелем ($r = 0,44$), медью и свинцом ($r = 0,32$), железом и цинком ($r = 0,42$), свинцом и никелем ($r = 0,51$). Поэтому мы изучили эти соотношения в крови обследованных. В результате лечения сальтосом в эритроцитах больных достоверно снизились повышенные до лечения коэффициенты медь/никель и свинец/никель. В конце курса лечения сальбеном больных ХОБ в эритроцитах достоверно изменились соотношения медь/марганец, медь/никель, медь/свинец, железо/цинк по сравнению с исходными величинами и приблизились к таковым контрольной группы. На 28-й день лечения тровентолом изучаемые соотношения металлов в эритроцитах больных существенно не изменились по сравнению с исходными величинами, но имели тенденцию к нормализации.

Следует отметить, что уменьшение дисбаланса металлов в крови коррелировало с клинической эффективностью лечения больных ХОБ, проживающих в экстремальных условиях Таймыра. Установлена достоверная ($p < 0,05$) отрицательная корреляция между содержанием меди в эритроцитах и жизненной



Сравнение коэффициентов бронходилатации изученных бронхолитических препаратов

емкостью легких ($r=-62$), пиковой объемной скоростью ($r=-54$), максимальными объемными скоростями: MEF_{50} ($r=-49$), MEF_{25} ($r=-51$). Найдена отрицательная корреляция между содержанием никеля в эритроцитах и всеми изученными показателями ФВД, но достоверная только для FEV_1 ($r=-53$) и FEV_1/VC ($r=-49$). Кроме того, сравнительно высокое содержание марганца и никеля в крови больных ХОБ коррелировало с величиной жизненной емкости легких ($r=-27$), форсированной жизненной емкостью легких ($r=-29$), объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($r=-31$), максимальной объемной скоростью на 25% выдоха ($r=-27$).

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что новые отечественные бронхолитические препа-

раты обладают высокой бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов при лечении ХОБ и в условиях Севера. Сальтос и сальбен в большей степени, чем тровентол, способствуют выведению тяжелых металлов из организма и коррекции дисбаланса микроэлементов. Однако механизм нормализации обмена металлов при лечении отечественными производными сальбутамола и тровентолом пока недостаточно ясен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кисляк Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист сальтос в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Колпакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные

Таблица

Динамика изучаемых металлов в эритроцитах больных ХОБ при лечении различными бронхолитическими препаратами (в мкг/мл)

Металлы	До лечения	На 21-й день лечения	p	Контроль
Сальтос				
Медь	0,66±0,03	0,65±0,02		0,65±0,03
Цинк	7,84±0,30	8,46±0,58		7,69±0,33
Свинец	0,34±0,01	0,28±0,01	<0,05	0,24±0,01
Кадмий	0,060±0,006	0,051±0,003	<0,05	0,052±0,003
Марганец	0,077±0,013	0,073±0,009		0,072±0,009
Никель	0,115±0,016	0,108±0,005		0,110±0,007
Железо	416,4±8,1	427,1±23,5		419,8±13,9
Сальбен				
Медь	0,71±0,01	0,59±0,03	<0,01	0,65±0,03
Цинк	8,96±0,31	8,36±0,64		7,69±0,33
Свинец	0,25±0,01	0,21±0,01	<0,01	0,24±0,01
Кадмий	0,068±0,009	0,062±0,011		0,052±0,003
Марганец	0,071±0,007	0,065±0,006		0,072±0,006
Никель	0,116±0,007	0,101±0,001		0,110±0,007
Железо	426,1±15,1	409,6±17,2		419,8±13,9
Тровентол				
Медь	0,94±0,06	0,83±0,07	<0,05	0,65±0,03
Цинк	9,02±0,35	8,82±0,32		7,69±0,33
Свинец	0,34±0,007	0,28±0,02	<0,01	0,24±0,01
Кадмий	0,057±0,004	0,024±0,002	<0,01	0,052±0,003
Марганец	0,073±0,009	0,068±0,007		0,072±0,009
Никель	0,143±0,010	0,138±0,012		0,110±0,007
Железо	483,4±21,3	463,52±28,25		419,8±13,9
Ксантины				
Медь	0,67±0,08	0,61±0,09		0,65±0,03
Цинк	8,21±1,16	7,95±1,07		7,69±0,33
Свинец	0,26±0,01	0,26±0,01		0,24±0,01
Марганец	0,057±0,012	0,054±0,003		0,072±0,006
Никель	0,263±0,011	0,261±0,009		0,110±0,007
Железо	506,6±12,3	490,1±7,1		419,8±13,9

Примечание. p — достоверность различия показателей до и после лечения

- характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере // Пульмонология. — 1995. — № 3. — С. 70—74.
3. Колпакова А.Ф., Скачилова С.Я. Изучение эффективности савентола при лечении хронических обструктивных заболеваний легких на Севере // Там же. — 1997. — № 4. — С. 52—55.
 4. Колпакова А.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружающей среды в Таймырском автономном округе: Дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 1997.
 5. Обухов А.И., Плеханова И.О. Атомно-абсорбционное определение некоторых микроэлементов в микроорганизмах // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. — 1986. — № 9. — С. 109—112.
 6. Соколов А.В., Якушин С.С., Якушина М.С., Чучалин А.Г., Соколов А.С. Опыт применения сальтоса в лечении хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С. 18—21.
 7. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.F., Pederson O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6. — P. 4—40.

Поступила 25.01.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-085.234.015.33

А.Н. Цой, Ф.И. Абазова, М.С. Гафуров, О.А. Шор

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОПОСТАВИМЫХ ДОЗ ИНГАКОРТА,
БЕКЛОМЕТА-ИЗИХЕЙЛЕРА, ФЛЕКСОТИДА-ДИСКУСА
ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ИХ НАЗНАЧЕНИИ БОЛЬНЫМ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

ММА им. И.М. Сеченова

COMPARISON OF EFFICACY OF INGAKORT, BECLOMETHAZONE-EASYHALER AND FLIXOTIDE-DISKUS
IN THEIR SEQUENTIAL ADMINISTRATION FOR BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS

A.N. Tsoy, F.I. Abazova, M.S. Gafurov, O.A. Shor

Summary

Twenty patients (12 females and 8 males) suffering from stable moderate non-atopic bronchial asthma and receiving Ingakort in the supporting dose 1000 to 1500 mcg daily (in average 1150 mcg daily) during 6 to 8 months, were moved up to 4-week treatment with 600 to 800 mcg daily of dry powders of Beclomethazone-easyhaler (660 mcg daily in average) and 500 mcg daily of Flixotide-diskus sequentially. Dynamics of clinical symptoms in marks, need for beta-2-agonists, pulmonary function parameters, airways obstruction reversibility tested by response to Salbutamol and local adverse events were investigated.

The reliable regression of asthma clinical symptoms was revealed in 2 weeks of treatment with dry powders of Beclomethazone and Flixotide and that of need for beta-2-agonists was obtained in 4 weeks. This effect was greater against the treatment with Flixotide-diskus background. The large bronchi's passability was improved but FEV₁, FEF₅₀ and FEF₂₅ changes were not significant. No local adverse events were revealed.

The results obtained confirm the comparability of the doses mentioned above of Ingakort, Beclomethazone and Flixotide, high efficacy and safety of their powdered forms as well.

Резюме

20 больных (12 женщин и 8 мужчин) с неатопической формой бронхиальной астмы средней тяжести течения вне обострения, получавших в течение 6—8 месяцев поддерживающие дозы ингакорта в среднем 1150 мкг/сут (1000—1500 мкг/сут), были переведены на 4-недельный последовательный прием сухих порошков 600—800 мкг/сут беклометазона-изихейлера (в среднем 660 мкг/сут) и 500 мкг/сут фликсотид-дискуса. Изучалась динамика клинических симптомов в баллах, потребность в β₂-агонистах, показатели ФВД, обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом, местные побочные явления.

Через 2 недели лечения сухими порошками беклометазона и фликсотид выявлен достоверный регресс выраженности клинических симптомов астмы и через 4 недели — суточной потребности в β-2-аго-

нистах, причем более значимый на фоне лечения фликсотидом-дискусом. Улучшалась бронхиальная проходимость на уровне крупных бронхов, а динамика ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₂₅ была недостоверной. Местные побочные явления не выявлены. Полученные результаты подтверждают сопоставимость и безопасность последних в виде сухих порошков.

В опубликованных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендуется обязательное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при длительной терапии больных с персистирующим течением заболевания [1, 4, 8]. Выбор того или иного ИГКС, лекарственной формы и устройства для ингаляции, а также режима их дозирования необходимо проводить индивидуально для каждого больного в зависимости от стадии заболевания, степени обострения БА, возраста больного [8]. Длительность применения поддерживающей противовоспалительной терапии ИГКС может исчисляться годами, в литературе имеется немало сведений об эффективности и безопасности такой терапии [9, 11, 12]. К сожалению, по многим объективным причинам (доступность для больного или наличие препарата в аптечной сети) порой затруднителен длительный прием больными одного и того же ИГКС. Поэтому в большинстве случаев больные вынуждены заменять один ИГКС на другой или один и тот же, но в разных лекарственных формах. В связи с этим возникает ряд вопросов, прежде всего связанных с сопоставимостью доз различных ИГКС для этих больных [8]. С другой стороны, такая замена препарата может предоставить возможность как улучшения степени контроля астмы у этих пациентов [10], так и возможность проявлений системных нежелательных эффектов из-за увеличения системной биодоступности за счет легочной абсорбции [4, 6, 7]. Недостаточно изученной остается проблема взаимозаменяемости ИГКС с различными устройствами доставки препарата в легкие — дозированных аэрозолей и порошков (сухой пудры) [4, 8].

Один из распространенных в нашей стране ИГКС — ингакорт (флунизолид) обладает низким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и потому, как оказалось, при сравнении степени противовоспалительного эффекта и контроля астмы у больного ингакорт необходимо назначать в более высоких дозах, чем беклометазон дипропионат, будесонид или флютиказон пропионат. Несмотря на то, что существует достаточное количество публикаций, где указываются примерные эквивалентные дозы различных ИГКС, однако еще недостаточно данных о сопоставимости эквивалентных доз разных лекарственных форм препаратов — дозирующих аэрозолей и порошков, ингалируемых при помощи таких устройств, как изихейлер или аккухалер (дискус).

Целью работы была оценка эффективности и сопоставимости при последовательном назначении эквивалентных доз сухой пудры бекломета-изихейлера

(беклометазон дипропионат, фирмы Ogiop, Финляндия) и фликсотид-дискуса (флютиказон пропионат фирмы GlaxoWellcome, Великобритания) у больных бронхиальной астмой вне обострения, находящихся на длительном лечении дозированными аэрозолями ингакорта (флунизолида гемигидрат, фирмы Boehringer Ingelheim).

Для нашей работы мы отобрали пациентов со стабильной астмой, длительно принимающих дозированные аэрозоли ингакорта в дозе 1000—1500 мкг в сутки и заменили его на короткий срок (по 4 недели последовательно) двумя ИГКС в виде сухой пудры — беклометом-изихейлером в дозе 600—800 мкг и фликсотидом-дискусом в дозе 500 мкг с целью проследить адекватность дальнейшего контроля астмы у больных при переводе их с поддерживающей терапии дозированными аэрозолями на сопоставимые дозы сухих порошков.

В исследовании участвовало 20 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести вне обострения, у которых последнее обострение астмы было 6 и более месяцев назад. Мужчин — 8, женщин — 12, средний возраст больных составлял — $49,71 \pm 3,53$ года, средняя продолжительность заболевания $10,24 \pm 2,38$ года. До включения в данное исследование больные в течение предыдущих 6—8 месяцев ежедневно принимали ингакорт в средней суточной дозе 1150 мкг (1000 мкг получали 14 больных, 1500 мкг — 6 больных), а при включении в исследование они прекращали прием ингакорта. Суточная потребность в β_2 -адреностимуляторах (β_2 -АС) колебалась от 1—2 до 5—6 вдохов. У всех больных проверялась техника ингаляции и при необходимости они повторно обучались технике правильного приема ИГКС. Во избежание местных побочных эффектов больные пользовались спейсерами, полоскали ротовую полость теплой водой и чистили зубы после каждой ингаляции препарата. На момент включения в исследование у больных отсутствовали симптомы местных побочных эффектов ИГКС.

До включения в исследование пациентам проводилась проба на обратимость обструкции дыхательных путей с β_2 -АС сальбутамолом (2 вдоха — 200 мкг). Проба считалась положительной, если прирост ОФВ₁ после ингаляции β_2 -АС был более 12% должной величины. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на бодиплетизмографе фирмы Erich Jaeger, Германия. ФВД оценивали по следующим параметрам: ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅. Исследования проводились в исходде, через 2 и 4 недели.

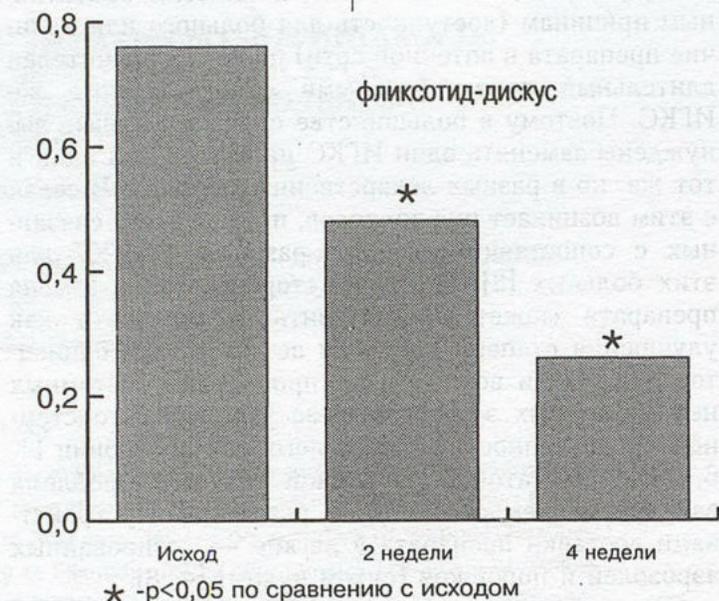
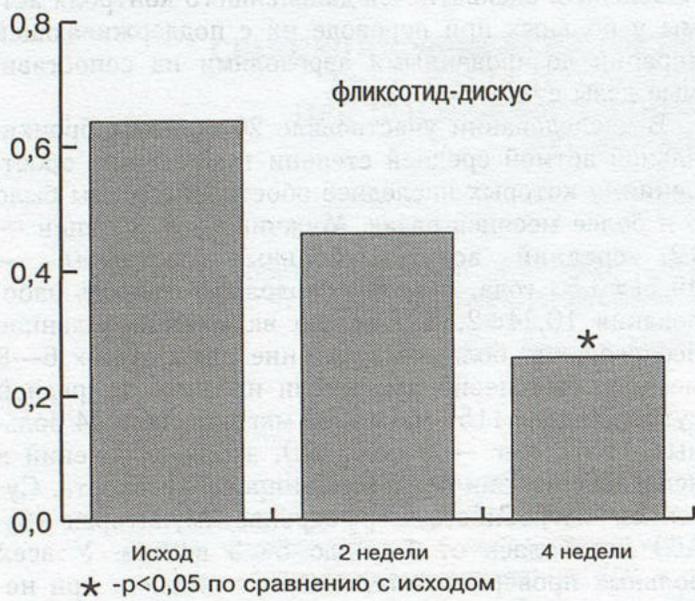
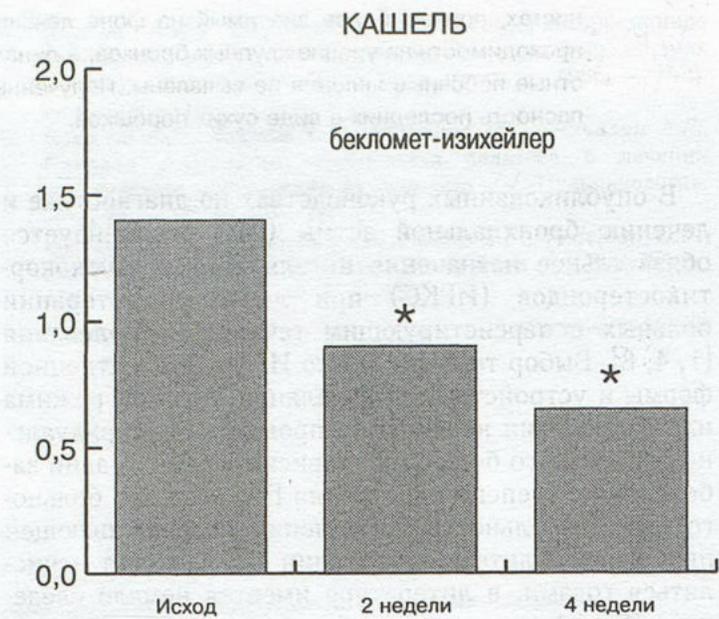


Рис.1. Динамика клинических симптомов на фоне лечения беклометом-изихейлером и фликсотидом-дискусом.

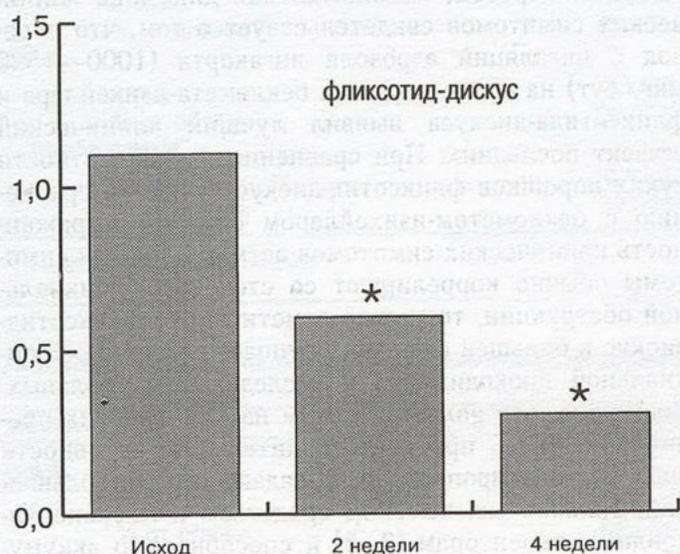
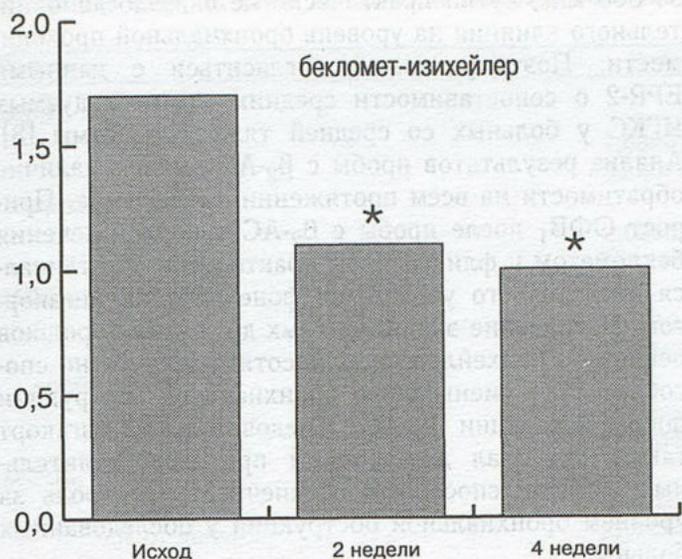
Больным, получавшим поддерживающие дозы ингалятора 1000—1500 мкг/сут (средняя суточная доза 1150 мкг), назначали в течение 4 недель бекломет-изихейлер в суточной дозе 600 — 800 мкг (средняя суточная доза 660 мкг) 2 вдоха утром и 1—2 вдоха вечером, далее фликсотид-дискус в дозе 500 мкг (1 вдох утром). Все больные заполняли индивидуальные дневники наблюдения, где отмечали основные клинические симптомы астмы — кашель, сухие хрипы и одышку, и оценивали их по 4-балльной шкале (0 — отсутствие симптома, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная, 3 — тяжелая), кроме того регистрировалось суточное количество потребляемых β_2 -АС.

Анализ записей в индивидуальных дневниках больных показал, что выраженность клинических симптомов астмы в баллах соответствовала умеренной степени.

Через 2 недели от начала ингаляций бекломета-изихейлера отмечался достоверный регресс всех клинических симптомов астмы (рис. 1). В конце курсового лечения беклометом-изихейлером выраженность клинических симптомов астмы по шкале баллов соответствовала слабой степени, при этом одышка исчезла у 4, кашель и сухие хрипы — у 6 больных.

Одновременно наблюдалось снижение суточной потребности в β_2 -АС, больные отмечали более быст-

ОДЫШКА



* - $p < 0,05$ по сравнению с исходом

рое купирование возникающих эпизодов удушья. Через 4 недели приема бекломета-изихейлера у 6 больных исчезла потребность в приеме β_2 -АС (рис 2).

При анализе ФВД отмечалось улучшение показателей, в частности, отмечался прирост ОФВ₁ (табл. 1)

Через 2 и 4 недели лечения беклометом-изихейлером отмечалось недостоверное увеличение ОФВ₁.

При последующем переводе больных с бекломета-изихейлера на фликсотид-дискус отмечался дальнейший регресс выраженности клинических симптомов астмы (см. рис 1).

Перед назначением фликсоида-дискуса выраженность клинических симптомов астмы у исследуемых

больных соответствовала легкой степени. Через 2 недели лечения препаратом отмечался достоверный регресс выраженности кашля, одышки и сухих хрипов, а через 4 недели лечения одышка исчезла у 9 больных из 16, кашель и сухие хрипы — у 10 из 14 больных.

Также отмечалось дальнейшее снижение суточной потребности в β_2 -АС у всех 14 больных, которые принимали по 1—2 вдоха в сутки, а в конце лечения 8 из 14 больных перестали пользоваться β_2 -АС.

Через 2 и 4 недели лечения фликсотидом-дискусом увеличение ОФВ₁ также было недостоверно (табл.2). При оценке данных МОС₇₅, МОС₅₀ и МОС₂₅, которые, как известно, отражают проходимость воздуха на разных участках бронхиального дерева, выявились следующие изменения. На уровне крупных бронхов (по данным МОС₇₅) было отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя через 4 недели лечения обоими препаратами, в то время как изменения МОС₅₀, МОС₂₅ были недостоверны (см. табл.1,2), т.е. прирост показателей, характеризующих бронхиальную проходимость на уровне средних и мелких бронхов, был недостоверным.

При пробе с β_2 -АС выявлялась достоверная обратимость бронхиальной обструкции как в исходе, так и в ходе лечения препаратом.

Через 2 недели после перевода на лечение беклометом-изихейлером у 13 больных снизилась потребность в β_2 -АС, с полным исчезновением потребности у 6 (30 %) больных спустя 4 недели и еще у 8 больных к концу лечения фликсотидом-дискусом (в целом у 14 больных).

При исследовании безопасности лечения сухих порошков бекломета-изихейлера и фликсоида-дискуса местных побочных эффектов не выявлено.

Анализ данных ФВД выявил, что субъективное и клиническое улучшение состояния больных не сопровождалось объективными изменениями в состоянии бронхиальной проходимости. Динамика ОФВ₁ ни в одном временном промежутке не была достоверной и к концу 4 недели лечения беклометом и фликсотидом показатель оставался в интервале 60 — 80% должной величины, что соответствует по критериям GINA [1] астме средней степени тяжести. Тем не менее показатель МОС₇₅ все же демонстрирует существенное увеличение к концу курса лечения. Так как все больные находились в стабильном состоянии вне обострения астмы, то перевод больных на более современные ИГКС в эквивалентной дозе, а не на основе "микрограмм на микрограмм" не оказывал дополнительного воздействия на степень бронхиального воспаления и не уменьшил степень бронхиальной обструкции. Этот факт, по-видимому, и подтверждается отсутствием изменений параметра ОФВ₁, интегрального показателя бронхиальной проходимости. Под воздействием противовоспалительных средств обструкция бронхов становится обрати-

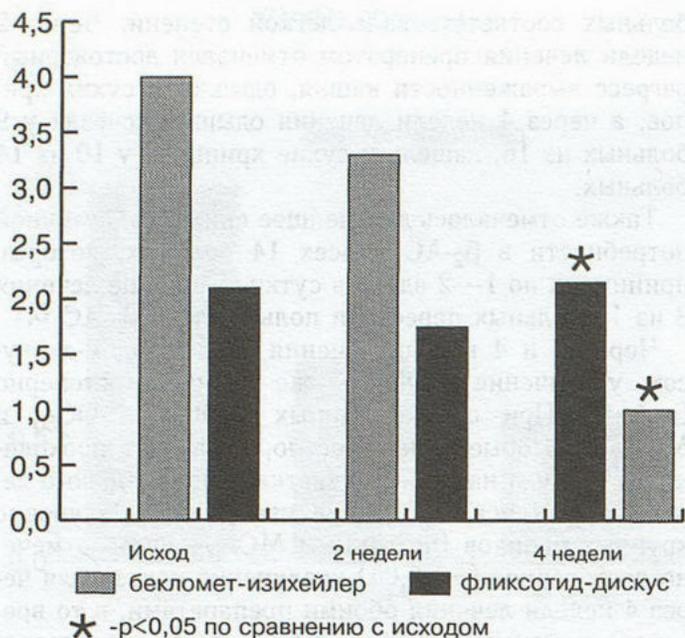


Рис.2. Динамика суточной потребности в β_2 -адреностимуляторах на фоне 4-недельного лечения беклометом-изихейлером 600-800 мкг/сут и фликсотидом-дискусом 500 мкг/сут.

мой в связи с изменением объемных скоростей, отражающих проходимость на уровне крупных и средних бронхов. Мелкие бронхи, как правило, в большей степени бывают obturirivаны слизистыми пробками и слущенным эпителием, больше подвержены процессам ремоделирования бронхиальной стенки, а нарушение мукоцилиарного клиренса способствует персистенции воспалительного процесса и формированию необратимого компонента бронхиальной обструкции [3]. Так и в данном исследовании перевод больных на новые препараты вызвал изменения бронхиальной проходимости только на уровне крупных бронхов, а улучшение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов, возможно, появилось бы при более длительном приеме этих противовоспалительных средств [1,3,8].

По-видимому, 4-недельного лечения беклометом-изихейлером и фликсотидом-дискусом является недостаточным по длительности применения периодом для нормализации ОФВ₁ и показателей МОС, и при увеличении сроков терапии тенденция их прироста носила бы более убедительный характер. Данное исследование еще раз подтверждает полученные нами ранее результаты, которые свидетельствовали, что динамика клинических симптомов, снижения суточной потребности в β_2 -АС значительно опережает динамику показателей ФВД, в частности ОФВ₁, МОС и др. [2]

Следовательно, можно предположить, что предшествующее лечение ингактором в средней дозе 1150 мкг/сутки оказывало адекватный дозе противовоспалительный эффект и, соответственно, эффект на степень обструкции, а назначение сухих порошков

бекломета в дозе 660 мкг/сутки и фликсотидом в дозе 500 мкг/сутки практически не оказало дополнительного влияния на уровень бронхиальной проходимости. Поэтому можно согласиться с данными EPR-2 о сопоставимости средних доз исследуемых ИГКС у больных со средней тяжестью астмы [8]. Анализ результатов пробы с β_2 -АС выявил наличие обратимости на всем протяжении наблюдения. Прирост ОФВ₁ после пробы с β_2 -АС в период лечения беклометом и фликсотидом практически не отличался от исходного уровня, на фоне лечения ингактором. Назначение эквивалентных доз сухих порошков бекломета-изихейлера и фликсотидом-дискуса не способствовало уменьшению бронхиальной обструкции после ингаляции β_2 -АС. Следовательно, ингалятор также оказывал достаточный противовоспалительный эффект, способный обеспечивать контроль за уровнем бронхиальной обструкции у обследованных больных.

Таким образом, положительная динамика клинических симптомов свидетельствует о том, что перевод с ингаляций аэрозоля ингактора (1000—1500 мкг/сут) на сухие порошки бекломета-изихейлера и фликсотидом-дискуса выявил лучший клинический эффект последних. При сравнении эквивалентности сухих порошков фликсотидом-дискус лучше по сравнению с беклометом-изихейлером снижает выраженность клинических симптомов астмы, а так как симптомы обычно коррелируют со степенью бронхиальной обструкции, то можно отметить, что фликсотидом-дискус в большей степени улучшает состояние бронхиальной проходимости у исследованных больных. Возможно, это является одним из клинических проявлений силы противовоспалительной активности флютиказона пропионата, обладающего наибольшей липофильностью, высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам [3, 5] и способностью аккумулироваться в легочной ткани при курсовом приеме [7, 13] и, соответственно, более выраженным противовоспалительным действием по сравнению с другими ИГКС. Кроме того, период полужизни связи с кортикостероидным рецептором флютиказона составляет 10,5 часа, тогда как для беклометазона — 7,5 часа и для флунизолида — 3,5 часа [8]. С другой стороны, различия в устройствах доставки лекарств в легкие также могут влиять на эффект ИГКС из-за того, что ингаляция сухой пудры через ингаляторы типа изихейлер или дискус обеспечивает более высокий процент отложения препаратов в легких, чем ингаляция аэрозоля [4, 8].

ВЫВОДЫ

1. При последовательном переводе больных, находящихся на поддерживающем лечении ингактором в суточной дозе 1000 — 1500 мкг (средняя суточная доза 1150 мкг), на 4-недельный курс терапии сухими

Таблица 1

Динамика ФВД на фоне лечения беклометом-изихейлером до и после пробы с β_2 -АС

Показатели	Исход	2 недели	4 недели
ОФВ₁			
л/сек	1,68±0,19	1,85±0,17	1,99±0,20
% от должн.	58,50±5,0	65,21±4,84	69,50±5,64
проба с β_2 -АС			
л/сек.	2,02±0,21	2,37±0,21	2,36±0,22
% от должн.	71,11±5,69	83,26±5,26	82,39±5,58
МОС₇₅			
л/сек	2,43±0,40	2,69±0,34	3,19±0,42
% от должн.	38,35±6,09	43,21±5,49	50,61±6,66*
проба с β_2 -АС			
л/сек	3,12±0,44	4,28±0,42	4,12±0,41
% от должн.	50,65±6,85	69,21±7,11	65,33±6,79
МОС₅₀			
л/сек	1,42±0,25	1,44±0,22	1,68±0,24
% от должн.	27,79±4,99	28,11±3,92	32,83±4,26
проба с β_2 -АС			
л/сек	1,69±0,29	2,18±0,30	2,21±0,30
% от должн.	33,10±5,49	42,84±5,56	43,11±5,64
МОС₂₅			
л/сек	0,72±0,12	0,67±0,11	0,79±0,13
% от должн.	26,20±3,97	24,26±3,14	28,94±4,26
проба с β_2 -АС			
л/сек	0,83±0,15	0,99±0,17	0,97±0,17
% от должн.	30,20±4,69	35,0±4,80	34,72±4,92

* $p < 0,05$ по сравнению с исходом

Таблица 2

Динамика ФВД на фоне лечения фликсотидом-дискусом до и после пробы с β_2 -АС

Показатели	Исход	2 недели	4 недели
ОФВ₁			
л/сек	1,99±0,20	2,22±0,24	2,25±0,18
% от должн.	69,50±5,64	77,23±6,25	78,23±4,72
проба с β_2 -АС			
л/сек.	2,36±0,22	2,54±0,26	2,79±0,21
% от должн.	82,39±5,58	90,17±5,35	94,0±4,59
МОС₇₅			
л/сек	3,19±0,42	3,61±0,54	3,85±0,43
% от должн.	50,61±6,66	57,69±8,04	62,38±7,07*
проба с β_2 -АС			
л/сек	4,12±0,41	4,51±0,39	5,38±0,39
% от должн.	65,33±6,79	73,75±6,83	85,58±8,07
МОС₅₀			
л/сек	1,68±0,24	2,22±0,32	2,23±0,41
% от должн.	32,83±4,26	43,30±5,75	43,31±7,39
проба с β_2 -АС			
л/сек	2,21±0,30	2,45±0,40	2,56±0,39
% от должн.	43,11±5,64	47,89±7,69	51,83±6,83
МОС₂₅			
л/сек	0,79±0,13	1,02±0,14	1,09±0,22
% от должн.	28,94±4,26	34,38±4,04	39,92±5,65
проба с β_2 -АС			
л/сек	0,97±0,17	1,07±0,21	1,12±0,26
% от должн.	34,72±4,92	38,45±6,07	41,03±7,10

* $p < 0,05$ по сравнению с исходом

порошками бекломета-изихейлера в суточной дозе 600—800 мкг (средняя суточная доза 660 мкг) и фликсотид-дискуса в суточной дозе 500 мкг достоверно уменьшились выраженность клинических симптомов астмы, а также суточная потребность в β_2 -АС.

