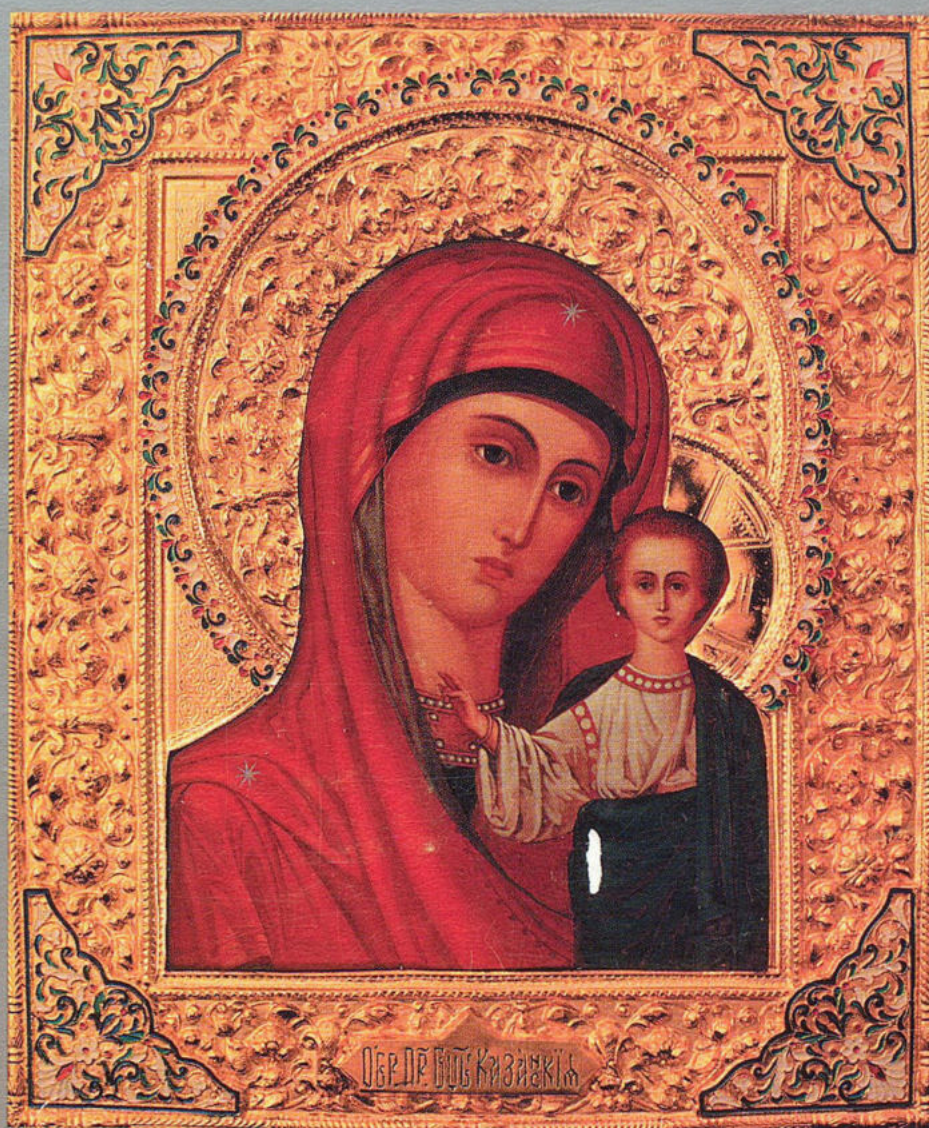


ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'99



2
1751051

Л Е Г К О !

ДЫШАТЬ



Эффективен в дозе в 2 раза меньшей,
чем другие ингаляционные стероиды

ФЛИКСОТИД

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Высокая местная
противовоспалительная
активность

Минимальная системная
биодоступность (менее 1%)

Быстрый системный клиренс
и неактивные метаболиты

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Высокая эффективность
Оптимальный контроль бронхиальной астмы
Предотвращение прогрессирования заболевания
Снижение потребности в других препаратах
Улучшение качества жизни

ФЛИКСОТИД (флютиказона пропионат) — ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг и 500 мкг для двукратного применения в день в виде двух ингаляционных систем доставки — дозированного аэрозольного ингалятора и сухой мелкодисперсной пудры со специальным устройством для ингаляций "Фликсотид Дискхалер" (не требует координации дыхания во время ингаляции). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Фликсотид предназначен не для купирования уже развившихся симптомов астмы, а для регулярного приема с целью их предупреждения в будущем. *Взрослые и дети старше 16 лет:* **Легкая степень тяжести бронхиальной астмы:** Фликсотид по 100-250 мкг два раза в день. **Средняя степень тяжести бронхиальной астмы:** Фликсотид по 250-500 мкг два раза в день. **Тяжелая степень тяжести бронхиальной астмы:** Фликсотид по 500-1000 мкг два раза в день. Максимальная суточная терапевтическая доза Фликсотид составляет 2000 мкг. *Дети старше 4 лет:* По 50-100 мкг два раза в день. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов. **Побочные эффекты:** Возможно возникновение осиплости голоса и кандидоза слизистой полости рта, которые профилактируются полосканием рта после каждой ингаляции препарата. В случае кандидоза можно рекомендовать назначение противогрибковых препаратов, не требующих отмены Фликсотид. **Беременность и лактация:** Следует оценить, насколько ожидаемый лечебный эффект для матери превышает потенциальный риск для плода. Проникновение в грудное молоко маловероятно.

GlaxoWellcome

Для получения
дополнительной информации
обращайтесь
в представительство
Глаксо Вэлком по адресу:
Россия 117418, Москва,
Новочерёмушкинская ул., 61
Тел.: (095) 258-6722
Факс: (095) 258-6723

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'99

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

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, М.Е.Черняховская, Е.И.Шмелев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“ASTRA” (Швеция),
“GLAXO WELLCOME” (Великобритания),
“PLIVA” (Хорватия),
“RHÔNE-POULENC RORER” (Франция).

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>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90.

Редактор И. В. Яшина
Корректор И. В. Яшина

Компьютерная верстка А. С. Василейский
Художественный редактор П. П. Ефремов

Подписано в печать 04.10.99. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 244.

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



© Пульмонология, 1999

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. Остеопороз у больных бронхиальной астмой.

Оригинальные исследования

- Бримкулов Н.Н., Paul W. Jones, Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой.
- Сюрин С.А. Отдаленные результаты восстановительного лечения больных хроническим бронхитом — жителей Крайнего Севера в климатических условиях Южного Берега Крыма.
- Баскакова А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и организация длительной кислородотерапии на дому.
- Воронин И.М., Белов А.М., Корякина Е.В., Чучалин А.Г. Оценка тяжести и клинические маркеры обструктивных нарушений дыхания во время сна.
- Кронина Л.А., Самойленко В.А., Чучалин А.Г. Опыт клинического применения нетромицина в комплексной антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом.
- Гайнутдинов А.Р., Иваничев Г.А., Чучалин А.Г. Вызванные потенциалы ствола мозга у больных бронхиальной астмой.
- Ребров А.П., Кароли Н.А. Изменения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами.
- Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А., Куприна Е.А., Орлов А.В., Глазков П.Б. Измерение разности назальных потенциалов — новый, информативный тест для диагностики муковисцидоза.
- Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы.
- Озерова Л.В., Романов В.В., Рыбакова Н.П., Зайцева И.П., Дмитриева Л.И., Попова Л.А., Абрамова З.П., Шеметун О.Н. Излечение саркоидоза по данным диспансерного наблюдения 1992—1999 гг.
- Бойко И.В., Наумова Т.М., Герасимова Л.Б. Эпидемиологические данные о профессиональных заболеваниях дыхательной системы в Ленинграде — Санкт-Петербурге.
- Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г., Демборинская А.С., Беда М.В., Медникова О.Б. Сравнительная эффективность монотерапии сальметеролом, флутиказон пропионатом и их комбинации при atopической бронхиальной астме.
- Илькович М.М., Добош К.В., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Дундуков Н.Н. Комплексная оценка эффективности различных способов кортикостероидной терапии в лечении саркоидоза легких.
- Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А., Смирнов Н.А., Медникова О.Б. Дозозависимые эффекты флутиказона пропионата у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Обзор

- Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л. Сухой кашель.

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Baranova I.A., Gadjeiev K.Z., Chuchalin A.G. Osteoporosis in bronchial asthma patients

Original studies

- Brimkulov N.N., Jones P.W., Kalieva A.D. Validation of Russian version of AQ20 quality of life questionnaires in asthma patients use of theopep for treatment of obstructive sleep disordered breathing
- Syurin S.A. Long-term results of rehabilitation of chronic bronchitis patients-residents of the Far North in the climatic conditions of the Crimean South coast
- Baskakova A.E. Chronic obstructive pulmonary diseases and long-term oxygen therapy organization at home
- Voronin I.M., Belov A.M., Koryakina E.V., Chuchalin A.G. Evaluation of severity and clinical markers of sleep breathing obstructive disorders
- Kronina L.A., Samoylenko V.A., Chuchalin A.G. The clinical experience of netromycin use in complex antibacterial therapy of adult patients with cystic fibrosis
- Gainutdinov A.R., Ivanichev G.A., Chuchalin A.G. Brainstem evoked potentials in patients with bronchial asthma
- Rebrov A.P., Karoli N.A. Changes of thrombocytes functional activity and vascular wall anti-thrombogenic activity in bronchial asthmatic patients under systemic glucocorticosteroids therapy
- Mitkina E.N., Guembitskaya T.E., Fokina A.A., Kuprina E.A., Orlov A.V., Glazkov P.B. Measuring of the nasal potential difference is a new informative diagnostic test in cystic fibrosis
- Senkevich N.Yu., Amelina E.L. Adult cystic fibrosis patients' quality of life: facts and hypotheses
- Ozerova L.V., Romanov V.V., Rybakova N.P., Zaytseva I.P., Dmitrieva L.I., Popova L.I., Abramova Z.P., Shemetun O.N. Sarcoidosis recovering according to the dispensary data during 1992—1999 yrs.
- Boiko I.V., Naumova T.M., Gerasimova L.B. Epidemiological data about occupational diseases of respiratory system in Leningrad (Sankt-Peterburg)
- Goriachkina L.A., Terekhova E.P., Arutiunov T.G., Demborinskaya A.S., Beda M.V., Mednikova O.B. Comparison of efficacy of salmeterol or fluticazone propionate monotherapy and combination of these drugs in atopical bronchial asthma
- Ilkovich M.M., Dobosh K.V., Perley V.E., Chichkin A.Yu., Dundukov N.N. The complex evaluation of the efficacy of different methods of corticosteroids therapy in lung sarcoidosis treatment
- Petrov V.I., Smolenov I.V., Alikova O.A., Smirnov N.A., Mednikova O.B. Dose-dependent effects of fluticazone propionate in severe bronchial asthma children

Review

- Averianov A.V., Pashkova T.L. Dry cough

Ковалева Л.Ф., Гембицкая Т.Е. Пульмозим — эффективный препарат для предупреждения легочных осложнений послеоперационного периода у больной муковисцидозом	88
Суханова Е.М., Черняев А.Л. Доброкачественная метастазирующая в легкие фибролейомиома матки	90
Пермяков Н.К., Баринаева М.В. Клинико-анатомические и этиологические особенности крупозной пневмонии	92

Kovaleva L.F., Guembitskaya T.E. Pulmozim is an effective for prevention of postoperative complications in cystic fibrosis patients	88
Sukhanova E.M., Cherniaev A.L. Benign womb fibroleiomyoma with lung metastases	90
Permiakov N.K., Barinova M.V. Clinical, anatomic and etiological peculiarities of croupous pneumonia	92

НА ОБЛОЖКЕ

ИКОНА КАЗАНСКОЙ БОЖЬЕЙ МАТЕРИ

Софринская иконописная школа, 1996 год.

Оригинал образа утрачен в период Октябрьской революции.

Дерево, масло. 250x220x20 мм

Великая милость Божия была явлена в беспокойном регионе России среднего Поволжья Казанской губернии. Для примирения многих народов, проживавших на этой земле, где процветало язычество и многобожие, явилась икона Царицы небесной и получила свое название Казанская. Множеством чудес она примирила многоликий народ земли казанской, приводя их к Православию. Икона, обретенная девочкой Матроной, прославилась чудесами милости Божьей и Пресвятой Богородицы к народу российский и стала всенародной святыней, знамением особого участия Царицы небесной в судьбах России. Первый священник, который встретил эту икону крестным ходом и принес ее в Николодворский храм Казани, стал впоследствии патриархом Всероссийским Ермогеном, сыгравшим большую роль в победе над Польско-Литовской интервенцией. Молитва и пост перед чудотворным образом Казанской иконы Богоматери принесли России победу. Судьбоносную роль сыграл этот образ и в войне с Наполеоном, что отмечено в Казанском соборе в Санкт-Петербурге. Хроники второй мировой войны свидетельствуют о том, что маршал Жуков молился этому образу и возил его с собой. Много милости и донныне получает православный народ от этого чудесного образа. Икона сия была принесена в дар и молитвенное благословение Святой обители Иоанна Предтечи в г.Казани Святейшим Патриархом Всероссийским Алексием Вторым в 1997 году.

Наместник Свято Иоанновско-Предтечинского монастыря,
священно архимандрит Дорофей
(Вечканов Виктор Николаевич)

Фотография иконы Казанской Божьей Матери
на 1-й полосе обложки
выполнена К.Ахмеровым

Редакционная колонка

Предстоящий 9-й Конгресс по болезням органов дыхания пройдет в Москве с 31 октября по 3 ноября.

Стало традицией проводить конгресс с Европейской респираторной школой. Необходимо отметить, что Европейская школа оказывает большое влияние на развитие пульмонологии в России. Основными темами конгресса будут: формулярная система в респираторной медицине, инфекции нижнего и верхнего отделов дыхательных путей.

При этом особое внимание уделяется проблеме эпидемии туберкулеза в России. В рамках этой темы пройдет пленарное заседание с участием академиков АМН России Хоменко А.Г., Перельман М.И., Стрелес А.К., а также других ведущих фтизиатров страны. Бронхиальная астма сохраняет актуальность, и эта тема будет рассмотрена на нескольких симпозиумах, но в отличие от предыдущих конгрессов впервые будет представлена формулярная система как следующий этап борьбы с бронхиальной астмой.

Гетерогенная группа заболеваний, объединенная термином ХОБЛ, является также одной из главных тем конгресса. Группа ученых разработала Национальную программу по диагностике и лечению ХОБЛ. Эта программа будет впервые представлена на конгрессе.

Научный комитет конгресса подготовил дискуссии по таким вопросам, как хроническая пневмония и хроническая неспецифическая легочная чахотка.

Большое внимание уделено педиатрическим проблемам. Рассматриваются такие темы, как инфекция дыхательных путей, аллергические заболевания. Особое внимание уделено генетическим факторам, предрасполагающим к возникновению большой группы генетических легочных заболеваний.

Планируется проведение более 10 школ для молодых врачей.

Организационный комитет выражает надежду на активное участие коллег в 9-м Конгрессе по болезням органов дыхания.

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

И.А.Баранова, К.З.Гаджиев, А.Г.Чучалин

ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, РГМУ

В этом обзоре мы представляем современные данные об остеопорозе при бронхиальной астме, развившемся в результате применения глюкокортикоидов (ГК). Проблема остеопороза при этом заболевании может быть рассмотрена более широко, включая и такой аспект, который предполагает возможное воздействие самой бронхиальной астмы на развитие этого тяжелого осложнения. Как и при других воспалительных заболеваниях, при астме повышена продукция цитокинов. Не определяющаяся в крови в обычных условиях их концентрация значительно возрастает при длительно протекающем выраженном воспалении, что может отражаться на костном обмене. Принимающие участие в воспалительном процессе при астме фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL)-1 и 6, гранулоцит-макрофаг-стимулирующий фактор приводят к костной резорбции вследствие усиления пролиферации и дифференцировки остеокластов (например, IL-1 в 4—10 раз более сильной костной резорбции *in vitro*, чем паратиреоидный гормон [34]). В кальций-нагрузочной пробе, проводимой у больных бронхиальной астмой, как принимающих, так и не принимающих ГК, выявлены изменения концентрации и динамики восстановления кальция, паратиреоидного гормона и кальцитонина [2]. Нельзя не учитывать и такие факторы, как гипоксию, безусловно, влияющую на костную ткань, а также ограничение физической активности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Состояние проблемы

Глюкокортикостероиды — наиболее эффективные препараты для лечения бронхиальной астмы. Среди больных, принимающих ГК в связи с различными заболеваниями, большую часть составляют пациенты с заболеваниями легких. Несмотря на внедрение в лечебную практику ингаляционных ГК, таблетированные препараты используются довольно широко. Они имеют много серьезных побочных эффектов, в том числе ГК-индуцированный остеопороз. В общей структуре заболеваний, приводящих к развитию вторичного остеопороза, ГК-индуцированный занимает первое место. Немаловажное значение имеет тот факт, что им обус-

ловлены более половины случаев остеопороза в молодом возрасте [48].

Остеопороз зарегистрирован у значительной части (от 30 до 50%) ГК-зависимых больных [19,31]. Описано 10—40% снижение костной плотности, особенно значимое в трабекулярных костях у пациентов, получающих высокую кумулятивную дозу ГК [39].

Наиболее быстрая потеря костной ткани наступает в первый год с момента начала терапии ГК, причем она одинаково выражена как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра. Прием ГК в детском возрасте приводит к уменьшению роста. У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии происходит в 2—3 раза быстрее, чем в физиологических условиях [14].

Частота атравматических переломов, нередко приводящих к инвалидности среди больных, принимающих ГК, в 2—3 раза превышает обычный уровень [34]. При этом наиболее уязвимыми местами для их развития являются ребра, позвоночник и концы длинных трубчатых костей. По данным *M.Luengo et al.* [28] переломы позвонков встречались у 34% больных бронхиальной астмой, получающих ГК в средней дозе 9 мг/сут около 9 лет. Переломы ребер могут осложнить течение бронхиальной астмы, уменьшая подвижность грудной клетки и нарушая эвакуацию мокроты при кашле вследствие местной боли.

По мнению большинства авторов кортикальная костная ткань вовлекается в процесс в меньшей степени, поэтому переломы периферических костей скелета нетипичны для этого синдрома.

Во многих исследованиях отмечается, что такие факторы, как курение, значительное потребление алкоголя (этанола), аменорея, иммобилизация, воспалительные заболевания кишечника, гипогонадизм у мужчин, могут увеличить риск развития остеопороза [38].

Ингаляционные ГК эффективны и назначаются многим больным в настоящее время в высоких дозах и на длительный период. Раннее назначение ингаляционных ГК принято во всех современных консенсусах по лечению взрослых больных бронхиальной астмой. Они имеют меньше побочных эффектов по сравнению с пероральными ГК вследствие превосходства локального воздействия над системным и быстрого метаболизма

в печени. Однако назначенные в высоких дозах эти препараты, вероятно, могут способствовать развитию остеопороза, хотя до конца степень этого негативного воздействия еще не определена.

Исследования уровня кальция и паратиреоидного гормона не выявили каких-либо отклонений от нормы [28]. Однако с помощью чувствительных современных тестов показаны изменения состояния гипофизарно-надпочечниковой системы, маркеров костного образования и резорбции при назначении ингаляционных ГК в дозах 1000 мкг/сут и более у больных бронхиальной астмой и здоровых добровольцев за короткий период времени. В последние годы проведено достаточное количество таких исследований практически со всеми распространенными в настоящее время препаратами (будесонид, беклометазон дипропионат, флунизол, флютиказон пропионат) [7,47,49]. На терапии беклометазоном дипропионатом в дозе 1000 мкг в сутки продемонстрировано значительное снижение уровня андрогенов (на 35% по сравнению с контрольной группой) — гормонов, защищающих костную ткань у женщин после наступления менопаузы [46]. Системная активность ингаляционных ГК — результат абсорбции из легких и желудочно-кишечного тракта.

При анализе литературы нам встретился случай множественных переломов позвоночника у 65-летнего мужчины с хронической обструктивной болезнью легких, в течение 7 лет получавшего терапию беклометазон дипропионатом. Других причин, объясняющих развитие такого тяжелого остеопороза, выявлено не было [24]. Однако это единственный продемонстрированный в литературе клинический пример тяжелого осложнения ингаляционных ГК.

По данным денситометрического исследования *A.F. Wisniewski et al.* [50], применение 1000 мкг/сут ингаляционных ГК в течение года привело к снижению костной минеральной плотности на 0,1 стандартное отклонение. Эти изменения за короткий период времени не вызывают серьезных проблем, однако длительное употребление (более 20—30 лет) может привести к значительной потере костной ткани.

В то же время не все исследователи подтверждают факт побочного воздействия ингаляционных ГК на костную ткань. Так, денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, проведенная *J. Herral et al.* у больных через 6 и 12 мес. после назначения беклометазона дипропионата в дозе 1000 мкг/сут, не выявила изменений костной плотности [21].

Длительных исследований по наблюдению больных, получающих ингаляционную терапию, до настоящего времени не проводилось. Большинство ученых признают трудности оценки результатов вследствие предшествующего или сопутствующего назначения системных ГК. В этой связи возникает необходимость проведения продолжительных исследований костной плотности у пациентов, получающих высокие дозы ингаляционных ГК при полном исключении назначения пероральных форм [5]. Нельзя не учитывать и тот факт, что сама бронхиальная астма может приводить к нежелательным экстрапульмональным эффектам, поэтому полученные

результаты не следует рассматривать как результат одной терапии, что требует хорошо организованных и тщательно контролируемых исследований [23].

Терапия ингаляционными ГК, безусловно, более безопасна, чем пероральная. Но, принимая в расчет возможность развития побочных системных эффектов от высоких доз, обсуждаются строгие показания к их назначению детям, а также взрослым, уже имеющим риск развития остеопороза. Вероятно, потребуются маркеры, позволяющие оценить степень "чувствительности" больного к негативным системным эффектам ингаляционных ГК [20].

Современные представления о дозах ГК как критериях риска развития остеопороза у больных бронхиальной астмой сформулированы *D. Ledford* [25]:

1. Малый риск — ингаляционные ГК в дозах < 800 мкг/сут (в пересчете на беклометазон дипропионат) у взрослых и < 400 мкг/сут у детей.
2. Средний риск — ингаляционные ГК в дозах > 800 мкг/сут у взрослых и > 400 мкг/сут у детей.
3. Высокий риск — короткие курсы системных ГК > 4 раза в год или их постоянный прием.

Доза эндоназальных ГК должна быть добавлена к ингаляционной.

Патогенез

Механизм ГК-индуцированного остеопороза недостаточно ясен, однако отличен от постменопаузального. Потеря костной ткани наступает быстро вслед за началом ГК-терапии и является результатом механизмов, включающих супрессию костного формирования и увеличение костной резорбции (рис.).

Костное формирование. ГК играют важную роль в нормальной регуляции костного ремоделирования, но их постоянная экспозиция в концентрациях, превышающих физиологические, приводит к нарушению пролиферации предшественников остеобластов, снижению активности и времени существования этих клеток и таким образом нарушает создание костного матрикса [44].

Молекулярные механизмы, по которым ГК модулируют активность костных клеток, известны лишь частично. Воздействие на остеобласты может быть прямым — через активацию или угнетение экспрессии генов самих остеобластов, или опосредованным — через изменение экспрессии или активности факторов роста остеобластов [10].

Известным примером прямого действия на гены остеобластов может служить ингибирование синтеза некоторых матричных протеинов, наиболее важным из которых является проколлаген I типа — предшественник коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости [10,11]. Подавление коллагенового синтеза может быть исследовано при помощи биохимических маркеров костного обмена, например остеокальцина [37], а также (возможно более значимых) карбокси- и аминотерминальных пропептидов проколлагена I типа (маркеры синтеза коллагена I).

ГК подавляют экспрессию β_1 -интегрина на мембране остеобластов, что в свою очередь приводит к

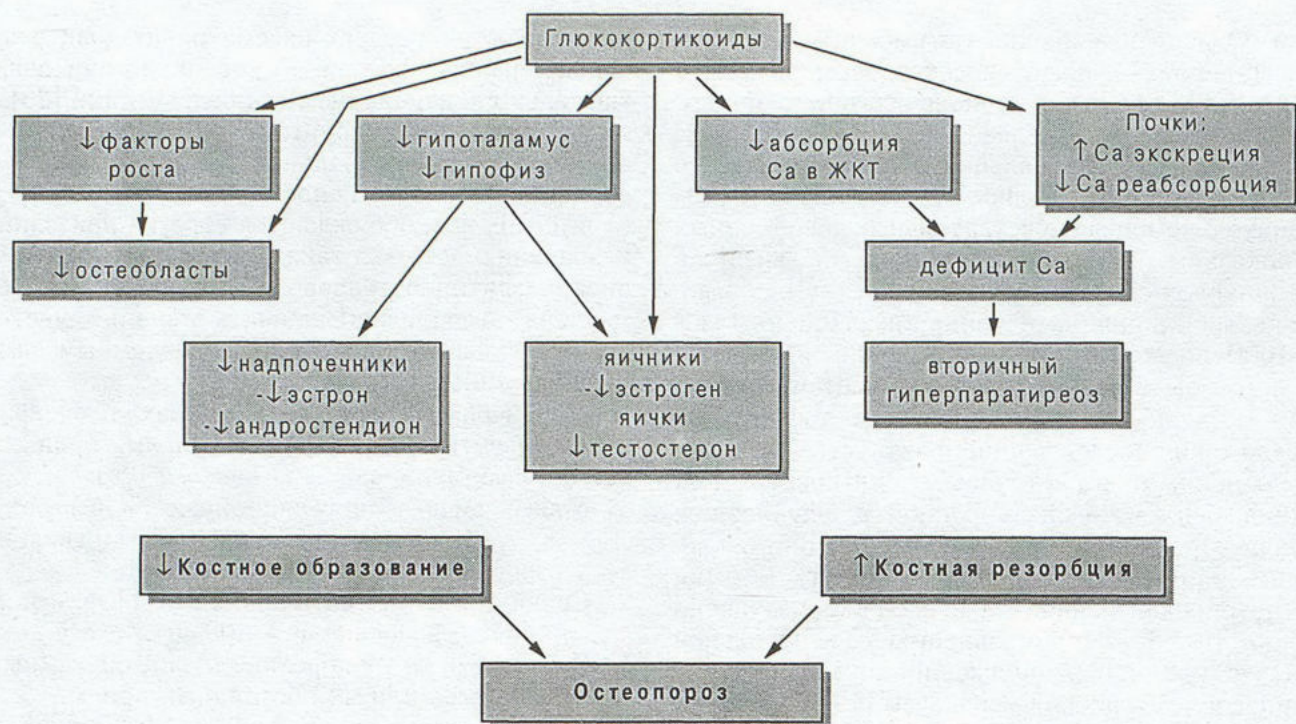


Рис. Патогенез ГК-индуцированного остеопороза.

снижению способности этих клеток прикрепляться к белкам костного матрикса, ослаблению функции остеобластов и нарушению костного формирования [17].

ГК могут также модулировать синтез и активность многих локальных факторов. Для примера — снижается синтез инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II) — важных стимуляторов функции остеобластов и некоторых IGF-связанных белков (IGF DP-3, -4 и -5) [6,10]. Активность трансформирующего ростового фактора β снижается в результате увеличения связывания с III типом (инактивированным) рецептором [14].

Костная резорбция. Исследования с использованием кинетики изотопов показывают увеличение костной резорбции. При гистоморфометрии выявляют увеличение разрушенных или резорбированных участков и тенденцию к увеличению количества остеокластов. Гидроксипролин мочи используется для изучения эффекта ГК, однако в некоторых исследованиях показано его увеличение, в других — отсутствие изменений и даже снижение. Эти противоречивые результаты могут быть следствием эффекта обмена коллагена в других тканях, отличных от костной, поскольку гидроксипролин отражает распад коллагена любой локализации [14]. Более специфичными маркерами костной резорбции в настоящее время считаются карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, а также пиридинолин и деоксипиридинолин.

Эффекты ГК на процессы резорбции исследованы не полностью, т.к. методы их оценки менее достоверны, чем для костного образования. Многие ранее выдвинутые положения о механизмах резорбции в настоящее время подвергаются критике. Считается, что одним из факторов, приводящих к изменениям в костном обмене, является вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся в

ответ на снижение абсорбции кальция в кишечнике и увеличение выведения кальция с мочой. Однако, по данным работ *M.Luengo et al.*, у больных бронхиальной астмой, принимающих пероральные и ингаляционные (свыше 1600 мкг/сут) ГК, не выявлено изменений в абсорбции кальция и уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови [28]. Противоречивы результаты исследований, касающиеся содержания активных форм метаболитов витамина D и витамин-D-связанного белка, участвующего в процессах кишечной абсорбции кальция [14,16].

Имеются доказательства повышенной экскреции кальция с мочой и нарушения канальцевой реабсорбции [9,40]. В этой связи представляют интерес работы *M.Schatz et al.*, выявивших обратную корреляцию между показателями костной плотности при денситометрии и 24-часовой экскрецией кальция у 44 больных бронхиальной астмой, получающих ГК-терапию [43].

Одним из основных факторов в развитии остеопороза в настоящее время считают подавление ГК-секреции половых гормонов, играющих решающую роль в костном обмене. Так, у мужчин, получающих ГК-терапию по поводу хронических легочных заболеваний, выявлено снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, при этом наблюдалась обратная корреляция с дозой ГК и определялась связь с нарушением секреции гипоталамического гонадотропин-релизинг фактора [32]. ГК могут оказывать также прямой эффект на продукцию тестостерона в яичках.

У женщин после наступления менопаузы основным резервом андрогенов и эстрогенов являются надпочечники, и их подавление в результате ГК-терапии приводит к снижению продукции андростендиона,

тестостерона и эстрогена. У женщин до менопаузы секреция эстрогена стимулируется фолликулостимулирующим гормоном, который может быть ингибирован ГК. В результате гипогонадизм может приводить к усилению костного обмена и потери костной ткани [14].

Инструментальная диагностика

В настоящее время, наряду с рентгенологическим методом диагностики, используется более современный метод количественной оценки минеральной плотности кости (МПК) — денситометрия. Наибольшее распространение получили рентгеновская, ультразвуковая денситометрия и количественная компьютерная томография, а среди этих методов диагностики заслуженным вниманием пользуется двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, выгодно отличающаяся скоростью диагностики, точностью результатов и малой степенью лучевой нагрузки. Именно на данных этого метода основана классификация остеопороза ВОЗ.

Строгих рекомендаций по проведению денситометрии больных, получающих ГК, нет. Однако рекомендуется ее проведение при длительности лечения более 6 мес [39]. МПК пациента может быть оценена по двум критериям: сравнена с нормальной пиковой (максимальной) костной массой (Т-масштаб) или с возрастной нормой (Z-масштаб). Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая в этом случае принимается за 100 процентов, или в единицах стандартных отклонений (SD). Чем ниже МПК, тем выше риск переломов. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании Т-масштаба: в пределах нормы находятся значения, выше -1 SD, значения от -1 до $-2,5$ SD расценивают как остеопения, и менее $-2,5$ — как остеопороз.

Следует, однако, заметить, что по данным проведенных исследований костная плотность у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой, имевших переломы, была значительно выше, чем у пациентов с переломами при инволюционном остеопорозе, что может быть связано не только с количественными, но и качественными изменениями кости под влиянием ГК [27]. В противовес общепринятой точке зрения на то, что степень снижения МПК пропорциональна дозе и длительности ГК-терапии, в последнее время появляются публикации, ставящие под сомнение такую корреляцию [9]. Более того, по мере накопления материала выявляются больные, имеющие нормальную МПК, несмотря на длительный прием ГК. Предполагается, что это связано с генетическими факторами, например, с полиморфизмом клеточных рецепторов для витамина D или ГК-рецепторов, а также с плохо изученными особенностями фармакокинетики ГК [1].

Лечение и профилактика

Развившийся остеопороз трудно лечить. В литературе имеются данные об обратимости изменений в костной ткани после отмены ГК, однако это сложно осуществить у тяжелых больных бронхиальной астмой, годами и даже десятилетиями принимающих эти пре-

параты. Лечение преследует цель предупреждения остеопороза у всех пациентов, принимающих ГК.

Первым шагом в достижении этой цели является снижение дозы пероральных ГК путем оптимизации схем лечения: приема ингаляционных ГК, β_2 -агонистов длительного действия и т.д. Другая задача — уменьшение системной абсорбции ингаляционных ГК через ЖКТ при использовании спейсеров большого объема, полоскание рта после ингаляции. При использовании высоких доз ингаляционных ГК рекомендовано назначать порошковые ингаляторы с высокой скоростью метаболизма первого круга, такие как будесонид или флутиказон пропионат.

Определенные надежды связаны с применением дефлазакорта — нового ГК III поколения, оксазолинового деривата преднизолона (1 мг преднизолона эквивалентен 1,2 мг дефлазакорта) с противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. В настоящее время пока нет необходимого количества данных, по которому можно было бы судить об эффективности дефлазакорта у больных с тяжелым течением астмы. Однако показано хорошее действие препарата при лечении ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита у детей, нефротического синдрома, системной красной волчанки, увеита и при трансплантации. Он вызывает меньше серьезных метаболических нарушений, чем преднизолон. Частота побочных эффектов у больных, леченных дефлазакортом (16,5%), ниже, чем преднизолоном (20,5%) или метилпреднизолоном (32,7%), и практически такая же, как при лечении β -метазоном (15,3%). Дефлазакорт оказывает меньший эффект, чем преднизолон, на факторы, связанные с развитием ГК-индуцированного остеопороза. Он менее влияет на рост у детей, что позволяет шире использовать его в педиатрической практике [4,16,33].

Альтернативой для ГК в группах риска по остеопорозу могут стать антагонисты лейкотриеновых рецепторов (*zafirlukast* и *montelukast*), которые лишены побочных эффектов ГК и показали свою эффективность в базисной терапии бронхиальной астмы [15].

Важное значение имеют рекомендации по образу жизни: упражнения (прыжки, ходьба, спокойные тренировки нагрузки), сбалансированная диета с повышенным содержанием кальция (1000—1500 мг в день), отказ от курения. Инсоляция кожи для создания резерва витамина D, а при уменьшении пребывания на солнце — включение в диету яиц, маргарина, рыбы и препаратов витамина D.

Медикаментозная терапия

По сравнению с разработанной терапией инволюционного остеопороза оптимальные схемы лечения ГК-индуцированного остеопороза отсутствуют. Учитывая разницу в патогенезе развития этих двух форм, ставится под сомнение автоматический перенос рекомендаций лечения инволюционного остеопороза на ГК-индуцированный. Определенные трудности в интерпретации результатов исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются ГК, влиянием

основного заболевания на механизм развития остеопороза, разницей используемых доз и режимов ГК-терапии.

Лечебные мероприятия могут быть начаты: 1 — сразу после назначения глюкокортикоидной терапии (первичная профилактика), 2 — при снижении МПК ниже нормального уровня (вторичная профилактика и лечение). В данном обзоре мы приводим результаты наиболее известных и тщательно выполненных исследований по лечению остеопороза у больных бронхиальной астмой, опубликованные за последние годы.

Половые гормоны. Гормонозаместительная терапия показана больным мужчинам при гипогонадизме (снижении уровня тестостерона в сыворотке крови) и женщинам в постменопаузе или с аменореей в период предменопаузы.

По данным *J.R.Reid et al.* [41], назначение тестостерона в течение года мужчинам, страдающим бронхиальной астмой и получающим высокую дозу пероральных ГК, приводило к значительному увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника (5,0%), при этом также наблюдалось снижение массы жировой ткани и увеличение мышечной.

Хорошие результаты получены и при назначении гормонозаместительной терапии женщинам с ГК-зависимой бронхиальной астмой. Так, по данным *B.P.Lukert et al.* [30], за год лечения удалось добиться значительного увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника (на 4,1%), тогда как в контрольной группе она снизилась на 3,4%. В этом плане представляют также интерес исследования *J.R.Myers* и *C.B.Sherman*, которые наблюдали трех женщин с бронхиальной астмой. Назначение терапии эстрогенами у этих больных привело к улучшению состояния, уменьшению симптомов астмы и снижению дозы ингаляционных ГК [36].

Препараты витамина D, кальция и тиазидные диуретики. Для лечения остеопороза в настоящее время применяют активные метаболиты витамина D 1-альфагидроксиколекальциферол (α -кальцитриол) и 1,25-дигидрооксиколекальциферол (кальцитриол). Препараты витамина D восстанавливают нарушенную абсорбцию кальция в кишечнике, снижают секрецию паратиреоидного гормона. Имеются также данные о том, что кальцитриол выступает антагонистом по отношению к ГК в действии на экспрессию гена остеокальцина в остеобластах [35]. Препараты витамина D назначают в качестве первичной и вторичной профилактики ГК-индуцированного остеопороза, кроме того, они входят практически во все комбинированные схемы лечения. Однако результаты применения витамина D при ГК-индуцированном остеопорозе, и, в частности, его влияния на МПК, в настоящее время несколько противоречивы. В исследовании *P.Sambrook et al.* [42] по первичной профилактике ГК-индуцированного остеопороза назначение кальцитриола (в средней дозе 0,6 мкг в день) в комбинации с кальцием приводило к замедлению костной потери в поясничном отделе позвоночника (-1,3%), но не в шейке бедра и лучевой кости, по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты, принимавшие только препараты кальция (-4,3%).

В то же время в недавнем слепом контролируемом 36-месячном исследовании, выполненном *J.D.Adachi et al.* [3], показана неэффективность терапии сочетания витамина D (50 000 МЕ в неделю) и кальция (1000 мг/день) в группе больных, впервые начавших принимать ГК. Несмотря на лечение, показатели МПК позвоночника снизились на 2,6% за 12 мес., на 3,7% за 24 мес. и на 2,2% за 36 мес., статистически значимая разница с группой контроля также отсутствовала (4,1%, 3,8%, 1,5%).

Поскольку препараты витамина D могут усиливать гиперкальциурию, во многие схемы лечения входит назначение тиазидных диуретиков, уменьшающих потерю кальция. По мнению некоторых авторов такая комбинация витамина D с кальцием и тиазидами имеет ряд преимуществ перед схемой сочетанного применения витамина D и кальция [52].

Кальцитонины обладают выраженным антирезорбтивным действием и эффективны при ГК-индуцированном остеопорозе. В сравнении с другими препаратами они оказывают выраженный обезболивающий эффект, позволяющий назначать их в острых ситуациях, связанных с переломами. Парентеральные формы препаратов давно применяют для лечения остеопороза у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой. По данным *M.Luengo* [26] назначение кальцитонина (100 ЕД 3 раза в неделю) в течение года приводило к увеличению МПК в среднем на 4%, тогда как в контрольной группе она снизилась на 2,5%. Следует, однако, отметить, что 7 (23%) больных из 31 были вынуждены отказаться от продолжения лечения из-за развития побочных эффектов. Один больной не смог продолжать прием кальцитонина в связи с ухудшением течения бронхиальной астмы. Впрочем, по литературным и нашим собственным данным, такие случаи довольно редки.

Значительное преимущество имеет эндоназальный способ введения, который по сравнению с инъекционной формой дает меньше побочных эффектов и в то же время достаточно эффективен. Известно 2-летнее исследование [29], в котором больные получали 1000 мг кальция и миакальчик (200 Ед эндоназально через день), а группа контроля — только препараты кальция. Через год лечения в основной группе наблюдалось увеличение МПК на 2,7% и ее стабильность в течение 2 лет, тогда как в группе контроля через год МПК снизилась на 2,8%, а через 2 года на 7,8%. Несмотря на прирост МПК, одинаковое количество переломов наблюдалось за время лечения в обеих группах. Эти результаты доказывают эффективность применения эндоназального кальцитонина для предотвращения ГК-индуцированного остеопороза и необходимость более широких исследований по предупреждению переломов, таких как недавно завершённое исследование PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) при постменопаузальном остеопорозе.

В настоящее время **бисфосфонаты** — препараты с выраженным антирезорбтивным действием — считаются одними из наиболее перспективных средств для лечения остеопороза. Производные этой группы весьма

многочисленны, но для лечения ГК-индуцированного остеопороза в настоящее время применяются в основном препараты этиодроната и алендроната.

Этиодронаты — первая генерация бисфосфонатов. Имеется достаточно большое количество работ, демонстрирующих эффективность этих препаратов. Так, по данным *R.J. Sebaltd et al.* [45], МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 3,9% и 5,6% через 1 и 2 года терапии соответственно, в то время как в контрольной группе (препараты кальция) снизилась на 3,7—3,8%.

Использование комбинаций с витамином D и кальцием увеличивает эффективность лечения. В исследовании *H. Worth et al.* [51] у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой показано увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника за довольно короткий период времени (6 мес.) на 5% по сравнению со снижением на 4,3% в группе нелеченных больных. Более того, не обнаружено ни одного рентгенологически регистрируемого нового перелома, в то время как в контрольной группе они наблюдались у 4 больных. Похожие результаты получены в исследованиях *T. Diamond et al.* [13], которые выразились в увеличении МПК за 1 год терапии не только в поясничном отделе позвоночника (7%), но и в шейке бедра (2,5%) у женщин в постменопаузе, получавших ГК-терапию.

Перспективно использование других производных бисфосфонатов с антирезорбтивной активностью, значительно превышающей активность этиодронатов. Накапливаются данные по использованию алендроната [12]. Проведена оценка влияния прерывистого парентерального назначения памидроната и карбоната кальция у больных со стероидным остеопорозом, которое через год лечения обеспечило прирост МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,6% (в контрольной группе, получавшей лишь 800 мг кальция — 5,3%) и в шейке бедра 2,2% (5,3% — контроль) [8]. По данным двойного слепого контролируемого исследования в течение года доказана эффективность высоких доз (2400 мг/день) клондроната в повышении МПК в позвоночнике (3%), шейке бедра (4,3%), *trochanter* (2,8%) [22].

Флюориды. Данные о возможности использования этой группы весьма противоречивы. Пожалуй, ни одна группа препаратов не подвергалась такой критике, как флюориды. В рекомендациях по их применению указывается необходимость строгого контроля со стороны специалистов. Так, по данным некоторых авторов, флюориды увеличивают плотность кости, но в дозах, несколько превышающих узкое терапевтическое “окно”, они могут увеличивать частоту переломов в результате костного перераспределения, плохого качества сформированной кости или токсического действия на остеобласты. Во избежание этого в настоящее время их применяют в меньших дозах.

И тем не менее их применение особенно интересно при ГК-индуцированном остеопорозе, поскольку они улучшают процессы формирования костной ткани, нарушенные вследствие длительного применения ГК. Данные весьма ограниченных исследований довольно впечатляющие. Так, в двойном слепом рандомизиро-

ванном исследовании, проведенном *G. Guaydier-Souquieres et al.*, оценивалась эффективность комбинаций монофлюорофосфата с препаратами кальция. Отмечена значительная разница после 2 лет терапии по сравнению с контролем (прием только препаратов кальция): увеличение костной плотности в поясничном отделе позвоночника составило 11% (1% в контроле), в среднем приблизительно 5,5% в год [18].

Другие лекарственные препараты. Достаточно убедительны результаты применения иприфлавонов, длительное время использующихся для лечения ГК-индуцированного остеопороза. Кроме антирезорбтивного влияния на костную ткань они оказывают и обезболивающее действие. Анаболические стероиды в настоящее время используются менее широко из-за развития нежелательных побочных эффектов. Однако они входят в комбинированные схемы лечения с другими антиостеопоретическими препаратами. Перспективно применение гормонов и факторов роста со специфическим остеотропизмом, в стадии разработки использование фрагментов паратиреоидного гормона.

Терапевтический алгоритм лечения ГК-остеопороза у больных бронхиальной астмой

I. Оптимизация схем лечения бронхиальной астмы.

1. Снижение дозы пероральных ГК (а при возможности их отмена) при назначении ингаляционных ГК и β_2 -агонистов длительного действия;
2. Использование спейсеров большого объема, полоскание рта после применения ингаляционных ГК для уменьшения абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Желательно использование будесонида или флютиказона пропионата как препаратов с быстрым метаболизмом первого круга;
3. Обучение пациентов самоконтролю с целью уменьшения доз ГК при стабильном улучшении состояния.

II. Общие мероприятия.

1. Отказ от курения;
2. Регулярные физические упражнения;
3. Употребление молочных продуктов, рыбы, а также препаратов кальция (1000—1500 мг/сут) и витамина D при дефиците в питании, у больных не выходящих из дома и в старческом возрасте;
4. Рассмотрение вопроса о проведении заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе.

III. Лечебные мероприятия в зависимости от показаний МПК (по критерию T):

1. МПК > 0 — терапия не назначается, динамическое наблюдение проводится каждые 3—5 лет;
2. МПК 0 — (–1,5) — повторное обследование через год. При стабильных показаниях терапия не назначается. Показано динамическое наблюдение;
3. МПК < –1,5, или быстрое снижение костной плотности в течение года более чем на 4% в позвоночнике и 7% в проксимальном отделе бедра. Должно быть назначено обследование (рентгенография позвоночника для исключения предшествующих переломов, развернутый анализ крови, исследование кальция и фосфора в сыворотке крови, щелочной

фосфатазы, электрофорез белков, исследование функции щитовидной железы, половых гормонов — тестостерона у мужчин, эстрадиола у женщин с аменореей в пременопаузе).

При выявлении гипогонадизма — назначение заместительной гормонотерапии. При нормальных показателях уровня половых гормонов, противопоказаниях или нежелании приема заместительной гормонотерапии:

- а) назначение препаратов витамина D и кальция с обязательным мониторингом уровня кальция сыворотки через 4 нед, 3 мес и 6 мес и в последующем — через каждые 6 мес.;
 - б) возможна терапия препаратами кальцитонина, бисфосфонатов, флюоридами.
4. МПК < -2,5, развитие переломов — альтернативное назначение кальцитонина, бисфосфонатов, флюоридов с препаратами кальция, а также их комбинации с витамином D. Могут быть назначены иприфлавоны, анаболические стероиды. Мониторинг показателей МПК каждый год. При снижении показателей более 4% по позвоночнику и 7% по проксимальной части бедра терапия должна быть изменена на альтернативную.

Заключение.

Вопросы и перспективы исследований.

Несмотря на длительные исследования проблемы ГК-индуцированного остеопороза, в настоящее время еще нет полного понимания механизмов патогенеза, а вследствие — достаточно отработанных схем лечения. Нерешенными остаются вопросы о роли самой бронхиальной астмы в развитии остеопороза, влиянии ингаляционных ГК на метаболизм костной ткани. Не ясно, почему у некоторых больных остеопороз развивается быстро при малых дозах ГК, в то время как у других при длительном приеме высоких доз этого осложнения не наблюдается. Это требует дальнейшего изучения механизмов действия ГК, а возможно, и генетических исследований. С позиций современного подхода к лечению остеопороза нельзя ограничивать оценку эффективности препаратов лишь по приросту МПК. Улучшение качественных показателей костной ткани, снижение риска переломов являются достоверными показателями проводимого лечения, а это требует широкомасштабных длительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Скрипников И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М.: Стин, 1997.
2. Чучалин А.Г., Берова М.М. Функциональное состояние кальций-регулирующей системы у больных бронхиальной астмой // Клини. мед. — 1989. — Т.67, № 8. — С.56—59.
3. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year follow-up // J. Rheumatol. — 1996. — Vol.23, № 6. — P.995—1000.
4. Balsan S., Steru D., Bourdeau A. et al. Effects of long-term maintenance therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on mineral metabolism and statural growth // Calcif. Tissue int. — 1987. — Vol.40, № 6. — P.303—309.
5. Barnes N.C. Safety of high-dose inhaled corticosteroids // Respir. Med. — 1993. — Vol.87. — Suppl.A. — P.27—31.
6. Binz K., Schmid C., Bouillon R. et al. Interactions of insulin-like growth factor I with dexamethasone on trabecular bone density and mineral metabolism in rats // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol.130. — P.387—393.
7. Bootsma G.P., Deckhuijzen P.N.R., Festen J., van Herwaarden C.L.A. Effects of inhaled corticosteroids in asthma // Allergy. — 1997. — Vol.52. — Suppl.39. — P.1—34.
8. Boutsen Y., Jamart J., Esselinckx W. et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial // Calcif. Tissue int. — 1997. — Vol.61, № 4. — P.266—271.
9. Brandt D.W., Golde G., Greenwald M., Silverman S.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a cross-sectional study // Steroids. — 1991. — Vol.56, № 10. — P.518—523.
10. Delany A.M., Dong Y., Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells // J. Cell Biochem. — 1994. — Vol.56, № 3. — P.295—302.
11. Delany A.M., Gabbitas B.Y., Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms // Ibid. — 1995. — Vol.57, № 3. — P.488—494.
12. Delmas P., Seeman E., Liunghall S. et al. Alendronate in postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. intern. — 1998. — Vol.8. — Suppl.3. — P.133.
13. Diamond T., McGuigan L., Barbagallo S., Bryant C. Cyclic etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women // Amer. J. Med. — 1995. — Vol.98, № 5. — P.459—463.
14. Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // J. intern. Med. — 1998. — Vol.244. — P.271—292.
15. Fabbri L.M., Piattella M., Caramori G., Liaccia A. Oral vs inhaled asthma therapy. Proc, cons and combinations // Drugs. — 1996. — Vol.52. — Suppl.6. — P.20—28.
16. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass // Brit. J. Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — Suppl.2. — P.11—14.
17. Gronowicz G.A., McCarthy M.B. Glucocorticoid inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels // Endocrinology. — 1995. — Vol.136, № 2. — P.598—608.
18. Guaydier-Souquieres G., Kotzki P.O., Sabatier J.P. et al. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study // Osteoporos. intern. — 1996. — Vol.6, № 2. — P.171—177.
19. Gulko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment // Clin. exp. Rheumatol. — 1996. — Vol.14, № 2. — P.199—206.
20. Hanania N.A., Chapman K.R., Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids // Amer. J. Med. — 1995. — Vol.98. — P.196—204.
21. Herrala J., Puolijoki H., Imprivaara O. et al. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate // Bone. — 1994. — Vol.15, № 6. — P.621—623.
22. Herrala J., Puolijoki H., Liippo K. et al. Clodronate is effective in preventing corticosteroid induced bone loss among asthmatic patients // Ibid. — 1998. — Vol.22, № 5. — P.577—582.
23. Lacroque J. Primum non nocere: inhaled corticoids // Rev. Pneumol. Clin. — 1996. — Vol.52, № 2. — P.137—143.
24. Laroche M., Porteau L., Caron P. et al. Osteoporotic vertebral fractures in man under high-dose inhaled glucocorticoid therapy. A case-report with a review of the literature // Rev. Rhum. Engl. Ed. — 1997. — Vol.64, № 4. — P.267—270.
25. Ledford D., Apter A., Brenner A.M. et al. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma // J. Allergy clin. Immunol. — 1998. — Vol.102, № 3. — P.353—362.
26. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma // Amer. Rev. respir. Dis. — Vol.142. — P.104—107.
27. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study // Thorax. — 1991. — Vol.46, № 11. — P.803—806.