2. Перевод больных с аэрозолей ингактора на сухие порошки бекломета-изихейлера, а далее и фликсотид-дискуса не сопровождался достоверным увеличением $ОФВ_1$, однако улучшалась бронхиальная проходимость на уровне крупных бронхов.

3. Средние суточные дозы ингактора 1150 мкг (1000—1500 мкг), бекломета-изихейлера 660 мкг (600—800 мкг) и фликсотид-дискуса 500 мкг сопоставимы, и более того, сухие порошки ИГКС обеспечивают лучший контроль за проявлениями клинических симптомов астмы. Улучшение проходимости крупных бронхов может служить косвенным свидетельством более выраженной противовоспалительной активности этих препаратов.

4. При лечении беклометом-изихейлером и фликсотидом-дискусом не выявлено местных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г. Чучалина // Пульмонология.— 1996.— Прил.— С. 1—157.
2. Цой А.Н., Гафуров М.С. Эффективность и безопасность применения препарата пульмикорт турбухалер 1000 мкг/сутки у больных с обострением бронхиальной астмы, ранее не получавших ингаляционных глюкокортикостероидов // Там же.— 1999.— № 1.— С. 71—76.

3. Brattsand R. What factors determine anti-inflammatory activity and selectivity of inhaled corticosteroids? // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol. 7, N 49.— P. 356—361.
4. British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management. // Thorax.— 1997.— Vol. 52.— Suppl. 1.— P.1—21.
5. Edsbacker S., Szeffler S.J. Glucocorticoid pharmacokinetics: principles and clinical applications // Schleimer R.P., Busse W.W., O'Byrne P.M., editors. Inhaled Glucocorticoids in Asthma.— New York: Marsell Dekker, 1997.— P.381—426.
6. Falcoz C., Mackie A.E., Moss J. et al. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled from the Diskhaler and the Diskus after repeat doses in healthy subjects and asthmatic patients // J. Allergy Clin. Immunol.— 1997.— Vol.99.— P.505.
7. Holliday S.M., Faulds D., Sorkin E.M. Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma // Drugs — 1994.— Vol. 47.— P.356—361.
8. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report, No.2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. US Dept 7, Health & Human Services, NIH Publication.— Bethesda, 1997.— N 97—4051A.— P.1—50
9. Newman SP., Brown J., Steed KP. et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of respimat with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // Chest.— 1998.— Vol. 113, N 4.— P.957—963.
10. Pauwels R.A., Yernault J.C., Demedts M.G. et al. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157.— N4.— P.827—832.
11. Selroos O., Backman R., Forsen K.O. et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids: a comparison between pressurized metered-dose inhalers and turbuhaler // Allergy.— 1994.— Vol. 49.— P.888—890.
12. Sont J.K., Willems L.N.A., Evertse C.E. et al. Long-term management of asthma: is it worth it to treat bronchial hyperresponsiveness (BHR) beyond clinical symptoms and lung function (abstract) // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol. 155.— A203.
13. Thorsson L., Dahlstrom K., Edsbacker S. et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol.— 1997.— Vol.43.— P. 155—161.

Поступила 15.12.99

© НЕЧАЕВ В.И., 2000

УДК 616.24-031.81-073.756.8:681.3

В.И. Нечаев

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ РЕНТГЕНОДЕНСИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

Медицинская академия, г. Тверь

COMPUTED X-RAY DENSITOMETRY IN LUNG EMPHYSEMA DIAGNOSTICS

V.I. Nechaev

Summary

A new method of lung emphysema radiological diagnostics is reported. It is based on computed technologies. The computed X-ray lung densitometry was applied in lung emphysema patients with the aid of software-hardware equipment "Dia-Vid" for evaluation of lung function local disturbances. The main features of local lung

ventilatory disorders in lung emphysema patients were revealed which were rigid zones (RZ), or areas with increased lung transparency which are not changed during breathing in the identified zones. A close correlation was found between results of computed X-ray lung examination and pulmonary function parameters that reflects a bronchial passability and lungs' filling with air. The opinion is spoken out that the method proposed could be widely used in clinical practice for pulmonary obstructive diseases diagnostics as long as its basic configuration is quite cheap and it significantly decreases radial burden to patients.

Резюме

Предложен новый метод рентгенодиагностики эмфиземы легких (ЭЛ), основанный на компьютерных технологиях. Для оценки регионарных нарушений функции внешнего дыхания у больных с ЭЛ применена компьютерная рентгеноденситометрия легких с помощью программно-аппаратного комплекса Dia-Vid. Установлены основные признаки нарушений регионарной вентиляции легких у больных ЭЛ в виде ригидных зон (РЗ) — участков повышенной прозрачности легких, не изменяемых в акте дыхания в зонах идентификации. Выявлена тесная взаимосвязь между показателями, полученными при компьютерной рентгенодиагностике и параметрами функции внешнего дыхания, отражающими воздухонаполняемость легких и бронхиальную проходимость. Высказывается мнение, что предлагаемый метод с учетом низкой стоимости базовой конфигурации и значительного снижения лучевых нагрузок на пациентов может применяться для диагностики obstructивных заболеваний легких в широкой клинической практике.

Повышенный интерес исследователей к проблеме изучения функционального состояния легких, в частности разработке методов оценки регионарной вентиляции, объясняется значительной распространенностью и неблагоприятным прогнозом хронических obstructивных заболеваний легких (ХОЗЛ) — хронического obstructивного бронхита и эмфиземы легких [3, 5, 6, 11].

В диагностике ХОЗЛ особенно актуально раннее выявление эмфиземы легких (ЭЛ), поскольку она является важнейшим фактором obstructивных нарушений легочного дыхания, определяющим прогрессирование и необратимость процесса у больных ХОЗЛ [4, 13].

В то же время клиническая верификация различных форм ЭЛ не всегда возможна, а применяемые клиничко-функциональные и рентгенологические методы исследования позволяют судить лишь о повышении воздушности легочной ткани. Поэтому назрела необходимость разработки новых подходов к лучевой диагностике ЭЛ с использованием программно-аппаратных комплексов, которые, наряду с высокоинформативными методами оценки ЭЛ, в частности, рентгеновской компьютерной томографией [7, 8, 9, 10, 12, 14], могут найти применение для распознавания и оценки тяжести этого заболевания.

С целью повышения качества диагностики ЭЛ и оценки регионарных нарушений функции внешнего дыхания и биомеханики дыхания нами предложена методика компьютерной рентгеноденситометрии легких.

Особенностью метода являлась замена носителя спектрального изображения (рентгеновский снимок) оперативным запоминающим устройством (ОЗУ) ПЭВМ. Метод основан на сочетании прицельной цифровой рентгенографии и компьютерной

рентгеноденситометрии по специально разработанной программе с последующей математической обработкой изображений, выполняемых с помощью программно-аппаратного комплекса Dia-Vid [2] (рис. 1).

Аппаратное обеспечение представлено рентгено-

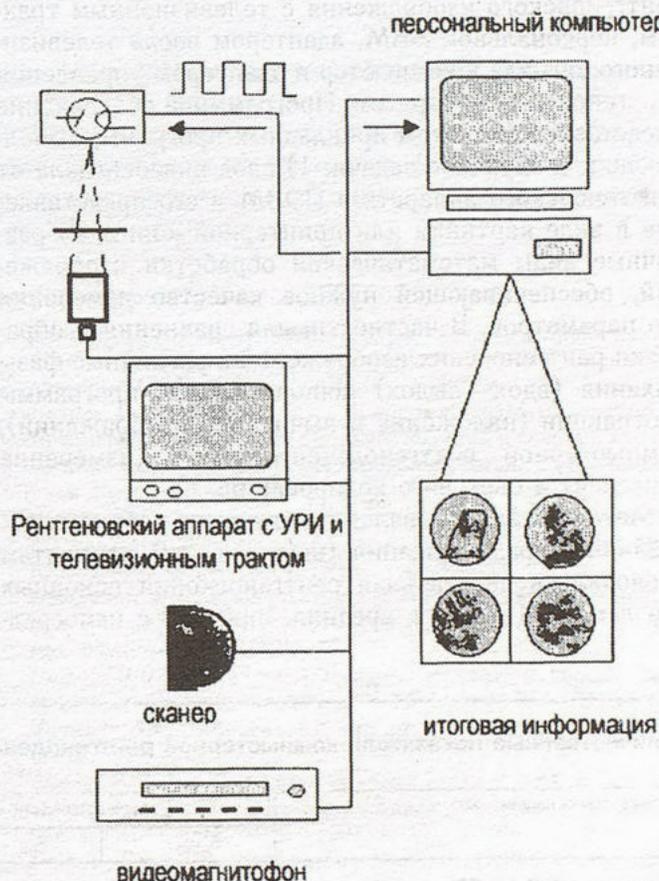


Рис. 1. Схема программно-аппаратного комплекса Dia-Vid.

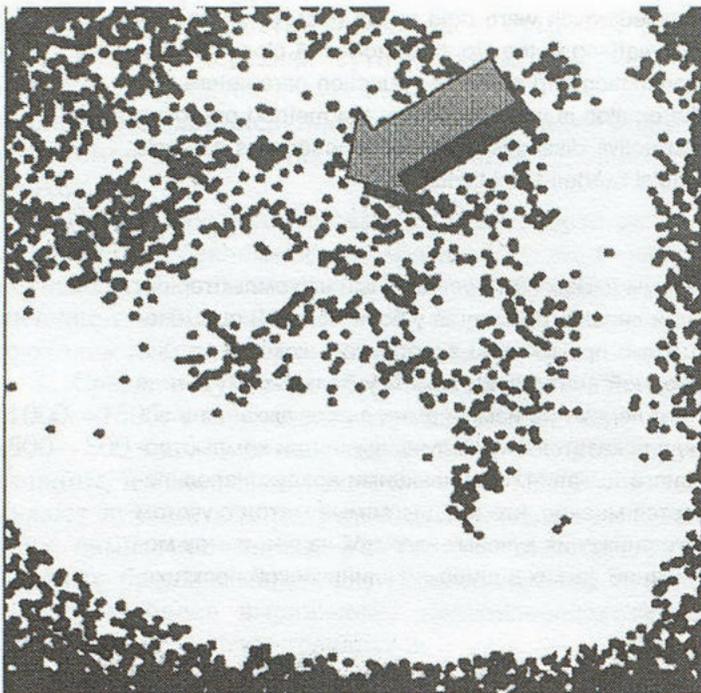


Рис. 2. Принтерная копия фрагмента рентгеноденситограммы больного с ЭЛ. Ригидные зоны (область точек) в режиме неизменяемой яркости изображения в различные фазы дыхания (показано стрелкой). Объяснения в тексте.

диагностической установкой, имеющей усилитель рентгеновского изображения с телевизионным трактом, персональной ЭВМ, адаптером ввода телевизионного сигнала в компьютер и адаптером управления рентгеновским аппаратом. Программное обеспечение представлено пакетом прикладных программ, выполняющих следующие задачи: 1) ввод видеосигнала от рентгеновского аппарата в ПЭВМ и его представление в виде картинку или принтерной копии; 2) различные виды математической обработки изображений, обеспечивающей нужное качество измерения его параметров. В частности, для сравнения и обработки рентгеновских изображений в различные фазы дыхания (вдох—выдох) использовались программы субтракции (наложение и вычитание изображений), компьютерной рентгеноденситометрии (измерение яркостей) и цветового кодирования.

Метод реализовывался следующим образом. В различные фазы дыхания (вдох—выдох) пациентам проводилась дигитальная рентгеноскопия основных зон легкого (верхняя, средняя, нижняя) с непосред-

ственной записью полученной информации ОЗУ ПЭВМ. Кроме того, компьютерному анализу с помощью планшетного сканера подвергались снимки, выполненные при серийной флюорографии с усилителя рентгеновского изображения (серийная УРИ-флюорография) фотокамерой "Гранат МТ-4" со скоростью 6 кадров/с, а также видеозапись рентгеновской картины зон легких в различные фазы дыхания. Необходимо отметить, что съемка компьютерных рентгенограмм проводилась в режиме очень короткой выдержки, что обеспечивало снижение лучевых нагрузок на пациентов в 10 000—15 000 раз.

Цифровые данные компьютерной рентгеноденситометрии обрабатывались по формуле:

$$K_{abs} = \frac{S_{stab}}{S_{alt}},$$

где K_{abs} — коэффициент абсорбционной способности, выраженный в соотношении площадей с неизменяемой и изменяемой яркостью в различные фазы дыхания;

S_{stab} — площадь зон легких с неизменяемой яркостью в различные фазы дыхания в относительных единицах;

S_{alt} — площадь зон легких с изменяемой яркостью в различные фазы дыхания в относительных единицах.

Применение указанных методов сочеталось со стандартными способами диагностики ЭЛ: клинко-функциональными, в частности, измерением параметров бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅₋₇₅, СОС₂₅₋₇₅, R_{aw}), оценкой структуры общей емкости легких (ОЕЛ, ЖЕЛ, ФОЕ, ООЛ), диффузионной способности легких (ДЛСО), а также по анализу данных конвенциональной рентгеноскопии и рентгенографии.

Обобщены данные обследования 58 больных с подозрением на ЭЛ (мужчин — 48, женщин — 10; средний возраст соответственно 48,7±4,5 и 51,3±6,4 года), отобранных из организованной популяции для углубленного обследования на предмет уточнения ХНЗЛ и предварительно прошедших анкетирование по методике BMRC и клинко-функциональное эпидемиологическое обследование. В каче-

Количественные показатели компьютерной рентгеноденситометрии у больных с ЭЛ и в контрольной группе (M±m) Таблица

Контингенты обследованных	Правое легкое (отн. ед.)			Левое легкое (отн. ед.)		
	S _{stab}	S _{alt}	K _{abs}	S _{stab}	S _{alt}	K _{abs}
Больные с ЭЛ (n=58)	46093±118	18243±71	2,50	47212±134	17304±80	2,72
Контрольная группа (n=20)	32999±78	31517±46	1,05	23381±89	41127±101	0,57
p	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

стве контроля обследовано 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста и прошедших эпидемиологическое обследование.

При компьютерной рентгеноденситометрии нарушения регионарной вентиляции у больных ЭЛ проявлялись главным образом наличием ригидных зон (РЗ) — участков повышенной прозрачности легких, не изменяемых в акте дыхания в зонах идентификации (рис. 2).

РЗ определялись по резкому снижению градиентов яркости, а также отсутствием изменений окраски при цветовом кодировании изображений. При этом следует отметить, что РЗ не имели диффузного распространения и встречались в виде островковых структур, преимущественно в кортикальных отделах легких. Такие изменения, на наш взгляд, свидетельствуют о неоднородности регионарной вентиляции как у здоровых лиц, так и больных с ЭЛ. При этом у последних, по сравнению со здоровыми, отмечалось достоверное увеличение суммарных площадей РЗ в обследуемых отделах легких (таблица) и снижение денситометрических градиентов, определяемых на основании гистограммного анализа (рис. 3).

При сопоставлении данных компьютерной рентгеноденситометрии и результатов исследования функции внешнего дыхания у больных с ЭЛ установлена достоверная обратная корреляция между величинами суммарных площадей РЗ обследуемых идентификационных отделов и параметрами вентиляции, отражающими бронхиальную проходимость, в частности, ФЖЕЛ ($r=-0,58$), ОФВ₁ ($r=-0,76$), а также МОС₂₅ ($r=-0,61$; все $p<0,05$).

Подобные взаимоотношения подтверждаются и данными других исследователей, отметивших достоверную взаимосвязь между показателями бронхиальной проходимости и величинами структурных составляющих общей емкости легких [15]. Поэтому следует полагать, что РЗ могут характеризовать величины объемов легких, не участвующих в вентиляции (ФОЕ, ООЛ), и быть проявлением синдрома "воздушной ловушки", являющейся основным патогенетическим звеном в развитии вторичной обструктивной ЭЛ [1].

Применение компьютерной рентгеноденситометрии в сочетании с фармакологическими тестами или динамическое наблюдение за больными в процессе комплексного лечения расширит, на наш взгляд, возможности метода в плане обратимости нарушений регионарной вентиляции у больных с ЭЛ.

Таким образом, проведенные исследования дают основание заключить, что компьютерная рентгенодиагностика нарушений функции и биомеханики дыхания у больных с ЭЛ с применением программно-аппаратных комплексов дает достаточно точное количественное представление о регионарных и тотальных нарушениях вентиляции и биомеханики легких. Выявляемые при этом изменения позволяют су-

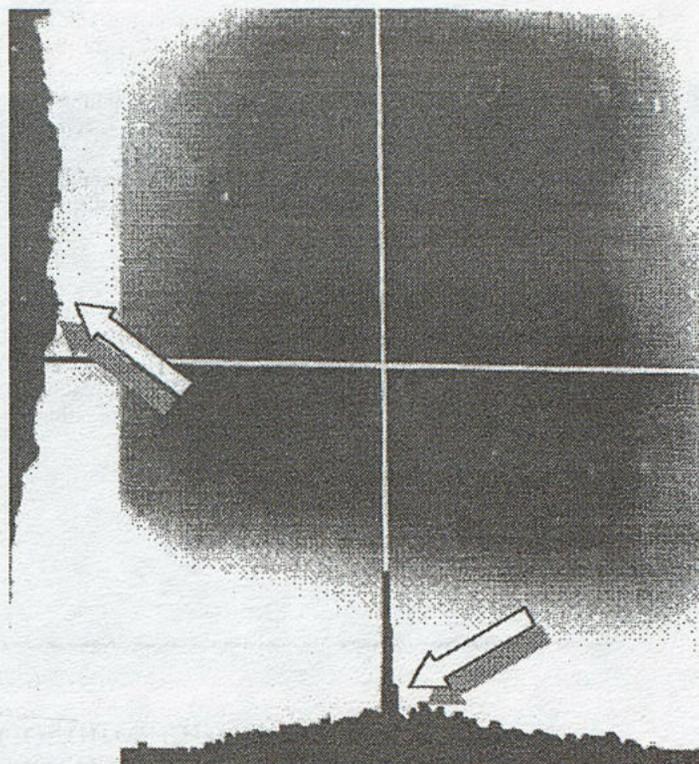


Рис. 3. Принтерная копия фрагмента рентгеноденситограммы больного с ЭЛ. Снижение денситометрических градиентов в пространственно-яркостных сечениях ригидных зон по данным гистограммного анализа (показано стрелками).

дить об особенностях распределения воздухонаполняемости и биомеханических свойствах легких в различные фазы дыхания. Это может внести коррективы во взгляды на патогенез формирования обструктивных нарушений легочного дыхания в целом и при ЭЛ в частности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобков А.Г., Рябуха Н.А., Эккерт Х. и др. Хронический бронхит — вопросы морфологии и патогенеза // Пульмонология. — 1992. — № 4. — Прил. — № 252.
2. Нечаев В.И., Сорокин Ю.К., Бондарь А.Н. Рентгенодиагностика нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с использованием программно-аппаратного комплекса Dia - Vid // Информатизация медицины и здравоохранения Тверской области: Материалы 1-й региональной науч.-практ. конф. / Под ред. Ю.В.Богданова. — Тверь, 1994. — С. 50—53.
3. Петрухин И.С. Хронический бронхит (распространенность, факторы риска, пути профилактики): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1991.
4. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные проблемы // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 9—15.
5. Чучалин А.Г. Эмфизема // Там же. — 1998. — № 1. — С. 6—13.
6. Adams P. Эпидемиология и факторы риска // Международное руководство по инфаркту миокарда / Под ред. В.Ф. Кемпбелла; Пер. с англ. — М., 1997. — С. 13—26.
7. Gelb A., Schein M., Kuei J. et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol. 147, N. 5. — P. 1157—1161.
8. Gould G., Redpath A., Ryan M. et al. Lung CT density corre-

- lation with measurements of airflow limitation and the diffusing lung capacity // *Eur. Respir. J.* — 1991. — Vol. 4, N. 2. — P. 141—146.
9. *Gugger M., Gould G., Sudlow M et al.* Extent of pulmonary emphysema in man and its relation to the loss elastic recoil // *Clin. Sci.* — 1991. — Vol. 80, N. 4. — P. 353—357.
 10. *Heremans A., Verschakelen J., Van Fraeyenhoven L., Demedts M.* Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlation with pulmonary function tests // *Chest.* — 1992. — Vol. 102, N. 3. — P. 805—811.
 11. *Johannsen J.* Chronic obstructive pulmonary disease: current comprehensive care for emphysema and bronchitis // *Nurse Pract.* — 1994. — Vol. 19, N. 1. — P. 59—67.
 12. *Matsuba K., Ikeda T., Nagai A., Thurlbeck W.* The National Institutes of Health intermittent positive—pressure breathing. Trial pathology studies. IV. The destructive index // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — Vol. 139, N. 6. — P. 1439—1445.
 13. *Stepling H., Ferlinz R.* Chronic Bronchitis und obstructives Emphysem. Aetiologie, Diagnose, Therapie // *Atemw.—Lungenkr.* — 1988. — Bd. 14, N. 10. — S. 461—467.
 14. *Stern E., Frank M.* CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings // *Am. J. Roentgenol.* — 1994. — Vol. 162, N. 4. — P. 791—798.
 15. *Van Noord J., Clement J., Van de Woestijne K., Demedts M.* Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis and emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — Vol. 143, N. 5. — P. 922—927.

Поступила 16.09.98

© Карпов О.И., 2000

УДК 616.24-002-085.27

О.И. Карпов

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF OUT-PATIENT PNEUMONIA

O.I. Karpov

Summary

Pharmacoepidemiological analysis of mild community-acquired pneumonia management was performed in 800 patients who were divided into two groups: 418 patients younger 60 without concomitant pathologies (group 1) and 382 patients older 60 and/or having concomitant diseases (group 2). Monotherapy took place in 73% of all the patients. Twenty two antibiotics of 9 pharmacological classes were applied. Aminopenicillins, macrolides and quinolones were prescribed more often. Aminopenicillins, spiramycin and erythromycin were more effective in the 1st group (their effectiveness were 91.3%, 82.4% and 78.6% accordingly) compared with the 2nd group (80%, 74.1% and 41.2% respectively). Quinolones and co-amoxiclav were more effective in the 2nd group (81.4% and 84.6% versus 67.1% and 100% in the 1st group). The identical efficiency in the both groups was shown for azithromycin and midecamycin (100% and 84.6% correspondingly). The extremely low efficacy was found for gentamycin and co-trimoxazole (40.6% and 33% respectively); these drugs should not be used in community-acquired pneumonia management. The most reasonable antibiotics' combinations were: ampicillin + co-trimoxazole (the effectiveness is 76%, which was lower than that of monotherapy with ampicillin) and ciprofloxacin + co-trimoxazole (75% of the efficacy). The best cost-effectiveness was revealed for ampicillin, amoxicillin, azithromycin and midecamycin. So, this analysis demonstrates the necessity of different approach to antibiotics administration taking into account various parameters, including economic ones.

Резюме

Проведен фармакоэпидемиологический анализ внебольничных пневмоний легкого течения у 800 больных, разделенных на группы: до 60 лет без сопутствующих заболеваний (группа 1) — 418 человек и старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями (группа 2) — 382 человека. Монотерапия проведена у 73% больных. Использовались 22 антибиотика из 9 фармакологических групп. Чаще других применялись аминопенициллины, макролиды и фторхинолоны. Аминопенициллины, спирамицин, эритромицин были более эффективными в группе 1 (эффективность 91,3, 82,4 и 78,6% соответственно), чем в группе 2 (80, 74,1 и 41,2%), а фторхинолоны и ко-амоксиклав — во 2 группе (81,4 и 84,6% против 67,1

и 100% в группе 1). Одинаковую эффективность по группам продемонстрировали азитромицин и мидекамицин (100 и 84,6%). Крайне низкая эффективность у гентамицина и ко-тримоксазола (40,6 и 33%), которые не должны применяться для лечения пневмоний. Наиболее частые комбинации: ампициллин + ко-тримоксазол (эффективность 76%), что ниже эффективности при монотерапии ампициллином, и ципрофлоксацин + ко-тримоксазол (75%). Наилучшие показатели стоимость/эффективность имели ампициллин и амоксициллин, азитромицин и мидекамицин. Анализ демонстрирует необходимость дифференцированного подхода к назначению антибиотиков с учетом различных факторов, в том числе и экономического.

Еще недалеко ушло от нас то время, когда одним из основополагающих принципов лечения любой пневмонии в нашей стране была немедленная госпитализация больного. После появления в клинической практике антибактериальных средств с целенаправленным спектром действия и модифицированной фармакокинетикой, позволяющей достичь высоких концентраций антибиотика в легочной ткани при пероральном приеме, интерес к амбулаторному лечению этого заболевания усилился [5]. Немаловажна и экономическая подоплека такой переориентации тактики лечения, поскольку хорошо известно, что госпитализация значительно его удорожает. Кроме того, было установлено, что нередко больные в стационаре получают антибиотики чрезвычайно широкого спектра действия, достаточно дорогие, без особой надобности [9].

В нынешних условиях преимущества стационара перед поликлиникой часто становятся эфемерными. Например, в большинстве стационаров, как и в амбулаториях, микробиологическое исследование мокроты не выполняется по техническим причинам, а там, где оно делается, очень часто совершаются ошибки как в силу недостатков в методике сбора материала, так и вследствие недостатка необходимых сред, аналитических средств и т. п. Даже там, где все прекрасно налажено, получить необходимый результат микробиологического исследования можно не ранее трех суток, в течение которых больной не может оставаться без антибиотиков. Поэтому следует признать, что как в больнице, так и в поликлинике лечение пневмонии почти полностью эмпирическое. Кроме того, стационары зачастую сейчас не могут предложить условия пребывания лучше домашних, а скученность больных в палатах, особенно в осенне-зимний период, способствует распространению инфекции, возникновению нозокомиальных пневмоний.

Приказом министра здравоохранения Российской Федерации №300 от 9 октября 1998 года внедрены "Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких", в которых четко определены критерии госпитализации больных с пневмонией, тактика ведения пациента на дому и антибиотики для амбулаторного лечения. Согласно современным представлениям, все внебольничные пневмонии могут быть разделены

на три группы, что влияет на тактику лечения и выбор антибиотика [3]:

- пневмонии у пациентов до 60 лет без какой-либо фоновой патологии (количественно преобладающая группа больных). В многочисленных исследованиях доказано, что у них главными возбудителями являются пневмококк и гемофильная палочка. Отмечается также определенная роль микоплазм, хламидий и легионелл [6]. Поэтому, наряду с препаратами первого ряда — аминопенициллинами, азалидами и макролидами, предусмотрены средства второй очереди — потенцированные пенициллины, цефалоспорины II поколения, тетрациклины или фторхинолоны с антипневмококковой активностью, которые призваны преодолеть резистентные формы возбудителей;

- пневмонии у больных старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями. Здесь также преобладают пневмококки, однако увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в том числе семейства энтеробактерий [8]. Внутриклеточные возбудители имеют меньшее значение. Поэтому для таких пациентов рекомендуются потенцированные пенициллины и цефалоспорины II генерации, защищенные от разрушающего действия бета-лактамаз (причем последние в сочетании или без такового с макролидами) и азалиды;

- клинически тяжело протекающие пневмонии, требующие больничного лечения с применением антибиотиков парентерально на основе антибиотикограммы обнаруженных возбудителей.

Итак, ориентиры есть. Насколько же им следуют практические врачи, какова реальная клиническая и экономическая эффективность проводимого ими лечения внебольничной пневмонии — вот цели проведенного нами фармакоэпидемиологического исследования в нескольких районах Санкт-Петербурга. В него были включены больные с перенесенной в период 1998 — 1999 гг. внебольничной пневмонией легкого течения, подтвержденной рентгенологически и клинически. Согласно критериям Комиссии МЗ и РАМН по антибиотической политике [3], пациенты были разделены на две группы по возрастному признаку и по сопутствующей патологии, могущей оказать влияние на микробиологическую этиологию и течение заболевания. Ни в одном случае не было проведено бактериологического анализа мокроты, терапия воспаления легких была эмпирической на

100%. Динамика прослеживалась по записям в амбулаторной карте, а также по заключениям контрольной рентгенографии. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Монотерапия антибактериальными средствами проведена у 73% от общего количества пациентов (табл. 2). Для ее целей использовались 22 противомикробных средства 9 групп. Из них 19 назначались внутрь и 3 вводились внутримышечно. Наиболее часто использовались пенициллины и макролиды. На третьем месте — фторхинолоны, на четвертом — аминогликозиды. Далее идут азалиды, комбинированные сульфаниламиды, тетрациклины, цефалоспорины, замыкают список линкозамиды.

Из пенициллинов как в общей массе, так и по группам лидирующее положение занимали аминопенициллины — ампициллина тригидрат и амоксициллин, рассматриваемые нами из-за сходства в спектре действия в совокупности [7]. Их следует признать самыми часто назначаемыми антибиотиками для амбулаторного лечения внебольничных пневмоний. Эффективность этих антибиотиков несколько различается в группах больных. Так, количество позитивных результатов применения аминопенициллинов в 1-й группе более 90%, в то время как во 2-й группе оно ниже на 11%. В целом же эффективность аминопенициллинов находилась на уровне 86%, что соответствует общепринятым данным. Надо отметить, что в подавляющем большинстве случаев (129 из 140) эти антибиотики назначались в адекватных дозах.

Значительно уступал аминопенициллинам по частоте использования потенцированный антибиотик

ко-амоксиклав, который назначался в 7 раз реже (см. табл. 2). Его суммарная эффективность была несколько выше, чем ампициллина и амоксициллина. Однако примечательно, что во 2-й группе он оказал действие в 100% случаев применения, в то время как в 1-й группе он был чуть-чуть менее действенен, чем обычные аминопенициллины. Эти результаты подтверждают важный вывод о необходимости включения его в схему эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных старше 60 лет.

Около 8% от назначений пенициллинов пришлось на ампиокс, эффективность которого была ниже, чем обычных аминопенициллинов, почти на 13%. Оксациллин, входящий в состав ампиокса, как известно, практически не увеличивает антипневмококковую активность ампициллина, он лишь обладает некоторой устойчивостью к разрушающему действию бета-лактамаз стафилококков. Сам оксациллин следует применять у больных с подозрением на стафилококковую пневмонию.

Крайне низкая эффективность отмечена у бензилпенициллина, во всех случаях его назначения не удалось достичь лечебного эффекта. Во многом этот неудовлетворительный результат связан с недостаточной с точки зрения клинической фармакокинетики кратностью назначения этого антибиотика.

Второй по частоте применения была группа макролидных антибиотиков. Внутри группы чаще других применялся спирамицин (ровамицин), эффективность его была ниже во 2-й группе, что обусловлено невысокой его активностью в отношении грамотрицательной флоры. Суммарная эффективность этого макролида в двух группах была на уровне 80%. Более действенным антибиотиком был мидекамицин (макропен). Хуже других оказались данные по лечению пневмонии эритромицином, особенно во 2-й группе, где лишенный активности в отношении грамотрицательной флоры он не дал даже половины позитивных результатов.

Третьей группой противомикробных средств, которые активно назначались для лечения внебольничной пневмонии, были системные фторхинолоны, представленные цiproфлоксацином. Примечательно, что число его назначений в 1-й группе существенно превышало таковые во 2-й группе, а вот эффективность его, наоборот, была выше в старших возрастных группах и у больных с сопутствующими заболеваниями. Разрыв в этих показателях достигал почти 14% (см. табл. 2) в разных группах больных. У больных 1-й группы он привел к выздоровлению только в 2/3 случаев, а остальным потребовалась смена антибиотика и госпитализация. Таким образом, можно сделать вывод о том, что цiproфлоксацин не должен рассматриваться в качестве средства первого ряда для лечения внебольничной пневмонии при обычных условиях. В то же время он должен быть в арсенале

Таблица 1
Демографические данные больных с внебольничной пневмонией

Показатель	Количество
Число больных	
мужчин	418 (52,3%)
женщин	382 (47,7%)
всего	800 (100%)
Средний возраст, лет	53,7±17,2
Число больных до 60 лет	580 (72,5%)
Число больных старше 60 лет	220 (27,5%)
Число больных с сопутствующей патологией, имеющей значение для тактики лечения пневмонии:	144
хроническая обструктивная болезнь легких	59
сахарный диабет	48
хронические инфекции мочевых путей	20
частые респираторные инфекции в анамнезе	19
прочее	18
Число больных 1-й группы	502 (62,8%)
Число больных 2-й группы	298 (37,2%)

средств в случае подозрения на грамотрицательные бактерии, при наличии факторов риска возникновения такой инфекции, а также при безуспешности предшествующего лечения антибиотиками, по спектру действия не "закрывающими" стафилококки, гемофильную палочку и внутриклеточных возбудителей.

Абсолютно неоправданной представляется монотерапия гентамицином (40,6% случаев успешного лечения), причем интересно, что эффективность была абсолютно одинаковой в обеих выделенных нами группах больных. Не случайно, что именно при использовании гентамицина отмечена наибольшая частота госпитализаций больных. Уместно привести здесь цитату из решения Комиссии по антибиотичес-

кой политике Министерства здравоохранения Российской Федерации: "Распространенную в Российской Федерации практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) при лечении внебольничных пневмоний следует признать ошибочной, так как антибиотики этой группы реально не обладают антипневмококковой активностью" [3].

А вот что должно быть несомненно показано больным с внебольничной пневмонией для эмпирической антибиотикотерапии, так это азалиды. Из всех случаев применения азитромицина (сумамеда) не было ни одного случая неудачи в лечении. В большинстве случаев использована новая методика применения азитромицина коротким курсом — по 500 мг 1 раз в день в течение 3 последовательных дней [4]. Во мно-

Таблица 2

Антибиотики, применявшиеся для монотерапии пневмоний

Препарат	Общее количество больных		1-я группа		2-я группа	
	Число случаев монотерапии	Позитивный эффект монотерапии (процент эффективности)	Число случаев монотерапии	Позитивный эффект монотерапии (процент эффективности)	Число случаев монотерапии	Позитивный эффект монотерапии (процент эффективности)
<i>Пенициллины</i>	187		104		83	
Ампициллин, Амоксициллин	140	121 (86,4%)	80	73 (91,3%)	60	48 (80,0%)
Ко-амоксиклав	21	19 (90,5%)	13	11 (84,6%)	8	8 (100%)
Ампиокс	15	11 (73,3%)	5	4	10	7 (70%)
Бензилпенициллин	5	0	3	0	2	0
Оксациллин	5	1	3	1	2	0
Бициллин-3	1	1	-	-	1	1
<i>Цефалоспорины</i>	15		8		7	
Цефазолин	2	2	2	2	-	-
Цефалексин	10	7	6	5	4	2
Цефуроксим	3	3	-	-	3	3
<i>Макролиды</i>	146		86		60	
Спирамицин	78	62 (79,4%)	51	42 (82,4%)	27	20 (74,1%)
Мидекамицин	26	22 (84,6%)	13	11 (84,6%)	13	11 (84,6%)
Эритромицин	31	18 (58,1%)	14	11 (78,6%)	17	7 (41,2%)
Рокситромицин	8	5 (62,5%)	8	5 (62,5%)	-	-
Кларитромицин	3	3	-	-	3	3
<i>Азалиды</i>	18		10		8	
Азитромицин	18	18 (100%)	10	10 (100%)	8	8 (100%)
<i>Линкозамиды</i>	9		5		4	
Линкомицин	9	6	5	3	4	3
<i>Фторхинолоны</i>	116		73		43	
Ципрофлоксацин	116	84 (72,4%)	73	49 (67,1%)	43	35 (81,4%)
<i>Аминогликозиды</i>	64		27		37	
Гентамицин	64	26 (40,6%)	27	11 (40,7%)	37	15 (40,5%)
<i>Тетрациклины</i>	11		6		5	
Метациклин	3	2	3	2	-	-
Доксициклин	8	6	3	3	5	3
<i>Комбинированные сульфаниламиды</i>	18		5		13	
Ко-тримоксазол	18	6 (33,3%)	5	0	13	6 (46,1%)
ВСЕГО	584	423	324	243	260	180
	(73% от общего числа больных)	(эффективность 72,4%)	(64,5% от числа больных в группе)	(эффективность 75%)	(89,6% от числа больных в группе)	(эффективность 69,2%)

гом успех терапии объясняется тем, что азитромицин эффективен против всех актуальных респираторных патогенов. Кроме того, высокие концентрации препарата в тканях, в том числе и легочной, создающиеся на длительное время, позволяют обеспечить эрадикацию возбудителей пневмонии. Наш опыт также подтверждает исключительно высокую клиническую эффективность коротких курсов азитромицина как при инфекциях нижних, так и верхних дыхательных путей [1, 2].

В противовес этому мнению уместно сказать и о препарате, который, по-видимому, не должен быть использован для лечения пневмонии — ко-тримоксазол. Казалось бы, частота его применения в общей массе назначений невелика (3%), однако эффективность его исключительно низкая.

Назначение цефалоспоринов было нечастым — всего в 2, 5% случаев. Эффективность цефалексина не превышала таковую аминопенициллинов, что, учитывая его более высокую стоимость, является доказательством нецелесообразности подмены ампициллина или амоксициллина цефалоспоринами I поколения при респираторных бактериальных инфекциях.

Позитивной тенденцией в амбулаторном лечении пневмонии следует признать ничтожно малое количество назначений тетрациклинов в качестве средств первого ряда, которые еще 5-7 лет назад активно рекомендовались для этих целей. Основными аргументами против широкого применения препаратов этой группы сейчас называются: быстрое формирование резистентных форм микроорганизмов, желудочно-кишечные расстройства, гепато- и миелотоксическое побочное действие. Тетрациклины, несомненно, не должны быть полностью списаны в архив, поскольку обладают отчетливым действием против внутриклеточных возбудителей и форм грамотрицательных бактерий, резистентных к другим антибиотикам. По-

этому целесообразно иметь их в резерве, в качестве средств второй ступени. Предпочтение должно быть отдано доксициклину (лучшая фармакокинетика и переносимость среди всех тетрациклинов).

Комбинированное лечение было назначено 216 больным, что составляет 27% от общего количества (табл. 3). Зарегистрировано 10 типов комбинаций, эффективность которых была несколько выше (примерно на 4%), чем при монотерапевтическом лечении. У больных 1-й группы комбинирование проводилось значительно чаще, чем во 2-й группе, но его действенность по группам практически не различалась.

Самой массовой была комбинация ампициллина и ко-тримоксазола (52% всех сочетаний), она же преобладала в 1-й группе. Ее эффективность была ниже, чем при использовании только ампициллина, на 10%, что указывает на нерациональность подобного сочетания. Во 2-й группе комбинация вообще помогла только половине больных. Логика подобного совместного использования аминопенициллинов и сульфаниламидов не вполне понятна, поскольку оно практически не расширяет спектр действия этих препаратов в отношении актуальных возбудителей внебольничной пневмонии. Кроме того, известно, что при бактериостатическом действии сульфаниламидов на микробную клетку нарушается синтез ее клеточной стенки, в том числе и пенициллинсвязывающих белков — основной мишени действия бета-лактамов вообще и пенициллинов в частности.

У больных 1-й группы ампициллин применялся в сочетании с тетрациклинами, макролидами, аминогликозидами и системными фторхинолонами. Вероятно, побудительным мотивом составления подобных комбинаций было желание несколько расширить спектр действия его компонентов. Однако результаты заставляют усомниться в реальном потенцировании действия антибиотиков, поскольку значимого

Таблица 3

Антибиотики, использовавшиеся в комбинированном лечении пневмоний

Препарат	С чем комбинировался	Общее число больных		1-я группа		2-я группа	
		Число комбинаций	Позитивный эффект (процент эффективности)	Число комбинаций	Позитивный эффект (процент эффективности)	Число комбинаций	Позитивный эффект (процент эффективности)
Ампициллин	Ко-тримоксазол	112	86 (76%)	104	82 (78%)	8	4
	Доксициклин	5	3	3	3	-	-
	Ципрофлоксацин	8	6	8	6	-	-
	Спирамицин	7	6	7	6	-	-
	Гентамицин	7	5	7	5	-	-
Ципро- флоксацин	Ко-тримоксазол	59	44 (75%)	43	31 (72%)	16	13 (81%)
	Мидекамицин	6	4	-	-	6	4
	Гентамицин	4	4	-	-	4	4
	Доксициклин	4	4	3	3	1	1
	Эритромицин	4	2	1	1	3	1
Итого		216	164 (76%)	178	137 (78%)	38	27 (71%)

повышения эффективности по сравнению с монотерапией ампициллином не выявлено.

Комбинация цiproфлоксацина с ко-тримоксазолом (см. табл. 3) использовалась более чем в 27% случаев комбинирования. Очевидно, что логика этого назначения сводилась к расширению спектра действия фторхинолона в сторону грамположительной флоры. В то же время суммарная эффективность этой комбинации практически не отличалась от таковой при использовании цiproфлоксацина.

Таким образом, наиболее популярные комбинации, которые используются для первоначального лечения внебольничных пневмоний, могут быть заменены на монотерапевтическое лечение наиболее эффективных для данной группы больных его компонентов. Это означает, что по сути дела нет действенных комбинаций для лечения внебольничной пневмонии. Если комбинирование все-таки показано, то, по-видимому, имеет место более тяжелое течение заболевания, требующее стационарного лечения с определением возбудителя пневмонии и его чувствительности к антибактериальным средствам.

Исключительно важным показателем, который может влиять на выбор антибиотика, является стоимость/эффективность. Мы предлагаем рассчитывать две его разновидности — базовый и интегральный. Значение базового показателя заключается в том, что он позволяет произвести скрининговую оценку экономической эффективности любого антибиотика при данной патологии. В его числителе — стоимость лекарственного лечения, которая для пероральных средств соответствует цене препарата на курс лечения, а для парентеральных — сумме цены препарата и затрат на проведение лечения (шприцов, дезинфицирующего материала, ваты, растворителя и т.п.). В его знаменателе — процент успешного лечения. Этот индекс позволяет ориентировочно установить наиболее привлекательные по эффективности и стоимости антибиотики. Чем ниже соотношение стоимость/эффективность, тем большую экономическую отдачу имеет рассматриваемый антибиотик и тем меньше затраты на лечение. Интегральный индекс учитывает еще и затраты на проведение курса повторной антибиотикотерапии, ликвидацию побочных эффектов, т. е. все дополнительные затраты на медикаментозное лечение, а также расходы на госпитализацию. В знаменателе проводится коррекция эффективности с учетом результатов дополнительного лечения. Интегральный показатель важен для оценки экономической эффективности антибиотиков в конкретном исследовании.

По нашим данным, наилучшие экономические показатели при лечении амбулаторных пневмоний по базовому показателю стоимость/эффективность имеют ампициллина тригидрат, амоксициллин, азитромицин и мидекамицин (рисунок). Затраты на проведение курса противомикробной терапии значитель-

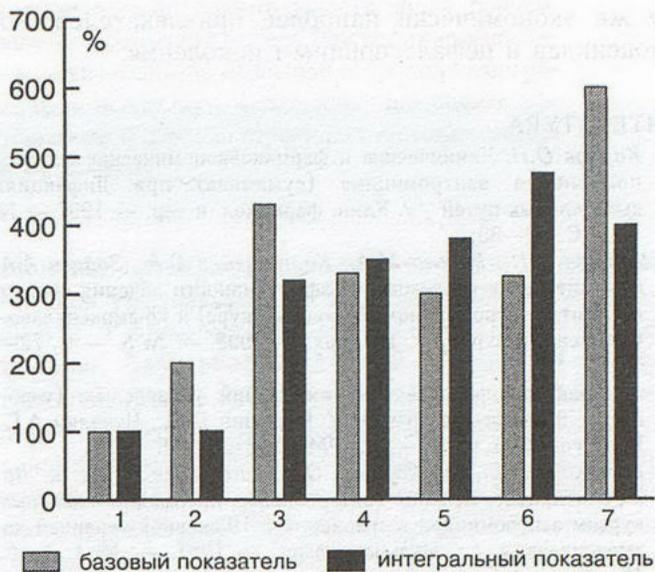


Рис. Показатель стоимость/эффективность антибиотиков, применявшихся для лечения пневмоний. По оси у — показатель стоимость/эффективность в процентах. За 100% принят наилучший показатель.

Примечание. 1— амоксициллин, 2— азитромицин, 3— спирамицин, 4— эритромицин, 5— цiproфлоксацин, 6— гентамицин, 7— ко-амоксиклав.

но возрастают при использовании других макролидов и фторхинолонов. Интегральный показатель стоимость/эффективность несколько иначе расставляет предпочтение: наиболее экономичны амоксициллин, азитромицин и мидекамицин, в то время как ампициллин переместился на 4-е место. Изменение в рейтинге гентамицина и ко-амоксиклава как нельзя лучше иллюстрирует тезис о том, что более дешевый антибиотик не всегда предпочтительнее более дорогого.

Очень важно отметить, что интегральный показатель стоимость/эффективность у азитромицина меньше, чем базовый, что как нельзя лучше характеризует его высокую эффективность и отсутствие необходимости в дополнительном лечении.

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ подтверждает принципиальную возможность успешного лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Он показывает, что в целом наблюдается позитивная тенденция в лечении внебольничных пневмоний, когда в первую очередь применяются экономичные антибиотики с высокой эффективностью (аминопенициллины). Однако все еще недопустимо редко мы используем азалиды (азитромицин), а также современные макролиды и потенцированные пенициллины, все еще непозволительно часто — аминогликозиды и фторхинолоны. Следует более дифференцированно подходить к выбору антибиотиков в зависимости от того, к какой группе относится пациент, но очевидно, что универсальными антибиотиками, подходящими для лечения в обеих группах, будут азитромицин, который к то-

му же экономически наиболее привлекателен, ко-амоксиклав и цефалоспорины I поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов О.И. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения азитромицина (сумамеда) при инфекциях дыхательных путей // *Клин. фармакол. и тер.* — 1997. — № 4. — С. 30—35.
2. Карпов О.И., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Зайцев А.А. Сравнительное исследование эффективности лечения острого синусита азитромицином (3-дневный курс) и ко-амоксиклавом (10-дневный курс) // *Тер. арх.* — 1998. — № 5. — С. 72—76.
3. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: (учеб.-метод. пособие для врачей) / Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. — М.: РМ—Вести, 1998.
4. Ноников В.Е., Макарова О.В., Копылев И.Д. и др. Эффективность лечения бактериальных пневмоний 3-дневным курсом азитромицина в сравнении с 10-дневной терапией ко-амоксиклавом // *Пульмонология.* — 1997. — № 1. — С. 46—49.
5. Синопальников А.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии // *Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости.* — 1999. — № 3. — С. 16—23.
6. Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G. et al. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // *Eur. Respir. J.* — 1998. — Vol. 11. — P. 986—991.
7. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. — 28—th Ed. / Eds D.N. Gilbert, R.C. Moellering, M.A. Sande. — Vienna: Antimicrobial Therapy Inc., 1998.
8. Torres A., El-Ebiary M., Riquelme R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly // *Semin. Respir. Infect.* — 1999. — Vol. 14, N2. — P. 173—183.
9. Zhigao H.E., Chen J. Economic study of cephalosporins in the treatment of moderate lower respiratory tract infection // *Value for Health.* — 1999. — Vol. 2, N3: Abstracts of 4—th Annual International Meeting of ISPOR. — P. 187—188.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК [616.248+616.37-008.64]-073

В.М. Провоторов, Л.В. Бильченко, В.В. Ромашов

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРАЛЬНОЙ ТУССОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

PECULARITIES OF SPECTRAL TUSSOGRAPHY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND DIABETES

V.M. Provotorov, L.V. Bilchenko, V.B. Romashov

Summary

Growing number of bronchial asthma patients and progressive morbidity of diabetes make actual the investigation of their combined course. Structural and functional lung changes in bronchial asthma influence the frequency range of cough sounds and the diabetes joint reinforces them. Spectral tussography allows to expand our conception of bronchial asthma alone and bronchial asthma against the diabetes background clinical features. Based on the analysis of the tussographic data obtained, the prevalence of a low frequency range over medium and high ones and also the extension of cough duration were found; those changes were more significant in the case of the combined pathology. Repeated researches showed a lessening of the low frequency range portion and an insignificant reduction of cough duration. Thus, the spectral tussography method can be applied for an assessment of the treatment efficacy so that it makes an image of structural and functional changes in bronchopulmonary system due to the treatment.

Резюме

Возрастающая численность больных бронхиальной астмой и прогрессирующая заболеваемость сахарным диабетом делают актуальной проблему изучения их совместного течения. Структурно-функциональные изменения в легких при бронхиальной астме влияют на спектр частот звука кашля, а присоединение диабета усиливает эти изменения. Спектральная туссография позволяет расширить наши представления о клинических проявлениях бронхиальной астмы и бронхиальной астмы на фоне сахарного диабета. При анализе полученных результатов на спектральной туссограмме было отмечено преоблада-

ние низких частот над средними и высокими, а также увеличение продолжительности кашля, причем, при сочетанной патологии данные изменения были выражены в большей степени. При повторных исследованиях отмечалось снижение процента низких частот и незначительное уменьшение продолжительности кашля. Таким образом, метод спектральной туссографии может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии, так как дает представление о степени структурно-функциональных изменений бронхолегочной системы у больных в процессе лечения.

Число больных, страдающих бронхиальной астмой (БА), продолжает расти, составляя 5% взрослого населения [7]. Параллельно прогрессирует заболеваемость сахарным диабетом (СД) II типа, что делает актуальной проблему изучения их совместного течения. Также нельзя не сделать акцент на том, что значительная группа больных БА, длительное время принимающих глюкокортикостероиды, страдает осложнениями стероидной терапии, среди которых важное место занимает стероидный диабет.

Изменения в легких при СД выражаются в виде разнообразного комплекса патологических процессов в основном гистоморфологического характера с прямым или косвенным дисметаболическим патогенезом. СД сопровождается биохимическими и функциональными изменениями коллагена и эластина, приводящими к снижению эластичности легких. Это в свою очередь способствует прогрессированию их гипервоздушности, имеющей место при БА.

Доказано, что сочетание БА и СД проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния по типу метаболического ацидоза, увеличением минутного объема дыхания (МОД), а также снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). При легкой форме СД МОД увеличивается за счет глубины дыхания, тогда как при тяжелой — за счет частоты и снижения глубины дыхания. Таким образом, насыщение артериальной крови кислородом осуществляется в основном за счет напряжения легочной вентиляции [1]. При этом снижается ЖЕЛ вследствие уменьшения объема как резервного, так и дополнительного воздуха, что обусловлено глубокими нарушениями обменных процессов в бронхолегочной системе и дыхательной мускулатуре [2]. Вышесказанное свидетельствует о несомненном утяжелении БА в комбинации с СД. Особенно это сказывается на кашле — одном из главных симптомов БА. Его особенности при данной сочетанной патологии были проанализированы с помощью туссографии. Разработанным на кафедре факультетской терапии под руководством проф. В. М. Провоторова туссографом ИКТ-1П был произведен подсчет общих и максимальных кашлевых толчков. Запись производилась через накопитель, фиксированный на больном, в течение 8 часов. У наблюдаемых нами больных БА (42 чел.) смешанной формы тяжелого течения в фазе обострения количество общих кашлевых толчков составляло в среднем 180, причем на максимальные приходилось 15%. После 12—14 дней лечения ба-

зисными препаратами количество общих кашлевых толчков уменьшалось до 80, максимальные составляли 3%. У больных БА и СД (38 чел., БА — тяжелое течение, фаза обострения, СД — средней степени тяжести, стадия субкомпенсации) число общих кашлевых толчков составляло 205, при повторном исследовании оно уменьшилось лишь до 170, причем процентный состав в них максимальных был 35 и 20% соответственно. Полученные результаты позволяют говорить о резистентном к терапии кашле при сочетанной патологии. Эти данные делают актуальной проблему качественного изучения кашля, что возможно сделать с помощью спектральной туссографии. Представляет научный интерес попытка оценить силу, частоту кашля, а также изобразить графически кашлевые толчки, сделанная в 1990 г. немецкими учеными Блехером Б.Н., Блехером И.Н., Маттисом Н.Е.

В своем исследовании мы руководствовались тем, что структурно-функциональные изменения в легких при БА влияют на спектр частот звука кашля, а присоединение СД усиливает эти изменения. Метод анализа частотного спектра звука кашля позволяет расширить наши представления о клинических проявлениях БА, а также БА в сочетании с СД. Спектральная туссограмма, выполненная у больного повторно в процессе лечения, позволяет получить

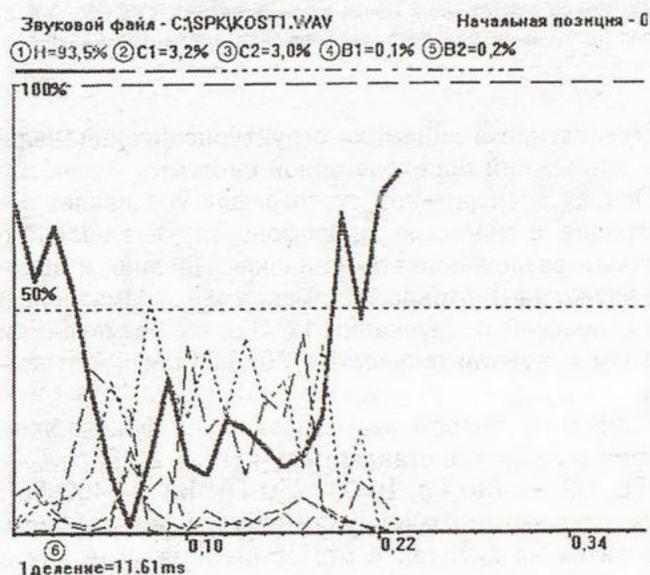


Рис. 1. Спектральная туссограмма здорового человека.

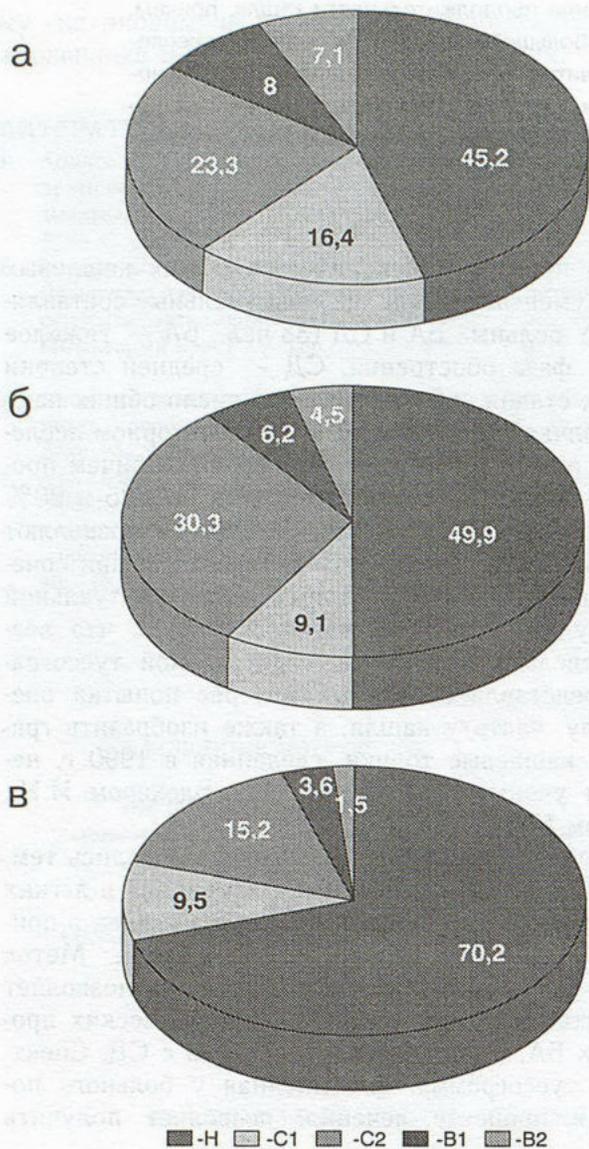


Рис. 2. Спектр частот звука кашля человека. Здесь и на рис. 5-8. а) первая треть кашля; б) вторая треть кашля; в) третья треть кашля.

представление о динамике структурно-функциональных нарушений бронхолегочной системы.

Основу спектральной туссографии составляет регистрация с помощью микрофона звука кашлевого толчка и разложение его на низкие, средние и высокие частоты [4]. Микрофон имеет трансформаторный тип с полосой пропускания 12 кГц, сопротивлением 600 Ом и чувствительностью 76 Дб (для компьютера).

Частотные полосы заимствованы из фонокардиографии и являются стандартными (H — 35 Гц, C1 — 70 Гц, C2 — 140 Гц, B1 — 250 Гц, B2 — 400 Гц). Звук кашлевого толчка улавливается микрофоном, выводится на дисплей и может быть записан как в виде графика, так и в виде диаграмм. Запись звука проводится у ротовой полости при расположении микрофона на 10 см ото рта, сзади — на уровне уг-

лов лопаток и спереди — на уровне IV межреберья. Звуковой сигнал кашля из источника попадает на микрофон, преобразующий сигнал из механической в электрическую форму. На звуковой плате сигнал оцифровывается и поступает в оперативное запоминающее устройство (ОЗУ) компьютера. Далее формируется звуковой сигнал формата WAV и сохраняется в долговременной памяти.

Звуковой сигнал записывается во временной плоскости, затем с помощью преобразования Фурье переводится в частотную плоскость. Теперь сигнал представляется в виде совокупности гармонических составляющих, имеющих параметрами амплитуду и фазу. Частота составляющей определяется её номером. Таким образом, на входе имеем последовательный ряд чисел, представляющий значения звукового сигнала как функцию от времени (при частоте дискретизации $f=11025$ Гц; $\Delta t=1/11025=0,00009$ сек.).

Далее этот ряд разбивается на отрезки по 128 чисел. Отрезок занимает время $t=\Delta t \cdot 128=0,00009 \cdot 128$, что приблизительно равно 11 мсек. Над каждым отрезком проводят операцию дискретного преобразования Фурье по алгоритму Кулли—Тьюки прореживанием по времени. В результате получаем отрезки из 128 чисел, представляющие собой значение сигнала как функцию от частоты X.

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} X(nT) \cdot e^{-inh \frac{2\pi}{N}}$$

n — номер числа в отрезке, изменяющийся от 0 до N-1;

f — частота дискретизации;

N — число выборок, равное 128;

k — номер составляющей в частотной области, изменяющийся от 0 до N-1;

X(k) — одна из частотных составляющих с порядковым номером k;

X(nT) — одна из временных составляющих с порядковым номером nT.

Проверка достоверности осуществляется восстановлением формы сигнала во времени с помощью обратного дискретного преобразования Фурье по формуле:

$$X(nT) = \frac{1}{N} \sum_{K=0}^{N-1} X(K) \cdot e^{iRn \frac{2\pi}{N}}$$

Всего выделяют пять групп частот: низкие (H — 35 Гц), средние (C1 — 70 Гц и C2 — 140 Гц) и высокие (B1 — 250 Гц и B2 — 400 Гц). Производится расчет сумм амплитуд частотных составляющих отдельно по группам и их общей суммы. Разделив сум-

му, вычисленную для каждой полосы, на вес одного процента, в результате получим относительный вес для каждой полосы в общей мощности сигнала, выраженный в процентах.

Эти веса представляются в графической форме для удобства работы и оценки.

Для сравнения спектральных туссограмм больных и здоровых нами была сформирована группа сравнения и проанализирована имитация кашля здоровыми лицами обоего пола, различного возраста. Всего в группе обследовалось 33 человека (от 30 до 60 лет). При анализе спектральной туссограммы здорового человека, записанной от ротовой полости, мы отмечали, что графически все частоты, в особенности низкие и средние, с самого начала кашля и до его окончания идут "сплошной стеной" и до самого окончания звука кашлевого толчка наблюдаются частотные всплески — "пики" и провалы всех частот. Длительность кашля составляла 0,25 мсек (рис. 1).

Общее процентное соотношение показывает, что низкие частоты хотя и преобладают над всеми остальными, но их превосходство не абсолютное. Особенно это заметно на диаграммах, когда определяются моменты времени преобладания средних частот, и даже высоких над низкими.

Частотный спектр звука кашля, выполненный в виде туссограммы, мы изучали в первой его трети, второй и третьей трети. На круговых процентных диаграммах можно видеть, что в первой и во второй трети кашля низкие частоты лишь незначительно превосходят средние и высокие, не превышая 50%; и только в последней трети кашля заметно их преобладание над всеми другими (рис. 2). Анализируя спектральные туссограммы, записанные от углов лопаток и зоны IV межреберья, мы наблюдали ровные, короткие линии низких частот, с единичным всплеском или провалом в конце. Линии средних и высоких частот еле заметны. В общем процентном отношении — подавляющее превосходство низких частот (98—99%) как в общем графике, так и в диаграммах.

В результате статистического анализа получены данные в процентах (табл. 1).

Нами обследованы 42 больных БА (смешанная форма, тяжелое течение, фаза обострения) и 38 больных БА (тяжелое течение, фаза обострения) в сочетании с СД II типа (20 чел., средней степени тяжести, стадия субкомпенсации, длительность заболевания не более 5 лет) или стероидным диабетом (18 чел., с теми же характеристиками). Возраст больных от 40 до 75 лет. На спектральных туссограммах, записанных у ротовой полости, длительность кашлевого толчка увеличивалась при БА в среднем до 0,70 мсек (рис. 3), тогда как при сочетанной патологии — до 1,30 мсек (норма не более 0,30 мсек) — рис. 4. Во время приступа затрудненного дыхания на фоне эмфизематозного легкого в спектре частот отме-

Таблица 1
Спектр частот звука кашля здоровых лиц (%)

Частоты	1/3	2/3	3/3
H	36,5±3,9	39,5±4,2	72,0±2,6
C1	13,6±2,8	23,8±2,8	8,6±1,7
C2	30,3±3,2	24,5±2,3	16,3±3,7
B1	9,4±1,7	5,0±1,3	1,7±0,3
B2	12,4±2,3	6,5±1,1	1,2±0,8

Примечание. $p < 0,01$. Статистическая обработка производилась с учетом параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона) критериев, с помощью статистической программы DIASTA.

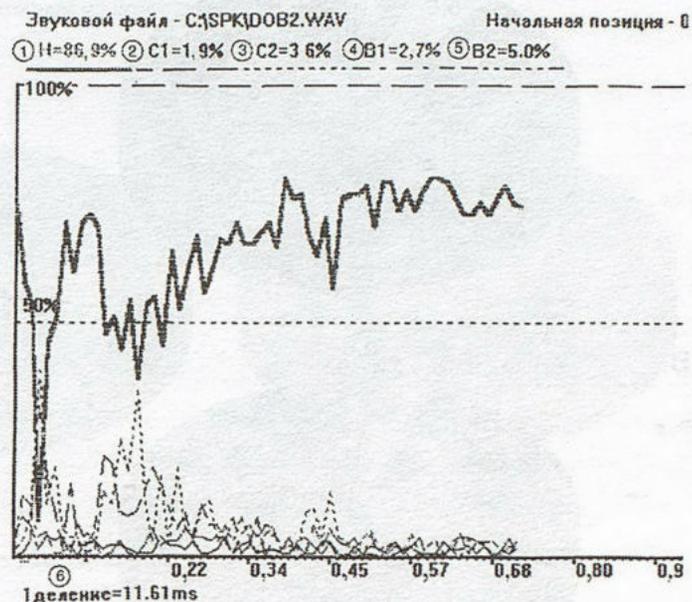


Рис. 3. Спектральная туссограмма больного бронхиальной астмой.