28. Luengo M., Picado C., Piera C. et al. Intestinal calcium absorption and parathyroid hormone secretion in asthmatic patients on prolonged oral or inhaled steroid treatment // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.441—444.
29. Luengo M., Pons F., Martinez de Osaba M.J., Picado C. Prevention of further bone loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study // *Thorax*.— 1994.— Vol.49, № 11.— P.1099—1102.
30. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management // *Ann. intern. Med.*— 1990.— Vol.112, № 5.— P.352—364.
31. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduced glucocorticoid-induced bone loss // *J. Bone Miner. Res.*— 1992.— Vol.7.— P.1063—1069.
32. MacAdams M.R., White R.H., Chipps B.E. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy // *Ann. intern. Med.*— 1986.— Vol.104.— P.648—651.
33. Markham A., Bryson H.M. Dexamethasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs*.— 1995.— Vol.50, № 2.— P.317—333.
34. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids // *Allergy Proc.*— 1993.— Vol.14, № 5.— P.363—364.
35. Morrison N.A., Shine J., Verkest V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene // *Science*.— 1989.— Vol.246.— P.1158—1161.
36. Myers J.R., Sherman C.B. Should supplemental estrogens be used as steroid-sparing agents in asthmatic women? // *Chest*.— 1994.— Vol.106, № 1.— P.318—319.
37. Peretz A., Praet J.R., Bosson D. et al. Serum osteocalcin in the assessment of corticosteroid induced osteoporosis. Effect of long and short term corticosteroid treatment // *J. Rheumatol.*— 1989.— Vol.16, № 3.— P.363—367.
38. Picado C., Luengo M. Corticosteroid-induced bone-loss. Prevention and management // *Drug Saf.*— 1996.— Vol.15, № 5.— P.347—359.
39. Reid I.R. Glucocorticoid osteoporosis - mechanisms and management // *Eur. J. Endocrinol.*— 1997.— Vol.137, № 3.— P.209—217.
40. Reid I.R., Ibbertson H.K. Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatic // *Horm. Res.*— 1987.— Vol.27, № 4.— P.200—204.
41. Reid I.R., Wattie D.J., Evans M.C., Stapleton J.P. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men // *Arch. intern. Med.*— 1996.— Vol.156, № 11.— P.1173—1177.
42. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis // *New Engl. J. Med.*— 1993.— Vol.328, № 24.— P.1747—1752.
43. Schatz M., Dudl J., Zeiger R.S. et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates // *Allergy Proc.*— 1993.— Vol.14, № 5.— P.341—345.
44. Scutt A., Bertram P., Brautigam M. The role of glucocorticoids and prostaglandin E2 in the recruitment of bone marrow mesenchymal cells to the osteoblastic lineage: positive and negative effects // *Calcif. Tissue int.*— 1996.— Vol.59, № 3.— P.154—162.
45. Sebaldt R.J., Adachi J.D., Bensen W.G. et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate prevents corticosteroid-induced bone loss: two years of follow-up // *Scand. J. Rheumatol.*— 1996.— Suppl.103.— P.91—93.
46. Smith B.J., Buxton J.R., Dickeson J., Heller R.F. Does beclomethasone dipropionate suppress dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women? // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1994.— Vol.24, № 4.— P.396—401.
47. Toogood J.H., Jennings B., Hodsman A.B. et al. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover // *J. Allergy clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 4.— P.572—580.
48. Walsh L.J., Tattersfield A.E. Bone disease in asthma // *Brit. J. hosp. Med.*— 1997.— Vol.57, № 8.— P.390—393.
49. Ward M.J. Inhaled corticosteroids - effect on bone? // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87.— Suppl.A.— P.33—35.
50. Wisniewski A.F., Lewis S., Maslanka W.B. et al. A cross-sectional study of the effects of inhaled steroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.A 374.
51. Worth H., Stammen D., Keck E. Therapy of steroid-induced loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 2.— P.394—397.
52. Yamada H. Long-term effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.*— 1989.— Vol.65, № 6.— P.603—614.

Поступила 06.07.99.

Ассоциация пульмонологов Центральной Азии приглашает Вас принять участие в III Конгрессе пульмонологов Центральной Азии, который будет проводиться 1-2 июня 2000 года в г.Бишкек.

В рамках Конгресса будут организованы школа пульмонолога под эгидой Европейского Респираторного Общества, конкурс работ молодых ученых, сателлитные симпозиумы, выставка лекарственных средств и медицинского оборудования, Генеральная Ассамблея Ассоциации пульмонологов Центральной Азии.

Тезисы докладов на русском или английском языке вместе с регистрационной формой высылайте до 1 декабря 1999 года в Оргкомитет Конгресса по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г.Бишкек, ул.Тоголок Молда, д.3, Кыргызский Национальный центр кардиологии и терапии. Контактные телефоны: +996-(312) 22-76-96, 66-15-16; Факс: +996-(312) 66-03-87; E-mail: astma@soros.kg.

Оргкомитет Конгресса

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-07

Н.Н.Бримкулов, Paul W. Jones, А.Д.Калиева

ВАЛИДИЗАЦИЯ РУССКОЙ ВЕРСИИ КРАТКОГО ОПРОСНИКА AQ20 ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АСТМОЙ

Национальный центр кардиологии и терапии, Кыргызский Астма-Центр, Бишкек, Кыргызстан.
Division of Physiological Medicine, St.George's Hospital School, London, UK.

VALIDATION OF RUSSIAN VERSION OF AQ20 QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRES IN ASTHMA PATIENTS

N.N.Brimkulov, P.W.Jones, A.D.Kalieva

Summary

The aim of this study was to evaluate a Russian version of short and simple AQ20 Quality of Life Questionnaire. The AQ20 Russian version was compared with the general questionnaire SF-36, the specific E.Juniper's Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and FEV₁ and PEFr measurements. Fifty nine asthmatic patients (including 38 females) of average age 37.5 years (from 16 to 66 years) were studied; among them 20 patients were studied before and after 3-month treatment with nedocromil sodium 8 mg daily. Their mean FEV₁ was 73.3±27.6 (SD) (% pred.). Spirometry and questionnaire data were collected in a single session by a single researcher. All the patients were divided into three groups: with mild (*n*=20), moderate (*n*=28) and severe (*n*=11) bronchial asthma. The mean data of all the measurements in these groups and correlation (*r*) with AQ20 questionnaire data were calculated. The AQ20 questionnaire correlated closely with the AQLQ and total score components. Inspection of the correlation showed that AQ20 scores correlated quite closely with all the points of the AQLQ questionnaire (*r*=−0.52—0.64, *p*<0.001) and with six scales of the SF-36 questionnaire: PF (*r*=0.62), RF (*r*=−0.38), GH (*r*=−0.44), VT (*r*=−0.38), RE (*r*=−0.45), MH (*r*=0.40). The truthful moderate correlation of the AQ20 questionnaire and FEV₁ (*r*=−0.35) and PEFr (*r*=−0.42) was found out. The AQ20 questionnaire also revealed clearly the improvement in quality of life under the treatment condition.

Thus, AQ20 questionnaire correlates well with the known SF-36 and AQLQ questionnaires, gives a chance to reveal treatment effects and is applicable for assessing quality of life in asthmatic patients. We suppose that the Russian version of AQ20 questionnaire is a reliable tool for evaluation quality of life in asthma.

Резюме

С целью оценки нового, краткого опросника AQ20 для изучения качества жизни обследовано 59 больных бронхиальной астмой легкого (*n*=20), средней тяжести (*n*=28) и тяжелого (*n*=11) течения, в том числе 20 человек — до и после 3-месячного лечения тайледом в суточной дозе 8 мг. Показатели AQ20 сравнивались с показателями качества жизни, полученными с помощью общего опросника SF-36 и специфического опросника AQLQ E.Juniper, а также данными вентилиции. Исследование вентилиции и заполнение опросника проводились одним исследователем в один сеанс. Исследование корреляционных связей обнаружило, что значения опросника AQ20 достаточно тесно коррелировали со всеми пунктами опросника AQLQ (*r*=−0,52—0,64, *p*<0,001) и шестью шкалами опросника SF-36: PF (*r*=0,62), RF (*r*=−0,38), GH (*r*=−0,44), VT (*r*=−0,38), RE (*r*=−0,45), MH (*r*=0,40). Выявлялась также достоверная умеренная связь значений AQ20 с показателями ОФВ₁ (*r*=−0,35) и МСВ (*r*=−0,42). Опросник AQ20 четко выявил улучшение качества жизни под влиянием лечения тайледом. Таким образом, опросник AQ20 хорошо коррелирует с известными опросниками SF-36 и AQLQ, способен точно выявить эффекты лечения и может применяться для оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой.

Оценка качества жизни (КЖ) в медицине применяется все шире, становясь неотъемлемой частью комп-

лексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики [1—3,9,12—13]. Существует много

Таблица 1

Определение концепций здоровья при использовании опросника SF-36

Шкалы	Число пунктов	Определение
1. PF (<i>Physical Functioning</i>). Физическая активность	10	Возможность человека выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня
2. RP (<i>Role Physical</i>). Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	4	Физическая способность человека выполнять свою профессиональную работу или работу по дому (пенсионеры)
3. BP (<i>Bodily Pain</i>). Физическая боль	2	Выраженность боли
4. GH (<i>General Health</i>). Общее восприятие здоровья	5	Субъективная оценка общего состояния здоровья
5. VT (<i>Vitality</i>). Жизнеспособность	4	Субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил
6. SF (<i>Social Functioning</i>). Социальная активность	2	Эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми
7. RE (<i>Role Emotional</i>). Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	3	Эмоциональная способность человека заниматься профессиональной работой или работой по дому (пенсионеры)
8. MH (<i>Mental Health</i>). Психическое здоровье	5	Субъективная оценка эмоционального состояния

определений понятия “качество жизни”, обычно включающих в себя такие компоненты, как показатели физического здоровья, социального положения, психического состояния пациента и др. Основным методом определения КЖ является применение опросников. Особенностью современного подхода к оценке КЖ является разработка методик объективного количественного измерения всех компонентов, входящих в это понятие, с целью дальнейшего научного анализа. Так как эти методики основаны на опросе, большое значение придается психометрической валидации и стандартизации опросников [10]. Причем, наряду с высокой надежностью, они должны быть достаточно простыми и требовать немного времени для заполнения и обработки. Полностью объединить эти требования невозможно, поэтому наряду с опросниками, включающими сотни пунктов, разработаны более простые и короткие анкеты.

На сегодня разработано много опросников и анкет, которые можно разделить на общие (или неспецифические), рассчитанные на оценку качества жизни как у здоровых лиц, так и пациентов с различными болезнями, независимо от патологии, и специфические, разработанные специально для больных определенным заболеванием. Общие опросники применимы для

сравнения качества жизни у разных групп здоровых лиц, больных различными заболеваниями, а также между ними. Широко известны общие опросники SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form*), SIP (*Sickness Impact Profile*) и другие [1,4,13—14]. Для больных с заболеваниями легких разработаны такие специфические опросники, как анкета SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), CRQ (*Chronic Respiratory Questionnaire*), AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaires*) и другие [6,8,11,18]. Они достаточно чувствительны и для оценки различных терапевтических вмешательств. Имеются опросники по оценке КЖ у больных астмой и для педиатрической практики — PAQLQ (включая специальный опросник для родителей детей, больных астмой, — PACQLQ).

Перечисленные выше опросники переведены на многие языки. При этом специальными исследованиями уточняются чувствительность, избирательность и валидность различных языковых версий наиболее популярных опросников [6,8,10].

Хотя указанные выше опросники достаточно широко применяются для научных исследований, все же они требуют относительно много времени для заполнения и обработки, вследствие чего их применение в повседневной клинической практике нереально. С целью более широкого применения оценки КЖ больных с заболеваниями легких в общей клинической практике была разработана короткая и простая анкета AQ20 [15]. Авторами была показана хорошая чувствительность и воспроизводимость английской версии опросника [16—17]. Высокая достоверность и чувствительность выявлены и у голландской версии опросника AQ20 [5].

Целью нашей работы были: 1) разработка русской версии опросника AQ20, 2) оценка достоверности русской версии AQ20 и чувствительности ее к изменениям.

Обследованы 59 больных бронхиальной астмой в фазе ремиссии (21 мужчина и 38 — женщин, средний возраст $35,9 \pm 3,38$ года). Больные были сгруппированы по тяжести течения в соответствии с критериями Международного консенсуса по диагностике и лечению астмы [7]: в 1-ю группу включены 20 больных с легким течением болезни, которые отмечали редкие приступы удушья (от 1—3 раз в неделю до 2—3 раз в месяц). Показатели вентилиции их были в пределах должных величин (средний ОФВ₁ составил $94,2 \pm 5,07\%$

Таблица 2

Критерии качества жизни опросника AQLQ E. Juniper

Показатели	Число пунктов
AQLQ1 — ограничение активности	11
AQLQ2 — выраженность симптомов	12
AQLQ3 — эмоциональное состояние	5
AQLQ4 — влияние окружающей среды	4
AQLQ5 — общий показатель	32

ОПРОСНИК AQ20

Проблемы с дыханием могут вызывать значительные неудобства в повседневной жизни. Этот опросник разработан для количественной оценки этих нарушений. Он поможет врачу уточнить, насколько нарушения дыхания влияют на Вашу повседневную жизнь. Пожалуйста, внимательно прочтите каждый вопрос и отметьте крестиком нужный ответ: "Да", "Нет" или " Затрудняюсь ответить" (з/о).

Вопрос	Да	Нет	з/о
1. Беспокоят ли Вас приступы кашля в дневное время?			
2. Часто ли Вы испытываете беспокойство из-за Вашего легочного заболевания?			
3. Бывают ли у Вас одышка или чувство нехватки воздуха во время работы в саду из-за Вашего легочного заболевания?			
4. Беспокоит ли Вас, что в доме, куда вы идете в гости, могут быть какие-то факторы, провоцирующие приступы одышки?			
5. Возникают ли у Вас симптомы легочного заболевания при воздействии сильных запахов, сигаретного дыма или парфюмерии?			
6. Тревожит ли Вашего супруга (партнера) Ваша болезнь?			
7. Бывает ли у Вас одышка, когда Вы пытаетесь заснуть?			
8. Волнуют ли Вас побочные эффекты на Ваше здоровье лекарств, которые Вы вынуждены принимать из-за Вашей болезни?			
9. Ухудшают ли эмоциональные стрессы проявления Вашего легочного заболевания?			
10. Бывают ли периоды, когда Вы испытываете затруднения при передвижении по дому из-за Вашего легочного заболевания?			
11. Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания на работе?			
12. Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания при подъеме по лестнице?			
13. Возникает ли у Вас одышка при выполнении домашней работы?			
14. Приходится ли Вам уходить с вечеринки (из гостей) раньше, чем другие, из-за Вашего легочного заболевания?			
15. Возникает ли у Вас одышка из-за легочного заболевания при смехе?			
16. Часто ли Вы раздражаетесь из-за проявлений легочного заболевания?			
17. Считаете ли Вы, что из-за Вашей болезни Вы не живете полной жизнью?			
18. Чувствуете ли Вы ухудшение состояния органов дыхания после простуды (ОРВИ, ОРЗ)?			
19. Бывает ли у Вас чувство тяжести в грудной клетке?			
20. Очень ли Вас волнует Ваша болезнь?			

Ваша фамилия, имя и отчество: _____ Дата и время заполнения _____

от должной величины). Во 2-ю группу вошли 28 пациентов со среднетяжелым течением болезни. Эти больные отмечали до 1—3 приступов удушья в день, кашель в течение дня, одышку при физической нагрузке. Все больные использовали бронхорасширяющие аэрозоли до 1—3 раз в сутки. Исследование функции внешнего дыхания обнаружило обструктивные нарушения вентиляции со снижением показателей ОФВ₁ до $68,9 \pm 3,03\%$ от должных величин. Наконец, 3-я

группа объединила 11 больных с тяжелым течением болезни, которых ежедневно неоднократно беспокоили приступы удушья, одышка, постоянный кашель. Показатель ОФВ₁ у них был снижен до $42,2 \pm 5,84\%$.

У 20 больных атопической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения (8 мужчин, 12 женщин), исследование КЖ проведено дважды: до и после 3-месячного лечения недокромилом натрия (тай-ледом) в дозе 2 ингаляции (по 2 мг) 2 раза в сутки.

Показатели качества жизни у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести болезни ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных астмой							
	1. Легкое течение, $n=20$	2. Средней тяжести, $n=28$	t_{1-2}	p_{1-2}	3. Тяжелое течение, $n=11$	t_{1-3}	p_{1-3}	t_{2-3} p_{2-3}
Опросник AQ20	7,17 $\pm$ 0,43	12,8 $\pm$ 0,84	5,96	<0,001	17,0 $\pm$ 0,62	13,11	<0,001	4,07 <0,01
Опросник AQLQ								
AQLQ1 — Ограничение активности	4,70 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,18	4,81	<0,001	3,0 $\pm$ 0,19	6,07	<0,001	1,54 >0,05
AQLQ2 — Выраженность симптомов	4,10 $\pm$ 0,22	3,17 $\pm$ 0,15	3,44	<0,01	2,6 $\pm$ 0,20	5,00	<0,001	2,28 <0,05
AQLQ3 — Эмоциональное состояние	4,35 $\pm$ 0,21	3,13 $\pm$ 0,20	4,21	<0,001	2,42 $\pm$ 0,20	6,65	<0,001	2,54 <0,05
AQLQ4 — Влияние окружающей среды	5,18 $\pm$ 0,26	3,53 $\pm$ 0,20	5,00	<0,001	2,68 $\pm$ 0,51	4,39	<0,01	1,44 >0,05
AQLQ5 — Общий показатель	4,50 $\pm$ 0,16	3,29 $\pm$ 0,15	5,50	<0,001	2,69 $\pm$ 0,13	8,62	<0,001	3,00 <0,02
Опросник SF-36								
1. PF — Физическая активность	84,9 $\pm$ 2,29	60,6 $\pm$ 4,06	5,21	<0,001	40,5 $\pm$ 6,68	6,29	<0,001	2,57 <0,02
2. RF — Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	71,9 $\pm$ 8,68	29,3 $\pm$ 1,18	4,87	<0,001	11,1 $\pm$ 3,33	6,54	<0,001	5,16 <0,001
3. BP — Физическая боль	63,0 $\pm$ 4,69	44,6 $\pm$ 4,49	2,84	<0,01	39,1 $\pm$ 5,28	3,39	<0,01	0,73 >0,5
4. GH — Общее восприятие здоровья	47,0 $\pm$ 3,88	54,6 $\pm$ 3,96	1,37	>0,1	41,6 $\pm$ 2,79	1,13	>0,1	2,68 <0,02
5. VT — Жизнеспособность	58,7 $\pm$ 5,19	40,6 $\pm$ 3,08	3,00	<0,01	35,6 $\pm$ 5,29	3,12	<0,01	0,82 >0,1
6. SF — Социальная активность	64,1 $\pm$ 3,12	43,2 $\pm$ 4,71	3,71	<0,001	51,6 $\pm$ 3,55	2,64	<0,01	1,42 >0,1
7. RE — Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	70,7 $\pm$ 8,39	20,7 $\pm$ 6,45	4,72	<0,001	26,0 $\pm$ 12,1	3,04	<0,01	0,39 >0,5
8. MH — Психическое здоровье	61,0 $\pm$ 2,74	50,0 $\pm$ 1,94	3,28	<0,01	40,4 $\pm$ 5,57	3,32	<0,01	1,63 >0,1

Достоверность русской версии опросника AQ20 оценивалась следующими способами:

- 1) определением способности AQ20 отличать пациентов с различной тяжестью течения астмы;
- 2) выявлением взаимосвязи AQ20 с некоторыми традиционными критериями тяжести астмы (показатели МСВ и ОФВ₁);
- 3) изучением корреляции AQ20 с показателями КЖ, полученными другими опросниками (SF-36 и AQLQ).

Чувствительность AQ20 к изменениям была изучена у группы больных, получивших курс лечения недокромилом натрия и отмечавших существенное улучшение своего состояния.

Для сравнения с опросником AQ20 применялись русские версии широкоизвестного общего опросника SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form*) [14], а также специфического опросника для больных бронхиальной астмой — *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), разработанного E. Juniper [11].

Анкета SF-36 включает 36 вопросов, которые отражают 9 концепций (шкал) здоровья: физическую работоспособность, социальную активность, степень ог-

раничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль, общую оценку здоровья и его изменения в течение последнего года (табл.1). Опросник SF-36 обеспечивает количественное определение КЖ по указанным шкалам. При этом показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале.

Специфический опросник для больных бронхиальной астмой — *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), разработанный Elizabeth Juniper [11], является одним из популярных инструментов для оценки качества жизни при БА. Он включает в себя 32 вопроса, сгруппированных в пять блоков, затрагивающих области жизни, наиболее значимые для взрослых больных астмой (табл.2). Ответы на вопросы оцениваются по 7-балльной шкале то или иное изменение функций, при этом 1 балл соответствует максимальному, а 7 — минимальному нарушению КЖ.

Опрос при использовании всех трех подходов проводился методом интервью одним и тем же пульмонологом, знакомым с общими принципами оценки КЖ.



Рис.1. Показатель качества жизни по опроснику AQ20 у больных астмой легкого, средней тяжести и тяжелого течения.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с расчетом достоверности различий.

Разработка русской версии опросника AQ20

Как известно, перевод и адаптация опросников по КЖ являются сложным и многоступенчатым процессом [6,8,10]. Разработка русской версии опросника AQ20 включила следующие этапы:

- 1) независимый прямой перевод опросника тремя переводчиками, в том числе профессиональным переводчиком-лингвистом, а также врачами — терапевтом и пульмонологом, достаточно хорошо знающими английский язык;
- 2) обсуждение всех переводов, модификация формулировок и создание 1-го варианта русской версии опросника;
- 3) обратный перевод полученного варианта профессиональным переводчиком, не знакомым с английской версией опросника;
- 4) обсуждение прямого и обратного перевода группой врачей, уточнение некоторых формулировок, создание 2-го варианта опросника;
- 5) испытания 2-го варианта опросника на группе пациентов с выяснением непонятных, двусмысленных и других спорных выражений;
- 6) разработка окончательного, финального варианта русской версии опросника AQ20.

Разработанная и одобренная версия опросника AQ20 представлена в приложении. Преимуществами опросника являются его простота и краткость. Заполнение его требовало 3—5 минут при первичном обследовании и 2—3 минуты при повторном, тогда как опросники AQLQ и SF-36 требовали значительно большего времени как для заполнения (до 15—20 мин), так и обработки.

Оценка достоверности русской версии опросника AQ20

В табл.1 представлены показатели КЖ в группах больных с различной тяжестью течения болезни, полученные с помощью опросников AQ20, SF-36 и AQLQ. Опросник AQ20 выявил между всеми тремя группами

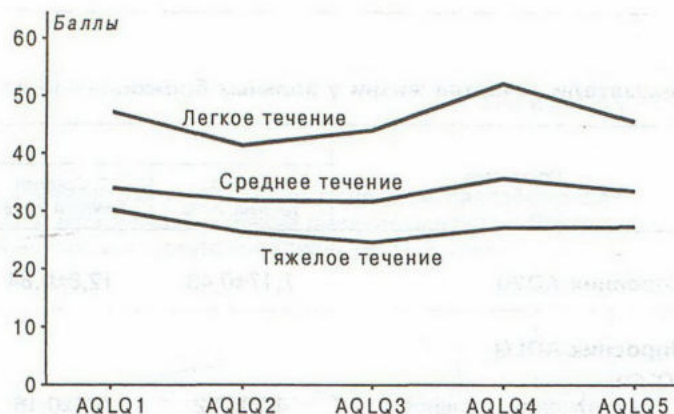


Рис.2. Показатели качества жизни по опроснику AQLQ у больных астмой легкого, средней тяжести и тяжелого течения.

больных достоверные различия в показателях КЖ (рис.1). С возрастанием тяжести течения болезни КЖ больных бронхиальной астмой закономерно снижалось.

Опросник AQLQ также выявил аналогичные изменения качества жизни в анализируемых группах больных (рис.2). Его преимуществом является то, что он позволяет оценить 4 различных компонента КЖ, однако способность его различать уровни КЖ у больных с различной тяжестью была несколько ниже, чем у опросника AQ20. Так, различия в показателях КЖ, полученных по опроснику AQLQ, между больными астмой средней тяжести и тяжелого течения, были менее значимыми, чем аналогичное различие показателя КЖ по опроснику AQ20.

Применение опросника SF-36 дало разноречивые результаты по различным шкалам (рис.3). С увеличением тяжести течения болезни закономерно снижались показатели КЖ по таким шкалам SF-36, как "Физическая активность" и "Ограничение жизнедеятельности из-за физических проблем". По остальным шкалам различия между группами больных были не всегда значимыми. У больных 2-й группы по сравнению с 1-й социальной активность (SF) больных существенно падала, причем резко выраженной в ограничении жизнедеятельности была и роль эмоциональных проблем (RE). В то же время у больных с тяжелым течением последние показатели были даже несколько выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением болезни. То есть, показатели КЖ по шкалам "Социальная активность" и "Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности", снижаясь при среднетяжелом течении, вновь несколько увеличивались при тяжелом течении болезни. Наоборот, несколько сниженный у больных легкой астмой, показатель "Общего восприятия здоровья" возрастал при средней тяжести и вновь снижался при тяжелом течении. Пять шкал опросника SF-36 из восьми не выявляли достоверных различий в КЖ между больными среднетяжелого и тяжелого течения.

Полученные нами данные свидетельствуют о недостаточной чувствительности опросника SF36 в оценке различий КЖ у больных с неодинаковой тяжестью течения астмы. Более точным является опросник AQLQ. Так как этот опросник разработан специально для

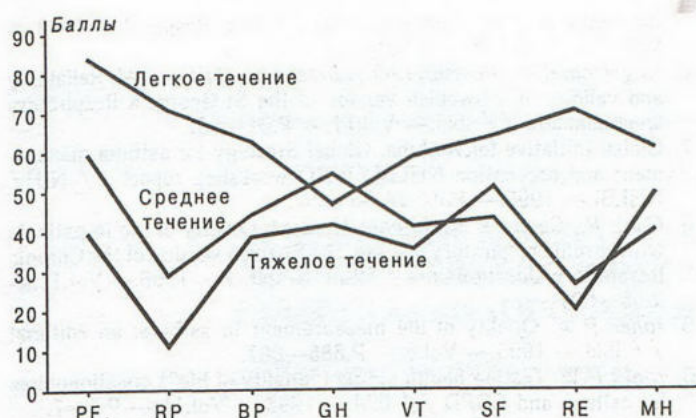


Рис.3. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у больных астмой легкого, средней тяжести и тяжелого течения.