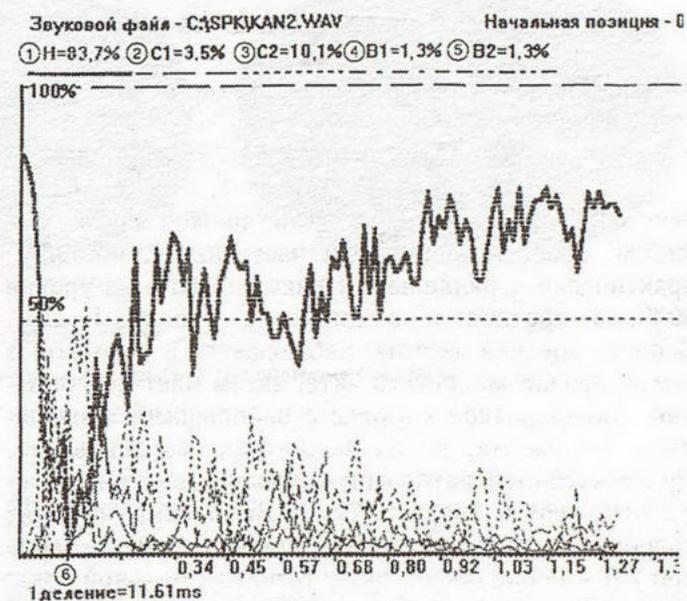


Рис. 4. Спектральная туссограмма больного бронхиальной астмой на фоне сахарного диабета.

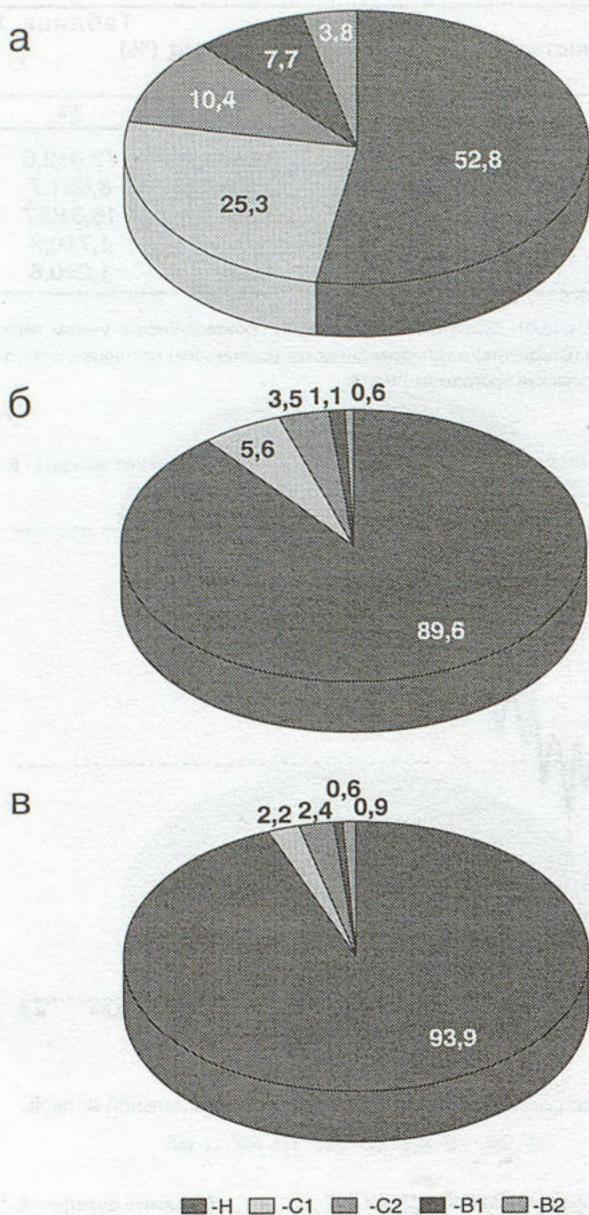


Рис. 5. Спектр частот звука кашля больного бронхиальной астмой при поступлении (%).

чено подавляющее превосходство низкой частоты — 99,3%. Графически при БА частотные линии идут практически параллельно. Низкая частота на уровне 90%, а средние и высокие на уровне 1—2%. Всплеск средней частоты наблюдается в основном в самом начале кашлевого акта, затем идет ее убывание. Линия низкой частоты с небольшими провалами и подъемами, но их амплитуда незначительна. При сочетанной патологии всплески средней частоты отмечаются гораздо чаще. Высокоамплитудные колебания низкой частоты, иногда имеющие место при БА и проходящие после того, как больной откашливается, в данном случае остаются постоянными, что свидетельствует о скоплении трудноотделяемой мокроты. В процентном отношении в обоих случаях

Таблица 2
Спектр частот звука кашля больных бронхиальной астмой (%)

Частоты	1/3	2/3	3/3
Н	46,1±5,8	88,3±2,1	91,4±3,7
С1	22,7±3,2	6,7±2,1	3,2±1,7
С2	8,6±2,3	2,3±1,1	2,4±1,2
В1	9,5±1,3	1,8±0,4	1,1±0,3
В2	5,8±1,6	0,9±0,3	0,7±0,2

Примечание. Отличие показателей здоровых и больных бронхиальной астмой достоверно, $p < 0,01$.

Таблица 3
Спектр частот звука кашля больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом (%)

Частоты	1/3	2/3	3/3
Н	75,8±4,1	82,9±3,7	94,7±2,6
С1	8,3±1,7	6,1±2,5	1,9±0,4
С2	4,3±1,6	2,7±1,8	2,6±1,7
В1	3,5±2,4	3,2±1,6	1,8±0,2
В2	2,7±1,6	2,1±0,8	0,8±0,2

Примечание. Отличие показателей здоровых, больных бронхиальной астмой, а также сочетанной патологией достоверно, $p < 0,001$.

наблюдается преобладание низких частот. На спектральных туссограммах через 12—15 дней при БА длительность кашлевого акта уменьшалась на 0,10—0,15 мсек, тогда как при БА+СД — на 0,03—0,06 мсек. На круговой диаграмме, записанной у ротовой полости в момент затрудненного дыхания, отмечается в первой трети около 53% низких частот, 25% средних частот и 14% высоких, но уже во второй трети происходит резкое (до 90%) увеличение низких частот (табл. 2). Именно этот резкий переход характерен для кашля у больных БА. В последней трети низкая частота составляет 90—95% (рис. 5). В дальнейшем, на фоне положительной динамики, на круговой процентной диаграмме нарастание низкой частоты более плавное и даже в последней трети доля средних и высоких частот значительна (рис. 6). Что касается анализа круговых диаграмм при сочетанной патологии (табл. 3), то такого резкого перехода низких частот не наблюдается (рис. 7), а при повторном исследовании через 12—15 дней положительная динамика значительно меньше, чем при БА (рис. 8). На спектральных туссограммах, записанных от точек на груди (зона IV межреберья) и углов лопаток в период улучшения при БА отмечается увеличение длительности кашля, при сочетанной патологии оно если и есть, то незначительное.

Учитывая диффузный характер патологического процесса как при БА, так и при БА+СД, графики и диаграммы спектральных туссограмм от углов лопа-

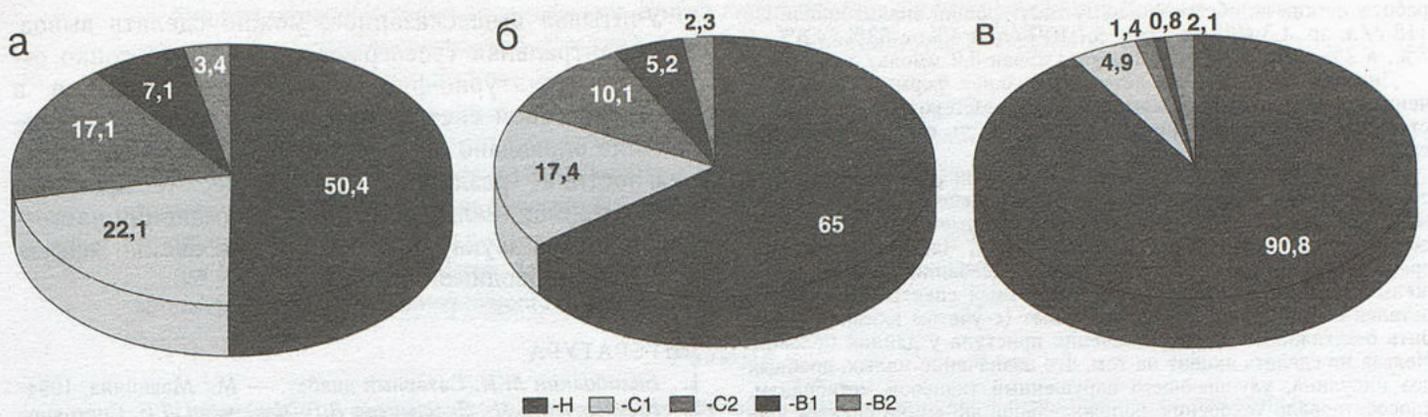


Рис. 6. Спектр частот звука кашля больного бронхиальной астмой при повторном исследовании (%).

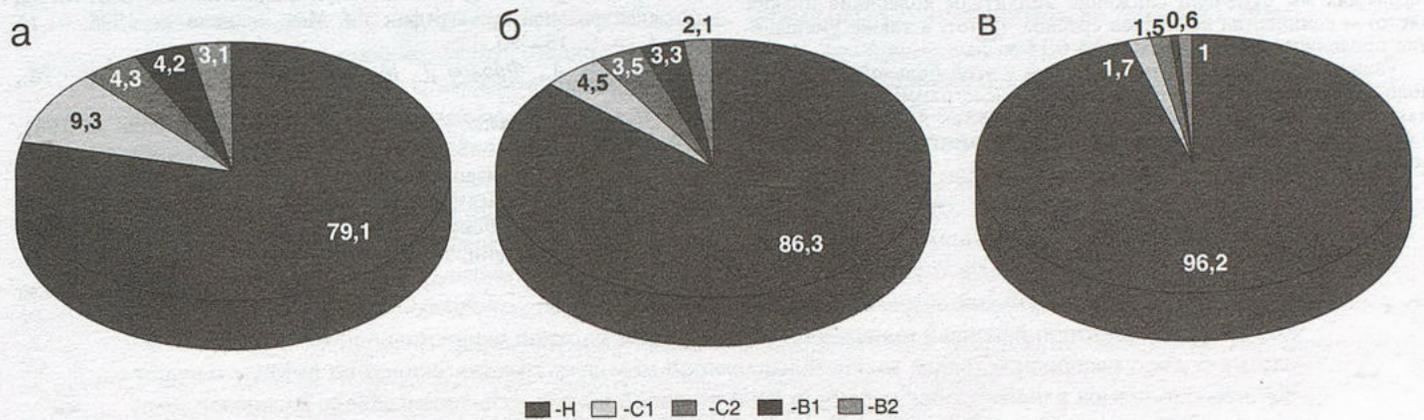


Рис. 7. Спектр частот звука кашля больного бронхиальной астмой на фоне сахарного диабета при поступлении (%).

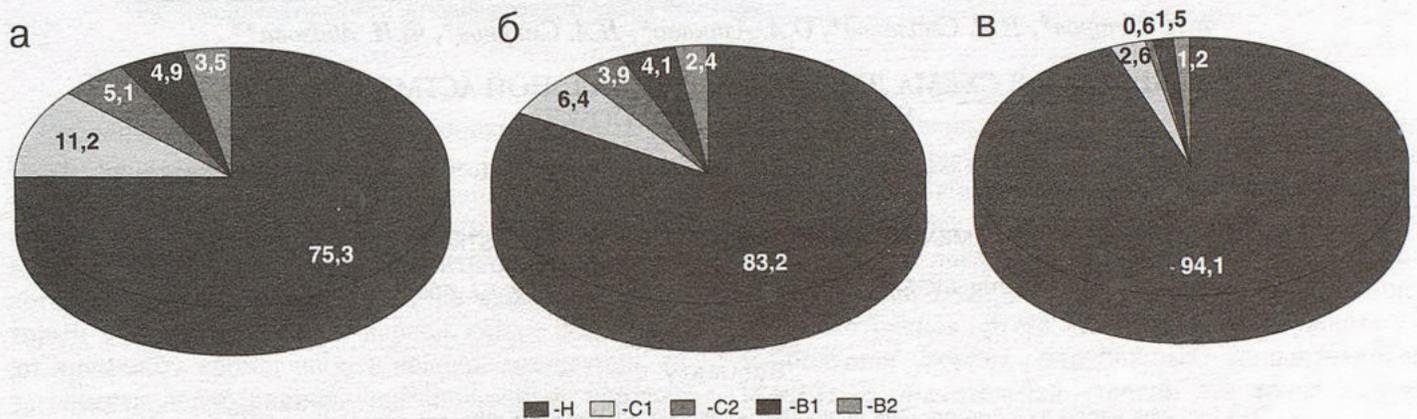


Рис. 8. Спектр частот звука кашля больного бронхиальной астмой на фоне сахарного диабета при повторном исследовании (%).

ток и зоны IV межреберья не представлены ввиду малой информативности из-за симметричности процесса.

Рассмотрим конкретный пример.

Больная К., 1956 г., поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на приступы удушья, возникающие чаще в преду-

тренние часы, чувство нехватки воздуха, заложенности в груди. Отмечает частый кашель с трудноотделяемой мокротой. Из анамнеза выяснилось, что больная страдает БА более 10 лет, причем последние 8 лет принимает системные глюкокортикостероиды. В течение двух лет отмечает подъем цифр глюкозы до 7—9 ммоль/л. На рентгенограмме органов грудной полости легочное поле эмфизематозно, междолевая плевра уплотнена. Диафрагма и синусы тяжисты. Сердце и аорта без особенностей. Исследование функциональной способности показало снижение вентиляционной

работы легких по обструктивному типу. Общий анализ крови: Hb 118 г/л, эр. $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц. $6,1 \cdot 10^{12}$ /л, п 4%, с 63%, э 5%, м 7%, л 2%, СОЭ 10 мм/ч. Глюкоза крови 8,2 ммоль/л.

Диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, тяжелое течение, обострение. Пульмосклероз. ДН_{II}. Стероидный васкулит, стероидный диабет, средней степени тяжести, стадия субкомпенсации.

На спектральной туссограмме, записанной у ротовой полости, отмечается резкое увеличение продолжительности кашля до 1,32 мсек (норма 0,30 мсек) и незначительное уменьшение ее (всего до 1,27 мсек) при повторном исследовании. Частотные всплески средней частоты и высокоамплитудные колебания низкой подвержены незначительной динамике. Частотный спектр звука кашля остался почти прежним, что позволяет (с учетом клиники) говорить о затяжном характере течения приступа у данной больной. Нельзя не сделать акцент на том, что назначение малых, дробных доз инсулина, улучшающего нарушенный тканевой метаболизм, способствовало ускорению положительной динамики спектра частот звука кашля, уменьшению его продолжительности.

При исследовании данной больной через месяц, в течение которого она получала инсулин, преднизолон, ингакорт, сальбутамол, частотный спектр звука кашля изменился в сторону увеличения процента средних и высоких частот. На спектральных туссограммах мы отмечали снижение амплитуды колебания низких частот и количества всплесков средних частот, а также уменьшение продолжительности кашля на 0,14 мсек.

Таким образом, адекватная терапия у этой больной привела к положительным сдвигам спектральной туссограммы, однако нормальных показателей получить не удалось, так как при БА и СД в бронхолегочной системе имеется необратимый компонент изменений.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что спектральная туссография достаточно тонко отражает структурно-функциональные нарушения в бронхолегочной системе. В связи с этим ее использование оправдано не только для дифференциальной диагностики (различные патологические процессы имеют принципиальные отличия в изменении частотного спектра звука кашля), но и для оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1994.
2. Калмыкова В.И., Спесивцева В.Г., Федорова Л.И. Состояние внутренних органов при сахарном диабете. — Ташкент: Медицина, 1985.
3. Назаров М.В., Прохоров Ю.И. Методы цифровой обработки и передачи речевых сигналов. — М., 1995.
4. Провоторов В.М., Литвинов Е.В., Демьяшкіна И.В. Метод спектральной туссографии // Мед. техника. — 1998. — № 4. — С. 15—20.
5. Фролов А., Фролов Т. Мультимедиа для Windows. — М., 1990.
6. Blecher B., Blecher V., Mattys H. // Prax. Pneumol. — 1981. — Bd. 35, N 2. — S. 101—107.
7. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Publication No. 92—3091. — Bethesda, Maryland 20892, USA: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 1992.

Поступила 19.02.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-053.2-085.234

В.И. Петров, И.В. Смоленов*, О.А. Аликова*, Н.А. Смирнов*, Ф.И. Абазова***

СТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: STEP UP ИЛИ STEP DOWN?

*Волгоградская медицинская академия, ** Глаксо Вэлком Экспорт ЛТД, Московское представительство

STEP -BY-STEP MANAGEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN: STEP UP OR STEP DOWN?

V.I. Petrov, I.V. Smolenov, O.A. Alikova, N.A. Smirnov, F.I. Abazova

Summary

This trial was aimed to a comparative evaluation of clinical efficiency of different approaches (step up and step down) to moderate bronchial asthma management in children.

This study was designed as a single-blinded randomized parallel-groups trial. It involved 50 children with moderate asthma aged from 6 to 15 years; they were divided into 2 groups. The 1st group patients received fluticazone propionate 200 mcg daily for 12 weeks. Then they were transferred to the treatment with sodium cromoglicate in a dose of 20 mg daily (step down). The children included into the 2nd group received sodium cromoglicate as a starting therapy. The evaluation of the treatment efficacy was assessed in 4 weeks. When the initial treating course was declared to be successful the patients went on to receive the same drug for 20 weeks more (the 2A group). In a case of unsatisfactory effectiveness of the therapy with sodium cromoglicate the children were administrated fluticazone propionate for 12 weeks (step up) and then they were transferred to the cromoglicate therapy (the 2B group).

The trial protocol included an assessment of main asthmatic signs intensity, respiratory function parameters, severity of bronchoconstriction after exercise, a degree of metacholine-induced bronchial hyperresponsiveness and quality of the children's life.

It was demonstrated that the step down approach is more preferable in moderate asthma children during basic anti-inflammatory therapy as far it facilitates to achieve the stable asthma condition in short time, to prevent successfully a bronchoconstriction after exercise and to reduce most significantly the bronchial hyperresponsiveness. All these conditions considerably improve the quality of the patients' life. The replacement of fluticasone propionate to sodium cromoglicate in the children leads neither to worsening of asthma course

nor to decreasing of expiratory flow value and does not cause a great reinforcement of bronchial hyperresponsiveness in overwhelming majority of patients as well.

Резюме

Целью работы явилось проведение сравнительной оценки клинической эффективности различных подходов (*step up* и *step down*) к лечению среднетяжелой бронхиальной астмы у детей.

В работу (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) было включено 50 детей со среднетяжелым течением астмы в возрасте от 6 до 15 лет, которые были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы в качестве стартовой терапии был назначен флутиказона пропионат в дозе 200 мкг/сутки в течение 12 недель, затем больные переводились на терапию кромогликатом натрия в дозе 20 мг/сут (подход *step down*). Дети, вошедшие во 2-ю группу, в качестве стартовой терапии получали кромогликат натрия. Через 4 недели проводилась оценка эффективности лечения. В случае если начальный курс терапии был признан успешным, больные продолжали получать этот препарат еще в течение 20 недель (группа 2А). В случае недостаточной эффективности лечения кромогликатом натрия детям назначался флутиказона пропионат в течение 12 недель (подход *step up*), а затем дети вновь переводились на терапию кромогликатом натрия (группа 2В).

Протокол исследования включал оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма, уровня метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности и качества жизни детей.

Показано, что использование подхода *step down* при проведении базисной противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы является наиболее предпочтительным, поскольку обеспечивает достижение более стойкой ремиссии заболевания в короткие сроки, эффективное устранение постнагрузочного бронхоспазма и наиболее значимое снижение уровня бронхиальной гиперреактивности. Все это обуславливает существенное улучшение качества жизни больных. Перевод детей с флутиказона пропионата на кромогликат натрия не приводит к утяжелению течения заболевания, снижению скоростных показателей выдоха и существенному возрастанию уровня бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных.

Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы (БА) является основой выбора лекарственных средств для долговременной терапии этого заболевания [3,2,11]. Наибольшие проблемы возникают при выборе стартовой противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением заболевания, которым в качестве средств первой линии рекомендуются применять кромогликат и недокромил натрия, антагонисты лейкотриенов, ингаляционные кортикостероиды [1,4,7,9,10].

В большинстве российских руководств [1,2,5] при лечении детей со среднетяжелой БА авторы считают целесообразным применение подхода *step up* (снизу вверх), подразумевающего использование в качестве стартовой терапии мембраностабилизирующих средств (кромогликата или недокромилла натрия), а при их недостаточной эффективности — ингаляционных кортикостероидов. Во втором издании Руководства по диагностике и лечению астмы Национально-

го института сердца, легких и крови США [12] приводится точка зрения о преимуществах подхода *step down* (сверху вниз), подразумевающего назначение начального курса лечения ингаляционными кортикостероидами с последующим переводом больного на мембраностабилизирующие средства или антагонисты лейкотриенов. Этому же мнению придерживается и большая группа зарубежных пульмонологов [8,9,13]. В значительной степени эта точка зрения стала возможной после проведения большого числа исследований, подтвердивших безопасность использования низких и средних доз ингаляционных кортикостероидов в педиатрической практике [14 — 17].

Целью данного исследования является изучение сравнительной эффективности различных подходов (*step up* и *step down*) к лечению среднетяжелой бронхиальной астмы у детей.

В исследование были включены 50 детей в возрасте от 6 до 15 лет с подтвержденным диагнозом ато-

пической бронхиальной астмы при соблюдении следующих условий:

- общая частота приступов удушья составляла от 1 до 4 раз в неделю;
- ночные приступы астмы, приводящие к пробуждению ребенка, ≥ 1 в неделю;
- имелось ограничение переносимости физической нагрузки, подтвержденное наличием постнагрузочного бронхоспазма при проведении велоэргометрической пробы: 2 Вт/кг, 7 минут, с падением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) $\geq 20\%$;
- показатель $ОФВ_1$ на момент включения в исследование — от 60 до 89% от возрастной нормы;
- суточная лабильность бронхов от 20 до 30%;
- атопическая форма БА была подтверждена результатами аллергологического обследования (данными семейного и личного анамнеза, увеличением общего IgE, позитивными кожными скарификационными пробами с бытовыми и эпидермальными аллергенами и/или наличием диагностического титра аллергоспецифических IgE к бытовым, эпидермальным или грибковым аллергенам);
- с момента выведения из обострения БА до включения в исследование должно было пройти не менее 2 недель, с момента последнего заболевания ОРВИ — не менее 4 недель;
- до включения в исследование дети не получали регулярной терапии ингаляционными противовоспалительными препаратами в течение не менее 1 месяца.

В момент включения в исследование дети не получали препаратов теофиллина и пролонгированных бронхолитиков. В случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, а также при нежелании больного или его родителей продолжать лечение, ребенок исключался из исследования. В период проводимой терапии все пациенты наблюдались в детском аллергологическом центре г. Волгограда.

Больные (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) были разделены на две группы.

Пациентам 1-й группы в качестве стартовой терапии был назначен флутиказона пропионат — ФП (Flixotide, GlaxoWellcome, 200 мкг/сутки, длительность лечения — 12 недель), затем больные переводились на терапию кромогликатом натрия (Cromoz, GlaxoWellcome, 20 мг/сут), эффективность которой оценивалась в течение 12 недель (подход *step down*).

Дети, вошедшие во 2-ю группу, в качестве стартовой терапии получали кромогликат натрия. Через 4 недели проводилась оценка эффективности лечения. В случае, если начальный курс терапии был признан успешным, больные продолжали получать этот препарат еще в течение 20 недель (группа 2А). В случае недостаточной эффективности начального курса лечения кромогликатом натрия детям назначался

ФП в дозе 200 мкг/сут (подход *step up*). По окончании 12-недельного курса лечения ингаляционным кортикостероидом дети переводились на терапию кромогликатом натрия (группа 2В). Критериями перевода на терапию ФП во 2В группе являлись:

- снижение общего числа приступов одышки менее чем на 10%;
- уменьшение ночных приступов менее чем на 10%;
- возрастание динамических показателей выдоха менее чем на 10%;
- сохранение постнагрузочного бронхоспазма.

Больной переводился на терапию ФП только в том случае, если присутствовали как минимум 3 из 4 приведенных выше критериев.

В период исследования больные имели возможность дополнительно применять симптоматическую терапию (сальбутамол — при появлении приступов удушья, затрудненного дыхания). Потребность в ингаляциях β -агонистов учитывалась.

Перед назначением препарата, а также через 4, 12, 16, 24 недели от начала терапии проводилось обследование детей, включавшее:

- оценку клинических проявлений астмы за предшествующий месяц: общего числа приступов одышки, числа ночных пробуждений вследствие астмы, количества дней без симптомов астмы, потребности в симптоматической бронхолитической терапии;
- исследование функции внешнего дыхания: спирография, кривая "поток—объем", максимальная вентиляция легких (Flowscreen, «Erich Jaeger»);
- проведение суточной пикфлоуметрии с определением суточной лабильности бронхов (СЛБ), средне-суточной проходимости бронхов;
- проведение пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, 2 Вт/кг, длительность нагрузки 7 минут, в том числе 5 минут при достижении ЧСС равной 60—80% от максимальной для данного возраста);
- проведение бронхопровокационной пробы с метахолином согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского респираторного общества [6];
- оценку показателей качества жизни детей на основании российской версии вопросника Pediatric asthma quality of life questionnaire [12].

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрической статистики, реализованной в пакете программа Statistica (StatSoft Inc.).

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены Этическим комитетом Волгоградской медицинской академии.

Из 50 больных (поровну мальчиков и девочек), включенных в исследование и завершивших его, 26 (52%) детей было в возрасте от 6 до 11 лет и 24 (48%) пациента — в возрасте 12—15 лет. Средний возраст больных — 10,25 года.

При аллергологическом обследовании у 42 (84%) детей выявлена сенсibilизация к домашней пыли и/или клещам домашней пыли, у 31 (62%) — к эпидермису животных, у 7 (14%) — к плесневым грибам. У 34 (68%) детей имелась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам и увеличение частоты приступов удушья в период цветения причинно-значимых растений. В связи с этим, для исключения влияния сезонных факторов, включение данной группы больных в исследование проводилось с октября по апрель месяц.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, периоды ремиссии продолжались менее 3 месяцев в году. Среднее число приступов удушья, требующих медикаментозного лечения, составило $21,3 \pm 2,3$ за месяц, предшествовавший включению в исследование. У всех детей отмечались ночные приступы удушья или их эквиваленты (сухой приступообразный кашель, приводящий к пробуждению ребенка), их частота составляла в среднем $7,25 \pm 1,35$ эпизода за 1 месяц. Для снятия приступов удушья дети применяли короткодействующие β -агонисты (в среднем $26,6 \pm 3,35$ ингаляции за изучаемый период). Число бессимптомных дней за 1 месяц, предшествующий включению в работу, составило $13,15 \pm 1,3$.

При исследовании функции внешнего дыхания отмечались признаки умеренной бронхиальной обструкции (величина $ОФВ_1$ составила в среднем $83,1 \pm 5,7\%$ от возрастной нормы, $ПОС$ — $79,8 \pm 3,7\%$, $МОС_{50}$ — $65,7 \pm 3,8\%$, $МОС_{25}$ — $63,7 \pm 4,3\%$). Явления бронхиальной обструкции были полностью обратимы у всех детей, прирост $ОФВ_1$ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом составил $17,8 \pm 5,6\%$. $СЛБ$ варьировала от 23 до 30%, составив в среднем $25,1 \pm 4,3\%$.

При проведении пробы с физической нагрузкой у всех детей были зарегистрированы явления постнагрузочного бронхоспазма, максимальное снижение $ОФВ_1$ отмечалось на 5—15-й минуте после завершения пробы и составило в среднем 24,4%. У 7 (14%) пациентов развившийся бронхоспазм потребовал применения короткодействующих β -агонистов для купирования приступа.

Перед включением в исследование бронхопровокационная проба с метахолином была проведена у всех детей, величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящая к снижению $ОФВ_1$ на 20% и более ($ПК_{20}$), составила $0,08 \pm 0,05$ мг/мл.

В 1-й группе детей, получавших в качестве стартовой терапии ФП (подход *step down*), к окончанию 4-й недели лечения отмечалось достоверное уменьшение общего числа приступов удушья и затрудненного дыхания, включая ночные пробуждения (рис.1). Пропорционально снижалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитиков (с 28,9 до 2,9, $p < 0,001$), возросло число бессимптомных

дней (с 14,6 до 27; $p < 0,001$). К окончанию 3-го месяца терапии у больных практически полностью отсутствовали приступы одышки (их частота составила в среднем 1 в месяц), потребность в бронхолитиках снизилась до $0,9 \pm 0,8$ доз бронхолитика в месяц, ночные пробуждения астмы отсутствовали (см. рис.1).

Показатели легочной функции достоверно возрастали уже к окончанию 4-й недели лечения ФП: $ОФВ_1$ на 21% ($p < 0,001$), $ПОС$ — на 26,3% ($p < 0,001$), $МОС_{50}$ — на 35,3% ($p < 0,001$), $МОС_{25}$ — на 26,1% ($p < 0,05$), $МВЛ$ — на 31,1% ($p < 0,01$). $СЛБ$ снижалась более чем вдвое (с 25,1 до 11,4%; $p < 0,001$). Существенного изменения этих параметров в последующие 8 недель лечения ФП не наблюдалось (рис.2).

Явления постнагрузочного бронхоспазма полностью исчезли к 4-й недели лечения ФП у 18 (90%) детей, что привело к снижению величины максимального снижения $ОФВ_1$ с 25,1 до 6,4% ($p < 0,001$), площади под кривой "падение $ОФВ_1$ — время" с 412 до 50,4 у.е. ($p < 0,01$). К окончанию 12-й недели терапии явления постнагрузочного бронхоспазма отсутствовали у всех 20 детей, включенных в 1-ю группу (рис.3).

Уровень метахолиндуцированной бронхиальной гиперреактивности существенно снизился к окончанию первого месяца лечения ФП, что подтверждалось возрастанием величины бронхопровоцирующей концентрации метахолина ($ПК_{20}$) с 0,04 до 1,36 мг/мл ($p < 0,05$). Максимальная величина $ПК_{20}$ отмечалась к окончанию 12-недельного курса лечения ФП (см. рис.3). Снижение бронхиальной гиперреактивности косвенно подтверждалось уменьшением степени зависимости больного от агрессивных для него факторов внешней среды (резкие запахи, воздействие холодного воздуха), более легким течением ОРВИ.

Перевод больных 1-й группы на мембраностабилизирующие средства не привел к уменьшению степени контроля над симптомами астмы. Во время 12-недельного курса лечения кромогликатом натрия количество приступов одышки, требовавших применения бронхолитических средств, варьировало в диапазоне 0,4 — 1,8 эпизода в месяц, ночные приступы практически отсутствовали, количество бессимптомных дней составляло 28,4 — 29,4 в месяц. Также не произошло существенного изменения большинства динамических показателей легочной функции ($ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $ПОС$) и $СЛБ$, которые остались на уровне, достигнутом в период терапии ФП. Отмечалась лишь некоторая тенденция к снижению величин $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$ к окончанию 12-й недели лечения кромогликатом натрия, которая не была статистически достоверной.