больных астмой, он учитывает выраженность симптомов болезни, а также влияние факторов окружающей среды (вернее защищенность от них). Оба этих показателя с увеличением тяжести болезни закономерно снижаются. Опросник AQLQ выявил достоверные различия между всеми тремя группами больных по большинству шкал, то есть оказался более чувствительным по сравнению с SF-36. Необходимо подчеркнуть, что опросник AQ20 выявил наибольшие различия в качестве жизни между тремя группами больных ($p < 0,001$), то есть был наиболее избирательным.

Анализ корреляционных связей показателя AQ20 с данными вентилиции и отдельными шкалами двух других опросников обнаружил его достоверную связь с большинством из них. Коэффициенты корреляции показателя AQ20 с МСВ и ОФВ₁ составили соответственно $r = 0,421$ и $r = -0,345$ ($p < 0,05$), что согласуется с аналогичными расчетами для англоязычной версии опросника [16]. Значения опросника AQ20 достаточно тесно коррелировали со всеми пунктами опросника AQLQ ($r = -0,52$ — $0,64$, $p < 0,001$) и с шестью шкалами опросника SF-36: PF ($r = -0,62$), RF ($r = -0,38$), GH ($r = -0,44$), VT ($r = -0,38$), RE ($r = 0,45$) и MH ($r = -0,40$). Таким образом, русская версия опросника AQ20 действительно является инструментом для оценки качества

жизни у больных астмой. Учитывая простоту использования этого опросника, небольшие затраты времени на его заполнение и анализ, высокую чувствительность, можно рекомендовать его для рутинной оценки КЖ у больных астмой.

Оценка чувствительности опросника AQ20 в выявлении изменений КЖ в процессе лечения

У 20 больных atopической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в процессе 3-месячного лечения недокромилом натрия (тайледом) в дозе 2 ингаляции (по 2 мг) 2 раза в сутки отмечено значительное улучшение общего состояния, прекращение приступов удушья и достоверное увеличение показателей МСВ и ОФВ₁ (табл.4). Как по данным опросника AQ20, так и по опроснику AQLQ выявлено значительное улучшение КЖ больных. Опросник AQLQ позволил обнаружить, что улучшение КЖ произошло за счет всех компонентов: снизилась выраженность симптомов, повысился эмоциональный тонус, уменьшились ограничения, связанные с физической активностью и воздействием факторов окружающей среды. При этом чувствительность обоих опросников в выявлении изменений КЖ оказалась вполне сравнимой. Следовательно, несмотря на краткость и простоту, опросник AQ20 был сравним с более сложным опросником AQLQ в выявлении изменений КЖ, произошедших под влиянием терапии тайледом.

Таким образом, применение опросника AQ20 позволяет дать интегральную количественную оценку КЖ у больных бронхиальной астмой. Причем его способность различать уровень КЖ у больных с неодинаковой тяжестью течения болезни сравнима с опросником AQLQ и превышает таковую у опросника SF-36. Применение опросника AQ20 позволяет выявить изменения КЖ в процессе эффективной противовоспалительной терапии, причем и в этом случае его чувствительность сравнима с опросником AQLQ. Принимая во внимание достаточно высокую избирательность и специфичность опросника AQ20, простоту его построения и

Таблица 4

Показатели вентилиции и качества жизни больных астмой до и после 3-месячного лечения недокромилом натрия (тайледом)

Показатели	Исходно	Через 3 месяца	t	p
МСВ, л/мин	328,5±15,6	486,3±19,91	6,24	<0,001
ОФВ ₁ , %	78,1±4,5	107,4±3,25	5,28	<0,001
КЖ по опроснику AQ20	12,37±1,05	5,65±1,11	4,39	<0,001
Шкалы опросника AQLQ				
AQLQ1 — Ограничение активности	4,04±0,2	5,76±0,23	5,55	<0,001
AQLQ2 — Выраженность симптомов	3,72±0,23	5,57±0,25	5,44	<0,001
AQLQ3 — Эмоциональный статус	3,63±0,2	5,24±0,27	4,74	<0,001
AQLQ4 — Воздействие окружающей среды	4,05±0,34	5,52±0,36	2,94	<0,01
AQLQ5 — Общая оценка	3,86±0,2	5,57±0,25	5,34	<0,001

краткость, небольшие затраты времени на заполнение и обработку, можно рекомендовать его широкое применение в повседневной врачебной практике.

Что касается опросника AQLQ, то необходимо подчеркнуть, что он позволяет оценить различные составляющие понятия КЖ. При этом он обладает высокой избирательностью и чувствительностью, что послужило основой для его применения при исследовании эффективности новых лекарственных средств, лечебных и реабилитационных программ. Указанный опросник рекомендован к применению и международными соглашениями по диагностике и лечению астмы [7]. По нашим данным, общий опросник SF-36 проявил несколько меньшую избирательность и чувствительность при изучении КЖ у больных астмой, что вполне объяснимо, так как он не содержит специфических вопросов, касающихся проявлений бронхиальной обструкции. В то же время он имеет преимущества при изучении КЖ у здоровых лиц, при сравнении КЖ у здоровых лиц и лиц с различными заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калиева А.Д., Булыгина Н.Е., Бримкулов Н.Н. Оценка качества жизни у больных бронхиальной астмой с помощью опросника SF-36 // Вестн. Ассоц. пульмонологов Центр. Азии.— 1998.— Вып.2.— С.14—15.
2. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W., Thwaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология.— 1998.— № 2.— С.79—80.
3. Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов // Там же.— № 3.— С.19—23.
4. Bousquet J., Knani J. et al. Quality of life in asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— P.371—375.
5. Brouwer J.L.P., van der Molen T., Meyboom-De Jong B., Postma D.S. Validity and reliability of the Dutch version of the twenty item asthma questionnaire (AQ20) // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12.— Suppl.28.— P.281s.
6. Engstrom C.-P., Persson L.-O., Larsson S., Sullivan M. Reliability and validity of a Swedish version of the St. George's Respiratory Questionnaire // Ibid.— Vol.11.— P.61—66.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report // NIH/NHLBI.— 1995.— Publ. № 95-3659.
8. Guell R., Casan P., Sengenis M. et al. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.11.— P.55—60.
9. Jones P.W. Quality of life measurement in asthma: an editorial // Ibid.— 1995.— Vol.8.— P.885—887.
10. Jones P.W. Testing health status ("quality of life") questionnaires for asthma and COPD // Ibid.— 1998.— Vol.11.— P.5—7.
11. Juniper E., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials // Thorax.— 1992.— Vol.47.— P.76—83.
12. Sevenhuysen G.P., Trumble-Waddell J. A new perspective on quality of life // J. clin. Epidemiol.— 1997.— Vol.50.— P.231—232.
13. The WHOQOL Group. What quality of life? // Wld Hlth Forum.— 1996.— Vol.17.— P.354—356.
14. Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // Brit. med. J.— 1993.— Vol.306.— P.1429—1430.
15. White E.A., Jones P.W. Cross-sectional validation of a short and simple measure of quality of life for routine use in asthma // Thorax.— 1995.— Vol.50.— Suppl.2.— P.22.
16. White E.A., Jones P.W. Cross-sectional and longitudinal validation of a short and simple measure of quality of life in asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.513.— Suppl.2.— P.A754.
17. White E.A., Jones P.W. Morning and evening peak flow and spirometry as correlates of quality of life in asthma // Ibid.— P.A772.
18. Wijkstra P.J., Jones P.W. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary diseases // Eur. Respir. Monogr.— 1998.— Vol.3.— Monogr.7.— P.235—246.

Поступила 17.05.99.

С.А.Сюрин

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ — ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО БЕРЕГА КРЫМА

Научная группа НИИ пульмонологии МЗ РФ при МСЧ АО "Комбинат Североникель", г.Мончегорск

LONG-TERM RESULTS OF REHABILITATION OF CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS-RESIDENTS OF THE FAR NORTH IN THE CLIMATIC CONDITIONS OF THE CRIMEAN SOUTH COAST

S.A.Syurin

Summary

A long-term follow-up (over 12 months) of 90 chronic bronchitis (CB) patients-residents of the Far North regions was carried out after their rehabilitation in climatic conditions of the Crimean South coast. The rehabilitation proved to be effective in 70% of cases. The maximum reduction in disability days number was obtained in patients with chronic non-obstructive bronchitis (in 4.3 times) and the minimum one — in patients with chronic obstructive bronchitis (in 1.36 times). It was found that the CB course was influenced by the degree of clinical and functional disorders and immune system status at the end of the rehabilitation period.

Резюме

У 90 больных хроническим бронхитом (ХБ) — жителей Крайнего Севера изучена эффективность восстановительного лечения в условиях Южного берега Крыма. В течение последующего года благоприятный результат отмечался у 70% больных. Максимальное снижение числа дней нетрудоспособности достигалось при необструктивном ХБ (в 4,3 раза), а минимальное — при обструктивном ХБ (1,36 раза). Выявлено влияние на течение заболевания выраженности клинических и функциональных нарушений, состояния иммунной системы в момент окончания курса лечения.

Сочетание на южном курорте благоприятных климатических условий с лечебной физкультурой, физиотерапией, санацией бронхиального дерева и минимальной медикаментозной терапией приводит к улучшению состояния большинства больных хроническим бронхитом (ХБ) [1,6,8]. В то же время известно, что у больных ХБ — жителей отдаленных восточных и северных регионов проезд на курорт и последующее возвращение к постоянному месту жительства нередко связаны со сложными процессами адаптации и реадaptации, способными существенно снизить эффективность санаторно-курортного лечения [2,9,11]. Использование для проведения реабилитационных мероприятий местных санаториев и специализированных отделений в Сибири и на Дальнем Востоке позволяет избежать этих реакций, достигая высоких результатов лечения [4,7].

Цель работы заключалась в изучении отдаленных результатов восстановительного лечения на Южном берегу Крыма больных ХБ — жителей Крайнего Севера (гг.Мончегорск, Норильск, Новый Уренгой).

Обследовано 90 больных ХБ, прошедших курс лечения в пульмонологической клинике Ялтинского НИИ им.И.М.Сеченова. Из них мужчин было 46 и женщин 44. ХБ обструктивный (ХБО) диагностировался у 37,

функционально-нестабильный (ХБФН) — у 29 и не-обструктивный (ХБН) — у 24 больных. В возрасте 20—29 лет было 6 больных, 30—39 лет — 28, 40—49 лет — 34, 50 и более лет — 22 больных. Длительность заболевания до 5 лет отмечалась у 29, от 5 до 10 лет — у 41 и свыше 10 лет — у 20 больных.

Для оценки активности воспалительного процесса использовали данные клинического анализа крови, содержание в крови сиаловых кислот, гаптоглобина и фибриногена. Иммунологическое обследование включало тесты первого и второго уровней [10]. Состояние функции внешнего дыхания определяли по общепринятым показателям спирографии и кривой поток-объем [5]. Интегральную оценку клинического состояния больных, активности воспаления и функции внешнего дыхания давали по балльной системе, разработанной в Ялтинском НИИ им.И.М.Сеченова [3]. Эффективность лечебных мероприятий оценивали по числу обострений и дней временной нетрудоспособности в течение 12 месяцев до и после лечения. При определении факторов, влияющих на отдаленные результаты лечебных мероприятий, изучали данные клинко-лабораторного и функционального обследования больных на момент окончания курса лечения. Результаты ис-

Таблица 1

Эффективность восстановительного лечения в зависимости от клинико-функциональной формы ХБ

Клинико-функциональная форма ХБ	Результат лечения				p
	благоприятный n=63		без эффекта n=27		
	асб.	%	асб.	%	
ХБН	20	32,8	4	14,3	<0,05
ХБФН	20	32,8	7	25,9	>0,5
ХБО	21	34,4	16	59,3	<0,05

следований обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента, корреляционного и факторного анализов.

В течение года, предшествовавшего курсу восстановительного лечения, обострение процесса отмечали у 79 из 90 больных. Редкие рецидивы (не более 2 за год) были у 58 и частые (3 и более) — у 21 больного. Благоприятные отдаленные результаты были получены у 63 (70%) из 90 обследованных. Количество обострений заболевания в год на одного больного снизилось с $1,77 \pm 0,14$ до $1,02 \pm 0,14$ ($p < 0,001$), а число дней временной нетрудоспособности — с $30,6 \pm 2,6$ до $17,8 \pm 2,8$ ($p < 0,001$), или в 1,72 раза. Число дней стационарного лечения уменьшилось с $16,1 \pm 2,1$ до $10,1 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), амбулаторного — с $14,5 \pm 1,7$ до $7,7 \pm 1,2$ ($p < 0,01$).

Частота реакций реадaptации, связанных с возвращением к постоянному месту проживания, определялась по обращаемости больных. Клинически значимые проявления реадaptации отмечались у 4 больных ХБО, что было меньше частоты выявления аналогичных реакций, по данным литературы [9]. В среднем по группе длительность благополучного течения заболевания (от окончания курса курортного лечения до первого обострения) составила $8,92 \pm 0,37$ месяца.

Проведенные исследования показали, что эффективность восстановительного лечения в значительной степени определялась клинико-функциональной формой ХБ. Благоприятный результат достоверно чаще отмечался при ХБН, а неблагоприятный — при ХБО (табл.1). Из 24 больных ХБН улучшение было достигнуто у 20 (83,3%). Количество обострений заболевания снизилось с $1,46 \pm 0,17$ до $0,42 \pm 0,19$ ($p < 0,001$), а число дней временной нетрудоспособности — с $21,5 \pm 3,6$ до $5,0 \pm 2,2$ ($p < 0,05$), или в 4,3 раза. Наиболее значимым было уменьшение числа дней стационарного лечения с $10,8 \pm 3,5$ до $1,1 \pm 1,1$ ($p < 0,02$) и числа больных, которым оно проводилось — с 10 до 1. Также достоверным было снижение с $10,7 \pm 2,3$ до $3,9 \pm 1,6$ ($p < 0,05$) числа дней амбулаторного лечения. После курса восстановительного лечения обострений не было у 18 больных по сравнению с 2 за предыдущий год.

При ХБФН улучшение отмечалось у 22 (75,9%) из 29 больных. Число обострений снизилось с $2,07 \pm 0,26$ до $0,86 \pm 0,19$ ($p < 0,001$), а дней нетрудоспособности — с $30,7 \pm 4,7$ до $17,1 \pm 4,2$ ($p < 0,05$), или в 1,8 раза.

Безрецидивное течение заболевания было у 14 больных по сравнению с 3 до лечения. Число больных, которым требовалось проведение стационарного лечения, уменьшилось с 14 до 8, но количество дней пребывания в стационаре существенно не изменилось: соответственно $14,7 \pm 3,8$ и $10,7 \pm 3,9$ дня ($p > 0,2$). Более значительным оказалось снижение числа дней амбулаторного лечения: с $16,0 \pm 3,3$ до $6,4 \pm 2,2$ ($p < 0,05$).

У больных ХБО отдаленные результаты лечения оказались значительно хуже. Улучшение было достигнуто у 21 (56,8%) из 37 обследованных. Отмечалась только тенденция к снижению числа обострений заболевания с $1,79 \pm 0,23$ до $1,54 \pm 0,24$ ($p > 0,2$) и дней временной нетрудоспособности — с $36,8 \pm 4,6$ до $27,0 \pm 5,4$ ($p > 0,1$), или в 1,36 раза. Обострений процесса в течение года не было у 10 больных по сравнению с 5 до лечения. Число больных, нуждавшихся в стационарном лечении, снизилось с 23 до 11. Однако длительность пребывания в стационаре изменилась незначительно: с $20,1 \pm 3,2$ до $15,0 \pm 4,7$ дня ($p > 0,2$).

Ни один из отдельно взятых клинических, лабораторных и функциональных показателей не предопределял отдаленных результатов лечения. По данным интегральной балльной оценки при последующем благоприятном течении заболевания отмечалась достоверно меньшая выраженность клинических и функциональных нарушений, в то время как степень активности воспалительного процесса по лабораторным показателям существенного значения не имела (табл.2)

Методом корреляционного анализа выявлена прямая связь числа дней временной нетрудоспособности на отдаленном этапе наблюдения с клиническим ($r = 0,496$) и функциональным ($r = 0,357$) индексами, а также клинико-функциональной формой ХБ ($r = 0,355$). Количество обострений заболевания в течение последующего года также оказалось связанным с этими же показателями, имея соответственно коэффициенты корреляции: 0,363, 0,519 и 0,353. Пол и возраст больных, длительность заболевания, степень изменения лабораторных показателей, характеризующих активность воспаления, непосредственный результат лечения, сезон года, во время которого проводилось лечение, не были связаны с показателями нетрудоспособности в течение последующего года. Следовательно, отдаленные результаты были тем выше, чем менее выраженными были клинические и функциональные нарушения при окончании курса восстановительного лечения.

Таблица 2

Интегральные показатели состояния больных ХБ в зависимости от отдаленных результатов лечения ($M \pm m$)

Индексы	Результат лечения		p
	благоприятный n=63	без эффекта n=27	
Клинический	$3,36 \pm 0,24$	$4,62 \pm 0,39$	<0,01
Лабораторный	$4,55 \pm 0,28$	$4,61 \pm 0,47$	>0,5
Функциональный	$6,09 \pm 0,59$	$8,50 \pm 1,07$	<0,05

Таблица 3

Факторные портреты иммунной системы больных ХБ в зависимости от отдаленных результатов лечения

Благоприятный результат лечения n=63		Без эффекта на лечение n=27	
Показатели	Факторный вес, %	Показатели	Факторный вес, %
Тл	16,4	IgG, Лиз, ГАТ	28,5
Тх, Тс	14,0	Тл, Вл	18,0
IgE, ЦИК	11,5	СекГАТ	13,6
Лиз	9,2	IgA	11,3
СекГАТ, IgM	8,9	СекIgA	8,5

Примечание. Тл — Т-лимфоциты, Тх — Т-хелперы, Тс — Т-супрессоры, ЦИК — циркулирующие иммунокомплексы, ГАТ — гетерофильные антитела, СекГАТ — секреторные ГАТ, Лиз — лизоцим, Вл — В-лимфоциты, СекIgA — секреторный IgA.

По данным иммунологического обследования у больных с благоприятным течением ХБ определялись достоверно более высокие число Т-лимфоцитов и уровни секреторных лизоцима и IgA, чем при неблагоприятном: соответственно $58,2 \pm 1,0$ и $54,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$); $131,8 \pm 7,1$ и $111,3 \pm 7,3$ мкг/мл ($p < 0,05$); $0,286 \pm 0,036$ и $0,143 \pm 0,045$ г/л ($p < 0,02$).

Факторный портрет иммунной системы больных ХБ при положительных отдаленных результатах лечения характеризовался ярко выраженной ведущей ролью клеточного звена иммунитета (первое место — Т-лимфоциты, второе — Т-хелперы и Т-супрессоры), что свойственно адекватно функционирующей системе. У больных с последующим неблагоприятным течением заболевания в факторном портрете преобладали показатели гуморального звена (IgG, гетерофильные антитела, В-лимфоциты, IgA) при утрате регулирующей роли Т-звена иммунитета (табл.3).

Выводы

1. Благоприятные отдаленные результаты восстановительного лечения в климатических условиях Южного берега Крыма отмечаются у 70% больных ХБ — жителей районов Крайнего Севера.
2. Наиболее выраженный положительный эффект достигается у больных ХБН, у которых число дней

нетрудоспособности за год снижается в 4,3 раза. Наименее значительный результат лечения у больных ХБО — снижение числа дней нетрудоспособности в 1,36 раза.

3. Отдаленные результаты восстановительного лечения больных ХБ тем лучше, чем менее выражены клинические проявления болезни, нарушения функции внешнего дыхания и иммунной системы на момент окончания лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша В.Г., Богуцкий Б.В. Санаторно-климатическое лечение больных с заболеваниями органов дыхания. — Киев: Здоров'я, 1982.
2. Бокша В.Г., Богуцкий Б.В. Физические факторы в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания // Курортология и физиотерапия: (Руководство) / Под ред. В.М.Боголюбова. — М.: Медицина, 1985. — Т.2. — С.69—100.
3. Бокша В.Г., Соколов С.Б., Строганов С.В. и др. О критериях эффективности курортного лечения больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания // Вопр. курортол. — 1987. — № 2. — С.58—62.
4. Брюханова Л.И., Беляева Л.Я., Соколова О.В., Трухан Д.И. Немедикаментозные методы восстановительного лечения пульмонологических больных // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — М., 1995. — № 532.
5. Клемент Р.Ф. Исследование системы внешнего дыхания и ее функций // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под общ. ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1989. — Т.1. — С.302—314.
6. Клячкин Л.М., Нечипорук С.А., Винокуров Ю.К. и др. Респираторно-восстановительная терапия в санаторной практике // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — М., 1995. — № 646.
7. Ковалева Л.И., Павличенко Г.А., Шестакова Н.В. и др. Немедикаментозные методы реабилитации больных бронхолегочными заболеваниями // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме. — М., 1994. — № 568.
8. Красик Я.Д., Зорина С.С., Лебедев А.С. и др. Оценка эффективности и обоснование методов лечения больных хроническим обструктивным бронхитом на курорте Евпатория // Тер. арх. — 1990. — № 3. — С.46—49.
9. Навроцкий В.В., Ткаченко А.Ф., Полушкина А.Ф. и др. Эффективность санаторно-климатического лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких, приезжающих в Крым из различных климатических зон страны // Вопр. курортол. — 1984. — № 2. — С.9—13.
10. Оценка иммунологического статуса человека: Метод. рекомендации / Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.И. и др. — М., 1984.
11. Полушкина А.Ф. Санаторно-курортное лечение // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под общ. ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1989. — Т.1. — С.552—559.

Поступила 03.04.97.

А.Е.Баскакова

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ОРГАНИЗАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ НА ДОМУ

Департамент здравоохранения администрации Костромской области

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES AND LONG-TERM OXYGEN THERAPY ORGANIZATION AT HOME

A.E.Baskakova

Summary

According to official medical statistic data pulmonary diseases are the most frequent pathology in a polyclinic practice. The morbidity level for pulmonary diseases is 23 832 per 100 thousand of adult population in Kostroma region. The hospital admissions number for COPD patients is 800.9; the mortality of COPD is 58.3 per 100 thousand of adults. Eighteen per cent of fatal outcomes took place in COPD patients in hospitals and 82% were registered at home. Long-term oxygen therapy (LTOT) using oxygen concentrators was organized at home for 12 patients with COPD and severe respiratory failure. An average LTOT duration was 6.1 months, mean daily time was 15.25 hours, oxygen flow rate was 2 liters per minute. All the patients demonstrated the improvement in exercise capacity, the reduction of inhaled beta-agonists and oral glucocorticoids doses and hospitalizations numbers.

Резюме

По данным официальной медицинской статистики болезни органов дыхания занимают 1-е место в структуре заболеваемости по обращаемости. В Костромской области уровень заболеваемости болезнями органов дыхания составляет 23 832 на 100 тыс. населения. Уровень госпитализации по ХОБЛ составил 800,9, смертности — 58,3 на 100 тыс. населения. Только в 18% случаев летальные исходы от ХОБЛ наступали в условиях стационара и в 82% — на дому. Для улучшения качества медицинской помощи на дому пациентам с ХОБЛ и тяжелой дыхательной недостаточностью организовано отделение длительной кислородотерапии (ДКТ). ДКТ проводилась 12 пациентам на дому при помощи концентраторов кислорода "Зефир" (фирма ТАЕМА, Франция). Средняя длительность одного курса лечения составила 6,1 месяца, 15,25 часа в день, содержание кислорода в подаваемом воздухе 93—97%, объем 2 л/мин. У всех пациентов отмечено улучшение качества жизни, уменьшение объема медикаментозной терапии и числа госпитализаций.

По мнению отечественных и зарубежных специалистов хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее частых причин развития тяжелой дыхательной недостаточности [1,3,4,9,10,16]. По данным Российского консенсуса, принятого на V Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в 1995 г. [8], термин ХОБЛ — хроническое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой или частично необратимой (при применении бронхолитиков или другого лечения) обструкцией бронхиального дерева. ХОБЛ представляет собой следствие длительно протекающих обструктивных заболеваний легких — хронического обструктивного бронхита и, в ряде случаев, тяжелой бронхиальной астмы, при которой постепенно формируется необратимая обструкция бронхиального дерева. ХОБЛ, как правило, осложняется эмфиземой, легочной гипертензией, что клинически проявляется дыхательной недостаточностью и признаками легочного сердца.

По данным официальной медицинской статистики в России в структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания занимают первое место, что составляет 15 073 случая на 100 тыс. населения. В Костромской области данная группа заболеваний также занимает 1-е место и составляет 23 832 на 100 тыс. населения.