Уровень метахолиндуцированной бронхиальной гиперреактивности незначительно возрос в течение

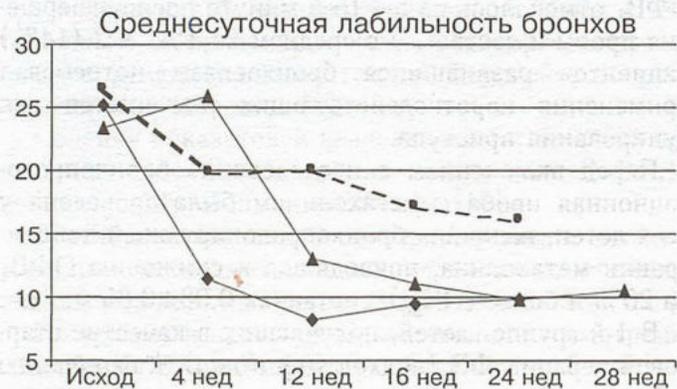
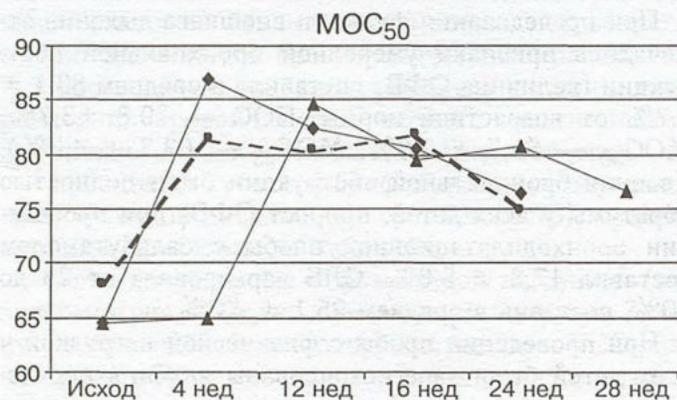
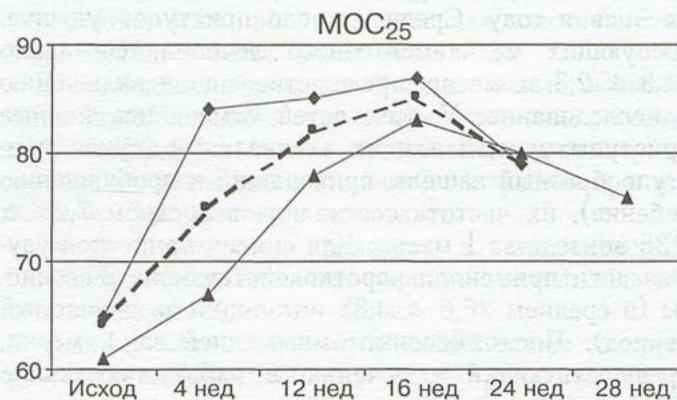
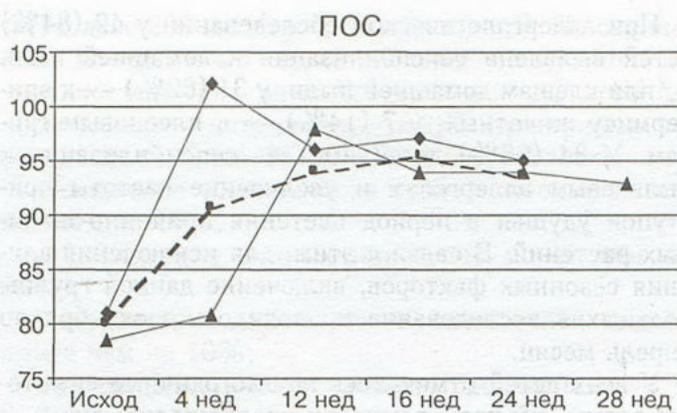


Рис. 1. Выраженность основных симптомов астмы у детей со среднетяжелым течением заболевания при использовании различных подходов к лечению. Здесь и на рис. 2—4 1-я группа — ФП в течение 12 недель, затем кромогликат 12 недель (◆); 2А группа — кромогликат 24 недели (■); 2В группа — 4 недели кромогликата, затем — 12 недель ФП, затем — кромогликат натрия в течение 12 недель (▲).

Рис. 2. Показатели легочной функции у детей со среднетяжелым течением астмы при использовании различных подходов к лечению.

первого месяца после перевода больных на кромогликат натрия (см. рис.3), за последующие 8 недель величина $ПК_{20}$ не претерпела изменений. Явления постнагрузочного бронхоспазма возобновились у 1 (5%) ребенка спустя 12 недель после перевода на кромогликат натрия. Величина площади под кривой "снижение $ОФВ_1$ — время" сохранялась в диапазоне значений, характерных для нормальной реакции на физическую нагрузку.

Таким образом, использование 12-недельного курса ингаляционных кортикостероидов в качестве начальной терапии среднетяжелой БА у детей позволяет не только достигнуть стойкой ремиссии заболевания, но и приводит к адекватному подавлению аллергического воспаления и значительному уменьшению бронхиальной гиперреактивности. Последующий перевод больных на терапию мембраностабилизирующими препаратами не приводит к возобновлению симптомов и существенному ухудшению показателей легочной функции.

Анализ эффективности проводимой терапии во 2-й группе детей, получавших кромогликат натрия в качестве стартового препарата, позволил разделить данную группу на две подгруппы. В подгруппу 2А ("ответившие на терапию") было отнесено 19 (63,3%) детей, у которых отмечалось существенное уменьшение числа ночных и дневных приступов одышки, потребности в симптоматической бронхолитической терапии, возрастание динамических показателей выдоха к 4-й недели лечения. У 9 (47,3%) детей этой подгруппы при проведении пробы с физической нагрузкой не отмечалось развития постнагрузочного бронхоспазма.

У 11 (36,7%) пациентов не произошло существенного улучшения течения БА, эти больные, согласно протоколу исследования, были переведены на терапию ФП (группа 2В — "не ответившие на терапию кромогликатом").

При оценке клинической эффективности кромогликата натрия у детей, вошедших в группу 2А, установлено, что способность препарата контролировать приступы астмы в наибольшей степени проявляется лишь спустя 12 недель после начала терапии и существенно не изменяется в дальнейшем (см. рис.1). При этом у больных сохраняется в среднем 9,9 — 10,7 приступа одышки в месяц, около половины из них требуют симптоматической бронхолитической терапии. Ночные пробуждения из-за симптомов астмы также сохраняются, составляя в среднем 2,5 — 3,5 приступа в месяц. Количество бессимптомных дней варьирует в диапазоне 20,9—22,8 в месяц.

Достоверное возрастание скоростных показателей выдоха во 2А группе отмечалось к 4-й недели лечения, но значения ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$ достигали максимальной величины также лишь к окончанию 12-й недели терапии (см. рис.2). При этом средний прирост изучаемых показателей

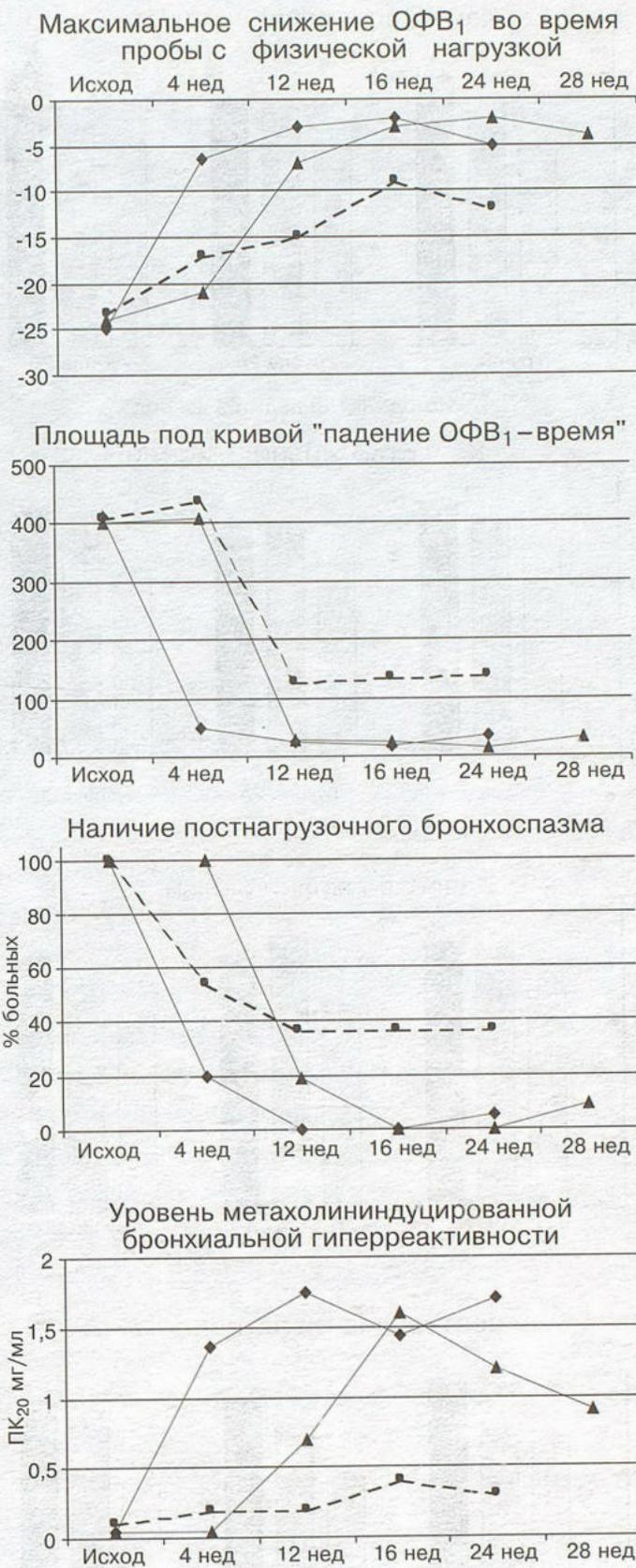


Рис. 3. Выраженность постнагрузочного бронхоспазма и уровень метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности у детей со среднетяжелым течением астмы при использовании различных подходов к лечению.

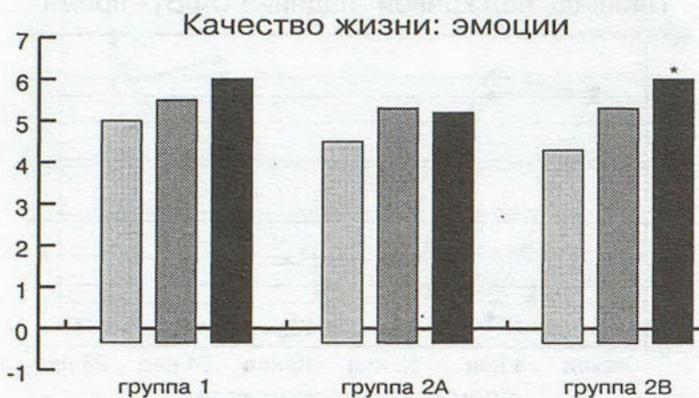


Рис. 4. Качество жизни детей со среднетяжелой бронхиальной астмой при использовании различных подходов к лечению (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$).

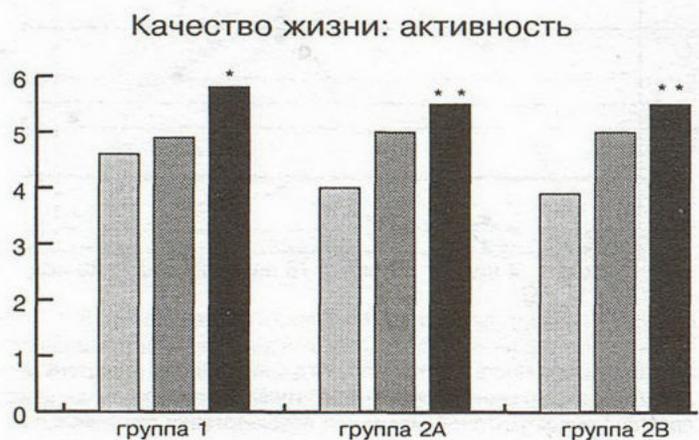


был существенно ниже, чем в 1-й группе, и составил для ОФВ₁ — 13,1% ($p < 0,05$), ПОС — 13% ($p < 0,05$), МОС₅₀ — 17,2% ($p < 0,05$), МОС₂₅ — 28,3% ($p < 0,01$). СЛБ также снизилась менее значительно (с 26,5 до 20,1%; $p < 0,001$). В дальнейшем (12—24 недели лечения) параметры легочной функции существенно не изменялись.

Уровень бронхиальной гиперреактивности на фоне терапии кромогликатом натрия достоверно не изменялся, имела лишь некоторая тенденция к возрастанию величины ПК₂₀, более выраженная к 16—24-й недели от начала терапии (см. рис.3).

Явления постнагрузочного бронхоспазма спустя 4 недели от начала терапии во 2А группе сохранялись у 11 (57,7%) детей, а с 8-й по 24-ю неделю — у 7 (36,8%) больных. При этом выраженность и продолжительность бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, достоверно снизились лишь с 12-й недели терапии (см. рис.3).

Представляется интересным сопоставить эффективность проводимой терапии у детей, вошедших в 1 и 2А группы, в период с 12-й по 24-ю недели лечения, то есть в то время, когда все больные получали кромогликат натрия. Установлено, что, несмотря на удовлетворительную в целом эффективность терапии у детей 2А группы, симптомы астмы у них были более выражены, скоростные показатели более низкие, чем у детей 1-й группы (см. рис. 1,2,3). В наибольшей степени различия были заметны при сравнении уровня бронхиальной гиперреактивности, достигнутого к 24-й неделе лечения (ПК₂₀ в 1-й группе $1,7 \pm 0,45$ мг/мл, во 2А $0,3 \pm 0,25$ мг/мл; $p < 0,01$). Также существенные различия между группами касались частоты (5 и 36,8%) и тяжести постнагрузочного бронхоспазма (площадь под кривой "падение ОФВ₁ — время" на 24-й неделе от начала терапии — $35,6 \pm 9,4$ и 137 ± 47 у.е. в 1 и 2А группах, соответственно).



У детей, не ответивших на начальную терапию кромогликатом натрия (группа 2В), назначение ФП приводило к быстрому и достоверному снижению частоты и тяжести симптомов астмы, возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению суточной лабильности бронхов. Эти изменения были столь же выражены, как и в 1-й группе детей (см. рис.1,2). Постнагрузочный бронхоспазм исчез у 9 (81,2%) детей через 4 недели лечения и у 11 (100%) больных — по окончании 3-месячного курса лечения ФП. Скорость снижения бронхиальной гиперреактивности была несколько ниже, чем в 1-й группе, но спустя 12 недель терапии ФП величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина достигала значений, сходных с 1-й группой (1,61 мг/мл).

Перевод больных 2В группы на терапию мембраностабилизирующими средствами приводил к некоторому возрастанию частоты приступов одышки (с 2,4 до 4,2 эпизода в месяц) и потребности в ситуационной бронхолитической терапии (с 2,1 до 3,4 ингаляций в месяц), что становилось более заметным в период с 8-й по 12-ю недели лечения кромогликатом натрия. При этом частота ночных пробуждений из-за симптомов астмы существенно не изменялась и сохранялась на достигнутом уровне (в среднем 0,5 эпизода в месяц).

Большинство параметров легочной функции (ОФВ₁, ПОС, СЛБ) не изменялось в период с 16-й по 28-ю недели лечения (*step down* на кромогликат натрия), однако величины МОС₂₅ и МОС₅₀ имели некоторую тенденцию к снижению. Явления постнагрузочного бронхоспазма возобновились у 1 (9,1%) ребенка через 6 недель после перевода на кромогликат натрия. Уровень бронхиальной гиперреактивности в период с 16-й по 28-ю неделю лечения у больных 2В группы несколько повысился (ПК₂₀ снизилась с 1,61 до 0,94 мг/мл), но оставался на более низком уровне, чем в 1А группе.

Некоторое снижение динамических показателей выдоха и рост бронхиальной гиперреактивности, наблюдавшиеся у больных 2В группы в период с 24-й по 28-ю неделю лечения могут быть объяснены ухудшением течения астмы в этот период у 2 (18,1%) из 11 детей. В дальнейшем, после завершения работы, эти дети были переведены на длительную терапию низкими дозами ФП. Эффективность долговременной терапии кромогликатом натрия у других детей, вошедших во 2В группу (81,9%), после проведенного 12-недельного курса лечения ингаляционными кортикостероидами, была признана удовлетворительной.

Таким образом, применение кромогликата натрия у детей со среднетяжелым течением БА после начального 12-недельного курса лечения ФП обеспечивает не только лучший контроль над симптомами заболевания в течение по меньшей мере 3 месяцев после прекращения терапии ингаляционным кортикос-

teroidом, но и более выраженное подавление аллергического воспаления, уменьшение бронхиальной гиперреактивности.

При изучении качества жизни у детей со среднетяжелым течением БА на фоне длительной терапии противовоспалительными средствами установлено существенное расширение жизненной активности пациентов, уменьшение эмоциональных проблем, обусловленных заболеванием, снижение субъективной оценки тяжести клинических симптомов астмы (рис.4). Эти изменения отмечались спустя 12 недель после включения детей в исследование, но становились статистически значимыми лишь к 24-й недели терапии. Более существенное улучшение качества жизни (по шкалам "симптомы", "эмоции" и интегративной шкале "общее качество жизни") наблюдалось у детей, вошедших в 1 и 2В группы. Качество жизни семьи, характеризующее выраженность дискомфорта, испытываемого членами семьи ребенка, больного астмой, из-за его заболевания, достоверно возрастало во всех изучаемых группах больных (см. рис.4).

Таким образом, применение ингаляционных кортикостероидов в качестве средств стартовой терапии при среднетяжелой бронхиальной астме у детей (подход *step down*) имеет несомненные преимущества. Эти преимущества связаны с:

- более высокой клинической эффективностью этого подхода;
- быстротой наступления эффекта от проводимой терапии;
- более эффективным устранением постнагрузочного бронхоспазма;
- наиболее существенным подавлением аллергического воспаления и снижением уровня бронхиальной гиперреактивности.

Все это обуславливает значительное улучшение качества жизни в группах детей, переведенных на терапию кромогликатом натрия после начального курса лечения ингаляционным кортикостероидом. Кроме того, высокая субъективная оценка эффективности терапии, более присущая детям 1 и 2В групп, является одним из факторов, определяющих в дальнейшем хорошую приверженность лечению.

Выводы

1. Применение 12-недельного курса лечения флутиказоном пропионатом (в дозе 200 мкг/сут) у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы обеспечивает достижение фармакологической ремиссии заболевания у всех больных.

2. Перевод детей со среднетяжелым течением астмы с флутиказона пропионата (200 мкг/сут в течение 12 недель) на кромогликат натрия (20 мг/сут) не приводит к утяжелению течения заболевания, снижению скоростных показателей выдоха и су-

ущественному возрастанию уровня бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных.

3. Использование подхода *step down* при проведении базисной противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы является наиболее предпочтительным, поскольку обеспечивает достижение более стойкой ремиссии заболевания в короткие сроки, эффективное устранение постнагрузочного бронхоспазма и наиболее значимое снижение уровня бронхиальной гиперреактивности. Все это обуславливает существенное улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 1995.—N5. С.73—77.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология. 1996. Прил.—С.1—166.
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. М.,— 1997.
4. Горячкина Л.А. Тайлед и его место в лечении бронхиальной астмы // Аптека и больница. 1996. N 1. С. 2024.
5. Колганова Н.А. Интал и его аналоги в лечении бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина. М., 1997.— Т.2.— С.330—340.
6. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции".

Официальный отчет Европейского респираторного общества. М.: Пульмонология, 1993.

7. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Метод оптимизации антиастматической терапии. М., 1997.
8. Bisgard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // *Pediatr.Pulmonol.* 1997.— Vol. 7. Suppl.15.— P.27—33.
9. Foucard T. Aggressive treatment of childhood asthma with local steroids. Good or bad? // *Allergy.*— 1996.— Vol.51, N 6.— P. 367—371.
10. Holgate S.T., Anderson K.D., Rodgers E.M. Comparison of 'Accolate' (zafirlukast) with sodium cromoglycate in mild to moderate asthmatic patients // *Ibid.*— 1995. Vol.50 Suppl.26. P.319—320.
11. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.— Bethesda, 1997.
12. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993.— Vol.147.— P.832—838.
13. McConnell W., Howarth P. The airway antiinflammatory effects of fluticasone propionate // *Rev.Contemp. Pharmacother.* 1998.— Vol.9.— P.523—532.
14. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children // *Eur. Respir. Rev.*— 1994.— Vol.4, N 17.— P. 33—43.
15. Price J.F. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // *Pediatr. Pulmonol.* — 1997. — Vol.7. — Suppl. 15. —P.40—45.
16. Russell G. Inhaled corticosteroid therapy in children: An assessment of the potential for side effects // *Thorax.* 1994. Vol.49, N 12.— P. 1185—1188.
17. Williams J. Fluticasone propionate in the treatment of asthma in children: Efficacy and safety // *Rev.Contemp. Pharmacother.* 1998.— Vol.9.— P.581—587.

Поступила 24.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-085.234

Г.Л. Игнатова, Д.Г. Жаркова, Т.А. Гончарова

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БЕРОДУАЛОМ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уральская государственная академия дополнительного образования, Челябинск

THERAPY OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA ATTACKS BY NEBULIZED BERODUAL

G.L. Ignatova, D.G. Zharkova, T.A. Goncharova

Summary

The therapy by nebulized Berodual was applied for solution of severe bronchial asthma attacks in 42 bronchial asthma patients. The drug was well-tolerated by all the patients. Against the background of such therapy a number of asthma attacks was diminished in 100% of cases and those quite ceased in 7 patients from 42 ones. A need of beta-2-agonists inhalations was reduced almost in 3 times. Doses of corticosteroids were decreased in 15 patients from 38 ones. An analyze of peak flow rate, peak expiratory flow for one second and lung vital capacity values demonstrated their reliable growth. So, the therapy by nebulized Berodual is thought

to be optimal from the point of efficacy and safety for intensive treatment of bronchial asthma patients who were admitted to a hospital because of bronchial asthma attacks arising.

Резюме

В двух больницах города Челябинска у 42 больных бронхиальной астмой для снятия тяжелых приступов удушья применена небулайзерная терапия беродуалом. У всех больных была хорошая переносимость препарата. На фоне терапии беродуалом в 100% случаев уменьшилось количество приступов удушья, а у 7 пациентов из 42 они прекратились совсем. Потребность в ингаляциях β_2 -агонистов снизилась почти в 3 раза. Уменьшилась доза кортикостероидов у 15 больных из 38. Анализ результатов пикфлоуметрии, ОФВ₁ и жизненной емкости легких показал достоверный прирост показателей. Таким образом, лечение беродуалом, вводимым через небулайзер, является оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности для интенсивной терапии больных бронхиальной астмой, поступивших в стационар в связи с учащением приступов удушья.

Бронхиальная астма является распространенным заболеванием. По данным эпидемиологических исследований последних лет, от 4 до 10% населения болеют бронхиальной астмой различной степени тяжести. От этого заболевания, которое может быть весьма тяжелым, а иногда и смертельным, страдают люди во всех странах мира. Эта причина заставляет искать новые лекарственные средства и способы их доставки в организм больного.

Целью работы явилось клиническое изучение эффективности раствора беродуала, вводимого больным ингаляционно посредством небулайзера, при тяжелых приступах удушья. Беродуал — это комбинация антихолинергического средства — ипратропиума бромида и β_2 -агониста адренергических рецепторов — фенотерола. Большинство исследователей [1, 2] отмечают увеличение бронхолитического эффекта при их совместном применении из-за воздействия на разные механизмы бронхообструкции и разные точки приложения действия этих препаратов (проксимальные и дистальные бронхи). В последнее время появились сообщения [3] о преимуществах терапии тяжелых приступов удушья антихолинергическими препаратами, вводимыми с помощью небулайзеров.

Небулайзер — это устройство для преобразования жидкости в аэрозоль. Преимуществом ингаляции через небулайзер является то, что больному не надо координировать вдох с ингаляцией препарата и это облегчает выполнение ингаляции даже тяжелым больным. Положительным качеством является также возможность доставки ингаляционным путем высокой дозы лекарственного препарата. Особенно важным является доступность небулайзерной терапии для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, так как небулайзер может быть частью дыхательного контура.

В центре неотложной пульмонологии городской клинической больницы скорой медицинской помощи и палате интенсивной терапии городской клинической больницы № 4 города Челябинска находились 42 больных бронхиальной астмой, в лечении которых использовалась небулайзерная терапия раствором

беродуала. Возраст больных составлял от 18 до 77 лет. Легкая степень тяжести заболевания была у 3 пациентов, средняя степень тяжести — у 4 и тяжелое течение имело место у 35 больных. Диагноз бронхиальной астмы и степень тяжести заболевания оценивались в соответствии с рекомендациями "Глобальной стратегии по бронхиальной астме".

Перед поступлением в стационар 34 пациента получали системные кортикостероиды (средняя доза преднизолона 12,5 мг), четверо — ингаляционные (ингакорт и фликсотид по 1—2 ингаляции в сутки). Частота приступов до лечения была в среднем — 7, количество ингаляций β_2 -агонистов — 6.

Оценка эффективности, безопасности и переносимости беродуала проводилась на основании анализа результатов клинико-функционального обследования, которое заключалось в измерении пиковой скорости выдоха дважды в день, регистрации числа приступов удушья в дневное и ночное время, суточной потребности в β_2 -агонистах короткого действия, дозы кортикостероидов, показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), жизненной емкости легких и ЭКГ (на первый и десятый день от начала лечения). Кроме того, активно выявлялись и регистрировались нежелательные проявления и возможные побочные эффекты от проводимой терапии.

Больные получали беродуал 3 раза в день по 30 капель через небулайзер. Лечение проводилось в течение 4—7 дней. Полученные данные продемонстрировали, что ингаляции беродуала посредством небулайзера вызвали у пациентов выраженный и стойкий бронходилатирующий эффект.

Во всех случаях у больных имела место хорошая переносимость препарата, побочных реакций не зарегистрировано. Проявлений кардиотоксического действия (нарушения сердечного ритма, изменения на ЭКГ) не было.

На фоне терапии беродуалом у всех больных уменьшилось количество приступов удушья, у 7 пациентов из 42 они прекратились вообще. Приступы удушья, возникающие ночью, стали отмечаться не



Рис. 1. Некоторые показатели (в сутки), характеризующие эффективность лечения беродуалом



Рис. 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ПСВ — пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

чаще 2—3 раз в неделю. Количество приступов после лечения стало 2, столько же раз больные пользовались ингалятором. Потребность в ингаляциях β_2 -агонистов снизилась почти в 3 раза. Уменьшилась доза кортикостероидов у 15 больных из 38, у одного больного, получавшего 1 ингаляцию ингактора в сутки, удалось его отменить. Средняя доза кортикостероидов в пересчете на преднизолон стала 7,5 мг после лечения (рис. 1).

Анализ результатов пикфлоуметрии, ОФВ₁ и жизненной емкости легких (определение этих показателей проводилось на аппарате Spirosift-3000, Япония) показал достоверный прирост показателей (через 7 дней от начала лечения) на 28,3, 26,4 и 25,9% соответственно (рис. 2).

Убедительные результаты получены при лечении двух больных бронхиальной астмой, находящихся на

искусственной вентиляции легких в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью. Эти больные в возрасте 52 и 74 лет, госпитализированные в реанимационное отделение, страдали тяжелой астмой и принимали по 15 мг преднизолона в сутки в течение последних 5 лет.

Ухудшение наступило после заражения острой респираторно-вирусной инфекцией спустя три дня и за неделю до госпитализации. У больных повысилась температура до 38—39 °С, появились катаральные явления, увеличилось количество приступов удушья с 2—3 ежедневно до 7—10. Оба пациента, не обращаясь к врачу, увеличили количество ингаляций β_2 -агонистов и таблеток теофедрина; доза преднизолона осталась неизменной. Постепенно прогрессировала дыхательная недостаточность, приступы удушья стали более продолжительными, уменьшилось количество откашливаемой мокроты. В день госпитализации бригадой скорой помощи был диагностирован тяжелый приступ удушья, который потребовал немедленного помещения больных в реанимационное отделение.

При поступлении оба больных были сразу переведены на искусственную вентиляцию легких в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (что подтверждено данными КЩС: в артериальной крови PCO_2 55 мм рт.ст., PO_2 60 мм рт.ст., имели место гиперкапния и гипоксемия). Назначен эуфиллин и преднизолон в дозе до 1 г внутривенно. Искусственная вентиляция легких продолжалась в течение 3—4 дней, попытки перевести больных на спонтанное дыхание были безуспешными. Терапия эуфиллином и преднизолоном была неэффективна, по нашему мнению, так как у этих больных астматический статус возник на фоне хронической обструктивной болезни легких, т.е. при сочетании астмы тяжелого течения с хроническим обструктивным бронхитом. К проводимой терапии был добавлен раствор беродуала в дозе 2,5 мл (50 капель) 4 раза в день через небулайзер, установленный в магистраль вдоха аппарата искусственной вентиляции легких (РО-6).

На третий день после начала лечения беродуалом на фоне ранее проводимой терапии состояние у обоих больных улучшилось, что позволило их перевести на спонтанное дыхание. Лечение беродуалом продолжалось еще в течение 7—10 дней. Больные были выписаны через 28 и 32 дня от момента поступления в стационар с улучшением. Оценка эффективности препарата проводилась по пятибалльной системе одновременно врачами и больными, получавшими беродуал. Врачи оценили действие препарата на 4,78; пациенты — на 4,9 балла.

Таким образом, наш опыт лечения раствором беродуала, вводимым посредством небулайзера, показал, что препарат и способ доставки являются оптимальными с точки зрения эффективности и безопасности для интенсивной терапии больных бронхиаль-

ной астмой, поступивших в стационар в связи с учащением приступов удушья. Препарат и способ доставки позволяют получить устойчивый положительный результат при лечении тяжелых форм бронхообструктивного синдрома. Кроме того, препарат не обладает серьезными побочными, в том числе кардиотоксичным, эффектами, к нему не развивается привыкание. Он высоко оценивается как врачами, так и пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г.Я., Цой А.Н. В кн: Хронические обструктивные болезни легких. М., 1998.— С.234—248.
2. Barnes P.J. Bronchodilators: basic pharmacology. In Calverley P., Pride N., editors. Chronic obstructive pulmonary disease.— London, Chaman and Hall, 1995.— P.391—417.
3. Friedman M. A. A multicenter study of nebulised bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med., 1996.— 100, 1A0: 30S—39S.

Поступила 07.04.2000

А.С. Соколов

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ (внимание на фексофенадин)

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В поддержании гомеостаза организма гистамин играет одну из ключевых ролей. У млекопитающих гистамин содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах. Однако следы гистамина вне этих клеток обнаружены практически во всех тканях — плазме крови, мозге, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и мочеполового тракта. В организме гистамин — 5(2-аминоэтил)-имидазол образуется из аминокислоты гистидина путем декарбоксилирования ферментом 1-гистидиндекарбоксилазой. В тучных клетках и базофилах гистамин накапливается в гранулах и находится в них в связанном состоянии с белковым и протеогликановым матриксом. Высвобождающийся из гранул гистамин быстро диффундирует в окружающие ткани, проникает в циркулирующий кровоток через 2—2,5 мин, достигая максимума через 5 мин. Через 15—30 мин после выделения концентрация его возвращается к базисному уровню. Уровень содержания гистамина подвержен циркадным ритмам, наибольшее его количество определяется в утренние часы. Свободно циркулирующий гистамин метаболизируется диаминооксидазой и гистаминметилтрансферазой и выводится с мочой в виде имидазолуксусной кислоты и метилгистамина. Только около 3% его выводится в неизменном виде [18].

У человека тучные клетки присутствуют в соединительной ткани всех органов. Они обнаружены вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, нервов. Большое количество тучных клеток содержат органы, наиболее часто страдающие при аллергическом поражении, — кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Реализация действия гистамина происходит через связывание его с гистаминовыми рецепторами. В настоящее время известны H_1 -, H_2 - и H_3 -тип гистаминовых рецепторов. H_1 -рецепторы обнаружены в тканях надпочечников, печени, мозга, гладкой мускулатуры дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др. H_2 -рецепторы присутствуют в тканях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. H_3 -рецепторы найдены в коре головного мозга и некоторых пе-

риферических тканях, включая гладкую мускулатуру бронхов. В конечном итоге активизация H_1 -рецепторов, особенно при аллергических заболеваниях или реакциях, приводит к гиперемии кожи, отеку слизистых оболочек и появлению на них волдырей, зуду и совместно с активизацией H_2 -рецепторов — к ринорее. Основное действие при активации H_2 -рецепторов связано с повышением секреции соляной кислоты в желудке. Совместная активация H_1 - и H_2 -рецепторов приводит к тахикардии, гипотензии, гиперемии лица и головной боли. Несмотря на то, что роль H_2 -рецепторов в патогенезе аллергических реакций окончательно не ясна, имеются сведения, что антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов эффективны при лечении хронической крапивницы и анафилаксии. Активацию недавно обнаруженного H_3 -гистаминового подтипа рецептора связывают с влиянием на нейронную передачу в вегетативной нервной системе и симпатических ганглиях дыхательных путей. Предполагается, что через H_3 -рецептор происходит модуляция синтеза и выделение гистамина в нейронах центральной нервной системы, что может привести к снижению выделения гистамина из тучных клеток и уменьшению выделения тахикининов немиелинизированными нервными волокнами в дыхательных путях. Кроме того, активация H_3 -рецептора может оказывать негативное влияние на фармакологическую активность, связанную с активацией H_1 -гистаминовых рецепторов. Следовательно, влияние на H_3 -рецептор может иметь некоторое значение при лечении аллергических заболеваний, особенно органов дыхания [4, 6, 13, 15, 18].

В основном активация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращении гладкой мускулатуры и зуде — через H_1 -рецептор; повышении синтеза простагландинов и уровня цАМФ — через H_2 -, и цГМФ — через H_1 -рецепторы; усилении (H_1), или торможении (H_2) хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов; угнетении высвобождения тахикининов из нервных волокон — H_3 -рецептор [5, 18].

Таким образом, патофизиологические реакции, реализующиеся через гистаминергическую регуляцию,

играют важную роль при аллергических заболеваниях: круглогодичном и сезонном ринитах, пищевой аллергии, бронхиальной астме, анафилаксии и др. и являются теоретической основой применения антигистаминных лекарственных препаратов при этих заболеваниях.

История применения блокаторов гистаминовых рецепторов насчитывает более 50 лет. Однако дискуссии об их эффективности и пользе при тех или иных аллергических заболеваниях продолжаются до сих пор. При несомненной пользе применения имеются сведения о целом ряде ограничений, противопоказаний и развитии нежелательных побочных явлений при использовании их в широкой клинической практике, особенно характерных для антигистаминных препаратов первого поколения.

Антигистаминные препараты первого поколения являются липофильными молекулами и обладают высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, классические блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения не являются селективными только в отношении гистаминовых рецепторов, они также взаимодействуют с различными типами серотонинергических, допаминергических, мускариновых, холинергических рецепторов, что приводит к появлению большого количества побочных эффектов.

Основные побочные эффекты, связанные со способностью этой генерации лекарственных средств проникать через гематоэнцефалический барьер, выражаются в беспокойстве, сонливости, расслабленности, дискинезии, головокружении, тахикардии, диплопии, возможности развития психоза и снижении умственных способностей. У людей старшего

возраста влияние на мускариновые и холинергические рецепторы может вызывать запоры, задержку или недержание мочи, а также снижение памяти. Блокада альфа-адренергических рецепторов может привести к суправентрикулярной аритмии, периферической вазодилатации и постуральной гипотензии, рефлекторной тахикардии и головокружению. Повышенный риск возникновения серьезных побочных эффектов возникает у больных, которые принимают препараты, ингибирующие моноаминоксидазу, или другие психотропные средства [6, 12, 15].

Таким образом, фармакологический спектр действия антигистаминных препаратов первого поколения существенно ограничивал их использование в широкой клинической практике. Поэтому следующим шагом явилось появление антигистаминных препаратов так называемого второго поколения.

Отличительной особенностью препаратов второго поколения от препаратов первого поколения является их более высокая селективность по отношению к H_1 -гистаминовым рецепторам и снижение способности к проникновению через гематоэнцефалический барьер. Эти свойства позволили резко снизить побочные эффекты при использовании их в лечении аллергических болезней. Классическими представителями этого поколения являются терфенадин, астемизол и лоратадин. Большинство представителей второго поколения быстро инактивируются системой цитохрома P450 и 96—99% их разрушается при первом проходе через печень. Антигистаминные препараты второго поколения имеют сходный профиль побочных эффектов. В основном это связано с тем, что при их разрушении возникают активные метаболиты и изменяется метаболизм препаратов, которые так

Таблица 1

Влияние применения фексофенадина (120 и 180 мг) цетиризина 10 мг и плацебо на симптомы сезонного аллергического ринита

Симптом		Плацебо (n=201)	Фексофенадин		Цетиризин 10 мг (n=207)
			120 мг (n=202)	180 мг (n=207)	
Чихание	базовый уровень	1,8±0	1,8±0	1,8±0	1,8±0
	отклонение от него	-0,5±0	-0,7±0	-0,8±0	-0,8±0
Ринорея	базовый уровень	1,9±0	1,9±0	2,0±0	1,9±0
	отклонение от него	-0,5± 0,1	-0,7± 0	0,8± 0	-0,8±0
Зуд носа, неба или глотки	базовый уровень	1,9±0	1,8 ±0	1,9± 0	1,9±0
	отклонение от него	-0,5± 0,1	-0,8± 0	-0,9± 0	-0,8±0
Зуд, слезотечение или покраснение глаз	базовый уровень	1,7±0,1	1,8± 0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
	отклонение от него	0,4± 0	-0,7± 0	-0,8± 0	-0,8±0
Отек слизистой носа	базовый уровень	1,8± 0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
	отклонение от него	-0,3±0	-0,4±0	-0,4±0	-0,4±0

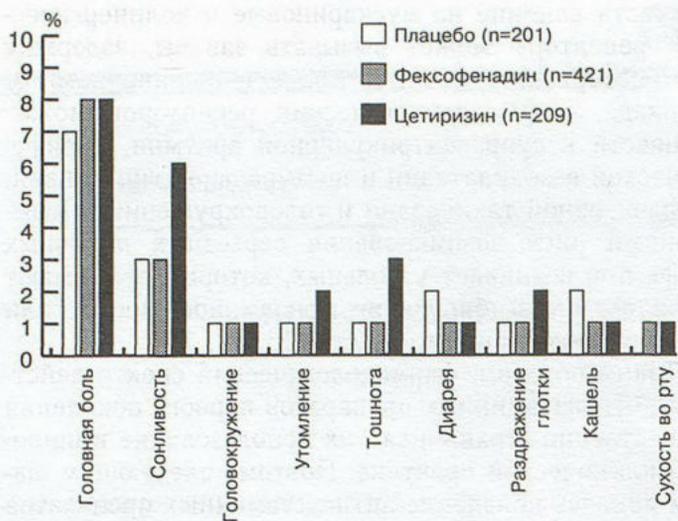


Рис. 1. Побочные эффекты при использовании фексофенадина и цетиризина.

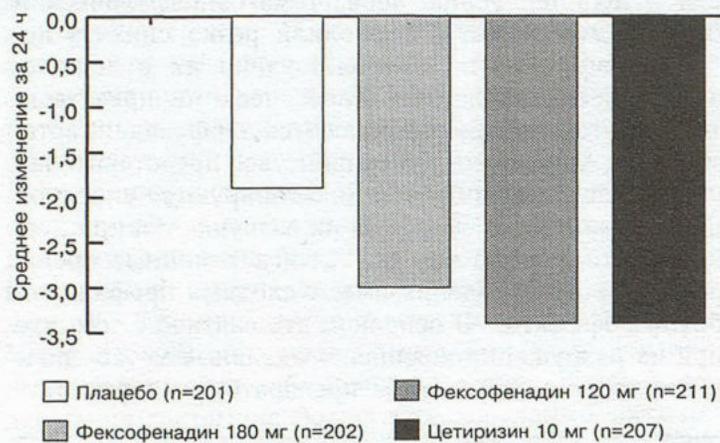


Рис. 2. Средняя динамика суммарного индекса симптомов за 24 часа.

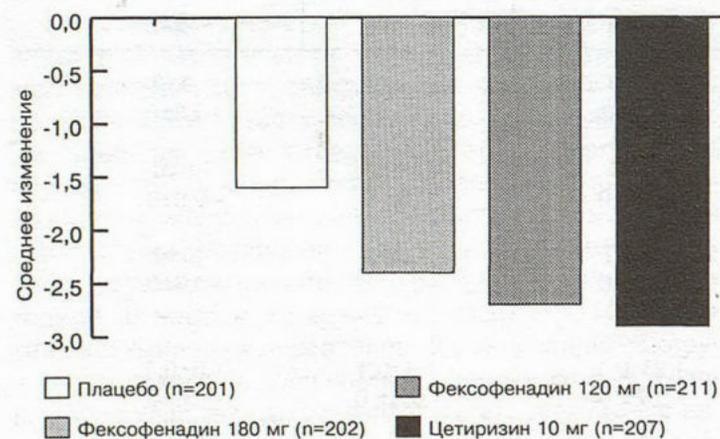


Рис. 3. Средняя динамика суммарного индекса симптомов, оцененных перед приемом очередной дозы.

же метаболизируются системой цитохрома P450, если они используются одновременно с антигистаминными препаратами второго поколения. Препараты терфенадина, астемизола могут увеличить интервал P—Q и вызвать аритмию, что нежелательно у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания [18]. Повышенный риск для возникновения побочных эффектов возникает у лиц, имеющих метаболические нарушения и получающих большое количество лекарственных препаратов одновременно. У этих лиц существует опасность передозировки тем или иным препаратом, если они также метаболизируются системой цитохрома P450 [1, 4, 6, 15, 18].

Следующей ступенью развития антигистаминных препаратов является создание акривастина, связующего звена между препаратами второго и третьего поколений. Акривастин является активным метаболитом трипролидина — антигистаминного препарата первого поколения. Акривастин имеет короткое время жизни и поэтому требуется более частый его прием при использовании. Препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Основным побочным эффектом его является влияние на проводимость в сердечной мышце, что может послужить причиной возникновения аритмий.

Препараты третьего поколения антигистаминных средств в основном представляют собой различные активные метаболиты препаратов первого или второго поколений. Представителями этой генерации являются цетиризин — активный метаболит гидроксизина (препарата первой генерации) и фексофенадин — активный метаболит терфенадина (препарата второго поколения). Оба они обладают высокой антигистаминовой активностью, практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют сходный профиль побочных эффектов.

Доклинические исследования показали, что фексофенадин является селективным антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов и в отличие от препаратов первого поколения дифедрагидрамина, хлорфенирамина и гидроксизина не оказывает влияния на дофаминергические, мускариновые, адренергические и другие рецепторы. В экспериментах *in vitro* на изолированных полосках трахеи и толстой кишке морских свинок фексофенадин блокировал гистамининдуцированные эффекты более избирательно, чем терфенадин, не оказывая при этом влияния на эффекты, индуцированные ацетилхолином и хлоридом кальция. При исследовании с помощью радиоиммунологического метода распределения фексофенадина в различных органах и тканях у крыс накопления его в ткани мозга не обнаружено. Кроме того, фексофенадин не оказывает влияния на электрическую активность коры головного мозга у анестезированных кроликов [3, 6].

Клинические исследования подтвердили доклинические результаты. У здоровых испытуемых прием 800 мг однократно или 690 мг дважды в день в течение

ние месяца не вызывал каких-либо клинически значимых побочных реакций. То есть дозы, превышающие в 11,5 раза рекомендуемые для лечения сезонного аллергического ринита (120 мг) и в более 7 раз (180 мг) — для хронической крапивницы, не имели достоверных различий по частоте побочных явлений по сравнению с плацебо. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у 20 пациентов изучали влияние плацебо, фексофенадина и лоратадина на величину волдырей и эритему, индуцированную гистамином в дозе 1 мг/мл, до и после приема фексофенадина 60 мг два раза в сутки, 120 мг один раз в сутки, лоратадина 10 мг один раз в сутки или плацебо. Обнаружено, что все активные препараты эффективно подавляли возникновение волдырей и эритемы по сравнению с плацебо. При этом действие фексофенадина начиналось быстрее, чем у лоратадина [17].

Фексофенадин, являясь конечным продуктом метаболизма терфенадина, выделяется из организма в неизменном виде: 80% с фекалиями, 12% с мочой и только около 5% его подвергается деградации. Время полувыведения фексофенадина из организма составляет около 14 часов, что позволяет во время лечения принимать его один раз в день. В отличие от терфенадина фексофенадин не влияет на сердечную проводимость и не изменяет метаболизм препаратов (макролиды, кетоконазол и др.), которые подвергаются деградации системой цитохрома P450. Фармакокинетика фексофенадина не изменяется у лиц, страдающих нарушениями функции печени или почек. Это обстоятельство позволяет не менять режим использования препарата у пациентов, имеющих эти заболевания [7, 8, 9].

Применение препарата у детей не выявило каких-либо различий по сравнению с использованием его у взрослых. Несмотря на то, что дозы у детей на кг массы тела были больше, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось, не было изменений на ЭКГ и отклонений в стандартных клинических и биохимических показателях [14, 16, 19].

Таким образом, фармакологический профиль фексофенадина, его безопасность, высокая селективная активность к H_1 -гистаминовым рецепторам и переносимость выдвигают его в первый ряд среди других антигистаминных препаратов для использования у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями.

Исследования и публикации по клинической эффективности и безопасности фексофенадина при различных аллергических заболеваниях увеличиваются день за днем. В плацебоконтролируемых исследованиях, включивших более 2000 пациентов, было показано, что при использовании фексофенадина (от 20 до 240 мг) дважды в день побочные эффекты возникали с той же частотой, что и в группах, получавших плацебо. При этом спектр и тяжесть нежелательных побочных эффектов были практически оди-

наковы. Количество выбывших из исследований пациентов из-за побочных эффектов составило 2,0, 2,3 и 1% при применении плацебо, фексофенадина и цетиризина, соответственно. Побочные эффекты, выявленные во время проведения исследований (оцененные исследователями как возможные, вероятные и определенные), составили у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших фексофенадин 120 мг — 23%, 180 мг — 23%, цетиризин и плацебо — по 25% [2, 3]. Результаты представлены на рис. 1.

В 49 исследовательских центрах были проведены 2-недельные плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности применения фексофенадина по 120 или 180 мг и цетиризина 10 мг один раз в день у больных сезонным аллергическим ринитом. Эффективность фексофенадина оценивалась по влиянию на пять симптомов: чихание; ринорею; зуд носа, неба или глотки; зуд, слезотечение или покраснение глаз; отек слизистой носа. Каждый симптом имел 5-балльную шкалу оценки: 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая степень, 2 — средняя степень, 3 — тяжелая и 4 — очень тяжелая степень выраженности.

Для каждой группы испытуемых были рассчитаны: средняя общая сумма баллов (базовый уровень), а также средняя по каждому симптому. Средняя общая сумма баллов тяжести симптомов составляла для группы получавших плацебо и цетиризин — по $7,3 \pm 0,1$, фексофенадин 120 мг — $7,2 \pm 0,1$ и фексофенадин 180 мг — $7,4 \pm 0,1$, соответственно. Оценка проводилась по уменьшению симптоматики от базового уровня с помощью ковариационного анализа. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания и выраженности симптоматики [2, 3, 10]. Результаты исследования представлены в табл. 1 и на рис. 2, 3.

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно демонстрируют высокую эффективность фексофенадина в лечении сезонного аллергического ринита. Частота возникновения и спектр побочных реакций при использовании фексофенадина не превышают в сумме более 1% по сравнению с плацебо, что указывает на его высокую безопасность. При этом следует отметить, что такие симптомы, как сонливость, утомление, тошнота и раздражение глотки, при использовании фексофенадина сопоставимы с плацебо и значительно менее выражены, чем у цетиризина. Отсутствие клинически значимого влияния фексофенадина на функцию головного мозга, сердечно-сосудистой системы, печени и почек позволяет считать его одним из лучших антигистаминных препаратов, существующих в настоящее время.

В целом, однократный прием 120 или 180 мг фексофенадина позволяет надежно контролировать течение или значительно уменьшать тяжесть симптомов различных аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnett A., Kreutner W. Pharmacology of non-sedating H₁ anti-histamines // New Perspectives in Histamine Research.— Basel: Birkhauser Verlag, 1991.— P. 181 — 196.
2. Bernstein D.I., Schoenwetter W.F., Nathan R.A., et. al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis// Ann. Allergy Asthma Immunol.— 1997.— Vol. 79.— P.443—448.
3. Bronsky E.A., Falliers C.J., Kaiser H.B., et. al. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H₁-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies// Allergy Asthma Proc.— 1998.— Vol. 19.— P. 135—141.
4. Chowdhury B.A. Kaliner M.A. Molecular identification of the histamine H₁ receptor in humans// Simons F.E.R., ed. Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P.33—60.
5. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs// J.Allergy Clin. Immunol.— 1996.— Vol. 98.— P.307—318
6. Hill S.J. Distribution, properties, and functional characteristic of three classes of histamine receptor// Pharmacol Rev.— 1990.— Vol. 42.— P.45—83.
7. Horton M.W., Swan S.K., Halstenson C.E. et al. Pharmacokinetics of fexfenadine in patients with varying degrees of renal impairment// Pharm. Res.— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
8. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double—blind, placebo—controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol.104.— P.927—933.
9. Lippert C.L., Rao N., Eller M.G., Weir S.J. Pharmacokinetics of fexfenadine in liver diseased patients// Pharm. Res.— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
10. Markham A., Wagstaff A.J. Fexofenadine// Drugs.— 1998.— Vol. 55.— P.269—274.
11. Mason J., Reynolds R., Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCL// Clin. Exp. Allergy.— 1999.— Vol. 29.— Suppl. 3.— P.163—170.
12. Meltzer E.O., Welch M.J. Adverse effects of H1-receptor antagonists in the central nervous system// Simons F.E.R., ed. Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 33—60.
13. Metcalfe D.D. Effector cell heterogeneity in immediate hypersensitivity reactions// Clin. Rev. Allergy.— 1983.— Vol. 1.— P.311—325.
14. Pratt C., Mason J., Russell T., Ahlbrandt R. Effect of fexofenadine on corrected QT interval (Qt_c) [Abstract]// Allergy.— 1997.— Vol. 52.— Suppl. 37.— P.67.
15. Simons F.E.R., Jonts K.J. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs// N. Engl.J. Med.— 1994.— Vol. 330.— P. 1663—1670.
16. Simons F.E.R., Bergman J.N., Watson W.T.A., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children// J. Allergy Clin. Immunol.— 1996.— Vol. 98.— P.1062—1064.
17. Simons F.E.R., Simons K.J. Peripheral H₁-blockade effect of fexofenadine// Ann. Allergy Asthma Immunol.— 1997.— Vol. 79.— P.530—532.
18. White M.V. Kaliner M.A. Histamine in allergic diseases// Simons F.E.R., ed. Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 61—91
19. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine// J.A.M.A.— 1993.— N. 26.— P.1532—1536.

Поступила 21.03.2000

© СОКОЛОВ А.С., 2000

УДК 616.248-085.234

А.С. Соколов

ТАЙЛЕД В ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

К концу 20-го столетия объем накопленных знаний и широкое их обсуждение позволили сформулировать общие принципы повышения качества жизни больных бронхиальной астмой. По современным представлениям, бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, характеризующееся обострениями, сопровождающиеся кашлем, хрипами, тяжестью в грудной клетке и затрудненным дыханием, которые обычно обратимы, но могут быть выраженными и даже фатальными. Известно, что воспаление при бронхиальной астме может быть связано с двумя различными механизмами клеточных взаимодействий: воспаление, ассоциированное с реакцией тучных клеток, определяющее бронхиальную астму легкого течения (ин-

термиттирующего или персистирующего), а также Т-лимфоцитзависимое воспаление при более тяжелой астме. Кроме того, многие неспецифические стимулы (например, дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух) провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции чувствительных рецепторов в дыхательных путях. Этот физиологический защитный организм у лиц с наличием гиперреактивности воздухоносных путей приводит к развитию более выраженного бронхоспазма и возникновению кашля при более низком уровне стимуляции, чем у здоровых людей.

Основные положения и подходы к ведению больных с бронхиальной астмой изложены в совместном докладе Национального института "Сердце, Легкие,

Кровь" и Всемирной организации здравоохранения "Бронхиальная астма: глобальная стратегия" [1]. Согласно принципам, изложенным в этом труде, фармакотерапия бронхиальной астмы должна быть основана на ступенчатом подходе в зависимости от степени тяжести заболевания. Различные препараты и их эффективность при контроле симптомов бронхиальной астмы представлены в таблице.

При выборе препарата следует руководствоваться соображениями эффективности и риска от применения лекарственного средства, а также особенностями течения заболевания у конкретного пациента [5]. Кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед) рекомендуются к применению при легком (интермиттирующем и персистирующем) течении бронхиальной астмы.

Легкое течение бронхиальной астмы характеризуется возникновением симптомов заболевания чаще чем 1 раз в неделю, но не ежедневно, при этом обострения оказывают влияние на активность и сон пациентов, ночные симптомы астмы случаются чаще, чем дважды в месяц, показатели ОФВ₁ и пиковой объемной скорости на выдохе (ПОСвд) составляют 80% и более от должных величин. Любого из этих признаков достаточно для того, чтобы отнести заболевание в данную категорию.

Механизмы действия недокромила натрия

Исследования *in vitro* и *in vivo*

Одним из механизмов действия недокромила натрия является влияние его на состояние ионных каналов клеточных мембран. Препарат не оказывает прямого действия на состояние кальциевых каналов, однако способен снижать приток кальция в клетку [18]. Было выявлено, что этот препарат блокирует проницаемость хлорных каналов в культуре тучных клеток, выделенных из слизистой бронхов. Эти хлорные каналы играют определенную роль в высвобождении медиаторов тучными клетками, поскольку известно, что приток ионов хлора вызывает деполяризацию клеточной мембраны, необходимой для осуществления притоков иона кальция внутрь клетки. Это

предположение доказывает проведенное исследование, в котором было показано, что снижение внеклеточной концентрации ионов хлора приводит к антигензависимому высвобождению гистамина тучными клетками. Итак, было продемонстрировано, что недокромил натрия и кромогликат натрия способны блокировать хлорные каналы на поверхности эпителиальных клеток воздухоносных путей, причем эффект этот является обратимым и дозозависимым процессом.

Транспорт ионов хлора связан также и с нейрорегуляцией в тех случаях, когда возникновение активных потенциалов связано с деполяризацией, вызванной притоком ионов хлора [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что недокромил натрия и кромогликат натрия способны оказывать влияние на этот процесс. Так, недокромил натрия приводит к снижению медленной и длительно существующей деполяризации блуждающего нерва у кролика [20]. Такой эффект, однако, не отмечен при низкой концентрации ионов хлора во внеклеточном пространстве или в присутствии блокаторов хлорных каналов, что доказывает способность недокромила натрия предотвращать приток ионов хлора.

В исследованиях было показано, что недокромил натрия оказывает действие на процесс высвобождения фактора некроза опухоли альфа (TNF α) из активированных тучных клеток у грызунов [8]. Поскольку тучные клетки человека являются источником различных цитокинов, установлено, что недокромил натрия способен подавлять позднюю астматическую реакцию и развитие бронхиальной гиперреактивности в ответ на действие аллергена за счет ингибиции высвобождения медиаторов тучными клетками. Многочисленные исследования подтвердили тот факт, что введение недокромила натрия непосредственно перед аллергенной провокацией приводит к тому, что поздняя астматическая реакция не развивается или оказывается существенно редуцированной. При приеме препарата отмечено также снижение показателей бронхиальной гиперреактивности через 3 и 24 часа после введения аллергена [2]. Помимо этого введение недокромила натрия через 2 часа после ал-

Таблица

Сравнение лечебной эффективности различных лекарственных препаратов при астме легкого персистирующего течения

Лекарственный препарат	Эффективность в отношении хронических симптомов	Побочные эффекты при длительном применении
Ингаляционные кортикостероиды	+++	+
Системные кортикостероиды	+++	+++
Кромогликат натрия	++	-
Недокромил натрия	++	-
Постоянно высвобождающиеся теофиллины	+	++
β_2 -агонисты пролонгированного действия	\pm	+
Кетотифен*	+	-

* - применяется у детей

лергенной провокации приводит к ингибции развития поздней астматической реакции у пациентов [27].

В работах некоторых исследователей показано, что недокромил натрия ингибирует повышение концентрации гистамина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в ответ на действие аллергена при ранней астматической реакции, а также приводит к уменьшению притока эозинофилов в течение 24 часов после провокации.

В серии экспериментов *in vitro* [35] противовоспалительный эффект недокромил натрия выражался в снижении хемотаксиса и клеточной адгезии эозинофилов к культуре клеток бронхиального эпителия. Недокромил натрия способен также восстанавливать функциональную активность реснитчатых клеток, а именно нормализовывать скорость биения ресничек, нарушенную в присутствии активированных эозинофилов, а также блокировать высвобождение эозинофилами эозинофильного катионного белка [14]. Отсюда становится понятным, что действие недокромил натрия связано со способностью ингибировать миграцию эозинофилов из сосудистого русла и предотвращать активацию этих клеток. Это предположение доказывает проведенное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали противовоспалительную активность недокромил натрия и сальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкого и умеренного течения. В этом исследовании обнаружено снижение общего числа эозинофилов и их активированных форм в стенке бронха, полученной при биопсии, а также в жидкости БАЛ больных, получавших недокромил натрия, по сравнению с пациентами, принимавшими сальбутамол. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Laitinen et al. у пациентов с легким, умеренным и тяжелым течением бронхиальной астмы.

Механизмы нейрогенного влияния недокромил натрия

Иннервация большей части воздухоносных путей осуществляется с помощью блуждающего нерва, состоящего в большей степени из преганглионарных эфферентных парасимпатических, а также афферентных волокон. В настоящее время показано взаимодействие эфферентной и афферентной сети, поскольку чувствительные нервы способны усиливать парасимпатическую активность путем активации центральной рефлекторной дуги. Кроме того, стимуляция тахикининсодержащих афферентных С-волокон в воздухоносных путях может оказывать действие через парасимпатические ганглии путем центрально-рефлекторного механизма [24,25].

Проведенные исследования показали, что недокромил натрия в концентрации 10^{-4} М приводит к

снижению более чем на 50% уровня генерации активных потенциалов С-волокон в ответ на стимуляцию капсаицином. Точные механизмы такого влияния остаются неясными, однако обнаружено, что деполяризация мембраны, вызванная действием капсаицина, снижается в присутствии недокромил натрия. Однако недокромил натрия не оказывает влияния на генерацию активных потенциалов С-волокон при провокации гипертоническим солевым раствором.

Обнаружен протективный эффект недокромил натрия при ингаляции воды с помощью ультразвукового небулайзера, при этом его эффективность превосходила эффективность кромогликата натрия [13]. Оба препарата были активны при провокационных тестах с холодным воздухом [21].

У добровольцев применение недокромил натрия приводило к снижению кашлевого рефлекса при ингаляциях дистиллированной воды и капсаицина [22]. Использование препарата в лечении больных бронхиальной астмой подтвердило противокашлевое его действие [18], связанное, по-видимому, с влиянием на активность чувствительных нервов воздухоносных путей.

В соответствии с данными, свидетельствующими о том, что недокромил натрия оказывает ингибирующее действие на активацию чувствительных С-волокон, было показано, что вещество способно также ингибировать неадренергическую нехолинергическую бронхоконстрикцию у морских свинок, причем эффект этот является дозозависимым (отмечена максимальная ингибция на 40% при дозе 100 мкг). При этом не обнаружено никакого влияния недокромил натрия на контрактильную активность в ответ на действие субстанции Р, а также отсутствие модулирующего воздействия на бронхоконстрикторный эффект в ответ на электрическую стимуляцию гладких мышц трахеи [32]. Эти результаты указывают на то, что недокромил натрия способен модулировать высвобождение тахикинина клетками чувствительных нервов воздухоносных путей. Напротив, кромогликат натрия не обладает модулирующей активностью на процессы неадренергической релаксации трахеи морских свинок *in vitro* [33]. Кроме того, в эксперименте на изолированной иннервирующейся трахее кролика показано, что недокромил натрия ингибирует потенциацию холинергического ответа на действие субстанции Р в преганглионарных отростках нейронов [4].

Действие недокромил натрия *in vivo*, по-видимому, отчасти связано с ингибцией активации чувствительных нервов и предотвращением выброса ими тахикининов. Таким образом, положительный эффект недокромил натрия при астме связан в том числе и с его влиянием на активность афферентной иннервации, отвечающей за развитие кашлевого рефлекса, повышение микрососудистой проницаемости

воздухоносных путей, возникновение чувства тяжести в груди и удушья посредством местных аксон-рефлексов.

Влияние недокромила натрия на клиническую симптоматику бронхиальной астмы

Недокромил натрия оказывает влияние на клинические признаки проявления бронхиальной астмы, связанные с воспалительным процессом в воздухоносных путях и характеризующиеся клинически изменениями в течение дня ПОС_{выд} и нарушением функционального состояния легких. Таким образом, лекарственные средства, снимающие воспаление или снижающие его активность, способны оказывать влияние на перечисленные клинические проявления астмы. В проведенном 12-недельном исследовании было показано, что применение недокромила натрия в комплексе лекарственных средств у 160 больных бронхиальной астмой приводит к снижению бронхиальной гиперреактивности, что выражается в снижении пороговой дозы метахолина, вызывающей снижение ОФВ₁ на 20% (ПК₂₀) при проведении провокационного теста [26]. В другом исследовании было показано, что эффект недокромила натрия (в дозе 4 мг) и беклометазона (100 мкг) в течение 16 недель у больных с эндогенной астмой, ранее контролируемой лишь бронходилататорами, на состояние бронхиальной гиперреактивности (оцениваемой по ПК₂₀ для метахолина) оказался сравним [6].

В большом мультицентровом исследовании, проведенном в США [36], оценивали сравнительный эффект недокромила натрия и сальбутамола, применявшихся в течение 12 недель у 212 пациентов, ранее использовавших лишь бета-агонисты короткого действия. Было показано, что оба препарата приводят к повышению ПОС_{выд} в вечерние часы, однако влияние недокромила натрия на превышение утренних значений ПОС_{выд} оказалось достоверно выше. Использование недокромила натрия приводит к уменьшению колебаний значений ПОС_{выд} в течение суток. В другом исследовании, проводимом в группе 29 пациентов в течение 6 недель [12], было показано, что недокромил натрия оказывается более эффективен, чем сальбутамол, в отношении влияния на дневные симптомы астмы, такие как одышка и наличие поверхностного дыхания. В других работах показано, что добавление недокромила натрия к терапии пациентов, уже получающих ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, приводит к снижению симптомов астмы, оцениваемых в баллах. Также было показано [7], что эффективность недокромила натрия и низких доз беклометазона дипропионата (400 мг/сутки) в течение 6 недель в группе из 200 пациентов сравнима в отношении снижения частоты эпизодов кашля и одышки, возникающих в дневное и ночное время.

Терапевтический эффект различных лекарственных препаратов, используемых в лечении бронхиальной астмы, связан с их способностью оказывать действие на симптомы заболевания. Во многих исследованиях доказано влияние недокромила натрия на формирование острого ответа при действии аллергена у лиц, чувствительных к аллергену. В одном из исследований показан значительный протективный эффект при применении однократной дозы 4 мг, при этом не отмечалось усиления эффекта при приеме больших доз препарата [9]. Эффективность препарата в данном исследовании подтверждена снижением концентрации гистамина в жидкости БАЛ при ранней астматической реакции.

Показано, что провокация гипертоническим солевым раствором приводит к повышению концентрации гистамина и простагландина D₂ (Pgd₂) в жидкости БАЛ, причем предварительный прием недокромила натрия предотвращал такое повышение. При этом также отмечен протективный эффект препарата по сравнению с плацебо при оценке ПОС_{выд} [23]. Все это подтверждает роль тучных клеток при проведении такого провокационного теста. Недокромил натрия также предотвращает выброс гистамина и Pgd₂ у пациентов с астмой физического усилия, что продемонстрировано во многих исследованиях.

Механизм действия физической нагрузки и гипервентиляции, возможно, сходен с влиянием на слизистую бронхов гиперосмолярных растворов. При этом повышается концентрация ионов в жидкости, омывающей эпителий бронхов, в результате чего происходит потеря воды эпителиальными клетками. Эти события связаны с высвобождением медиаторов тучными клетками и вызывают сужение дыхательных путей. Используя 4,5% солевой раствор в качестве провокационного агента, Rodwell et al. сделали ряд важных наблюдений в исследованиях, проведенных у больных бронхиальной астмой [3,31]. Недокромил натрия и кромогликат натрия снижают чувствительность к гипертоническому раствору и оказывают влияние также на степень сужения воздухопроводящих путей. Чаще такой эффект был отмечен у пациентов с легкой и умеренной чувствительностью к гипертоническому раствору, которые к тому же получали ингаляционные стероидные гормоны. Однако эффект недокромила натрия обнаружен также в отсутствие ингаляционных гормонов. Эти наблюдения имеют большое значение, поскольку одной из мишеней лечения при астме является контроль над снижением проходимости дыхательных путей.