Распространенность ХОБЛ имеет тенденцию к росту во всем мире. Исследованиями пульмонологов Дании показано увеличение распространенности ХОБЛ с возрастом от 3,6% в 40 лет до 21,4% в 70 лет, отмечена большая распространенность среди мужчин [10]. В США распространенность ХОБЛ в возрасте 65—74 года составляет 13,6% у мужчин и 11,8% — у женщин [9]. В Великобритании у 18% мужчин и у 14 % курящих женщин в возрасте от 40 до 68 лет обнаружена ХОБЛ [10,16]. Уровень смертности от ХОБЛ широко варьирует в разных странах. ХОБЛ стала причиной смерти в 3,6% случаев в структуре общей смертности населения США в 1985 г. В Бельгии

Сравнительная оценка больничной летальности от ХОБЛ в ЛПУ Костромской области

	1993		1994		1995		1996		1997	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее количество летальных исходов	2651	100	2756	100	2580	100	2400	100	2263	100
в том числе:										
бронхиальная астма	15	0,6	13	0,3	5	0,2	6	0,2	11	0,5
ХОБЛ	105	4	90	3,3	70	2,7	68	2,8	76	3,4
пневмония	53	2	84	3	106	4,1	87	3,1	96	3,7
сахарный диабет	23	0,8	44	1,6	34	1,3	36	1,5	41	1,5
острый инфаркт миокарда	225	9,6	246	8,9	262	10,1	258	10,7	264	11,6

уровень смертности от ХОБЛ составил 54 на 100 тыс. населения, у мужчин в возрасте от 1 до 74 лет эти заболевания стали причиной сокращения жизни на 2,1 потенциальных года на 1000 населения. Только 3 других заболевания стали причиной большего сокращения жизни: рак легкого (8,3 года на 1000 населения), ишемическая болезнь сердца (7,3) и цереброваскулярные болезни (2,4) [10,16]. По данным белорусских авторов [2], болезненность ХОБЛ составила 2148 на 10 тыс. населения, отмечается рост этого показателя на 5,3% за последние 3 года. Смертность вследствие хронического бронхита, эмфиземы легких составляла в 1994 г. 42,6 на 100 тыс. населения. В Костромской области в 1997 г. смертность вследствие ХОБЛ составила 58 на 100 тыс. населения. В структуре госпитализированных в стационары удельный вес больных с хроническим бронхитом, вторичной эмфиземой легких и хроническим обструктивным бронхитом с явлениями дыхательной недостаточности составил 3%, что значительно выше, чем при острой пневмонии — 1,5%, остром инфаркте миокарда — 1,2%, сахарном диабете — 0,8%. Определенный интерес представляют данные больничной летальности от бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита, пневмоний по сравнению с

такими распространенными заболеваниями, как сахарный диабет и острый инфаркт миокарда.

Данные табл.1 свидетельствуют о том, что уровень больничной смертности от вышеперечисленных болезней органов дыхания, незначительно уступая подобному показателю при остром инфаркте миокарда, не имеет тенденции к снижению. При проведении анализа структуры общей смертности населения Костромской области нами выявлено, что количество умерших от ХОБЛ и бронхиальной астмы превышает количество умерших от острого инфаркта миокарда. Обращает на себя внимание, что при остром инфаркте миокарда число умерших в условиях стационара составило в 1996 г. 67%, в то время как при ХОБЛ — 18%, при бронхиальной астме — 11,5%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве случаев неблагоприятные исходы при данных заболеваниях наступают на дому (табл.2).

Таким образом, вопросы организации лечения на дому пациентов, страдающих ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью, являются актуальными для практического здравоохранения.

Одним из эффективных методов лечения тяжелой дыхательной недостаточности при ХОБЛ является

Таблица 2

Удельный вес ХОБЛ в структуре общей смертности населения Костромской области

	1994				1995				1996			
	абс.	%	В т.ч. стац	%	абс.	%	В т.ч. стац	%	абс.	%	В т.ч. стац	%
Общее количество летальных исходов	14 669	100	—	—	13 654	100	—	—	13 517	100	—	—
в том числе:												
бронхиальная астма	64	0,4	13	20,3	46	0,3	5	10,8	52	0,4	6	11,5
ХОБЛ	390	2,7	90	23	357	2,6	70	19,6	372	2,7	68	18
пневмония	181	1,2	84	46	187	1,4	106	56,6	151	1,1	87	57,6
сахарный диабет	80	0,5	44	55	62	0,4	34	54,8	74	0,5	36	48,6
острый инфаркт миокарда	366	2,5	246	67,2	365	2,7	262	71,7	376	2,8	258	67

Распределение по полу и возрасту пациентов, получавших ДКТ на дому

Нозологическая форма	Число пациентов	40—49 лет		50—59 лет		60—70 лет	
		м	ж	м	ж	м	ж
Бронхиальная астма	3	—	1	—	—	1	1
ХОБ	6	1	—	3	—	2	—
Бронхоэктатическая болезнь	1	—	—	—	—	—	1
Фиброзирующий альвеолит	2	—	1	—	1	—	—
Всего	12	1	2	3	1	3	2

длительная кислородотерапия (ДКТ) на дому, которая заключается в ингаляции воздуха, обогащенного кислородом в течение 15—18 часов в сутки [5,6,7,9,10,16]. При повторных курсах ДКТ в течение 6—12 месяцев отмечается увеличение продолжительности жизни больных ХОБЛ в среднем на 10—15 лет и улучшение ее качества [10,13,14,15,17]. Длительные наблюдения, проведенные ANTADIR (Франция), показали, что при ДКТ не происходит снижения минутного объема вентиляции, значительного увеличения гиперкапнии и нарастания гиперкапнического ацидоза, в т.ч. в ночное время [11]. Количество пациентов, получавших ДКТ во Франции в 1996 г., составило 14 543 по сравнению с 4758 пациентами в 1986 г., у 76% из них для проведения ДКТ на дому использовались концентраторы кислорода [12,17].

В Костроме 1.07.1996 г. в структуре поликлиники 2-го медицинского объединения организовано отделение ДКТ на дому, укомплектованное врачом, прошедшим подготовку по ДКТ, инженером, прошедшим подготовку по техническому обеспечению ДКТ, медсестрой. Отделение оснащено 10 концентраторами кислорода типа "Зефир" (Франция) фирмы ТАЕМА, приборами контроля за качеством работы концентраторов, пульсоксиметром, портативным спирографом, пикфлоуметром. Для работы отделения выделен санитарный транспорт. Все лабораторные инструментальные обследования проводятся в централизованной лаборатории и отделении функциональной диагностики больницы. Отбор пациентов осуществляется врачом отделения в стационарах, поликлиниках, при осмотрах на дому по направлениям участковых терапевтов, врачей стационаров ЛПУ г.Костромы.

ДКТ назначалась при стабильном состоянии пациентов в течение 3 месяцев на фоне медикаментозной терапии при хронической дыхательной недостаточности III ст. и уровне PaO_2 в артериальной крови от 55 до 68 мм рт. ст. Практически все пациенты имели клинические признаки недостаточности кровообращения II ст.

В течение 18 месяцев пролечено 12 больных (5 женщин и 7 мужчин). Средняя длительность ДКТ составила 6,1 месяца, количество часов в день — 15,25, объем — 2 л/мин, содержание кислорода от 93 до 97%. Распределение пациентов по возрасту и заболеваемости отражено в табл.3.

Стабильно и четко выраженное улучшение состояния больного наступало не менее чем через 3 месяца ДКТ и выражалось в уменьшении одышки, появлении возможности выполнения посильной работы по дому, уменьшении объема медикаментозной терапии, уменьшении частоты госпитализаций.

Динамика средних величин основных показателей у пациентов, получавших ДКТ, отражена в табл.4.

Осмотры на дому осуществлялись медсестрой 2 раза в неделю, врачом — 1 раз в 10—14 дней, контроль за работой концентраторов кислорода, замена противопылевых и антибактериальных фильтров инженером — раз в 3—4 недели. Пациенты и члены их семей были ознакомлены с правилами пользования концентраторами. Обязательным условием при проведении ДКТ на дому был полный отказ от курения. На момент начала ДКТ никогда не курили — 8, не курили в течение 2 лет — 3, одного года — 1. Уменьшение объема проводимой медикаментозной терапии выразилось при бронхиальной астме в уменьшении поддерживающей дозы таблетированных глюкокортикостероидов.

Таблица 4

Динамика средних величин основных показателей у пациентов, получавших ДКТ (n=12)

	PaO_2 в артер. крови, мм рт.ст.	$PaCO_2$ артер. крови, мм рт.ст.	SaO_2 мм рт.ст.	ОФВ ₁ л/мин	ЧД в мин	ЧСС в мин	Число госпитализаций
До начала лечения	58,6±2,6	49,6±1,8	88,9±3,2	162,8±52	29,1±3,7	108±6,2	2,3
Через 3 месяца	62,2±3,1	45,2±2,1	90,1±2,8	184,2±6,7	29,3±2,9	86±4,4	0,15
Через 6 месяцев	66,6±2,3	40,3±2,8	93,1±3,6	215,0±7,1	22,5±3,8	86±4,1	0,15

роидов (преднизолона) с 15 мг до 7,5 мг, дозированных аэрозолей β_2 -адреномиметиков с 8 до 3 доз в сутки. При ХОБЛ — уменьшение дозы β_2 -агонистов с 6 до 2 доз в сутки. Необходимость в госпитализации возникла только у 1 больного бронхиальной астмой в связи с обострением ишемической болезни сердца.

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что организация ДКТ на дому как эффективного стационарозамещающего метода лечения при наличии тяжелой дыхательной недостаточности является одной из важных задач практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.Л., Некласов Ю.Ф., Александров Н.Н. и др. Частота и выраженность легочной гипертензии у больных с заболеваниями легких в сравнении с сердечно-сосудистой патологией // *Клин.мед.* — 1990. — № 5. — С.71—74.
2. Борщевский В.В., Камчиц О.М. Состояние пульмонологической помощи населению Беларуси в современных условиях // *Пульмонология.* — 1996. — № 2. — С.7—10.
3. Жданов В.Ф., Александров А.А., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца // *Современные проблемы клинической и профилактической пульмонологии.* — СПб., 1992. — С.63—73.
4. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии // *Пульмонология.* — 1996. — № 1. — С.62—65.
5. Сахарова Г.М., Гвоздева Э.А., Бражник В.А. и др. Анализ сродства гемоглобина к кислороду и потребление кислорода тканями // *Там же.* — 1994. — № 1. — С.55—59.

6. Сахарова Г.М., Гвоздева Э.А., Макрецкая О.Н. Патогенетические основы назначения кислородотерапии у больных с дыхательной недостаточностью при $paO_2 > 55$ мм рт.ст. // *Там же.* — 1996. — № 3. — С.26—29.
7. Длительная кислородотерапия в домашних условиях: Метод. рекомендации / Чучалин А.Г., Третьяков А.В., Сахарова Г.М. и др. — М., 1996. — С.4—6.
8. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации. — М., 1997. — С.3—7.
9. Feinleib M., Rosenberg H.M., Collins J.G. et al. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States // *Amer. Rev. respir. Dis.* — 1989. — Vol.140, № 1. — P.9—18.
10. Kampelmacher M.J., Lammers J.S. Long-term Oxygenotherapy COPD: Diagnosis and Treatment. — Amsterdam, 1996. — P.103—108.
11. Kobayashi S., Nishimura M., Jamamoto M. et al. Relationship between breathlessness and hypercapnic ventilatory response in patients with COPD // *Eur. Respir. J.* — 1996. — Vol.9. — P.2340—2345.
12. Observatoire Nationale // *ANTADIR.* — Paris, 1996. — P.11—12.
13. Okubadejo A.A., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia // *Eur. Respir. J.* — 1996. — Vol.9. — P.2335—2339.
14. Saunderson Ph., Grillier L.A., Noir V. et al. Analysis of patients under long-term oxygen therapy at home by concentrator // *ANTADIR Abstracts.* — Paris, 1994. — P.19—20.
15. Sherill D.L., Lebowitz M.D., Burrows B.B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Chest Med.* — 1990. — Vol.11. — P.375—387.
16. Vermeire P. The health burden of COPD // *European Respiratory Society. Congress.* — Stockholm, 1996. — P.4—5.
17. Wilke A., Zielinski J., Tobiasz M. et al. Evolution of COPD patients on long-term oxygenotherapy at home. Working-group on LTOT International Union against Tuberculosis and Lung Disease // *ANTADIR Abstracts.* — Paris, 1994. — P.23.

Поступила 28.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.24-008.4-06:616.8-009.836]-036.1

И.М.Воронин, А.М.Белов, Е.В.Корякина, А.Г.Чучалин

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Тамбовская областная больница МЗ РФ

EVALUATION OF SEVERITY AND CLINICAL MARKERS OF SLEEP BREATHING OBSTRUCTIVE DISORDERS

I.M.Voronin, A.M.Belov, E.V.Koryakina, A.G.Chuchalin

Summary

The methods of variation statistics (discriminant, cluster, factor, correlation and regression analyses) were used to determine: 1) the optimal gradation of apnea/hypopnea index (AHI) in order to detect the severity of obstructive sleep disordered breathing (OSDB) and 2) the most representative OSDB clinical markers. Clinical features of OSDB and parameters of nocturnal cardiorespiratory monitoring were analysed in 115 patients of cardiological inpatient department (80 men, 35 women aged 54.6 ± 10.8 years). During nocturnal cardiorespiratory monitoring OSDB with average AHI 23.0 ± 19.4 /h was revealed in 105 (91.3%) patients.

The results show that the optimal determination of sleep apnea-hypopnea syndrome severity includes the following gradation of AHI: mild — from 5 to 20/hr. moderate — from 20 to 40/hr, severe — >40 /hr. To avoid clinical errors it is also necessary in some cases to take into account the duration of apnea/hypopnea events, index

of arousal and desaturation degree. The most significant OSDB clinical markers with $AHI > 5/hr$ include snore (sensitivity 88%, specificity 100%), $BMI > 30 kg/m^2$ (80% and 90% respectively) and rates higher than 5 according to the Epworth sleepiness scale (65% and 77% respectively). Risk for OSDB increases rapidly at $BMI > 25 kg/m^2$ and sleepiness rate > 5 according to Epworth scale. $BMI > 37 kg/m^2$ and sleeping rate > 10 according to Epworth scale were often associated with severe ($AHI > 40/hr$) sleep apnea/hypopnea syndrome.

Резюме

Методы вариационной статистики (дискриминантный, кластерный, факторный и корреляционно-регрессионный анализ) использованы для выбора оптимальной градации индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) при оценке степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во время сна (ОНДС) и для определения наиболее информативных клинических маркеров ОНДС. Проанализированы клинические проявления и показатели ночного кардиореспираторного мониторингирования у 115 пациентов кардиологического стационара (80 мужчин, 35 женщин, средний возраст $54,6 \pm 10,8$ года). При кардиореспираторном мониторингировании ОНДС (средний ИАГ $23,0 \pm 19,4/час$) были выявлены у 105 (91,3%) пациентов.

Результаты исследований показали, что для классификации выраженности синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна наиболее оптимально использовать следующую градацию ИАГ: легкая степень — от 5 до 20/час, средняя — от 20 до 40/час, тяжелая — более 40/час. Чтобы избежать клинических ошибок, в ряде случаев следует также принимать во внимание продолжительность эпизодов апноэ/гипопноэ, индекс реакций ЭЭГ активации и степень десатурации. Наиболее значимыми клиническими маркерами ОНДС при $ИАГ > 5/час$ являются храп (чувствительность 88%, специфичность 100%), индекс массы тела (ИМТ) более $30 kg/m^2$ (80% и 90% соответственно) и дневная сонливость (ДС) более 5 баллов по шкале Epworth (65% и 77% соответственно). Риск наличия ОНДС нарастает при $ИМТ > 25 kg/m^2$ и $ДС > 5$ баллов по шкале Epworth, при этом значения $ИМТ > 37 kg/m^2$ и $ДС > 10$ баллов обычно сопровождаются тяжелым синдромом апноэ/гипопноэ сна с $ИАГ > 40/час$.

Согласно Международной классификации расстройств сна к нарушениям дыхания во время сна относят следующие виды патологии: синдром обструктивных апноэ и гипопноэ сна (СОАГС), синдром повышенного сопротивления верхних дыхательных путей (СПС ВДП), привычный храп, объединяемые термином "обструктивные нарушения дыхания во время сна" (ОНДС), а также синдром центрального апноэ, синдром центральной альвеолярной гиповентиляции, расстройства сна, связанные с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, ночная астма, нейрогенное тахипноэ сна, ларингоспазм и синдром патологического глотания во время сна [8].

Наиболее широко в общей популяции населения распространены ОНДС, которые в возрасте от 30 до 60 лет встречаются у 9% женщин и 24% мужчин [38]. Спектр ОНДС постоянно расширяется. Если на первом этапе основное внимание уделялось проблеме СОАГС, то в настоящее время растет интерес к более легким формам, таким как СПС ВДП. Данный синдром проявляется повышенным сопротивлением дыхательному потоку с необходимостью приложения чрезмерных дыхательных усилий во время сна. Это ведет к нарушению структуры сна с частыми реакциями ЭЭГ-активации [18]. Точная диагностика СПС ВДП требует мониторинга внутрипищеводного давления, но возможна его верификация по форме кривых регистрации дыхательного объема или, что более точно, кривой поток-объем каждого дыхательного цикла в сочетании с храпом и электроэнцефалографией (ЭЭГ) [2,12,20]. Характерными клиническими проявлениями ОНДС являются храп (особенно громкий, прерывистый), остановки дыхания во время сна, избыточная дневная сонливость, сухость во рту после пробуждения, повы-

шенная двигательная активность и гастроэзофагеальный рефлюкс во время сна, никтурия, утренние головные боли, ухудшение слуха, снижение потенции и изменение личности [3,5,16]. Есть все основания полагать, что ОНДС оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, способствуя возникновению системной и легочной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и аритмий [1,4,6,7,32]. Этим объясняют повышенную смертность у ряда пациентов с кардиальной патологией в ночные и ранние утренние часы. Поэтому крайне важен единый аргументированный подход к оценке степени тяжести ОНДС. Однако в настоящее время различные авторы используют разные критерии диагностики и степени тяжести.

C. Guilleminault и W.C. Dement [17] установили, что нижней границей для разграничения СОАГС и нормы является индекс апноэ 5 в час. Позже было показано, что у пациентов с СОАГС с индексом апноэ более 20/час нарастает смертность [23,30]. Учитывая патофизиологическое сходство апноэ и гипопноэ, большинство авторов предлагают использовать объединенный индекс апноэ/гипопноэ сна (ИАГ) или индекс дыхательных расстройств (ИДР), дополняя его показателями СПС ВДП. Некоторые авторы принимают за норму значения ИАГ 10 или даже 15/час [13,15,37]. E. Lugaresi и G. Plazzi [22] предлагают считать начальной стадией заболевания ИАГ от 10 до 30, развернутой стадией — от 30 до 60 и тяжелой — более 60 апноэ и гипопноэ в час. Выбор конкретных критериев тяжести, как правило, не аргументирован и основывается на клинических представлениях и опыте различных сомнологических лабораторий.

Обращает внимание наличие противоречий у одних и тех же исследователей в оценке степени тяжести

Результаты дискриминантного анализа у обследованных пациентов ($M \pm C$)

Показатель	Нормативные значения			1-я группа			2-я группа		
	ИАГ<5	ИАГ<5 без СПС ВДП	ИАГ<10	5≤ИАГ<15	15≤ИАГ<30	ИАГ≥30	5≤ИАГ<20	20≤ИАГ<40	ИАГ≥40
Число пациентов	20	16	37	31	27	35	39	35	19
Храп %	77	48	74	100	100	100	100	100	100
Время засыпания, мин	40,7±58,9	44,9±54,2	43,6±81	39±91,3	25,4±78	20,7±124,2	38±91	21,7±85,3	19,6±145
ОДС, %	14,3±0,3	5,8±0,6	17,9±2,2	27,2±1,7	53,8±0,9	65,7±0,7	34,1±1,5	57,1±0,9	66,6±0,7
ПДАС, %	4,7±4,5	0,8±1	12,8±2,6	18,1±2,2	26,9±1,7	51,4±0,1	17±2	42,3±1,2	50±1
Гастралгии, изжога, %	8,4±1,2	3,2±10,1	13,8±17,4	5,8±3	40,1±1,5	42,3±1	6±3,3	47,1±2,5	67,2±0,1
Утренние головные боли, %	9,5±3,2	5,8±2,2	10,3±3	12,1±2,5	34,6±1,4	68,5±0,7	12,2±2,5	54,3±0,9	72,2±0,7
Ухудшение слуха, %	9,5±3,2	5,8±2	10,3±2,9	9,1±3,3	19,2±2,1	57,1±0,8	7,3±2,3	37,1±1,4	66,6±0,1
Сухость во рту, %	9,5±3,2	5,8±2,1	10,3±3	15,2±2,6	26,9±1,6	71,4±0,6	12,1±2,1	54,3±1,0	72,2±0,1
Пробуждения, кол-во	1,5±0,7	1,3±43,3	1,7±70,6	1,7±57,6	2,3±47,8	2,4±50	1,7±52,9	2,5±44	2,1±61,9
ИМТ, кг/м ²	29,4±13,3	29,6±9,9	30,6±16,4	32,2±17,7	35±13,8	36,7±14,2	33,3±14,4	35,4±15,8	36,3±15,4
Дневная сонливость, баллы	4±63	3,7±33,5	4,5±64,4	5,3±63,3	6,8±69	9,3±39,8	6±60	7,4±55,4	9,9±32,3
ИАГ, соб./час	2,9±72,1	2,6±45,9	7,6±218,4	10,1±31	23,1±30,3	44,3±28,7	11,6±44	30,6±14,1	53,8±20,9
ПАГср, сек	12,4±62,1	13,2±23,3	19±106,8	18±88,3	25,7±89,9	21,4±21,5	17,5±81,1	25,6±37,9	21,8±14,2
SaO ₂ ср, %	95,4±1,4	95,4±0,6	95,6±1,4	95,3±1,4	93,3±5,5	93,8±3	94,8±2,3	94,2±2,3	92,5±1,6
SaO ₂ мин, %	92,4±2,1	92,5±2,1	91,4±4,5	39,9±4,3	83,4±9,7	79,5±13,3	88,2±6,2	84,7±6,2	74,3±6,2
Десатурация, %	3±43,3	2,9±34,6	4,1±87,8	5,4±72,2	10±67	24±50	6,6±74,2	9,7±50,5	18,2±47,7

ОНДС. Так, *M.W.Johns*, используя ИДР для оценки тяжести ОНДС, в одном исследовании предлагает следующую градацию тяжести: легкая степень — 5—15/час, средняя — 15—30/час и тяжелая — >30/час [24], а в другом — 5—24,9; 25—49,9 и >50/час, соответственно [25].

Цель данного исследования — выбор оптимальных количественных показателей ИАГ для оценки тяжести ОНДС и определение наиболее информативных клинических маркеров ОНДС.

Обследовано 115 больных (80 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 27 до 78 лет ($54,6 \pm 10,8^1$ года), находившихся на обследовании в кардиологическом отделении. У 78% больных диагностирована гипертоническая болезнь, у 56,5% — ИБС, у 26% — сердечная недостаточность и у 78% — различные нарушения ритма и проводимости сердца.

Поводом для проведения обследования послужила клиника ОНДС, а также различные острые состояния, возникающие во время сна (гипертонические кризы, сердечные аритмии, приступы стенокардии и панические атаки). Исследование включало сбор сомнологического анамнеза с количественной оценкой основных симптомов ОНДС. Наличие симптома обозначалось "1", отсутствие — "0". Время засыпания и число пробуждений отражались в средних цифрах. Проводились расчет индекса массы тела ($\text{ИМТ} = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$)

и субъективная оценка дневной сонливости (ДС) по шкале *Epworth*.

Всем пациентам было проведено ночное кардиореспираторное мониторирование (*Respirace Plus, Sensor Medics*, США) с регистрацией грудного и брюшного дыхательных усилий, ЭКГ и сатурации крови (SaO_2). Для анализа были использованы следующие показатели: ИАГ (событий/час), средняя продолжительность апноэ и гипопноэ (ПАГср), выраженная в секундах, средний и минимальный уровни сатурации (SaO_2 ср, SaO_2 мин), а также максимальная десатурация, выраженные в процентах.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ *Statistica 5.0*. Применялись методы дискриминантного и кластерного анализов с расчетом коэффициента вариации: $C = (\sigma/M) \cdot 100\%$. Проведен корреляционно-регрессионный анализ с построением регрессионных моделей.

При анкетировании 91,3% опрошенных отмечали храп, 42,6% — ощущения остановок дыхания во время сна. Время засыпания среди опрошенных в среднем составило $30,6 \pm 28,9$ мин (от 1 до 180 минут). 95,9% пациентов имели более 1 пробуждения в течение ночного сна. Они связывали это с позывами на мочеиспускание и с появлением приступов аритмии, одышки или болей в сердце. На утренние головные боли и сухость во рту после пробуждения жаловались 33,9%

¹ — Здесь и далее по тексту — среднее±среднеквадратичное отклонение.

Результаты дискриминантного анализа у обследованных пациентов ($M \pm C$)

Показатель	3-я группа			4-я группа		
	5≤ИАГ<25	25≤ИАГ<50	ИАГ≥50	10≤ИАГ<30	30≤ИАГ<60	ИАГ≥60
Число пациентов	46	39	8	37	35	4
Храп %	100	100	100	100	100	100
Время засыпания, мин	36±92,5	22,9±110	11,9±100	29,6±92	18,3±82	12,5±95,2
ОДС, %	36,1±1,4	64,8±0,7	62,5±0,8	36,9±0,9	48,2±1	25,0±2
ПДАС, %	19,1±2,1	48,6±1	50±1	20,1±1,3	35,9±1,7	25±2
Гастралгии, изжога, %	10,1±5,7	60,2±5,5	50±0,1	37,7±5,9	42,4±5,9	33,3±0,6
Утренние головные боли, %	12,7±2,6	70,2±0,7	62,5±0,7	35,8±1	45,4±1,9	50±1,1
Ухудшение слуха, %	10,6±2,8	48,6±1,0	62,5±0,8	23,3±1,5	40,9±1,8	50±1
Сухость во рту, %	12,7±2,6	72,9±0,8	50±0,1	27,2±1,3	43,5±2	25±2
Пробуждения, кол-во	1,8±61,1	2,4±49,2	2±40	2±52,3	2,6±77,8	1,9±52,6
ИМТ, кг/м ²	33,3±17,7	35±16,9	37,8±12,2	35,1±15,1	42,1±10	37,3±11,8
Дневная сонливость, баллы	5,9±62,7	8±60	11,5±33	6,6±52,6	8,0±87,3	10,3±30,1
ИАГ, соб./час	13,0±41,5	35,5±24,8	63,4±18,1	18,7±36,7	41,6±33	70,8±17,8
ПАГср, сек	19,9±92,4	20,8±50	23±37,7	22,7±77	23,8±54	22,5±18,2
SaO ₂ ср, %	94,3±4,3	94,2±3,7	92,6±3,6	94,8±4,3	93±3,3	93,5±1,3
SaO ₂ мин, %	87,8±7,7	81,4±10,5	75,3±11,1	87±12,7	84,2±10	82,8±8
Десатурация, %	6,6±81,9	12,4±79,2	17,4±59,2	8,9±79,8	9,3±83,6	10,8±54,6

Примечание. Здесь и в табл.2 и 3 С — коэффициент вариации (%); ОДС — остановки дыхания во время сна; ПДАС — повышенная двигательная активность во время сна; ИМТ — индекс массы тела; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; ПАГср — средняя продолжительность апноэ/гипопноэ; SaO₂ — сатурация артериальной крови кислородом; СПС ВДП — синдром повышенного сопротивления верхних дыхательных путей.