Бронхопротективный эффект недокромила натрия (по сравнению с плацебо) продемонстрирован также при проведении провокационных проб с аспирином у больных аспириновой бронхиальной астмой, эффект определяли по изменению ОФВ₁ [30]. Кроме того, обнаружено, что у пациентов атопической или

эндогенной бронхиальной астмой недокромил натрия и кромогликат натрия способны ингибировать бронхоконстрикцию, вызванную аденозинмонофосфатом, однако эффективность кромогликата в этих исследованиях была выше [28, 29].

Недокромил натрия способен контролировать симптомы астмы путем предотвращения активации чувствительной иннервации, что было продемонстрировано в ряде исследований с проведением провокационных проб. Механизмы нехолинергической иннервации воздухоносных путей, в том числе высвобождение нейропептидов, способны оказывать модулирующее действие на развитие бронхоконстрикции, вызванной SO_2 или метабисульфидом натрия (МБС). Недокромил натрия оказался эффективным средством, предотвращающим бронхоконстрикцию и возникновение одышки, вызванными SO_2 [15], и был более эффективен, чем кромогликат натрия, при уменьшении бронхоконстрикции в результате действия МБС [17] у пациентов с астмой. Недокромил натрия блокирует бронхоспазм, кашель и одышку в ответ на действие брадикинина в дозах меньших, чем кромогликат натрия [16].

Хотя известно, что недокромил натрия способен оказывать положительное влияние на клинические проявления бронхиальной астмы, снижая выраженность симптомов заболевания, лишь в немногих исследованиях было показано, через какой промежуток времени наступает положительный эффект от приема препарата. Известно, что недокромил натрия снижает бронхоконстрикцию и кашель, и этот эффект связан с прямым воздействием на тучные клетки. Тем не менее при изучении влияния недокромила натрия на выраженность симптомов астмы в течение 14 дней было показано, что достоверное снижение выраженности дневных и ночных симптомов заболевания отмечено было лишь на 3-и сутки после однократного применения препарата [11]. В проведенном позже мультицентровом исследовании на 800 больных бронхиальной астмой легкой и умеренной степени тяжести было показано, что достоверное снижение выраженности кашля происходит на первый день после приема препарата. Эти данные свидетельствуют о том, что недокромил натрия является достаточно эффективным препаратом, способным быстро приводить к снижению симптомов бронхиальной астмы.

Заключение

Таким образом, способность недокромила натрия блокировать хлорные каналы клеточных мембран, ингибировать активацию чувствительных нейронов и высвобождение медиаторов и цитокинов эффекторными воспалительными клетками (тучные клетки, эозинофилы) обуславливает его влияние на разные патогенетические звенья при бронхиальной астме

различного генеза. Недокромил натрия ингибирует развитие бронхоспазма и кашлевого рефлекса при действии как аллергенов, так и неспецифических раздражителей (физическая нагрузка, холодный воздух, гипо и гиперосмолярные растворы и SO_2).

Клинические исследования подтвердили, что недокромил натрия снижает частоту и выраженность клинических симптомов бронхиальной астмы, уменьшает бронхиальную гиперреактивность и улучшает показатели функции внешнего дыхания. При этом клиническая эффективность недокромила натрия выше, чем у кромогликата натрия. Низкая токсичность и широкий фармакологический спектр действия позволяют использовать его в базисной терапии бронхиальной астмы легкой степени тяжести. Кроме этого, недокромил натрия следует использовать при снижении дозы или отмене стероидных препаратов у гормонозависимых больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Совместный доклад Национального института "Сердце, Легкие, Кровь" и Всемирной организации здравоохранения "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" // Пульмонология. — 1996. — Приложение.
2. Aalbers R., Kautzman H.K., Groen H. et al. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness // J. Allergy Clin. Immunol. — 1991. — Vol. 87, N 5. — P. 993—1001.
3. Anderson S.D., du Toit J.I., Rodwell L.T., Jenkms C.R. Acute effect of sodium cromoglycate on airway narrowing induced by 4.5 percent saline aerosol outcome before and during treatment with aerosol corticosteroids in patients with asthma // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 673—680.
4. Armour C.L., Johnson P.R.A., Black J.L. Nedocromil sodium inhibits substance-P-induced potentiation of cholinergic neural responses in the isolated innervated rabbit trachea // J. Auton. Pharmacol. — 1991. — Vol. 11. — P. 167—172.
5. Barnes P.J., Holgate S.T., Laitinen L.A., Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium // Clin. and Exper. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P. 771—787.
6. Bel E.H., Timmers M.C., Hermans J. et al. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141, N1. — P. 21—28.
7. Bergmann K.-C., Bauer C.-P., Overlack A. A placebo-controlled blinded comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma // Lung. — 1990. — Vol. 168. — Suppl. — P. 230—239.
8. Bissonnette E.Y., Encisco J.A., Befus A.D. Inhibition of TNF α release from mast cells by the anti-inflammatory drugs sodium cromoglycate and nedocromil sodium // Clin Exp Immunol. — 1995. (in press).
9. Bleecker E.R., Rechsteiner E., Mason P.L., Meyers D.A. Effect of two doses of nedocromil sodium on the immediate response to inhaled ragweed antigen // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141, N 4, Pt. 2. — P. 656.
10. Boggs D.F., Banlett D. Chemical specificity of laryngeal apneic reflex in puppies // J. Appl. Physiol. — 1982. — Vol. 53. — P. 455—462.
11. Cherniack R.M., Wasserman S.I., Ramsdell J.W., et al. Double-blind multicenter group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma // Chest. — 1990. — Vol. 97. — P. 1299—1306.

12. *de Jong J.W., Teegs J.P., Postma D.S., et al.* Nedocromil sodium versus albuterol in the management of allergic asthma // *Am. J. Respir. Cnt. Care Med.*— 1994.— Vol.149, N1. — P. 91—97.
13. *del Bufalo C., Fasano L., Patalano F., Gunella G.* Inhibition of fog—induced bronchoconstriction by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in intrinsic asthma a double—blind, placebo—controlled study // *Respiration.*— 1989.— Vol.55.— P. 181—185.
14. *Devalia J.L., Sapsford R.J., Rusznak C., Davies R.J.* The effect of human eosinophils on cultured human nasal epithelial cell activity and the influence of nedocromil sodium // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1992.— Vol.7.— P. 270—277.
15. *Dixon C.M.S., Fuller R.W., Barnes P.J.* Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction // *Thorax.*— 1987.—Vol.42.— P. 462—465.
16. *Dixon C.M., Barnes P.J.* Bradykinin—induced bronchoconstriction inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.27.— P.831—836.
17. *Dixon C.M.S., Ind P.W.* Inhaled sodium metabisulphite induced bronchoconstriction inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // *Ibid.*— 1990.— Vol.30.— P. 371—376.
18. *Edwards A.M., Stevens M.T.* The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade®) in the treatment of asthma // *Eur Respir J.*— 1993.— Vol.6.— P. 35—41.
19. *Foreman J.C., Hallet M.B., Mongar J.L.* Site of action of the antiallergic drugs cromoglycate and doxantrazole // *Br J Pharmacol.*— 1977.— Vol.59.— P. 473.
20. *Jackson D.M., Pollard C.E., Roberts S.M.* The effect of nedocromil sodium on the isolated rabbit vagus nerve // *Eur J Pharmacol.*— 1992.— Vol.221.— P. 175—187.
21. *Juniper E.F., Kline P.A., Moms M.M. Hargreave F.E.* Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // *Clin Allergy.*— 1987.— Vol.17.— P. 523—528.
22. *Lowry R.H., Higenbottam T.W.* Antitussive effect of nedocromil sodium on chemically induced cough // *Thorax.*— 1988.— Vol.43.— P.256.
23. *Maxwell D.Jr., Hawksworth R.J., Lee T.H.* Inhaled nedocromil sodium reduces histamine release from isolated large airway segments of asthmatic subjects in vivo // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1145—1150.
24. *Myers A.C., Udem B.J.* Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea—pig bronchial parasympathetic ganglion neurones // *J. Physiol. Lond.*—1993.— Vol.470.— P.665—679.
25. *Myers A.C., Udem B.J., Fischer A., Kummer W.* Comparison of tracheal and bronchial sensory innervation of guinea pig airway parasympathetic ganglion neurons // *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, N 4.— P. A816.
26. *Orefice U., Struzzo P., Dongo R., Peratoner A.* Long—term treatment with sodium cromoglycate, nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects // *Respiration.*— 1992.—Vol.59, N 2.— P. 97—101.
27. *Pelikan Z., Knottnerus I.* Inhibition of the late asthmatic response by nedocromil sodium administered more than two hours after allergen challenge // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92, N1, pt 1.— P.19—28 .
28. *Phillips G.D., Scott V.L., Richards R., Holgate S.T.* Effect of nedocromil and sodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5 monophosphate // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P. 210—217.
29. *Richards R., Phillips G.D., Holgate S.T.* Nedocromil sodium is more potent than sodium cromoglycate against AMP—induced bronchoconstriction in atopic asthmatic subjects // *Clin. Exp. Allergy.*— 1989.— Vol.19.— P. 285—291.
30. *Robuschi M., Gambaro G., Spagnotto S., et al.* Protective effect of nedocromil sodium against aspirin—induced asthma // *Am. Rev. Respir. Cnt. Care Med.*— 1994.— Vol.149, N4, pt 2.— A1054.
31. *Rodwell L.T., Anderson S.D., du Toit J.J., Scale J.P.* Nedocromil sodium inhibits the airway response to hyperosmolar challenge in patients with asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— 1149—1155.
32. *Verleden G.M., Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P.J.* Nedocromil sodium modulates non—adrenergic non—cholinergic neural bronchoconstriction in guinea—pig airways in vitro // *Ibid.*— 1991.— Vol.143.— P. 114—118.
33. *Verleden G.M., Pype J.L., Demedts M.G.* Furosemide and bumetanide but not nedocromil sodium, modulate non—adrenergic relaxation in guinea—pig trachea in vitro // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P. 139—144.
34. *Wangemann P., Winner M., Di Stefano A., et al.* Cl channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle Structure activity relationship // *Pflug. Arch.*— 1986.— Bd. 407.— Suppl.1.—S.28—41.
35. *Warringa R., Mengelers H., Maikoe T., et al.* Inhibition of cytokine—primed eosinophil chemotaxis by nedocromil sodium // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.91.— 802—809.
36. *Wasserman S.I., Findlay S.R., Furukawa C.T., et al.* Asthma symptoms and airway hyperresponsiveness are lower during treatment with nedocromil sodium than during treatment with regular inhaled albuterol // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 1995.— Vol.95, N.2.—P.541—547.

Поступила 07.04.2000

М.М. Кириллов, М.М. Шашина, А.В. Бочаров, В.И. Шкумат, О.Г. Казбан

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней интернатуры Саратовского государственного медицинского университета

Лечение критических состояний при неспецифических заболеваниях легких (НЗЛ) — одна из труднейших проблем современной пульмонологии (Гембицкий Е.В. с соавт., 1983; Сильвестров В.П., 1986; Коровина О.В., 1989; Кириллов М.М., 1993; Кириллов М.М. с соавт., 1992; Чучалин А.Г., 1998; Федосеев Г.Б., 1998). Успешное устранение острой дыхательной недостаточности, инфекционно-токсического шока, асфиксии, кровотечения, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), болевого синдрома в конечном счете оказывается решающим условием пульмонологической прогностики. Достижения в этой области не уменьшают необходимости дальнейших исследований. Особенно большие резервы связаны с разработкой патогенетических основ интенсивной терапии заболеваний легких. В этом смысле весьма плодотворным должно явиться изучение особенностей гомеостатических нарушений функционального состояния органов внелегочной сферы, прежде всего почек. Это особенно важно, если учесть известное генетическое родство почек и легких.

Нефрологические аспекты патологии легких мало исследованы. В числе наименее решенных — вопросы клинико-патогенетической классификации изменений почек при НЗЛ, исследование их частоты и особенностей формирования при острых и хронических заболеваниях легких, оценка состояния гомеостатических функций почек, уточнение терапевтической тактики.

В целях решения указанных вопросов нами были оценены клинико-лабораторные показатели у 10 000 больных с заболеваниями легких, находившихся на лечении в Саратовском пульмонологическом центре (1970—1997 гг.), и материалы вскрытия 872 умерших в клинике от болезней легких. Более 70% составили больные ХНЗЛ, больные пневмонией — 20%. туберкулезом, опухолями, поликистозом и другими заболеваниями легких — 9%.

Частота изменений почек, по данным клинико-лабораторных исследований, составила 33,1%, по секционным данным — 60,5%. Очевидно, что клиническая диагностика патологии почек при заболеваниях легких недостаточна. Среди изменений почек можно

выделить две группы, отличающиеся характером связи с основной, легочной, патологией: 1) патогенетически связанные с заболеваниями легких и 2) не имеющие с ними патогенетической связи. Первую группу составляют случаи, в которых поражение легких и почек имело единую природу (туберкулез, поликистоз, сепсис, опухоль, периартериит и т.п.) и изменения, осложняющие заболевания легких (инфекционно-токсическая нефропатия, пиелонефрит, амилоидоз и др.). Вторую группу изменений почек представляют изменения, предшествовавшие заболеваниям легких, а также возникавшие на их фоне, но вне патогенетической связи с ними (интеркуррентные), обусловленные, в частности, лекарственными поражениями.

Патологические процессы в почках, патогенетически связанные с заболеваниями легких, по нашим данным, явно преобладают. При этом полисистемные проявления единого процесса, поражающего оба органа, представлены редко (в 1% по клиническим и в 4,7% по секционным данным). Доминирование же почечных осложнений является настолько значительным (более 90%), что практически определяет ведущий вариант исследования межорганной связи.

Наиболее частой формой осложнений выступает инфекционно-токсическая нефропатия. При бронхоэктатической болезни ее частота составила 55%, при абсцессах легких — 52%. у больных пневмонией — 40%. при хроническом обструктивном бронхите — 30%, при бронхиальной астме (БА) — 21%. Группа с изменениями почек, предшествовавшими заболеваниями легких, и интеркуррентными не превышала 7—8%.

В формировании инфекционно-токсической нефропатии, морфофункциональной основой которой являются в первую очередь, тубулоинтерстициальные изменения, важную роль играет сочетание влияний инфекционного, токсического, гипоксемического и циркуляторного факторов, связанных с патологическим процессом в легких. При этом определенное значение имеет характер легочного процесса (островоспалительный гнойный, инфекционно- и неинфекционно-аллергический). Так, при тяжелом течении БА закономерно развитие нарушений гемодинамики (легочное сердце) и расстройств водно-электролитного

обмена, т. е. отклонений от нормы тех параметров гомеостаза, в регуляции которых почка принимает самое непосредственное участие. Возникающие нарушения не могут оставить ее функционально-интактной и должны приводить к компенсаторным изменениям отдельных почечных функций (Ратнер М. Я., 1987).

В связи с этим важное значение, особенно на ранних стадиях, имеют функциональные исследования почек. Из немногих работ известно влияние, которое оказывают на почечные функции изменения газового состава крови и КЩС, приводя к снижению почечного кровотока, диуреза и экскреции электролитов. Несмотря на правомерность широкой постановки данного вопроса, он относится к малоизученным, в частности, при БА. Имеющиеся данные касаются в основном состояния парциальных почечных функций.

Большой интерес представляет изучение особенностей гомеостатических нарушений, вызываемых эндогенной интоксикацией, присущей различным формам гнойно-деструктивных заболеваний легких (ГДЗЛ), поскольку именно от коррекции этих нарушений зависят во многом течение болезни и ее исход.

Оценка интоксикации, даваемая лишь на основании ее клинических проявлений, не позволяет установить зависимость нарушений почечных функций от уровня эндотоксикоза. Практически отсутствуют работы по изучению осмо- и волюморегулирующей и кислотовыделительной функций почек, что не дает возможности оценить их роль в регуляции объемного, осмотического и кислотно-щелочного гомеостаза у больных ГДЗЛ.

Отсутствие системного подхода приводит к противоречивым оценкам значения нарушений клубочковой фильтрации, от состояния которой во многом зависит реализация гомеостатических функций. Это же порождает и противоречивые рекомендации по проведению инфузионной терапии при НЗЛ — от предупреждения об опасности гипергидратации и отека легких и необходимости назначения мочегонных препаратов до опасности дегидратационной терапии. Единство подхода, по-видимому, может быть достигнуто при изучении именно гомеостатических функций почек, так как их состояние во многом определяет реакцию организма на введение больших количеств жидкости и, в конечном счете, тактику самой инфузионной терапии.

Анализ данных литературы позволяет предполагать, что острая и хроническая гипоксия, воспалительная и гнойная интоксикация, гомеостатические нарушения создают для почек в критические периоды НЗЛ условия естественной "нагрузочной" пробы, что позволяет уточнить возможности и особенности компенсаторно-приспособительной реакции организма, а именно — адекватность почечных реакций.

В связи с этим представляется важным оценить: а) характер, степень общности и особенности нарушений гомеостаза и почек при основных формах НЗЛ; б) состояние парциальных функций почек, азотовыделительной, осмо- и волюморегулирующей, ионо- и кислотовыделительной функций почек в зависимости от степени выраженности эндогенной интоксикации, гипоксемии, гиперкапнии, изменений ЦГД, объемного, осмотического и кислотно-щелочного гомеостаза; в) адекватность гомеостатических почечных реакций изменениям гомеостаза в условиях критических состояний и их возможности в компенсации возникающих нарушений; г) характер патоморфологических изменений почек; д) влияние антибактериальной, гормональной, инфузионной и симптоматической терапии (в частности, влияние теплота и сальтоса), а также некоторых активных методов детоксикации (лазерное облучение, плазмаферез, энтеросорбция) на функциональное состояние почек и возможности коррекции этой терапии с учетом проведенных исследований.

Существующая литература не содержит рекомендаций о методологически правильном и методически полном комплексном исследовании функционального состояния почек и их роли в патологическом процессе при заболеваниях легких. Деятельность почек в условиях тяжелого течения НЗЛ — лишь составная часть функционирования всего комплекса внелегочной сферы. Очевидно, что почки в этих условиях — и участник патологического процесса, и его регулятор, и "зритель", и "жертва". Как оценить их роль? На наш взгляд, методология решения этой задачи должна учитывать: 1) как правило, вторичность изменений почек по отношению к основному — легочному — процессу; 2) тесную зависимость деятельности почек от факторов внутренней среды организма (гипоксемия, нарушения макро- и микрогемодинамики, гемореология, изменения волемического, осмотического и ионного гомеостаза, инфекции и интоксикации, аллергизация организма); 3) разную степень и особенность влияния указанных факторов на почечные процессы и функции при заболеваниях легких различной природы; 4) динамизм влияния патологического процесса на гомеостаз и почки; 5) ответственность воздействия многих видов медикаментозной терапии заболеваний легких на функциональное состояние почек.

Вторичность вовлечения почек в патологический процесс предполагает необходимость тщательной оценки показателей, характеризующих само заболевание легких и основных функциональных систем организма. Этим обусловлена необходимость общеклинических исследований, функции внешнего дыхания, ЭКГ, оценки гемодинамики и, особенно, КЩС, газов крови, а также уровня СМП, кислорода тканей, электролитного состава крови и мочи, показателей гемореологии. Столь широкий спектр исследова-

ний позволяет оценить те факторы внутренней среды, которые наиболее уязвимы при заболеваниях легких и посредством которых в патологический процесс вовлекаются почки как выделительный и регулирующий орган.

Следующим принципом является полнота исследований собственно почечных процессов и функций (клубочковая фильтрация, реабсорбция и секреция, азотовыделительная, кислотовыделительная, волюмо-, осмо- и ионорегулирующие функции).

Не менее важно определение контингента больных НЗЛ, требующих нефрологического контроля за течением болезни и коррекции проводимой интенсивной терапии. При БА это тяжелые затяжные приступы удушья и астматический статус, требующие интенсивной гормональной и инфузионной терапии, а также выраженные проявления фонового заболевания (обструктивный бронхит, эмфизема легких, легочное сердце). Для больных пневмонией — это выраженные проявления инфекционно-токсического синдрома, тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ДВС, лекарственная аллергия, применение нефротоксичных антибиотиков. Для больных острым гнойно-деструктивным заболеванием легких — те же условия, особенно затяжной характер абсцедирования. При хронических гнойных заболеваниях легких — ситуация выраженного обострения процесса. По нашим наблюдениям, указанный контингент больных составляет не менее 10% от находящихся в пульмонологическом стационаре.

Столь же важен и принцип учета влияния активных терапевтических методов на состояние гомеостаза и почек, прежде всего методов интенсивной терапии, связанной с инфузией больших количеств жидкости, применением больших доз глюкокортикоидов, определенных видов антибиотиков, отличающихся нефротоксичностью, мочегонных средств и т. п.

Следует выделить три группы методов, необходимых для проведения нефрологической диагностики при НЗЛ:

1-я группа — общеклинические и клинико-лабораторные методы (общие анализы крови, мокроты, мочи, острофазовые реакции, бактериология мокроты, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, исследование ФВД, суточного диуреза и др.).

2-я группа — методы оценки патогенных факторов НЗЛ, прежде всего: КЩС, а также ЦГД, парциального давления кислорода тканей, микроциркуляции, натрия и калия в плазме, объема циркулирующей крови (ОЦК), объема внеклеточной жидкости (ОВЖ), уровня СМП в плазме, осмометрия плазмы.

3-я группа — методы оценки состояния почечных процессов и функций: определение клубочковой фильтрации (КФ); оценка состояния осмо- волюморегулирующей функции по расчетным показателям, вычисляемым по соотношению осмолярности плаз-

мы, мочи и минутного диуреза; оценка способности почек к поддержанию КЩС путем подсчета выделенных с мочой кислых валентностей; определение содержания СМП в моче; исследование концентрационного индекса СМП и клиренса СМП, динамическая гамма-сцинтиграфия почек, определение мочевины плазмы крови, бета-2-микроглобулина крови и мочи.

Прежде всего необходимо оценить состояние осмотического и объемного гомеостаза. Интегральный показатель, характеризующий осмотический гомеостаз, — осмолярность плазмы. Важным критерием нарушения гомеостаза может служить осмолярный дискриминент (ОД). ОД — разница между фактической $P_{осм}$ и расчетной ее величиной. В норме ОД не превышает 10. Установлено, что его увеличение в три раза и более указывает на тяжелое течение заболевания.

Сравнение показателя ОВЖ с должной величиной позволяет судить о степени дефицита или избытка жидкости в организме, а величина $P_{осм}$ указывает на характер дисгидрии. Темп и объем назначаемой инфузионной терапии, а также состав инфузионных сред зависят от установленных гомеостатических сдвигов и состояния осмо- и волюморегулирующей функции почек. Дефицит ОВЖ более 1,5 л и повышение осмолярности плазмы более 195 мосм/л являются показанием к проведению регидратационной терапии. При этом значения $P_{осм}$ до 296 мосм/л при КИ 2,6—2,7 свидетельствуют о легкой степени дегидратации, $P_{осм}$ в пределах 296—300 мосм/л и КИ 2,8—3,0 указывают на умеренный дефицит жидкости, $P_{осм}$ выше 300 мосм/л при КИ более 3,0 являются признаками выраженного обезвоживания.

Легкую и умеренную дегидратацию целесообразно корректировать введением изотонического раствора хлорида натрия. Восполнение дефицита жидкости при выраженной дегидратации следует осуществлять с помощью раствора, содержащего свободную воду и не влияющего на тоничность внеклеточной жидкости. Этим требованиям больше всего отвечают 5—10% растворы глюкозы. Расчет общего количества раствора производится по формуле D. Bevan (1978).

Использование в лечении препаратов декстрана (полиглюкина, реополиглюкина) показано больным с выявленным дефицитом ОЦК. Повышение величины $P_{осм}$ более 295 мосм/л, высокий ОД, симптомы нефропатии служат показанием к отмене этих препаратов.

При восполнении в процессе регидратации дефицита жидкости в организме и необходимости дальнейшего проведения инфузионной терапии требуется осуществление контроля за ее адекватностью. В процессе инфузии желательно достигнуть возрастания диуреза до 0,8—0,9 мл/мин, снижения $P_{осм}$ до 285—295 мосм/л и повышения ПБ до 1,1. Возможность продолжения введения жидкости для поддер-

жания на достигнутом уровне контролируемых показателей в конечном итоге определяется адекватной работой почек.

Выраженная гипергидратация внеклеточного жидкостного пространства, особенно в сочетании с неадекватной задержкой жидкости почками, является показанием к прекращению инфузионной терапии, назначению гормональных препаратов и мочегонных средств.

В коррекции метаболического ацидоза, нередко выявляемого у больных пневмонией и ГДЗЛ, предпочтительно использование ощелачивающей диеты. Применение с этой целью раствора бикарбоната натрия должно проводиться с осторожностью, так как известно, что в процессе ощелачивания увеличивается образование угольной кислоты, элиминация которой требует увеличения объема легочной вентиляции, что нежелательно у больных с дыхательной недостаточностью.

Исследование гомеостатических почечных функций, определение бета-2-микроглобулина крови и мочи дают информацию о состоянии почечных канальцев и позволяют диагностировать (при их нарушении) тубулоинтерстициальную нефропатию (ТИН). Заподозрить ТИН можно у больных с выявленным мочевым синдромом, снижением концентрационной способности почек по пробе Зимницкого, нарушением осмотического концентрирования (снижение осмолярности мочи и концентрационного индекса снижением аммионогенеза). Данные динамической гамма-сцинтиграфии позволяют поставить этот диагноз даже при отсутствии лабораторных данных. Развитию ТИН у легочных больных способствует высокий уровень эндогенной интоксикации, а также традиционная антибактериальная терапия. В связи с этим у таких больных необходимо использование методов активной детоксикации (внутрисосудистое лазерное облучение крови, плазмаферез, энтеросорбция).

Очевидно, что проблема нефрологического контроля за течением тяжелых заболеваний легких — удел прежде всего пульмонологических стационаров. Его осуществление требует организации нефрологи-

ческой службы, т. е. выработки показаний к обследованию, диагностической оснащенности (осмометр, пламенный фотометр, спектрофотометр, гамма-камера и др.), наличия препаратов, инфузионных средств и т. п.

Алгоритм обследования тяжелых стационарных легочных больных и оценки у них функционального состояния почек предполагает: в ранние сроки, после поступления в стационар, — ориентировочный сокращенный объем исследований (ФВД, КЩС, СМП, суточный диурез, мочевой осадок, проба Реберга, проба Зимницкого); при констатации значительных изменений объем специального обследования расширяется до полного за счет включения методов оценки ЦГД, водных секторов электролитного обмена, осмометрии плазмы и мочи, определения азотовыделительной, кислотовыделительной функций почек и др.

Исследование повторяется после ликвидации обострения заболевания легких, ликвидации лихорадочного состояния, опорожнения абсцесса легкого и т. п., а за 5—7 дней до выписки больного оно проводится по сокращенной программе.

Изучение функционального состояния почек, учет их компенсаторных возможностей у легочных больных позволяют оптимизировать лечебную тактику, предотвратить развитие фатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочаров А.В. Функциональное состояние почек у больных бронхиальной астмой на фоне курсовой терапии (глюкокортикоиды, эуфиллин, теопэк): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1993.
2. Кириллов М.М. Нефрологические аспекты диагностики и интенсивной терапии в пульмонологии. — Саратов, 1993.
3. Ратнер М.Я. Гомеостатические почечные функции при хронических диффузных нефропатиях // Клин. мед. — 1987. — № 8. — С. 25—30.
4. Шашина М.М. Функциональное состояние почек в условиях эндогенной интоксикации у больных гнойными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1991.
5. Шкумат В.И. Состояние гомеостатических функций почек при тяжелом течении острой пневмонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1990.

Поступила 14.12.99

Ю.С. Ландышев

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Г.И. СУХАНОВОЙ И Ю.В. КАМИНСКОГО "ПАРАГОНИМОЗ"

Парагонимоз — паразитарное заболевание с преимущественным поражением органов дыхания, вызываемое сосальщиком — легочной двуусткой. Рецензируемая монография охватывает проблему парагонимоза в целом. Но основные разделы её посвящены описанию новой, ранее неизвестной формы болезни — ларвальному (личиночному) парагонимозу. Парагонимоз человека известен более 100 лет. И легочные, и внелегочные проявления его, обусловленные паразитированием гельминта в организме человека в стадии половозрелого червя, хорошо изучены и описаны в литературе.

В первой главе монографии авторы кратко представляют основные сведения по клинике этой известной типичной формы инвазии, патогенезу и патологической анатомии, лечению. Представлен перечень видов парагонимусов, паразитирующих у человека. Отмечена широкая распространенность инвазии у животных и человека в странах с теплым климатом: Африке, Юго-Восточной Азии, Южной Америке и др.

Приморский край представляет самые северные ареалы распространения этой инвазии. Эндемичность регионов Дальнего Востока по парагонимозу установлена в 1927 г. Но, как показали исследования Г.И. Сухановой, парагонимоз человека с известной в мире клиникой этого заболевания в Приморском крае встречается крайне редко. В то же время в 60—70-х годах были замечены больные с острыми бронхолегочными заболеваниями и высокой эозинофилией крови, с выявленным затем положительным эпидемиологическим анамнезом — приемом в пищу сырых инвазированных раков (промежуточные хозяева парагонимид). Но у этих больных не было характерных описываемых клинико-лабораторных диагностических признаков парагонимоза. Это было побуждающим фактором к последующим клинико-экспериментально-морфологическим исследованиям, результатам которых и посвящены последующие главы монографии.

Вторая глава монографии начинается с приоритетных новых данных в проблеме парагонимоза, полученных авторами в ходе экспериментальных и кли-

нических исследований. В результате экспериментальных заражений метацеркариями парагонимусов различных животных (1975-1978 гг.) авторами одновременно с японскими биологами-паразитологами (J. Miyazaki, S. Habe, 1976—1978) в биологическом цикле развития парагонимид было установлено существование второго промежуточного (резервуарного) хозяина, у которого личинки парагонимусов, находясь в мышечной массе, далее не созревают. Авторы монографии выявили это при заражении белых крыс, японские исследователи — у дикого кабана, домашней свиньи и др. Они установили ранее не уточненный путь заражения парагонимозом хищников. В исследованиях же авторов, исходивших из неясности локализации парагонимусов у человека при уточненном эпидемиологическом анамнезе — приеме в пищу сырых инвазированных раков, по аналогии с открытием возможности длительной персистенции личинок парагонимусов в мышцах крыс, стала ясна возможность такой же ситуации у человека. Тогда был впервые предложен термин "ларвальный парагонимоз". При этой форме инвазии личинки парагонимусов в организме животных и человека многие годы существуют как самостоятельная форма жизнедеятельности (Курочкин Ю.В., Суханова Г.И., 1978). термин "ларвальный парагонимоз" со ссылкой на этих авторов вошел в фундаментальный труд по гельминтологии J. Miyazaki "Helmintic Zoonoses", 1991 г. В этой же второй главе (подглава 2.2) представлены данные по распространенности парагонимоза, основанные на изучении зараженности пресноводных раков в реках и водоемах Приморья, распространенности инвазии среди населения по данным анамнеза больных и результатам повторных эпидемиологических обследований взрослого и детского населения края. Представлена карта-схема географии парагонимоза в Приморском крае. Отмечена высокая интенсивность инвазии раков в реках западной части края, имеющих общность водного бассейна с Китаем.

Для проведения эпидемиологического обследования использовались разработанные в клинике серологические реакции с парагонимозным антигеном.

Отмечается высокая чувствительность реакций непрямой гемагглютинации (РНГА) и иммунофлюоресцентного анализа (ИФА).

Предложена новая классификация парагонимозов, предполагающая вместо ранее известной одной формы четыре самостоятельные нозологические формы инвазии. В основе этой классификации положены установленные при парагонимозе новые взаимоотношения в системе "хозяин—паразит".