больных. Повышенную двигательную активность во время сна замечали 27,8% пациентов, а 26,3% — боли в животе, изжогу и прогрессирующее ухудшение слуха. Ни один из обследуемых не отметил наличия интеллектуальных, социальных и сексуальных проблем. Ощущение усталости, сонливости после пробуждения имели 55,2% больных. Они объясняли эти симптомы непродолжительным или прерывистым сном и проявлениями основного заболевания. ДС по шкале *Epworth* варьировала от 0 до 20 баллов (6,6±3,9 в среднем) и ее наличие отметили у себя 33,9% обследуемых. Избыточная дневная сонливость — характерное клиническое проявление ОНДС. Так, *W.E.App et al.* [9] обнаружили ее у 84% мужчин и у 60% женщин с верифицированным при полисомнографии СОАГС. ИМТ среди обследованных составлял от 21,7 до 46 кг/м² (33,9±5,6), т.е. преобладали пациенты с повышенным весом (ИМТ>26).

По данным кардиореспираторного мониторингирования ОНДС были выявлены у 105 (91,3%) пациентов. Причем 4 (3,5%) обследуемых имели привычный храп, 4 (3,5%) — СПС ВДП, а остальные — СОАГС различной степени тяжести. В 2 случаях был верифицирован синдром центральных апноэ/гипопноэ сна, и эти больные были исключены из исследования. У 10 пациентов нарушения дыхания во время сна отсутствовали. В целом ИАГ составил 23,0±19,4/час (с колебаниями от 0,2 до 120), ПАГср — 21,4±17,9 сек (от 10,1 до 104,0% сек), SaO₂ср — 94,4±3,3% (от

66,6 до 99%), SaO₂мин — 85,7±9,5% (от 48 до 96%), максимальная десатурация — 8,6±7,9% (от 1 до 48%).

С учетом наиболее часто предлагаемых классификаций тяжести ОНДС при проведении дискриминантного анализа были выделены две группы с предположительно нормальным ИАГ (от 0 до 5 и от 0 до 10/час), сформированы три группы с различным дискретным увеличением ИАГ, отражающим различную выраженность заболевания (табл.1).

При оценке средних величин, характеризующих клинические проявления СОАГС, было обнаружено статистически достоверное закономерное их увеличение с ростом ИАГ среди пациентов 1-й и 2-й групп. Исключение составили храп и время засыпания. Храп отметили все пациенты и градации его выраженности не проводилось. Время засыпания, как правило, убывало с нарастанием ИАГ, однако сильно варьировало у пациентов. В 3-й и 4-й группах динамика средних значений клинических проявлений была менее характерной, отсутствовала согласованность их изменений с нарастанием ИАГ. Это дает основание предполагать, что подобное разделение пациентов на подгруппы в зависимости от ИАГ ведет к "перемешиванию" пациентов с различной степенью тяжести СОАГС. Средние значения десатурации нарастали, а SaO₂мин снижались в каждой из рассматриваемых групп с нарастанием ИАГ. Изменения SaO₂ср внутри групп были незначительны и статистически недостоверны. Средние зна-

Результаты кластерного анализа у обследованных пациентов ($M \pm C$)

Показатель	1 кластер	2 кластер	3 кластер	4 кластер
Число пациентов	39	27	33	17
Храп, %	49	100	100	100
Дневная сонливость, баллы	4,3±67,4	6,6±49,3	7,4±47,4	11,1±42,4
ОДС, %	15,4±24,6	48,1±11	54,5±10,2	74,4±34
ПДАС, %	10,3±30	14,8±25,7	39,3±17,3	64,7±15,3
Гастралгии, изжога, %	10,3±30	3,7±19,2	46,3±11	64,7±5,6
Утренние головные боли, %	7,7±38,8	14,8±25,7	57,6±9,8	82,3±4,7
Ухудшение слуха, %	7,7±38,8	7,4±36,1	42,4±16,7	70,6±7,9
Сухость во рту, %	7,7±38,8	14,8±25,7	60,6±12,4	76,4±7,8
Пробуждения, кол-во	1,5±80	1,8±53,9	2,4±48,4	2,8±51
ИМТ, кг/м ²	30±15	35,5±0,3	35,2±1,4	38,2±1,1
ИАГ, соб./час	5,3±71,7	14,8±31	33,7±17,4	52,2±13,2
ПАГср, сек	14,1±14,1	15,6±16,1	21,6±21,7	21,7±15,4
SaO ₂ ср, %	95,6±1,4	94,1±1,3	94,9±2,5	90,9±6,6
SaO ₂ мин, %	92,2±3,4	86,4±3,7	85,6±6,0	69,7±11,5
Десатурация, %	3,4±41,2	8,2±64,1	8,7±47,5	21,2±52,7

Примечание: сокращения аналогичны использованным в табл. 1.

чения ПАГср в 1-й, 2-й и 4-й группах оказались максимальными при промежуточных значениях ИАГ, причем была характерна большая вариация показателя внутри подгрупп.

Коэффициент вариации (С) характеризует степень однородности рассматриваемых показателей выборки. Значения С менее 10% свидетельствуют о малой, от 10 до 20% — о средней, от 20% и более — о сильной вариабельности вокруг средней. Относительно большая вариабельность признака наблюдалась для ИМТ. Это можно объяснить влиянием ряда других факторов, помимо избыточного веса, на возникновение ОНДС и величину ИАГ. К ним относят разнообразную патологию ЛОР-органов и лицевого скелета, пожилой возраст, мужской пол и курение [16]. Выраженная вариабельность индивидуальных значений отмечалась для времени засыпания, числа пробуждений и ДС. Это, по-видимому, связано с тем, что первые два симптома не имеют строгой специфичности, наблюдаются при различных пара- и инсомнических состояниях и нередко ошибочно оцениваются пациентами.

При сравнении С в группах с ИАГ 0—5 и 0—10/час этот показатель по большинству анализируемых параметров оказался меньше в первом случае, что свидетельствует о ее лучшей однородности. В процессе обработки результатов еще большего снижения вариабельности удалось достичь при выделении из группы с ИАГ 0—5/час пациентов с СПС ВДП. Сопоставление значений С в 1-й и 2-й группах, имеющих наиболее оптимальную динамику средних значений, показало более низкую вариабельность для показателей кардиореспираторного мониторингирования (ИАГ, ПАГср, SaO₂) во 2-й группе

При проведении кластерного анализа (табл. 2), являющегося одним из способов оптимизации рандомизации многофакторных статистических моделей, наилучшие результаты удалось получить при разделении данных на четыре кластера. Это нашло отражение в минимальных значениях стандартного отклонения и дисперсии, а также в достаточном удалении центров кластеров друг от друга, что является признаками адекватно произведенной систематизации. Учитывая средние значения ИАГ в первом кластере, это можно объяснить включением в него как пациентов с легкими формами ОНДС (привычный храп, СПС ВДП и легкий СОАГС), так и без них. Сравнительно большая вариабельность ДС, ИМТ и ИАГ в первом кластере свидетельствовала о включении в него больных, существенно отличающихся друг от друга по этим параметрам. Однако попытки уменьшить величину С как за счет изменения числа кластеров, так и за счет изменения числа признаков не дали необходимого результата. В связи с этим можно говорить о клинической и статистической потребности в более детальном классифицировании больных этой группы.

Для определения границ колебаний ИАГ внутри каждого кластера было использовано известное в теории вероятностей правило трех сигм, согласно которому в явлениях, подчиняющихся нормальному закону распределения, 95,5% значений варьирующего признака находятся в пределах $M \pm 2\sigma$. Было обнаружено, что для второго кластера границы колебаний ИАГ составили 5,1—23,9/час, для третьего кластера — 21,7—45,7/час, для четвертого кластера — 39,4—65/час.

Таким образом, и средние величины, и границы колебаний во 2, 3 и 4 кластерах оказались наиболее

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 burgdorferi*).

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, триазоломом, 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.

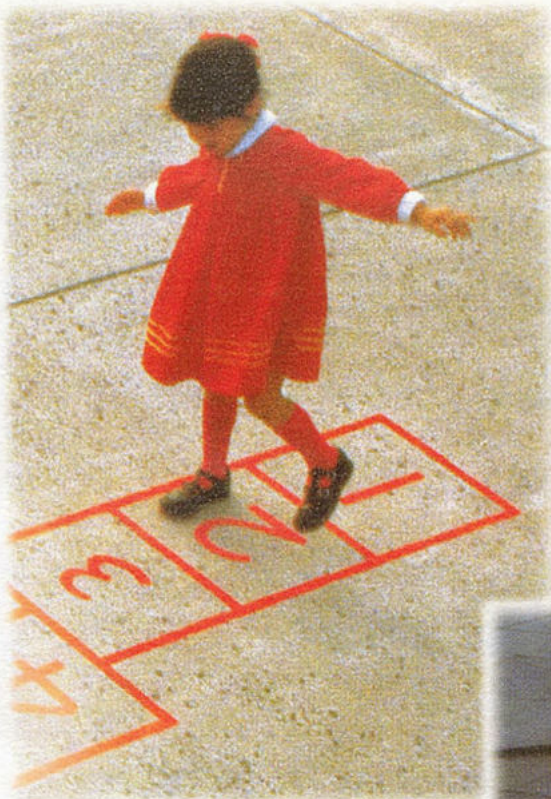
Срок годности и условия хранения: 3 года при комнатной температуре (15—25° С) в недоступном для детей месте.



P L I V A

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.

Эреспал®

фенспирид

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

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

**2 - 3 таблетки
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

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

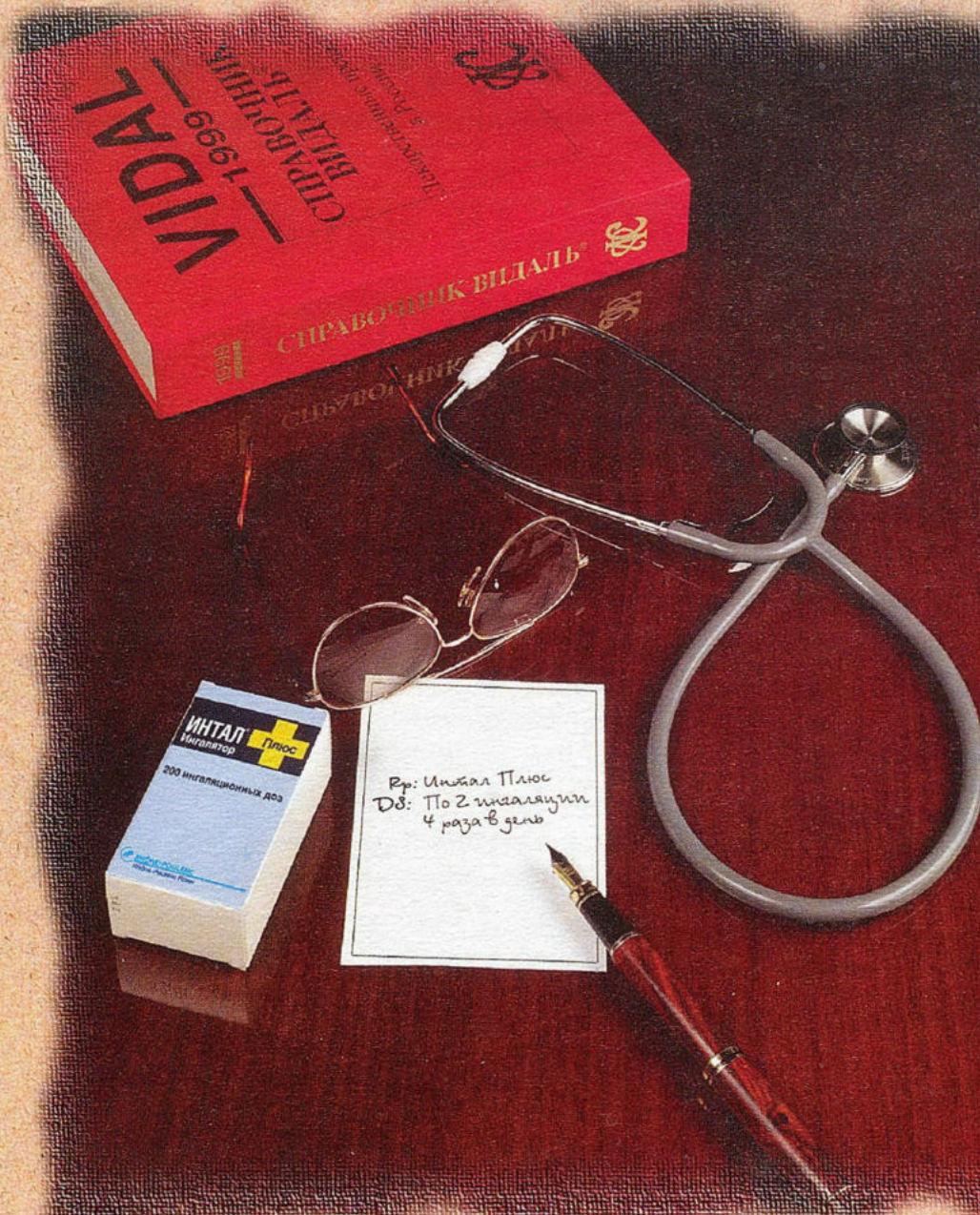
Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



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

Интал Плюс™



**УЛУЧШАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО
ВРАЧА И ПАЦИЕНТА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

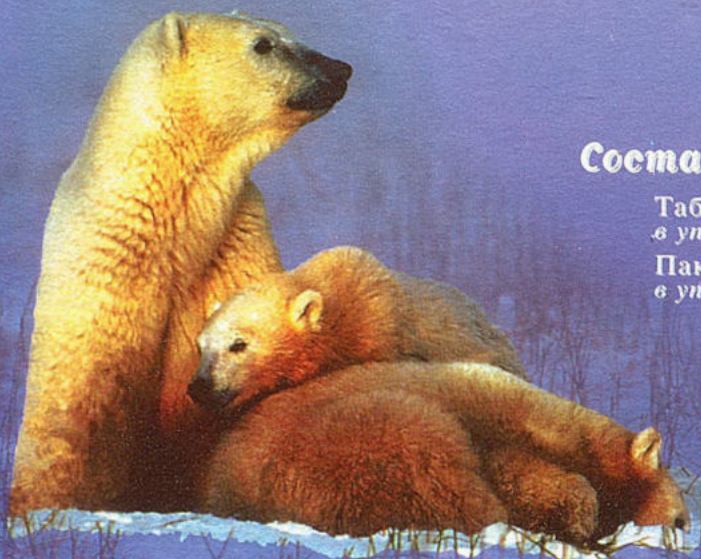
РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
иммунокорректора

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- В ЛОР и пульмонологической практике у взрослых: хронические ЛОР-заболевания, бронхиты, бронхиальная астма
- Клинически целесообразная и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов



Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

119899 Москва, Воробьевы горы,
Научный парк МГУ, корпус 3
Тел.: (095) 247 6202
Факс: (095) 247 6203

Пульмикорт® Турбухалер®

будесонид, порошок для ингаляций по 100 и 200 мкг/доза

Лекарственная форма. Многоцветный ингалятор сухого порошка

Показания к применению и дозировка. Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами, хронические обструктивные заболевания легких

Бронхиальная астма. Дозы Пульмикорта подбираются индивидуально.

	Рекомендуемые начальные дозы	Наибольшая рекомендуемая доза
Взрослые	200—400 мкг один раз в день или 100—400 мкг два раза в день	800 мкг два раза в день
Дети 6 лет и старше	200—400 мкг один раз в день или 100—200 мкг два раза в день	400 мкг два раза в день

Хронические обструктивные заболевания легких. Для лечения хронических обструктивных заболеваний легких рекомендуемая доза Пульмикорта Турбухалера составляет 400 мкг 2 раза в день.

Противопоказания. Гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата.

Использование во время беременности и грудного кормления. Во время беременности следует избегать применения препарата.

Назначение будесонида во время беременности должно быть оправдано клинической ситуацией. В настоящее время нет данных о поступлении будесонида в материнское молоко.

Побочные реакции. Легкое раздражение слизистой горла, кашель, охриплость голоса. Кандидоз ротоглотки. Немедленная и замедленная реакция гиперчувствительности, включая

высыпания, контактный дерматит, крапивницу, ангиоэдему и бронхоспазмы.

Также могут наблюдаться нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

Крайне редки сообщения о гематомах, возникающих при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами. В крайне редких случаях ингаляционные препараты могут провоцировать бронхоспазм. В редких случаях могут возникать симптомы системного эффекта глюкокортикоидов, включая гипопункцию надпочечников, зависящую от величины принимаемой дозы, длительности воздействия или сопутствующего или предшествующего приема стероидов, а также индивидуальной чувствительности.

Передозировка. Даже при приеме больших доз Пульмикорта Турбухалера клинических проблем не возникает. При длительном использовании повышенных доз препарата может развиваться системный глюкокортикостероидный эффект в виде гиперкортицизма и подавления функции надпочечников.

Предупреждения и меры предосторожности. Назначение будесонида внутрь на фоне нарушений функции печени приводит к повышению его биодоступности, однако это не имеет клинического значения, поскольку при ингаляционном назначении Пульмикорта Турбухалера, проглатываемая часть дозы оказывает минимальный вклад в общий показатель биодоступности.

Следует с осторожностью назначать Пульмикорт пациентам с туберкулезом.

Специальные меры предосторожности. Для снижения риска кандидозов ротоглотки и системных побочных эффектов пациент должен полоскать рот после каждой ингаляции.

Производитель: Астра АВ, S-151 85, Седертаље, Швеция.

Бриканил Турбухалер®

тербуталина сульфат 0,5 мг/доза

Лекарственная форма. Многоцветный ингалятор сухого порошка

Тербуталина сульфат β_2 -агонист короткого действия, вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхиального дерева, а также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления и усиливает мукоцилиарный клиренс.

Показания. Бронхиальная астма. Хронический бронхит, эмфизема и другие бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся бронхоспазмом.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к тербуталину.

Побочные реакции. Частота побочных реакций в рекомендуемых дозах низка. Среди отмечаемых побочных реакций — тремор, реже встречается сердцебиение. В большинстве случаев эти побочные эффекты спонтанно исчезают в течение первых недель лечения. Может возникать крапивница и экзантема. В очень редких случаях ингаляционные препараты могут вызывать бронхоспазм.

Дозы. Ингаляционные бронходилататоры используются по потребности. Дозы подбираются индивидуально.

Взрослые и дети старше 12 лет: 0,5 мг (1 ингаляция) по потребности. В тяжелых случаях единичная доза увеличивается до 3 ингаляций. Общая доза не должна превышать 12 ингаляций в течение 12 часов.

Дети 3—12 лет: 0,5 мг (1 ингаляция) по потребности. В случае необходимости единичная доза может быть увеличена до 2 ингаляций. Общая доза не должна превышать 8 ингаляций в течение 12 часов.

Бриканил Турбухалер в клинических испытаниях показал эффективность и безопасность у детей до 3 лет. Однако сложность использования турбухалера детьми этого возраста ограничивает его применение.

Пациенты могут не ощущать вкуса препарата во время ингаляции, что связано с мелкой дисперсностью порошка.

Передозировка. Возможные симптомы и признаки передозировки: головная боль, чувство тревоги, судороги, тремор, сердцебиение, аритмия. В случае возникновения передозировки доза снижается, а затем осуществляют плавный подбор оптимальной терапевтической дозы.

Использование в период беременности и лактации. Не было отмечено тератогенного эффекта в период беременности и лактации. В то же время следует с осторожностью рекомендовать препарат в первом триместре беременности. Тербуталин проникает в грудное молоко, но в терапевтических дозах не оказывает негативного действия на ребенка.

Хранение. Хранить при температуре ниже 30°C.

Производитель: Астра АВ, S-151 85, Седертаље, Швеция.

Вентолин Легкое Дыхание

сальбутамол

ФОРМА ВЫПУСКА:

Аэрозольный ингалятор, выпускающий при одном нажатии на специальный клапан 100 мкг сальбутамола БФ (Британская Фармакопея). Выбрасывающее устройство ингалятора, дозирующее сальбутамол в мкг, высвобождает только указанную дозу препарата.

Ингалятор Легкое Дыхание обеспечивает поступление препарата в дыхательные пути во время вдоха автоматически и в отличие от других аэрозольных ингаляторов освобождает больного от необходимости координировать вдох с нажатием на баллончик.

Сальбутамол БФ (Британская Фармакопея) относится к агонистам β_2 -адренорецепторов; характеризуется высокоселективным действием на β_2 -адренорецепторы бронхов и отсутствием/незначительным влиянием (в терапевтической дозе) на адренорецепторы сердечно-сосудистой системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Сальбутамол показан для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы. Сальбутамол также может применяться для купирования симптомов заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (хронический бронхит, эмфизема). Поскольку сальбутамол обладает избирательным действием на гладкую мускулатуру бронхов, он показан для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

Взрослые (включая пожилых пациентов): для купирования приступа бронхоспазма используются одна или две ингаляции сальбутамола. Рекомендуемая суточная доза составляет две ингаляции три-четыре раза в день при необходимости. Для предупреждения симптомов, вызванных аллергеном или физической нагрузкой, рекомендуется сделать две ингаляции сальбутамола за 10–15 минут до контакта с провоцирующим фактором.

Дети: для купирования приступа бронхоспазма, а также перед контактом с аллергеном или физической нагрузкой — одна ингаляция или, при необходимости, две ингаляции. Рекомендуемая суточная доза составляет одну ингаляцию три-четыре раза в день при необходимости.

Пациентам следует объяснить правила использования ингалятора Вентолин Легкое Дыхание с целью более полной доставки препарата в дыхательные пути.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Сальбутамол следует применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Не следует одновременно использовать сальбутамол и неселективные β -блокаторы, такие как пропранолол.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:

Сальбутамол можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или младенца.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Парадоксальный бронхоспазм. Очень редко сообщалось о реакциях гиперчувствительности, легком треморе, тахикардии и головной боли. Как и при лечении другими β_2 -агонистами, у детей редко может возникать гиперактивность.

Бекотид Легкое Дыхание

беклометазона дипропионат

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

Бекотид Ингалятор Легкое Дыхание содержит в зависимости от форм выпуска 100 мкг (Бекотид Легкое Дыхание 100 мкг по 200 доз) или 250 мкг (Бекотид Легкое Дыхание 250 мкг по 200 доз) беклометазона дипропионата БФ (Британская Фармакопея). Ингалятор Бекотид Легкое Дыхание можно использовать со спейсером, который носит название Оптимизатор.

Ингалятор Легкое Дыхание обеспечивает поступление препарата в дыхательные пути во время вдоха автоматически и в отличие от других аэрозольных ингаляторов освобождает больного от необходимости координировать вдох с нажатием на баллончик.

Беклометазона дипропионат БФ (Британская Фармакопея) относится к препаратам группы ингаляционных глюкокортикостероидов и обладает выраженным местным противовоспалительным действием. Он не вызывает побочных эффектов, характерных для таблетированных стероидных препаратов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Беклометазона дипропионат применяется в качестве базисной противовоспалительной терапии для лечения больных бронхиальной астмой.

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

Взрослые: беклометазона дипропионат применяется в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в дозе от 200 мкг два раза в день до 200 мкг три-четыре раза в день. В более тяжелых случаях препарат может назначаться в дозе до 2000 мкг в день. По мере достижения терапевтического эффекта доза препарата может быть постепенно снижена. Для достижения оптимального контроля заболевания препарат следует применять регулярно.

Дети: по 100 мкг два, три или четыре раза в день, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Бекотид Легкое Дыхание, содержащий по 250 мкг в одной дозе, не рекомендуется применять у детей.

Пациентам следует объяснить правила использования ингалятора Бекотид Легкое Дыхание с целью более полной доставки препарата в дыхательные пути.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к препарату.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Максимальная суточная доза не должна превышать 2 мг (в случае применения препарата, содержащего 100 мкг в одной дозе, — не больше 20 вдохов в день, в случае применения препарата, содержащего 250 мкг в одной дозе, — не больше 8 вдохов в день).

Больные, получающие таблетированные кортикостероиды: пациентам, получающим не более 10 мг преднизолона или его эквивалента ежедневно, рекомендуется снижать дозу системного кортикостероида на 1 мг с недельным интервалом. У пациентов, длительно применяющих таблетированные стероиды, особенно в высоких дозах, может наблюдаться угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У таких пациентов следует регулярно следить за уровнем кортизола плазмы крови, и дозу системного стероида снижать с осторожностью. Этим пациентам в экстренных ситуациях (стресс, операция и т.д.) могут потребоваться таблетированные стероиды. Следует соблюдать особую осторожность при назначении беклометазона дипропионата пациентам, страдающим активным или неактивным туберкулезом легких.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:

Беклометазона дипропионат можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или младенца.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

У некоторых пациентов может наблюдаться кандидоз слизистой полости рта. Пациентам следует полоскать рот водой после ингаляции препарата. Кандидоз полости рта можно также лечить противогрибковыми препаратами, не прерывая основного лечения. Как и при любой ингаляционной терапии, следует помнить о возможном возникновении парадоксального бронхоспазма. В этом случае необходимо прекратить использование препарата и назначить альтернативную терапию.