В третьей главе дана клинико-морфологическая характеристика ларвального парагонимоза. Выделены основные синдромы болезни, главным из которых является легочный, даны дифференциально-диагностические критерии заболевания. Описаны стадии течения острой фазы болезни, даны критерии тяжести. В основе оценки тяжести течения предложены показатели выраженности токсико-аллергического синдрома, эозинофилия крови, лабораторные показатели воспалительного процесса. Клиническая часть подкреплена приведенными описаниями историй болезни с динамикой изменений в легких на рентгенограммах. В этой главе значительный удельный вес занимают данные патоморфологических (Ю.В. Каминский) исследований прижизненных биоптатов бронхолегочной ткани и плевры больных и патоморфоз изменений в различных органах и тканях у белых крыс в разные сроки инвазии после экспериментального заражения. Иллюстрации отличаются высоким уровнем выполнения и позволяют получить более полное представление о характере и выраженности воспалительных и склеротических процессов при ларвальном парагонимозе. При этом оказалось, что у больных и через несколько лет нелеченной хронической инвазии в бронхолегочной системе можно проследить все стадии аллергического воспаления с фибропластическими реакциями. Такие же изменения встречались у экспериментально зараженных белых крыс, вскрытых в разные сроки после заражения в течение года.

В этой же главе представлены особенности течения ларвального парагонимоза в хронической стадии. При этом обращено внимание на высокий процент сочетания с бронхообструктивным синдромом и

отмечена большая частота интерстициальных и плевросклеротических изменений органов дыхания, особенно у детей. В острой фазе болезни особенностью течения ларвального парагонимоза является большая выраженность островоспалительных реакций организма.

В четвертой главе, посвященной лабораторной диагностике, среди дополнительных методов в острой фазе инвазии указывается высокая значимость эозинофилии в периферической крови. В монографии представлены данные об изменениях белка и белковых фракций, гистамина, серотонина, глюкокортикоидов и др. В хронической фазе болезни при сравнительно малой выраженности клинических проявлений, а также у лиц с латентным течением выявлен дисбаланс функционирования регуляторных систем организма. Это позволило сделать заключение о продолжающихся, нередко через многие годы после заражения, повреждающих процессах в организме человека, обусловленных антигенемией в хронической стадии инвазии.

В заключительной пятой главе, посвященной вопросам лечения, показана высокая эффективность этиотропного лечения бильтрицидом.

Настоящая монография впервые в мире представляет всестороннее систематизированное описание новой формы паразитарного легочного заболевания человека. Она рассчитана на практических врачей-терапевтов и врачей других специальностей, поскольку, кроме легочных проявлений, у больных могут быть поражения и других органов. При этом она полезна не только врачам Дальнего Востока, но и медикам других регионов России, если учесть миграционные процессы населения в нашей стране. Сведения, представленные в данной монографии, необходимы врачам и других стран мира, эндемичных по парагонимозу, поскольку ларвальная форма парагонимоза также встречается повсеместно, там, где встречается и типичный легочный парагонимоз.

В настоящее время учеными Харбинского государственного университета заканчивается перевод и готовится издание монографии на китайском языке.

Поступила 01.12.99

Г. В. Трубников, Д. А. Наймарк, С. В. Тютюнников

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Кафедра факультетской терапии Алтайского государственного медуниверситета, г. Барнаул

Болезнь Гоше известна как липоидный тезариумоз ряда органов с преимущественным вовлечением в процесс печени, селезенки, костного мозга, легких. В основе заболевания лежит наследственно обусловленный дефицит фермента — глюкозилцерамидазы, вследствие чего происходит накопление неметаболизированных липидов в макрофагальных клетках, гнездовые скопления которых ведут к поражению тканей [4, 6]. Из немногочисленных описаний известно, что клиника заболевания проявляется в трех формах, зависящих от возраста [1]. Инфантная (1—12 мес.) и ювенильная (2—6 лет) характеризуются острым течением с выраженной гепатоспленомегалией, прогрессирующими неврологическими нарушениями, приводящими к ранней смерти. Критериями взрослой формы служит отсутствие неврологических нарушений. Диагноз ее может быть установлен в любом возрасте, так как эта форма отличается длительным "ультрахроническим" течением (свыше 30 лет), почти не сказывается на продолжительности жизни, наблюдается преимущественно в терапевтической практике. Выявляется в большинстве случаев случайно обнаруживаемой спленомегалией, либо тромбоцитопенией, обусловленной гиперспленией [5]. Клинические проявления болезни в большей мере связаны с поражением костной системы: боль в костях, патологические переломы их, поражение позвонков с деформацией позвоночника. У больных периодически отмечаются повышенная температура тела, инфильтраты в легких, прогрессирующая легочная гипертензия. При всех формах в костном мозге обнаруживаются "нагруженные" клетки — клетки Гоше. Однако они не являются патогномичным признаком, ибо такие клетки могут определяться и у больных с гранулоцитарным лейкозом и миеломой [1].

Диагностическими признаками болезни являются обнаруживаемые в костях (в основном бедер, голеней) изменения с расширением костномозгового канала, истончением кортикального слоя, отмечается веретенообразные вздутия диафизов бедренных костей, принимающих бутылкообразную форму — "симптом бутылки" [3].

Приводим наблюдаемый нами случай болезни Гоше с редкой формой поражения ребер, позвоночника и легких, с развитием синдрома хронического легочного сердца, который с течением лет приобрел в клинике доминирующее значение, был решающим в исходе заболевания. Описание случая представляет интерес и в том плане, что заболевание на протяжении более 35 лет не было диагностировано, протекало под маской различных заболеваний. Это подтверждалось медицинскими заключениями и историями болезней, тщательно собираемыми и хранимыми больной.

Б-я Б., 55 лет, находилась в пульмонологическом отделении Дорожной клинической больницы дважды: с 17/II по 24/III 1998 г. и с 6/V по 16/V 1999 г. Первое поступление было с диагнозом при направлении: обострение хронического бронхита. Жалобы и данные физикального обследования при первом и втором пребывания были однотипны. Беспокоили одышка, слабость, сердцебиения, кашель с малым выделением мокроты, лихорадка по вечерам до 37,4°C, боли в костях, особенно бедренных, и суставах, отеки голеней и стоп.

Больна со школьных лет, когда стала обнаруживаться прогрессирующая деформация грудной клетки. В возрасте 12—13 лет был диагностирован правосторонний кифосколиоз III ст. Отмечала слабость, одышку, особенно при физическом усилии. Больная отставала от сверстников в росте и весе. Часто наблюдались простудные заболевания. Многократно находилась на стационарном лечении, в том числе в специализированных отделениях клиник медицинских вузов. Как видно по выпискам из историй болезней, постоянно испытывались затруднения в диагнозе.

В 20-летнем возрасте находилась на обследовании в НИИ травматологии и ортопедии (г. Новосибирск), где был поставлен диагноз: рахитический субкомпенсированный кифосколиоз IV ст.; правосторонний островершинный реберный горб; легочно-сердечная недостаточность. Предполагалось протезирование позвоночника. Однако было озадачивающим состояние легких. Была проведена бронхография, при которой поражение бронхов не обнаружено, однако выявлена гиповентиляция средней и нижней долей правого легкого с резким понижением функциональной способности легких, что являлось противопоказанием к хирургическому лечению. Рекомендованы ношение съемного ортопедического корсета, лечебная гимнастика.

В последующие годы находилась в эндокринологическом отделении (г. Барнаул) с предполагаемым диагнозом — болезнь Олье. Несколько раз госпитализировалась в гематологическое отделение по поводу хронической железодефицитной анемии. Многократные пребывания в терапевтических отделениях ряда лечебных учреждений проходили с диагнозом: "хронический бронхит", "пневмония", "дыхательная недостаточность", "железодефицитная анемия". В 48-летнем возрасте перенесла спонтанный перелом правой лучевой кости.

Мать больной страдала туберкулезом и хроническим алкоголизмом, погибла при родах. Больная была принята на воспитание женщиной, не находящейся с ней в родственных отношениях.

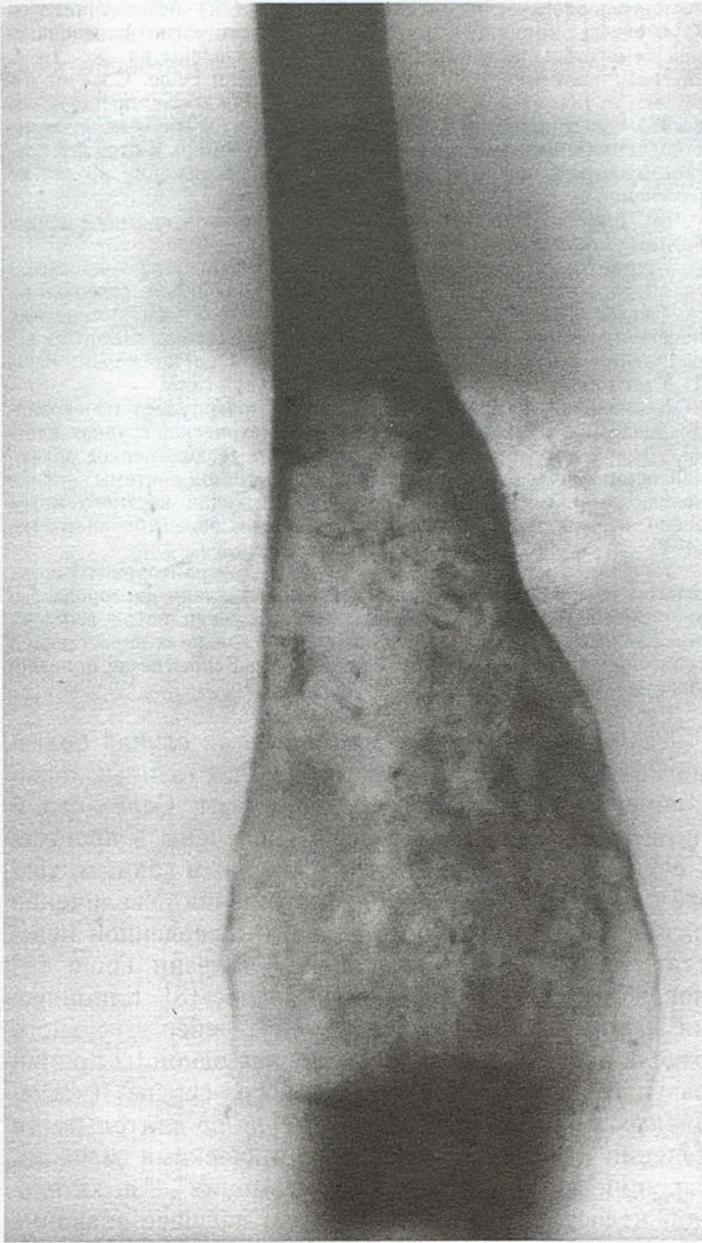


Рис. 1. Рентгенограмма правой бедренной кости от V-1998 г. Булыкообразное вздутие дистального отдела с истончением кортикального слоя бедренной кости и множественными очагами разрежения.

Отец прожил 84 года. Две сестры матери не страдали подобным заболеванием. Сведений о других родственниках нет. Больная окончила 11 классов, существенных затруднений в учебе не имела. В последующем училась в юридическом институте, совмещая учебу с работой телефонисткой. До последнего года работала телефонисткой на телефонной станции.

При поступлении в стационар клиники (как при первом, так и при последующем) состояние больной крайне тяжелое из-за выраженной дыхательной и сердечной недостаточности с респираторной энцефалопатией.

Определялись диффузный цианоз, отек голеней и стоп. Масса тела 40 кг, рост 157 см.

Периферические лимфатические узлы не увеличены. Подкожно-жировая клетчатка крайне истончена, мышцы гипотрофичны, признаки кахексии. Костный скелет изменен: правосторонний кифосколиоз; утолщение ребер слева в области перехода костной части в хрящевую; коленные суставы и диафизы бедренных костей увеличены в размерах, отечны, болезненны при пальпации. Дыхание 28 в мин. Перкуторный звук над грудной клеткой с коробочным оттенком, дыхание жесткое с рассеянными высокочас-



Рис. 2. Рентгенограмма позвоночника в боковой позиции от V-1998 г. Множественное поражение позвонков в нижнем грудном и поясничном отделах без разрушения и компрессионных переломов с сохранением межпозвоночных дисков и выраженным дугообразным искривлением.

тотными (сухими), а в нижних отделах с низкочастотными (влажными) хрипами. Определить положение сердца из-за деформации грудной клетки не представлялось возможным. Тоны у верхушки приглушены. Пульс 102 в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот несколько увеличен в объеме за счет асцита и увеличенной печени, выступающей из-под реберной дуги на 3 см, плотно-эластической консистенции. Селезенка не пальпируется.

Анализ крови (II 1997 г.): СОЭ — 5 мм/час, Hb — 139 г/л, лейкоц. $4,4 \cdot 10^9$ /л, (э. 1%, с. 72%, л. 19%, м. 6%), билирубин — 28,6 мкмоль/л, холестерин — 5,4 мкмоль/л, сахар — 5,3 ммоль/л, диастаза крови — 21,0 мг/г-мл, тимоловая проба — 2,5 ед., мочевины — 6,9 ммоль/л, калий сыворотки — 3,6 ммоль/л, натрий — 129 ммоль/л, хлориды — 110 ммоль/л, протромбиновая активность — 80%, фибриноген — 2,88 г/л, сиаловая проба — 0,1300 усл. ед., сулемовая проба — 1,7 мл, АсАТ — 0,12 мкмоль/ч-мл, АлАТ — 0,38 мкмоль/ч-мл, общий белок — 61,5 г/л, альбумины — 55,3%, глобулины: альфа-1 5,2%, альфа-2 6,9%, бета 11,3%, гамма 21,6%. Фагоцитоз нейтрофилов — 55%, фагоцитарное число — 6%. Тест розеткообразования: КЕ-РОК 44%, ТЕ-РОК 42%, СЕ-РОК 2%, РЕ-РОК 28%, ВЕ-РОК 24%; ПФТ 0,61, РЕ/ВЕ 1,17, IgA 1,43 г/л (норма — 1,5—4,2 г/л), IgM 0,25 г/л (0,9—1,8 г/л), IgG 5,0 г/л (9,8—15,9 г/л).

Ан. мочи: относит. плотн. 1011, белок — отр., лейкоц. — 1—2 в п/зр., эпит. кл. — един, соли — оксалаты. Ан. мокроты: слизисто-гнойная, вязкая, лейкоц. — 3—5 в п/зр., эпит. кл. большое количество, ВК не обнаружены. Гр. крови А (II) резус — полож. СРВ — отр.



Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки в фасной проекции от V 1998г. Правосторонний кифосколиоз позвоночника с нарушением хода ребер и сближением их справа, массивные шаровидные вздутия передних отделов III—VI ребер слева в месте перехода костной части в хрящевую с уплотнением кости и известковыми вкраплениями по периферии, просветлением в центре.



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма бедренных и большеберцовых костей от 19.03.98. Деформация и булавовидное расширение метадиафизов бедренных костей, наличие множественных кистозных полостей диаметром от 11 до 32 мм с жидким содержимым, окруженных зоной склероза. Патологическая перестройка костного мозга в метафизах костей с замещением жировой тканью. Отек синовиальной оболочки со скоплением жидкости в полостях коленных суставов.

ЭКГ: синусовая тахикардия — 110 в мин; S-тип электрической оси сердца; выраженная нагрузка на правый желудочек; нарушение процессов реполяризации миокарда нижней стенки. Пневмотахометрия: вдох — 0,1 л, выдох — 0,2 л. ЖЕЛ — 0,6 л, (ДЖЕЛ — 3,0 л), проба Штанге — 7 сек, проба Генча — 7 сек.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (+3 см), экзогенность ее повышена за счет фиброзных включений; желчный пузырь и поджелудочная железа не визуализируются; обе почки опущены, структурно не изменены; селезенка не увеличена (17 x 14 см).

Рентгенологические исследования костей, позвоночника и грудной клетки с описанием их и результатов магнитно-резонансной томографии коленных суставов представлены на рис. 1—4. Выявленные изменения типичны для болезни Гоше. Следует отметить, что рентгенологические исследования костей проводились с 1963 г. неоднократно. Обнаруживаемые патологические изменения были однотипны, существенной динамики как в сторону прогрессирования, так и регрессирования на протяжении 36 лет не отмечено.

От предлагаемой диагностической пункции костного мозга больная отказывалась.

При лабораторном обследовании (V 1999 г.): отмечено нарастание гипопротенемии (51,9 г/л), со снижением содержания гамма-глобулинов; остальные морфологические и биохимические показатели крови, как и в предыдущее пребывание, были без существенных отклонений от нормы. Газовый состав крови: PaO_2 41,8 мм рт.ст., SaO_2 77,1%, PaCO_2 66,3 мм рт.ст.

Клинический диагноз. Болезнь Гоше: тезариусмоз (гликозилцерамидный липоидоз) легких, кифосколиотическая грудная клетка, ДН_{III}, синдром хронического легочного сердца, период декомпенсации, ХНК_{III} (анасарка); поражение костной системы — гликозилцерамидный липоидоз ретикуло-эндотелия костного мозга ребер, позвоночника, диафизов бедренных и большеберцовых костей.

Лечение с использованием мочегонных, ингибиторов АПФ, гепарина, введения одноклассной плазмы, вдыхания кислорода было с незначительным эффектом. Спустя месяц после выписки больная умерла в домашних условиях при явлениях нарастающей сердечной и дыхательной недостаточности. Вскрытие не производилось.

Таким образом, наблюдаемый нами случай болезни Гоше характеризовался преимущественным поражением костной и легочной системы. Селезенка и лимфатические узлы не были вовлечены в процесс. Печень, судя по клинико-лабораторным данным, также была без существенного поражения. Увеличение размеров ее были скорее связаны с сердечной недостаточностью. Подобные формы болезни Гоше без поражения селезенки описаны ранее [3]. Клинически значимым оказалось поражение ребер и грудного отдела позвоночника, послужившее одной из причин развития хронического легочного сердца (костодиафрагмальный тип). Однако, судя по длительности течения (более 35 лет) с клиническими масками "хронического бронхита", "пневмонии", "дыхательной недостаточности", у больной ведущее значение имел тезариусмоз легких. Доминирующими клиническими проявлениями его были одышка, непереносимость физической нагрузки, сердцебиения, сухой кашель, периодически повышенная температура тела, а в последующем выраженная гиперкапническая дыхательная недостаточность с развитием синдрома хронического легочного сердца. Следует отметить медленно прогрессирующий, "ультрахронический" характер течения, отсутствие лабораторных признаков воспалительного процесса, что отмечалось как в периоды пребывания больной в клинике, так и при изучении многолетних лабораторных показателей крови ретроспективно.

Лишь однажды в одном из терапевтических отделений (13 — 25.11.86) при наличии четко определяемой правосторонней нижнедолевой пневмонии справа с рентгенологическим подтверждением отмечалось повышение СОЭ до 43 мм/час при содержании лейкоцитов $4,6 \cdot 10^9$ /л. При иммунологическом исследовании

довании обнаружена выраженная вторичная иммунологическая (Т-клеточная и эффекторная В-клеточная) недостаточность. Диагноз, к сожалению, был поставлен уже на исходном этапе болезни. В лечении были использованы лишь симптоматические средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боде А.Л.* Лизосомные болезни накопления // Внутренние болезни: Пер. с англ. — М., 1996. — Кн. 8. — С. 250—273.
2. *Жеребцов Л.А.* Случай болезни Гоше // Тер. арх. — 1967. — № 2. — С. 119—122.

3. *Рейнберг С.А.* Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — М., 1964. — Т. 1. — С. 502—506.
4. *Слепуха И.М., Радионов Б.В., Пристойко Я.И. и др.* Вопросы диагностики и лечения тазариусмоза легких // Клин. мед. — 1989. — № 12. — С. 65—68.
5. *Терехов Н.Т.* Особенности клинического течения болезни Гоше // Врач. дело. — 1989. — № 8. — С. 28—30.
6. *Хургина Р.* Гоше болезнь // БМЭ. — 2-е изд. — М., 1958. — Т. 8. — С. 141—145.

Поступила 15.10.99

ЛУЦЕНКО МИХАИЛ ТИМОФЕЕВИЧ (к 70-летию со дня рождения)



16 мая 2000 года исполнилось 70 лет директору Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН доктору медицинских наук профессору Михаилу Тимофеевичу Луценко.

Михаил Тимофеевич родился в 1930 г. в г. Ставрополе. С отличием закончил лечебный факультет Ставропольского медицинского института в 1954 г. После окончания аспирантуры в 1957 г. М.Т.Луценко был направлен МЗ РСФСР на работу ассистентом кафедры гистологии Благовещенского государственного медицинского института. С этим институтом связана его многолетняя научная и преподавательская деятельность. Он работал ассистентом, доцентом, профессором, заведующим кафедрой гистологии, проректором по научной работе, а с 1975 по 1986 г. — ректором Благовещенского медицинского института.

В 1975 году М.Т.Луценко возглавил научное руководство межведомственной проблемной лабораторией СО АМН СССР "Физиология и патология дыхания", проводившей свои исследования на территории строительства БАМ, и стал инициатором создания первого на Дальнем Востоке Института физиологии и патологии дыхания СО РАМН (с 1998 г. Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН). Михаил Тимофеевич работает в нем со дня открытия в должности руководителя и по совместительству заведует лабораторией

ей изучения этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких.

М.Т.Луценко — крупный ученый в области морфологии, гистологии и эмбриологии человека. В 1958 г. им защищена кандидатская диссертация на тему "Некоторые данные о созревании, формах размножения и топографии клеток красного костного мозга кролика в норме, после кровопускания и нарушения нервной регуляции", а в 1970 году — докторская диссертация "Морфологические исследования печени при гиперхолестеринемии и добавлении к атерогенной диете желчных кислот". В 1971 году решением ВАК был утвержден в ученое звание профессора. В 1980 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР, а с 1986 г. является действительным членом Российской академии медицинских наук, с 1984 г. — член Президиума СО РАМН.

Профессор Луценко М.Т. — известный российский ученый, врач—организатор здравоохранения высшей категории. Автор более 350 печатных работ, в том числе 13 монографий и 6 изобретений. Под его непосредственным руководством выполнено 8 докторских и 35 кандидатских диссертаций.

Наряду с научной деятельностью, М.Т.Луценко активно участвует в научно-общественной жизни. С 1974 года он является членом Правления президиума Всероссийского научного общества анатомов, гистологов, эмбриологов, председателем Ассоциации морфологов Амурской области. С 1983 года является председателем Проблемной комиссии "Физиология и патология дыхания" Межведомственного научного совета РАМН по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. С 1999 г. — президент Дальневосточной ассоциации ученых, в рамках которой консолидируются усилия ученых по всемерному развитию интеллектуального и производственного потенциала региона. Ему удается объединить работу научных и клинических подразделений ДНЦ ФПД СО РАМН и двух его филиалов — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (г. Владивосток) и НИИ охраны материнства и детства (г. Хабаровск).

Под руководством академика РАМН М.Т.Луценко проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию низких температур — основного физиологического фактора, определяющего

шего долговременную морфофункциональную перестройку аппарата внешнего дыхания. Полученные данные позволили обосновать концепцию многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически обосновать представления об этапности формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов.

На основе большого клинического материала и результатов экспериментальных исследований получены новые данные об особенностях течения заболеваний органов дыхания у коренных жителей Дальневосточного Севера и механизмах адаптации к экологическим условиям приездного населения.

С учетом изучения защитных реакций организма (пролиферативно-клеточная реакция воздухоносного отдела дыхательной системы, редукция микроциркуляторного русла, мукоцилиарная недостаточность, нарушения термоэнергетического гомеостаза) созданы оригинальные концепции взаимодействия дыхательной системы человека с факторами внешней среды в норме и при болезнях органов дыхания, этиопатогенеза неспецифических заболеваний легких в экологических условиях Дальневосточного региона. Основные итоги этой научной деятельности опубликованы в монографии "Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР".

Под руководством М.Т.Луценко в ДНЦ ФПД СО РАМН проводится разработка методов диагностики, лечения, профилактики болезней кардиореспираторной системы, изучение закономерностей поддержания гомеостаза легких и разработка способов диагностики его нарушений у беременных, критериев риска поражения органов дыхания новорожденных и детей. В монографии "Кардиореспираторная система при беременности" обобщены результаты исследований по основным функциональным сдвигам кардиореспираторной системы у беременных, сформулирована оригинальная концепция гиперфункции внешнего дыхания как механизма оптимизации легочного газообмена. На основе фундаментального изучения фетоплацентарной системы разработаны критерии риска развития бронхолегочной патологии у плода и новорожденного, матери которых перенесли во время беременности гестоз, хронические неспецифические заболевания легких, острые респираторные вирусные инфекции, а в практику здравоохранения внедрена система диспансерного наблюдения за беременными женщинами с патологией бронхолегочной системы и их новорожденными. Результаты научных исследований М.Т.Луценко в этой области обобщены в монографиях "Системные изменения при половом цикле", "Дыхательная система матери и плода при патологической беременности". По су-

ществу циклом научно-исследовательских работ по данной тематике открыто новое научное направление "Перинатальная пульмонология", основоположником которого является академик М.Т.Луценко. В 1994 г. по инициативе академика РАМН М.Т.Луценко создан фонд "Медико-экологический прогресс во имя здоровья матери и ребенка".

Под руководством М.Т.Луценко выполнены исследования в области эпидемиологии болезней органов дыхания. В результате проведенных в ДНЦ ФПД СО РАМН крупномасштабных исследований установлена истинная распространенность болезней органов дыхания на территории Дальнего Востока. Она оказалась непосредственно связанной с интенсивностью воздействия на организм человека неблагоприятных экологических факторов. Эпидемиологические данные позволили рассчитать потребность в специализированной пульмонологической помощи, а также обосновать необходимость широкого внедрения ее выездных форм. Материалы последнего десятилетия по медико-демографической, социально-гигиенической и экологической ситуации в Дальневосточном регионе опубликованы в монографии "Состояние здоровья населения Дальневосточного региона".

Много творческих сил и энергии М.Т.Луценко отдает развитию науки и практического здравоохранения России. Из стен Благовещенского государственного медицинского института, где он продолжительное время работал ректором, выпущен большой отряд врачей, которые плодотворно трудятся во всех уголках страны, выполняя свою благородную миссию. В настоящее время М.Т.Луценко готовит специалистов для медико-социальной работы, являясь по совместительству заведующим кафедрой Амурского государственного университета.

М.Т.Луценко проявляет высокие организаторские способности, умело сочетает руководство научной, учебной и административной работой на современном этапе. В течение многих лет он является членом Правления отделения СНГ "ИНТЕРАСТМА", Президиума Амурского центра Дальневосточного отделения АН России, коллегии Амурского комитета здравоохранения и председателем Научного центра при Ассоциации врачей Дальневосточного региона, член двух Диссертационных советов по присуждению научных степеней в Восточно-Сибирском научном Центре СО АМН России и Дальневосточном центре СО АМН России.

М.Т.Луценко — главный редактор журнала "Бюллетень физиологии и патологии дыхания", член редакционных советов журналов "Пульмонология", "Бюллетень СО РАМН", "Сибирский медицинский журнал".

За многолетнюю плодотворную работу М.Т.Луценко имеет многочисленные благодарности и правительственные награды: медали "За трудовую до-

блесть", "За трудовое отличие в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина", ордена "Трудового Красного Знамени", "Октябрьской революции", "Знак почета". За проведенную научно-организационную работу правительство Бурятии присвоило М.Т.Луценко почетное звание "Заслуженный деятель науки".

Академик М.Т.Луценко — удивительно притягательная личность своими высокими научными и общественными стремлениями, мужеством, настойчивостью и неординарностью своих поступков. В год

своего 70-летия Михаил Тимофеевич полон сил и творческих идей. Вызывает восхищение огромная работоспособность, оптимизм и стремление к лучшему. Президиум Сибирского отделения РАМН, сотрудники ДНЦ ФПД СО РАМН, ученики и коллеги, а также редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют юбиляра и желают ему доброго здоровья, счастья, больших творческих успехов в его разносторонней деятельности ученого, педагога, врача.

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

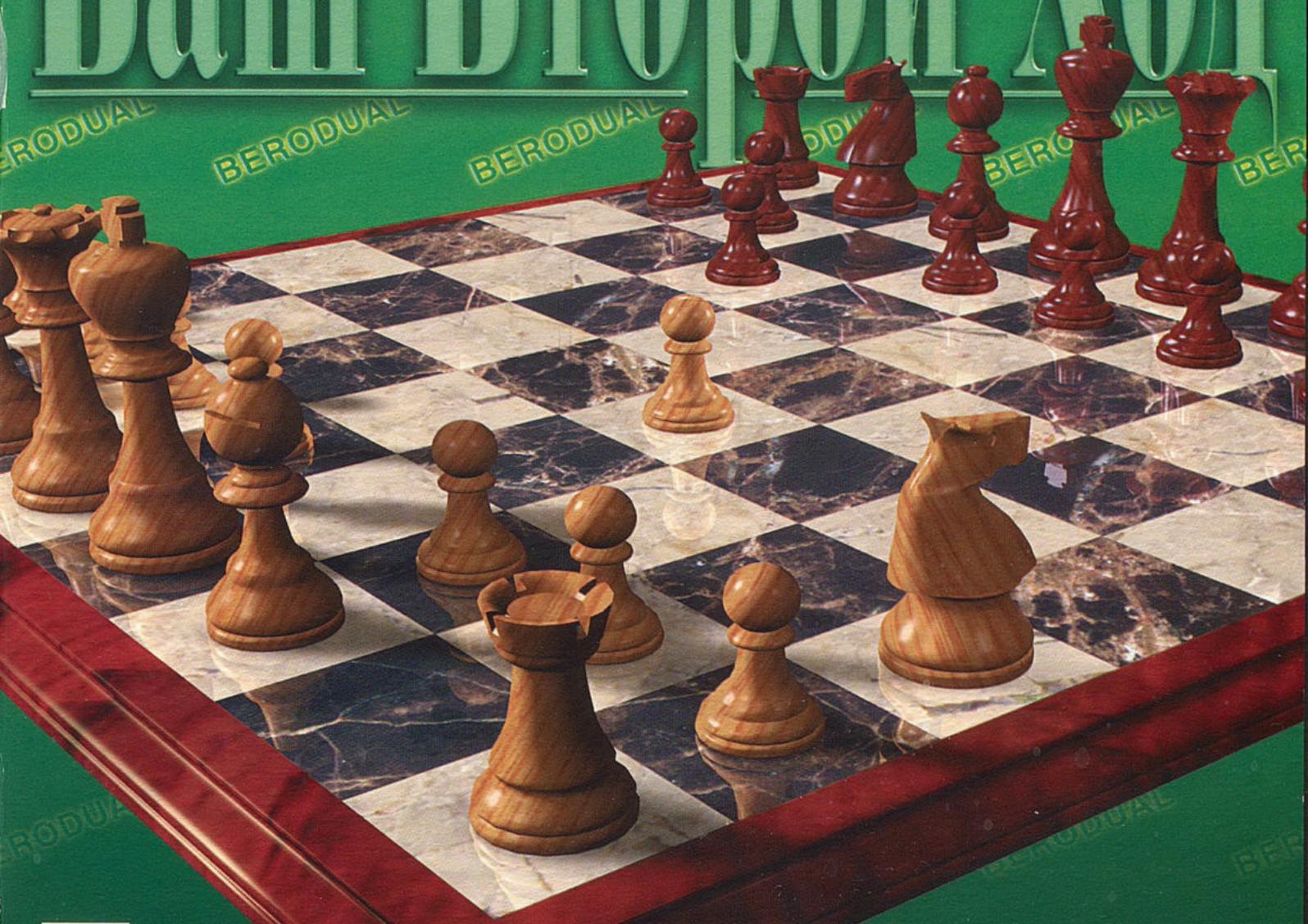
Редактор *И. В. Яшина*
Корректор *И. В. Яшина*

Компьютерная верстка *А. Ю. Куденко*
Художественный редактор *П. П. Ефремов*

Подписано в печать 16.06.2000. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 13.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 218.

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

ХОБЛ:
Ваш Второй Ход



Беродуал®



Boehringer
Ingelheim

БЕРОДУАЛ (фенотерола гидробромид 50 мкг + ипратропиума бромид 20 мкг) – комбинированный бронхолитик.
Показания: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, их сочетания. Обладает быстрым и длительным бронхолитическим действием при отсутствии побочных эффектов. Применяется для базисной терапии ХОБ и обострений ХОБ и БА. *Ср. суточная потребность* – 6–8 доз аэрозоля. *Форма выпуска* – доз. аэрозоль 15 мл (300 доз), р-р для ингаляций через небулайзер 20 мл.

Aventis Pharma



Телфаст^{120/180}[®]

фексофенадин

**1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ**

e Быстро и эффективно устраняет симптомы аллергического ринита и крапивницы

e Не оказывает седативного действия

e 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