GlaxoWellcome

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство Глаксо Вэллком по адресу:
Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61. Тел.: (095) 258-67-22. Факс: (095) 258-67-23.

Новости от компании Глаксо Вэллком

Британская фармацевтическая компания Глаксо Вэллком свидетельствует вам свое почтение и сообщает: 24 июня 1999 года в России зарегистрирован ВЕНТОЛИН® дозированный аэрозоль 100 мкг/доза (200 доз), не содержащий фреона. Регистрационный номер: П-8-242-N 011175.

ВЕНТОЛИН® (Ventolin®)

сальбутамола сульфат

дозированный аэрозоль для ингаляций

Краткая информация по применению препарата:

Форма выпуска

Ингалятор Вентолин представляет собой дозированный аэрозоль для ингаляций. Он выпускается в виде пластикового футляра с ингаляционным устройством и алюминиевым баллончиком, заполненным аэрозолем под давлением. В одном ингаляторе содержится 200 доз по 100 мкг.

Состав препарата

Ингалятор Вентолин содержит в одной дозе 100 мкг сальбутамола (в виде сальбутамола сульфата). Помимо этого, в состав препарата входит тетрафторэтан (норфлуран), который не относится к хлорфторуглеродам, разрушающим озоновый слой атмосферы.

Механизм действия препарата

Сальбутамол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов. В терапевтических дозах он действует на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, оказывая незначительное влияние или вообще не влияя на β_1 -адренорецепторы миокарда.

Показания к применению

Основные показания к применению ингалятора Вентолин:

1. Бронхиальная астма
 - купирование приступов бронхиальной астмы, включая обострение бронхиальной астмы тяжелого течения;
 - предотвращение приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой;
 - применение в качестве одного из компонентов при длительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы.
2. Другие обструктивные болезни легких (ХОБЛ), сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей, включая хронический бронхит и эмфизему.

Противопоказания

Применение ингалятора Вентолин противопоказано пациентам с гиперчувствительностью к любому компоненту препарата.

Дозы и способ применения

Дозированный аэрозоль Вентолин предназначен только для ингаляционного введения.

Решить вопрос об увеличении дозы или частоты применения препарата может только врач.

Взрослые (в том числе пациенты пожилого возраста)

Купирование приступа бронхоспазма: рекомендуемая доза составляет 100–200 мкг (1–2 ингаляции).

Предотвращение приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой: рекомендуемая доза составляет 200 мкг (2 ингаляции) за 10–15 мин до воздействия провоцирующего фактора. Длительная поддерживающая терапия: рекомендуемая доза составляет до 200 мкг (2 ингаляции) 4 раза в сутки.

Ингалятор Вентолин можно применять вместе со спейсером «Волюматик».

Дети

Купирование приступа бронхоспазма: рекомендуемая доза составляет 100–200 мкг (1–2 ингаляции).

Предотвращение приступов бронхоспазма, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой: рекомендуемая доза составляет 100–200 мкг (1–2 ингаляции) за 10–15 мин до воздействия провоцирующего фактора.

Длительная поддерживающая терапия: рекомендуемая доза составляет до 200 мкг (2 ингаляции) 4 раза в сутки.

Ингалятор Вентолин можно применять вместе со спейсером «Бэбихалер» или «Волюматик».

Не рекомендуется применять ингалятор Вентолин чаще 4-х раз в сутки. Потребность в частом применении максимальных доз Вентолина или во внезапном увеличении дозы свидетельствует об ухудшении заболевания.

Предупреждения и меры предосторожности

Сальбутамол необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом.

Беременность и лактация

Беременным женщинам препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

Сальбутамол, вероятно, проникает в грудное молоко, поэтому кормящим женщинам не рекомендуется принимать его, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка. Не известно, оказывает ли какое-либо отрицательное влияние на новорожденного ребенка сальбутамол, присутствующий в грудном молоке.

Побочные эффекты

Сальбутамол может вызывать легкий тремор скелетной мускулатуры, который обычно наиболее выражен в руках и является характерным побочным эффектом всех агонистов β_2 -адренорецепторов. Изредка у пациентов отмечается головная боль, расширение периферических сосудов и незначительное компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений. Очень редко развиваются реакции гиперчувствительности (включающие ангионевротический отек, крапивницу, бронхоспазм, артериальную гипотонию и коллапс), мышечные судороги, тахикардия.

Срок годности 2 года

Ингалятор Вентолин отпускается из аптек по рецепту врача

Вентолин™ является зарегистрированным торговым знаками группы компаний Glaxo Wellcome.

GlaxoWellcome

Полную инструкцию по применению вы можете запросить в Представительстве компании Глаксо Вэллком Экспорт Лтд по адресу: Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61. Тел.: (095) 258-67-22. Факс: (095) 258-67-23.

Рисунки к статье
Сухановой Е.М., Черняева А.Л.
**ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩАЯ В ЛЕГКИЕ
ФИБРОЛЕЙОМИОМА МАТКИ**

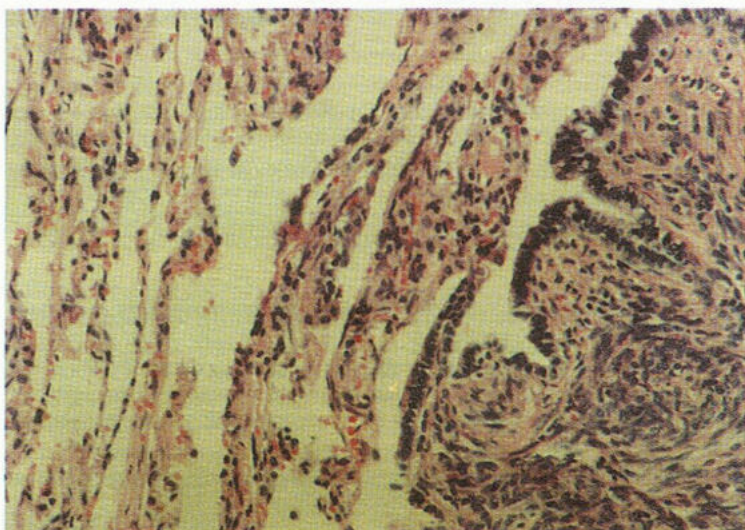


Рис.3. Открытая биопсия легкого. Край узла, покрытого однорядным эпителием и состоящего из фибробластов и миоцитов. Окр. гематоксилином и эозином. x 200.

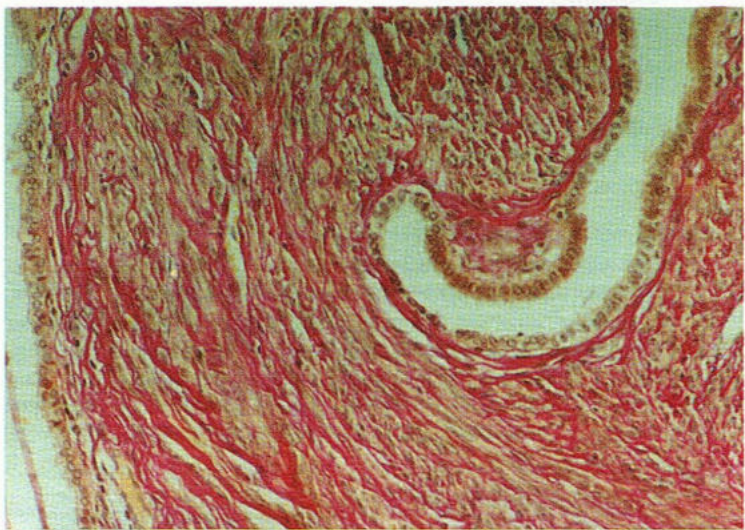


Рис.4. Открытая биопсия легкого. Узел, состоящий из миоцитов и фиброзной ткани, щелевидная полость, выстланная однорядным эпителием. Окр. по Ван-Гизон. x 100.

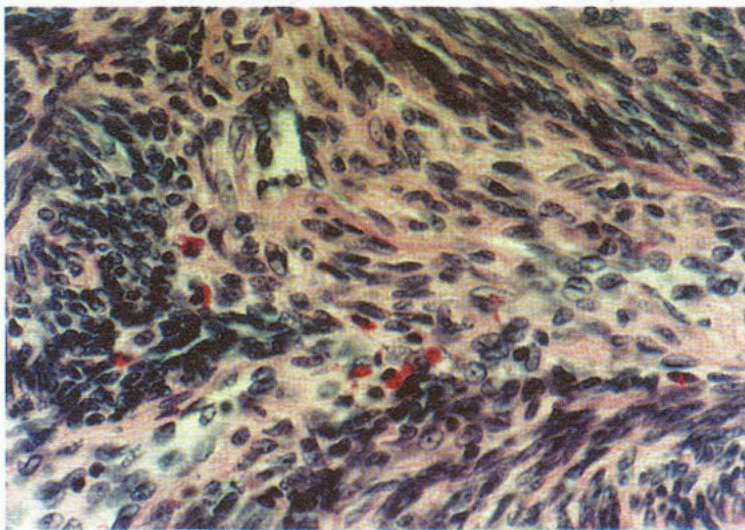


Рис.5. Открытая биопсия легкого. Ткань узла в легких состоит из миоцитов, фибробластов разной формы и размеров, инфильтрирована эозинофилами. Окр. гематоксилином и эозином. x 400.

Коэффициенты корреляции клинических маркеров ОНДС и показателей ночного кардиореспираторного мониторингирования

Показатель	ИАГ	ПАГср.	SaO ₂ ср.	SaO ₂ мин.	Десатурация
Возраст	0,28*	0,34*	-0,1	-0,12	0,11
Пол	0,22*	0,21*	-0,16	-0,3*	0,23*
ИМТ	0,39*	0,18	-0,44*	-0,55*	0,45*
Храп	0,47*	0,37*	-0,18	-0,35*	0,35*
Время засыпания	0,31*	0,21*	0,25	0,34*	-0,29*
ОДС	0,43*	0,28*	-0,30*	-0,44*	0,41*
ПДАС	0,4*	0,39*	-0,37*	-0,43*	0,35*
Гастралгии, изжога	0,48*	0,33*	-0,33*	-0,42*	0,37*
Головные боли	0,52*	0,36*	-0,26*	-0,48*	0,46*
Ухудшение слуха	0,5*	0,4*	-0,37*	-0,4*	0,32*
Сухость во рту	0,55*	0,37*	-0,3*	-0,53*	0,5*
Пробуждения	0,27*	0,28*	-0,3	-0,36*	0,31
Дневная сонливость	0,4*	0,28*	-0,48*	-0,58*	0,49*

Примечание. * — $p < 0,05$.

близки к результатам, полученным при втором варианте классификации методом дискриминантного анализа. Следовательно, именно этот вариант разделения больных на группы тяжести следует признать наилучшим. Однако необходимо отметить, что использование с этой целью только одного параметра (в данном случае среднего ИАГ) не является оптимальным. Данный подход не в полной мере отражает клинические особенности таких пограничных состояний, как привычный храп и СПС ВДП, и является причиной значительной вариабельности ряда клинических параметров. Очевидно, что при классификации больных необходимо также учитывать индекс реакций ЭЭГ активации, продолжительность эпизодов апноэ/гиппноэ и степень десатурации.

Для выявления и измерения связи между выраженностью симптомов ОНДС и показателями кардиорес-

пираторного мониторинга был проведен корреляционный анализ. Было обнаружено, что большинство клинических маркеров умеренно, но достоверно ($p < 0,05$) коррелировали с индексом и продолжительностью респираторных событий и показателями сатурации (табл.3).

Как указывалось выше, одним из характерных симптомов обструкции глотки во время сна является храп, встречающийся у 100% обследованных пациентов с СОАГС. Это нашло отражение в коэффициенте корреляции храпа с показателями кардиореспираторного мониторингирования, который составил 0,35—0,47.

Наиболее выраженная взаимосвязь была обнаружена между ИМТ и ДС, ИМТ и минимальным уровнем SaO₂. К настоящему времени известно около 60 исследований, в которых показаны статистически значимые корреляции между ДС и основными полисомнографическими показателями [33], хотя и по этому вопросу имеются определенные разногласия. Обнаружено также уменьшение ДС на фоне CPAP-терапии². В большинстве исследований максимальные коэффициенты корреляции были обнаружены между ДС и индексом реакций ЭЭГ-активации [33,35], в двух — с индексом дыхательных расстройств [34,36]. Только в одной работе, результаты которой совпадают с нашими данными, уровень ДС сильнее коррелировал с десатурацией [10]. В проведенном нами исследовании регистрации ЭЭГ и, соответственно, анализа реакций ЭЭГ-активации не проводилось. Для оценки ДС была использована только шкала сонливости *Epworth*, что не всегда является надежным методом. Тем не менее, M.W.Johns в указанных выше исследованиях [24,25] установил, что у лиц с ИАГ 5—15/час, привычным храпом и СПС ВДП

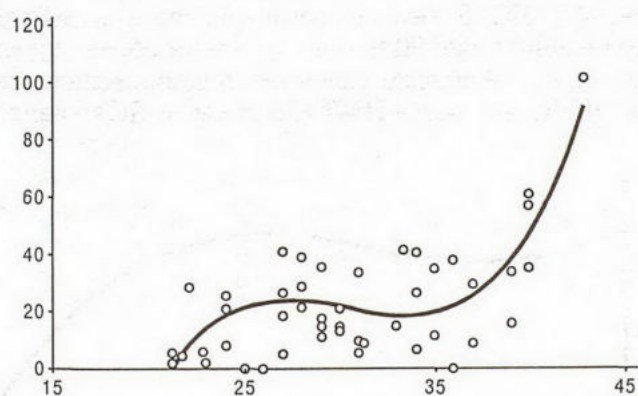


Рис. 1. Регрессионная модель ИМТ и ИАГ.

² — CPAP-терапия (*continuous positive airway pressure*) — вспомогательная интраназальная вентиляция постоянным положительным давлением.

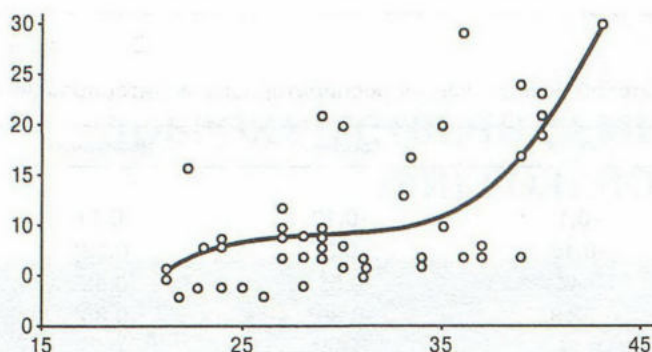


Рис.2. Регрессионная модель ИМТ к максимальной десатурации.

сонливость при анкетировании была существенно выше, чем у лиц без ОНДС. Показано также, что тяжелому СОАГС соответствует ДС ≥ 12 баллов. Похожие данные получили *T. Young et al.* [38]. Они обнаружили, что ощущение ДС (≥ 2 дней в неделю) отмечают только 7% лиц без нарушений дыхания во время сна, 23% лиц с храпом (ИАГ < 5) и 22% с СОАГС (ИАГ ≥ 5).

Значение повышенного веса как фактора риска и внешнего маркера ОНДС также хорошо известно. Беским доказательством роли ожирения в развитии СОАГС служат работы, в которых снижение веса на 31—47% привело к уменьшению ИАГ на 89—98% [22,31]. В качестве причин развития ОНДС при ожирении рассматриваются снижение подвижности живота и грудной клетки, уменьшение просвета, склонность к развитию более выраженного коллапса, повышение давления внутри глотки и меньшая способность к ее дилатации вследствие отложения жира на животе, грудной клетке и в окологлоточном пространстве. Корреляции, полученные ранее другими исследователями, также как и в нашей работе, достоверны, но величины их различны. Более значимые коэффициенты обнаруживались между ИАГ и окружностью шеи или живота [15,26,27].

Другими важными факторами риска ОНДС считаются мужской пол и пожилой возраст. Считается, что у мужчин и пожилых людей имеются структурные и функциональные предпосылки к развитию ОНДС. У мужчин основную роль играют анатомия глотки, гормональный фон, курение и употребление алкоголя [11]. У пожилых к предпосылкам ОНДС относят уменьшение поперечного сечения глотки за счет инволютивных изменений и повышенного отложения жира, снижение дыхательных объемов, увеличение

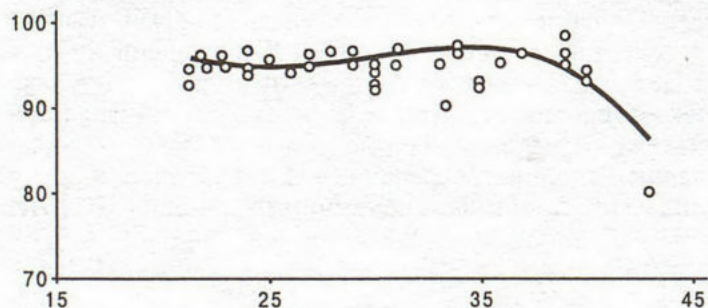


Рис.3. Регрессионная модель ИМТ к SaO_2 ср.

случаев периодического дыхания и эпизодов гиповентиляции во время сна, обусловленных расстройством центральной регуляции дыхания [28]. Проведенные расчеты показали, что мужской пол и возраст коррелируют с ИАГ и максимальной десатурацией в пределах 0,23—0,39.

При расчете методом факторного анализа диагностической значимости клинических маркеров ОНДС при ИАГ > 5 /час наибольшие величины были получены для храпа (чувствительность — 88%, специфичность — 100%), ИМТ > 30 кг/м² (80 и 90%, соответственно) и ДС > 5 баллов (65 и 77%, соответственно). При остальных симптомах чувствительность и специфичность находились в пределах 15—48%, причем минимальные значения отмечались для времени засыпания и числа пробуждений в течение ночи. Полученные данные согласуются с большинством проведенных ранее исследований [14,21] и свидетельствуют о наличии статистической связи и, следовательно, диагностической значимости изученных симптомов.

При проведении регрессионного анализа в качестве зависимых переменных выступили $\text{SaO}_{2\text{ср}}$, максимальная десатурация и ИАГ. Адекватные линейные уравнения регрессии и регрессионные модели при оценке F-критерия Фишера (табличный $F > 1,55$) были получены для полиномов:

$$\text{ИАГ} = 0,0418 \cdot x^3 - 3,7852 \cdot x^2 + 113,05 \cdot x - 1092,2, \text{ где } x \text{ — ИМТ};$$

$$\text{ПАГср} = 0,0354 \cdot x^3 - 3,1925 \cdot x^2 + 96,216 \cdot x - 927,1, \text{ где } x \text{ — ИМТ};$$

$$\text{SaO}_2 \text{ ср} = -0,0076 \cdot x^3 + 0,1729 \cdot x^2 - 1,0803 \cdot x + 96,814, \text{ где } x \text{ — ДС}.$$

Построенные регрессионные модели представлены на рисунках 1—5.

При их рассмотрении обращают на себя внимание следующие особенности. ИАГ 5—20/час соответствовал ИМТ 25—35 кг/м². При увеличении ИМТ > 37 кг/м² наблюдался “лавинообразный” рост числа апноэ и гипопноэ и выраженная десатурация (рис.1,2). Средний уровень SaO_2 находился в пределах нормы при ИМТ до 35 кг/м² и ДС до 15 баллов (рис.3,4). Но уже при ДС > 5 баллов регистрировались эпизоды десатурации ниже 90% (рис.5). Таким образом, величинами, потенциально опасными в плане возникновения ОНДС, являются ИМТ > 25 кг/м² и ДС > 5 баллов.

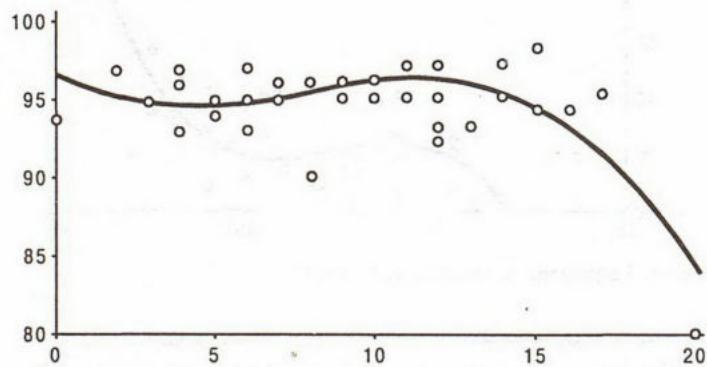


Рис.4. Регрессионная модель дневной сонливости к SaO_2 ср.

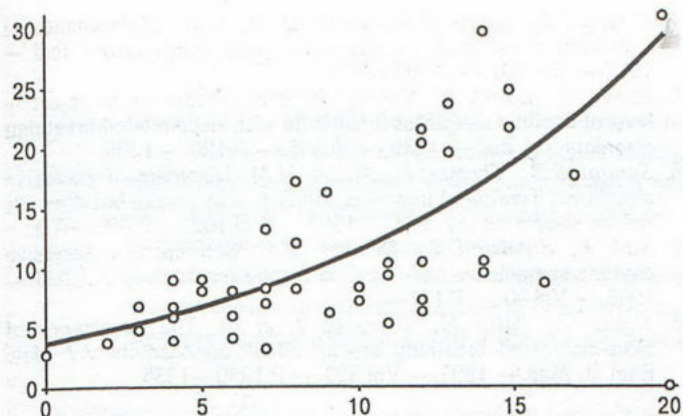


Рис.5. Регрессионная модель дневной сонливости к максимальной десатурации.

Значения $ИМТ > 37 \text{ кг/м}^2$ и $ДС > 10$ баллов соответствуют тяжелому СОАГС с $ИАГ > 40$ /час. Полученные результаты полностью соответствуют результатам дискриминантного и кластерного анализов, при которых описанным выше значениям ИМТ и ДС соответствовал СОАГС разной степени тяжести, и имеют несомненный клинический смысл для определения "исходных точек" при прогнозировании выраженности ОНДС, по крайней мере у больных с кардиальной патологией.

Выводы

1. Применение методов математического анализа (дискриминантный и кластерный) клинических проявлений и показателей ночного кардиореспираторного мониторинга при ОНДС показало, что наиболее оптимальной является следующая градация тяжести СОАГС в зависимости от ИАГ: легкая степень — от 5 до 20/час, средняя — от 20 до 40/час, тяжелая — более 40/час.
2. В ряде случаев определение тяжести ОНДС только с учетом ИАГ может привести к неправильной оценке клинических данных. Для избежания тактических ошибок следует принимать во внимание продолжительность эпизодов апноэ/гипопноэ, индекс реакций ЭЭГ активации и степень десатурации.
3. По данным факторного анализа наиболее значимыми клиническими маркерами ОНДС при $ИАГ > 5$ /час являются храп (чувствительность — 88%, специфичность — 100%), $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ (80 и 90%, соответственно) и $ДС > 5$ баллов по шкале *Epworth* (65 и 77%, соответственно).
4. Риск наличия ОНДС нарастает при $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ и $ДС > 5$ баллов по шкале *Epworth*, при этом значения $ИМТ > 37 \text{ кг/м}^2$ и $ДС > 10$ баллов обычно сопровождаются тяжелым СОАГС с $ИАГ > 40$ /час.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.М., Каллистов Д.Ю., Воронин И.М. и др. Кардиологические проявления синдрома обструктивного апноэ во время сна. Клинические случаи // Тер. арх.— 1998.— № 3.— С.44—52.
2. Белов А.М. Обструктивные нарушения дыхания сна: методологические основы диагностики, синдром "перекреста", кардиоваскулярные проявления: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1999.
3. Елигулашвили Т.С. Синдром апноэ во сне: патогенез, клиника и современные методы лечения // Расстройства сна / Под ред. Ю.А.Александровского, А.М.Вейна.— СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.— С.30—37.
4. Ерошина В.А., Бузунов Р.В., Зимин Ю.В., Чевокина С.А. Кардиологические проявления среднетяжелого обструктивного апноэ сна: артериальная гипертония, аритмии сердца и ишемия миокарда // Кремлев. мед. Клин. вестн.— 1998.— № 2.— С.43—45.
5. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ.— Петрозаводск: Изд-во Петрозавод. гос. ун-та, 1994.
6. Пальман А.Д. Давление в легочной артерии у больных с синдромом апноэ во сне и его динамика в процессе лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1997.
7. Пальман А.Д. Давление в легочной артерии у больных с синдромом апноэ во сне и его динамика в процессе лечения // Пульмонология.— 1997.— № 4.— С.32.
8. American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual.— Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.— P.52—58.
9. App W.E., Boatwright G.W., Ostrander S.E. et al. Disorder of excessive daytime somnolence: a case series of 1.000 patients // J. Ky med. Assoc.— 1990.— Vol.88.— P.393—396.
10. Bedard M., Montplaisir J., Richer F., Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant vigilance impairment in sleep apnea syndrome // Chest.— 1991.— Vol.100.— P.367—370.
11. Bliwise D.L., Nekich J.C., Dement W.C. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population // Ibid.— Vol.99.— P.600—608.
12. Butkov N. Atlas of Clinical Polysomnography.— Ashland, OR.: Synapse Media, Inc., 1996.— Vol.2.
13. Crocker B.D., Olson L.G., Saunders N.A. et al. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study // Amer. Rev. respir. Dis.— 1992.— Vol.142.— P.14—18.
14. Dealberto M., Ferber C., Garma L. et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients // Chest.— 1994.— Vol.105.— P.1753—1758.
15. Flemmons W.W., Whitelaw W.A., Brant R., Remmers J.E. Likelihood ratios for the sleep apnea clinical prediction rule // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.1279—1285.
16. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C. The sleep apnea syndromes // Ann. Rev. Med.— 1976.— Vol.27.— P.465—484.
17. Guilleminault C., Dement W.C. Sleep apnea syndromes and related sleep disorders // Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment / Eds R.L.Williams, I.Karacan.— New York: Wiley, 1978.— P.31—49.
18. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // Chest.— 1993.— Vol.104.— P.781—787.
19. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine.— 2nd Ed. / Eds M.H.Kryger et al.— Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1994.— P.667—677.
20. Haponik E.F., Smith P.L., Kaplan J., Bleecker E.R. Flow-volumes curves and sleep disordered breathing: therapeutic implications // Thorax.— 1983.— Vol.38.— P.609—615.
21. Haraldsson P., Carenfelt C., Knutsson E. et al. Preliminary report: validity of symptom analysis and daytime polysomnography in diagnosis of sleep apnea // Sleep.— 1992.— Vol.15.— P.261—263.
22. Harman E., Wynne I., Block A. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men // Chest.— 1982.— Vol.82.— P.291—294.
23. He J., Kryger M.H., Zorick F.J. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea // Ibid.— 1988.— Vol.94.— P.9—14.
24. Johns M.W. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale // Sleep.— 1992.— Vol.15.— P.376—381.
25. Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale // Chest.— 1993.— Vol.103.— P.30—36.
26. Katz I., Stradling J., Slutsky A.S. et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? // Amer. Rev. respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.1228—1231.
27. Levinson P.D., McGarvey S.T., Carlisle C.C. et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with OSA // Chest.— Vol.103.— 1993.— P.1338—1342.

28. Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? // Sleep.— 1996.— Vol.19.— P.29—38.
29. Lugaresi E., Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome — an overview // Respiration.— 1997.— Vol.64.— Suppl.1.— P.11—14.
30. Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: Mortality // Chest.— 1988.— Vol.94.— P.1200—1204.
31. Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery // Ann. Surg.— 1984.— Vol.199.— P.112—115.
32. Peter J.H., Koehler U., Grote L., Podszus T. Manifestation and consequences of obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1572—1583.
33. Phillips B.A., Schmitt F.A., Berry D.T.R. et al. Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA // Chest.— 1990.— Vol.98.— P.325—330.
34. Poceta J.S., Timms R.M., Jeong D.-U. et al. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome // Ibid.— 1992.— Vol.101.— P.893—897.
35. Roehrs T., Zorick F., Witting R. et al. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders // Ibid.— 1989.— Vol.95.— P.1202—1206.
36. Sangal R.B., Thomas L., Mitler M.M. Disorders of excessive sleepiness. Treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness // Ibid.— 1992.— Vol.102.— P.699—703.
37. Sink J., Bliwise D.L., Dement W.C. Self-reported excessive daytime somnolence and impaired respiration in sleep // Ibid.— 1986.— Vol.90.— P.177—180.
38. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // New Engl. J. Med.— 1993.— Vol.328.— P.1230—1235.

Поступила 25.03.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.233-003.4-004-053.8-085.33

Л.А.Крони́на, В.А.Самойленко, А.Г.Чучалин

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE CLINICAL EXPERIENCE OF NETROMYCIN USE IN COMPLEX ANTIBACTERIAL THERAPY OF ADULT
PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Kronina, V.A.Samoylenko, A.G.Chuchalin

Summary

The present study shows results of use of aminoglycoside antibiotic netilmycin (*Netromycin* — Schering-Plough, USA) co-administered with a complex therapy in 12 adult cystic fibrosis patients.

The antibacterial therapy efficacy was evaluated according to the following criteria: clinical state dynamics according to Schwachman score, chest radiography dynamics, lung function testing dynamics and sputum microbiological examination. The sensitivity of microorganisms for Netromycin was detected by disk-diffusion method.

Netromycin was administered in a daily dose of 10mg/kg of body weight intravenously twice a day for 14 days in a combination with cephalosporines of the 3-rd generation.

The positive clinical effect was reached in 11 patients. The clinical stabilisation was obtained in 1 case. The microorganisms colonies number was reduced to single ones in 11 patients and it was confirmed microbiologically.

The drug was well tolerated without any adverse events if used in the doses mentioned above.

Thus, the present study has demonstrated that Netromycin in a daily dose of 10 mg/kg of body weight combined with cephalosporines of the 3-rd generation is effective drug and it could be recommended for treatment of adult cystic fibrosis patients.

Резюме

В настоящем исследовании приведены результаты использования антибиотика из класса аминогликозидов нетилмицина (Нетромицин — фирма Schering-Plough, США) у 12 взрослых больных муковисцидозом (МВ) в составе комплексной терапии.

Оценка эффективности антибактериальной терапии осуществлялась по следующим критериям: динамика клинических проявлений по шкале Швахмана, динамика рентгенограмм органов грудной клетки и функции

внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты. Чувствительность к Нетромицину определяли диско-диффузионным методом.

Нетилмицин назначался в дозе 10 мг/кг веса в сутки в виде внутривенных инфузий 2 раза в день в течение 14 дней в комбинации с цефалоспорином III поколения.

Положительный клинический эффект получен у 11 больных, в 1 случае достигнута стабилизация клинического состояния. Микробиологически подтверждено уменьшение колоний микроорганизмов до единичных у 11 больных. Отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у Нетромицина в применяемых дозах.

Настоящее исследование показало, что использование нетилмицина в дозе 10 мг/кг веса в сутки в комбинации с цефалоспорином III поколения является эффективным и может быть рекомендовано для лечения взрослых больных МВ в условиях стационара.

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [2].

В последние годы, благодаря улучшению диагностики и лечения таких больных, средняя продолжительность их жизни увеличивается и составляет 31—35 лет в странах Западной Европы и Северной Америки [3]. В России средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 14—15 лет [1].

У взрослых больных МВ в клинической картине превалирует патология органов дыхания — хронический гнойно-обструктивный бронхит, бронхо- и бронхиоло-

эктазы, частые пневмонии, раннее развитие и декомпенсация легочного сердца, кровохарканье и легочное кровотечение, рецидивирующий пневмоторакс [4]. Раннее хроническое инфицирование бронхолегочной системы вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса у больных МВ требует адекватной антибактериальной терапии.

Этиологически значимыми факторами воспаления в бронхолегочной системе у взрослых больных МВ являются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, среди которых прогностически наиболее неблагоприятным является хроническая колонизация синегнойной палочки, особенно ее мукоидных форм, резистентных к большинству антибактериальных препаратов [71].

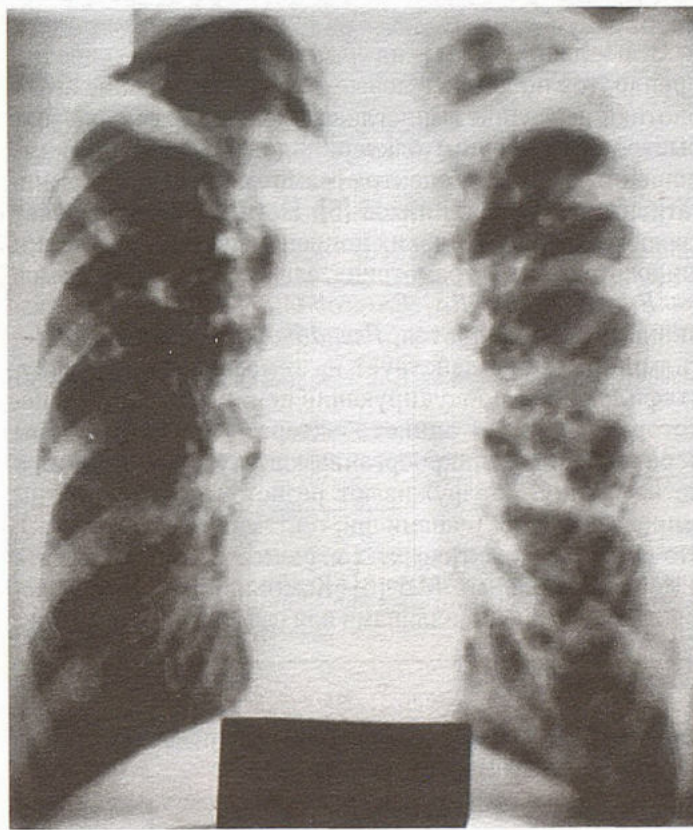
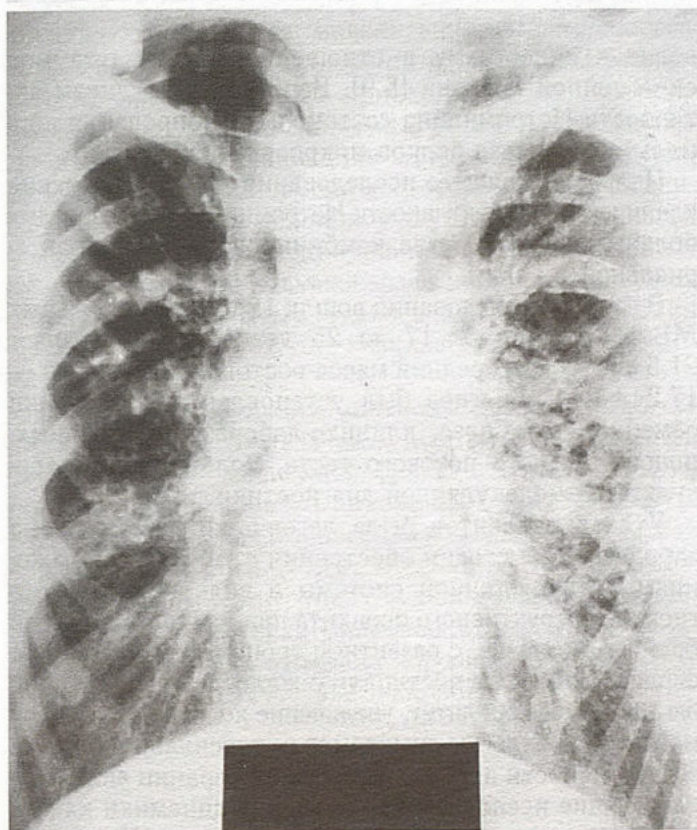


Рис. Прямая рентгенограмма органов грудной клетки пациента до (А) и после (Б) лечения.

А. Деформация легочного рисунка по тяжистому типу, в прикорневых зонах по тяжистоячеистому, периферическая инфильтрация в обоих легких с очаговым и диффузным пневмосклерозом. В верхних отделах на уровне 1—2 межреберий буллезные вздутости. Корни легких расширены, не структурны.

Б. Положительная динамика за счет снижения периферической инфильтрации, повышения прозрачности легочных полей, улучшения структурированности корней легких.

Результаты микробиологического исследования мокроты у больных муковисцидозом

Больные	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>mucosa</i> в 1 мл		<i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл		<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> в 1 мл		<i>Candida</i> spp. в 1 мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	10 ⁴	Единичные колонии	10 ²	10 ²						
2	10 ⁶	Единичные колонии			10 ⁴	10 ⁴				
3			10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴	не высеивается				
4					10 ⁶	10 ²				
5							10 ⁶	10 ⁵		
6	10 ⁴	Единичные колонии								
7	10 ⁴	Единичные колонии	10 ⁶	10 ⁵						
8	10 ⁶	Единичные колонии								
9	10 ⁶	10 ²	10 ⁶	10 ³					10 ³	10 ³
10	10 ⁸	Нет колоний			10 ⁴	Нет колоний	10 ⁶	10 ⁶		
11	10 ⁶	10 ⁶	10 ³	10 ²	10 ⁵	10 ⁴				
12	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁶				

В последние годы на рынке фармакологических препаратов появились новые полусинтетические антибиотики из группы аминогликозидов, которые обладают быстросействующим бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов [6]. Нетилмицин проявляет свою активность в низких концентрациях в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов — *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, различные штаммы протей, *Pseudomonas aeruginosa*. Нетилмицин также действует на гемофильную палочку, стафилококки, продуцирующие пенициллиназу, на некоторые штаммы ацинетобактера. Многие штаммы перечисленных микроорганизмов, чувствительные к нетилмицину, обнаруживают резистентность к другим аминогликозидам (канамицин, гентамицин, тобрамицин), что повышает практическую значимость этого препарата в лечении больных МВ [6]. Комбинация аминогликозидов с уреидопенициллинами или цефалоспоридами при-

водит к синергизму в отношении многих штаммов синегнойной палочки [5,9]. Вероятный механизм активности Нетромицина состоит в ингибировании нормального синтеза белков микроорганизмами.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности Нетромицина у 12 взрослых больных МВ в составе комбинированной антибактериальной терапии.

В группу исследования вошли 12 взрослых больных МВ в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст $21,5 \pm 1,9$ года), средний масса-ростовой показатель — $17,24 \pm 4,44$. Диагноз был установлен на основании семейного анамнеза, клинико-лабораторных данных, положительного потового теста, положительных результатов молекулярной диагностики.

У всех пациентов была легочно-кишечная форма заболевания в стадии обострения с тяжелым поражением бронхолегочной системы в виде хронического гнойно-обструктивного бронхита при наличии бронхо- и бронхиолоэктазов, с развитием хронического легочного сердца. Пациенты поступали с жалобами на усиление одышки, субфебрилитет, увеличение количества гнойной мокроты, появление симптомов интоксикации. Оценка эффективности антибактериальной терапии включала следующие исследования — оценку динамики клинических проявлений при помощи шкалы Швахмана, двукратное рентгенологическое исследование органов грудной клетки в процессе лечения, определение функции внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты. Чувствительность к Нетромицину определяли диско-диффузионным методом. Микроорга-

Таблица 2

Динамика основных спирометрических показателей у больных муковисцидозом (% должн.)

	FVC	FEV ₁	PEV
До лечения	56,6	37,45	43,8
После лечения	65,15	50,5	54,75
p	<0,05	<0,05	>0,05

низм, за исключением синегнойной палочки, считался чувствительным к Нетромицину при появлении на диске зоны ингибирования размером 17 мм. В случае высевания у больного синегнойной палочки указанием на восприимчивость этого микроорганизма служит образование зоны размером 12 мм. Образование зоны размером менее 12 мм для *Pseudomonas aeruginosa* и менее 17 мм для других микроорганизмов является показателем резистентности. Диагностически значимым считали концентрацию 10^6 и более бактерий в 1 мл мокроты.

Нетилмицин назначался внутривенно капельно каждые 12 часов из расчета 10 мг/кг в сутки (в среднем по 400 мг в сутки) в течение 14 дней в комбинации с цефалоспорином III поколения.

В результате исследования установлено, что средний масса-ростовой показатель у больных имел тенденцию к увеличению после курса лечения — от $17,24 \pm 4,44$ до $17,64 \pm 2,76$. При оценке клинического состояния больных по шкале Швахмана также выявлена тенденция к увеличению этого показателя после лечения — от $47,5 \pm 13,2$ до $49 \pm 12,2$. У всех больных достигнута положительная рентгенологическая динамика в виде снижения перибронхиальной инфильтрации и улучшения структурированности корней легких (рис.).

При микробиологическом исследовании выявлено в 5 случаях наличие ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в 4 наблюдениях — хроническая колонизация *Pseudomonas aeruginosa*, а также хроническая колонизация *Staphylococcus aureus* и *Alcaligenes xylosoxidans* (табл.1). В результате лечения достигнуто снижение колоний *Pseudomonas aeruginosa* до единичных — в 9 наблюдениях. Добиться полной эрадикации синегнойной палочки, к сожалению, не удалось, но достоверно значимое снижение количества колоний у больных МВ является показателем стабилизации клинического состояния. В 2 случаях достигнута полная эрадикация *Staphylococcus aureus*, у 2 пациентов удалось добиться снижения количества золотистого стафилококка до единичных колоний.

При оценке функции внешнего дыхания (табл.2) выявлено достоверно значимое повышение результатов форсированной жизненной емкости легких (FVC) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) после курса лечения и тенденция к увеличению пиковой объемной скорости (PEF). (Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона).

Во всех случаях отмечена хорошая переносимость Нетромицина и отсутствие побочных эффектов.

Настоящее исследование показало высокую эффективность использования Нетилмицина у взрослых больных МВ. Клинический эффект достигнут у 11 больных, у 1 пациента достигнута стабилизация состояния, что оценивается как положительный результат терапии у данной категории больных.

Сложность лечения взрослых больных МВ обусловлена невозможностью добиться полной эрадикации бактериальных агентов, особенно синегнойной палочки и ее мукоидных форм, что связано со значительным нарушением мукоцилиарного клиренса, а также быстрым развитием резистентности микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии. Тем не менее, систематическая антибактериальная терапия необходима, чтобы контролировать уровень инфицированности респираторного тракта. По данным Hoiby [8], этот подход к лечению больных МВ приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов на 10 лет и более в 90% случаев.

Таким образом, Нетилмицин может назначаться взрослым больным МВ в дозе 10 мг/кг массы в сутки в составе комплексной антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С.6—16.
2. Консенсус по муковисцидозу // Мед. газета. — 1995. — № 41. — 2 июня.
3. Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Кронина Л.А., Черняев А.Л. Меронем: опыт клинического применения у взрослых больных муковисцидозом // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С.43—49.
4. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Там же. — 1994. — № 3. — С.17—23.
5. Bosso J.A., Towusend P.L., Herbst J.J., Matsen J.M. Pharmacokinetics and dosage requirements of netilmicin in cystic fibrosis patients // Antimicrob. Agents Chemother. — 1985. — Vol.28, № 6. — P.829—830.
6. Hjelte L., Malmberg A.S., Strandvik B. Serum and sputum concentrations of netilmicin in combination with acylureidopenicillin and cephalosporins in clinical treatment of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis // J. antimicrob. Chemother. — 1989. — Vol.23, № 6. — P.885—890.
7. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic Fibrosis. — London, 1995. — P.237—255.
8. Hoiby N. Изоляция и лечение больных муковисцидозом, страдающих заболеваниями легких, вызванными *Pseudomonas (Burkholderia)* серасия и мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa* // Рус. мед. журн. — 1996. — Т.3, № 1. — С.15—21.
9. Schoad U.B., Desgrand Champs D., Kraemer R. Antimicrobial therapy of *Pseudomonas* pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. A prospective evaluation of netilmicin plus azlocillin versus netilmicin plus ticarcillin // Acta paediat. scand. — 1986. — Vol.75, № 1. — P.128—138.

Поступила 26.04.99.

*А.Р.Гайнутдинов, Г.А.Иваничев, А.Г.Чучалин**

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СТВОЛА МОЗГА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Казанская медицинская академия; НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва*

BRAINSTEM EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.R.Gainutdinov, G.A.Ivanichev, A.G.Chuchalin

Summary

The functional activity of bulbar brain section has been examined in 67 bronchial asthma patients by brainstem auditory evoked potentials. It has been determined that patients with respiratory muscles failure have functional activity disturbances of ponto-medullary and mesencephalic structures of brainstem.

Резюме

У 67 больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести изучали методом регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов функциональную активность бульбарного отдела мозга. Было установлено, что у больных БА с респираторной мышечной недостаточностью имелись нарушения функциональной активности понто-медуллярных и мезенцефальных отделов ствола мозга.

Несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие о важной роли различных отделов нервной системы в патогенезе и оформлении клинической картины бронхиальной астмы (БА) [8,10], до настоящего времени остается малоизученным функциональное состояние надсегментарных (стволовых) структур мозга. Считается установленным, что центральный дыхательный механизм (ЦДМ) представляет собой совокупность нейронных группировок ствола мозга, которая через бульбоспинальные нейроны и нейроны грудных сегментов спинного мозга управляет сложным моторным актом дыхания [9].

В клинической электрофизиологии для оценки нейродинамических процессов в бульбарных отделах мозга с успехом применяется методика регистрации коротколатентных акустических вызванных потенциалов (КСВП). Согласно экспериментальным исследованиям считается, что волна I представляет собой потенциал действия слухового нерва, волна II связана с активностью кохлеарных ядер (уровень мостомозжечкового угла), III — ядра верхней оливы (каудальная часть моста), IV — ядер латеральной петли (уровень моста), V — задних бугорков четверохолмия (уровень среднего мозга), VI — ядер медиального колленчатого тела (уровень зрительного бугра таламуса), VII — таламокортикальными проекциями [13].

Несмотря на достаточные основания полагать, что отдельные фазы КСВП отражают влияние определенных специфических сенсорных структур ЦНС, считается упрощенным приписывать генерацию каждого из компонентов какой-то строго ограниченной клеточной группе или нейронной подсистеме [6].

В этой связи важно подчеркнуть, что данные мозговые структуры имеют двусторонние связи с бульбарными ядрами дыхательного центра и ретикулярной формацией (РФ) ствола мозга, которая обеспечивает интегративно-координирующие функции дыхательной системы [7].

Учитывая анатомо-функциональную организацию ЦДМ, нам представлялось актуальным оценить функциональное состояние бульбарных отделов мозга у больных БА методом регистрации КСВП.

Под наблюдением находились 67 больных БА, из них 30 женщин и 37 мужчин, в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст $49,7 \pm 2,4$ года). Среди них 18 больных с БА легкого течения, 23 пациента средней тяжести и 26 больных, страдающих БА тяжелой степени. Длительность заболевания составляла $8,7 \pm 1,4$ года (от 2 до 16 лет). Контрольную группу составили 28 здоровых добровольцев (16 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 46 лет.

На первом этапе исследования, наряду с общеневрологическим осмотром, всем пациентам проводились тесты на выявление клинических признаков вентиляционной (ВН) и респираторной мышечной недостаточности (РМН). Для данных целей по специальному опроснику и шкале Борга [12] определяли интенсивность диспноэ, переносимость нагрузок в пределах повседневной жизни и условную степень дыхательной недостаточности. Кроме этого, отмечали степень вовлечения вспомогательных дыхательных мышц в респираторный акт, наличие парадоксального втяжения межреберных промежутков и брюшных мышц на вдохе, болезненность мышечно-суставных структур торакального скелета.

Амплитуда (А) и латенция (Л) коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) больных бронхиальной астмой

Пик КСВП	Параметр	Контроль (n=28)	Бронхиальная астма без РМН		БА с РМН
			БА легкого течения (n=18)	БА средней тяжести (n=14)	БА средней тяжести (n=9); БА тяжелой степени (n=26)
I	А, мкВ	0,297±0,016	0,282±0,017	0,267±0,017	0,221±0,016
	Л, мс	1,69±0,042	1,60±0,065	1,66±0,065	1,59±0,063
II	А, мкВ	0,325±0,026	0,348±0,027	0,410±0,027*	0,226±0,015*
	Л, мс	2,56±0,062	2,61±0,064	2,64±0,064	2,79±0,064*
III	А, мкВ	0,432±0,026	0,461±0,028	0,540±0,028*	0,520±0,026*
	Л, мс	3,64±0,090	3,62±0,092	3,72±0,094	3,92±0,100*
V	А, мкВ	0,615±0,034	0,607±0,035	0,594±0,035	0,418±0,027**
	Л, мс	5,75±0,040	5,77±0,041	5,81±0,042	5,91±0,047*
VI	А, мкВ	0,320±0,030	0,312±0,031	0,330±0,032	0,440±0,031*
	Л, мс	7,11±0,067	7,04±0,069	6,94±0,069	7,32±0,068
VII	А, мкВ	0,223±0,029	0,231±0,032	0,254±0,034	0,315±0,026*
	Л, мс	8,20±0,072	8,14±0,071	8,28±0,073	8,36±0,074

П р и м е ч а н и е. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ достоверность различий по сравнению с контрольной группой; РМН — респираторная мышечная недостаточность.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали на легочном компьютерном анализаторе АД-02.1 ("Медфизприбор", Казань) по кривым поток-объем форсированного выдоха и спирограмме. Оценивали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную (ФЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервные объемы вдоха и выдоха (соответственно РОвд., РОвыд.), частоту дыхательных движений (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), фракционное время вдоха (T_i/T_{tot}), пик объемной скорости выдоха (ПОС), объем форсированного выдоха 1 сек (ОФВ₁), мгновенные объемные скорости выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Методом перекрытия воздушного потока определяли бронхиальное сопротивление (Rбр.).

Сократительную способность диафрагмы измеряли с помощью дифференциального блока давления ПДД-1000 ("Медфизприбор" Казань) путем регистрации трансдиафрагмального давления (Pdi) и его компонентов: внутрижелудочного давления (Pga), внутрипищеводного давления (Pes). Затем измеряли трансдиафрагмальное давление при максимальном инспираторном усилии (Pdi max). С целью определения вклада диафрагмы в создание ДО и ЖЕЛ рассчитывали соответственно следующие отношения: Pga/Pes , $Pdi/Pdi\ max$. Затем вычисляли индекс "время — напряжение диафрагмы" ($TTdi = Pdi/Pdi\ max \times T_i/T_{tot}$), где T_i/T_{tot} является фракционным отношением времени вдоха (T_i) в длительности всего дыхательного цикла (T_{tot}). Данный индекс отражает силовой резерв и устойчивость к утомлению [11].

Регистрацию и анализ КСВП проводили на электрофизиологическом комплексе "Keypoint" (Дания) в режиме ВАЕР. Частота стимуляции составляла 3,7 Гц, интенсивность — 60 дБ над порогом. Эпоха анализа

10 мс от начала стимула. Число усреднений — 2000. Вызванные потенциалы (ВП) анализировались при спокойном дыхании, при этом оценивали значения латентного периода, амплитуду и форму ВП.

На основании результатов клинко-функционального обследования нейромоторной системы дыхания все больные БА были разделены на две группы. 1-ю группу составили 32 больных без признаков РМН (средний возраст 42,5 года), во 2-ю группу вошли 35 больных ХОЗЛ с клиническими признаками РМН (средний возраст — 48,7 года).

Состояние ФВД больных 1-й группы соответствовало умеренным и значительным нарушениям бронхиальной проходимости на фоне легкого снижения ФЖЕЛ. При сравнении с показателями контрольной группы все параметры внешнего дыхания были снижены: ЖЕЛ — на 30,2%, ОФВ₁ — на 39,5%, ПОС — на 47,4%, МОС₂₅ — на 60%, МОС₅₀ — на 64%, МОС₇₅ — на 68,2% (во всех случаях $p < 0,001$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $0,61 \pm 0,13$ кПа·с·л⁻¹, у здоровых $0,26 \pm 0,02$ кПа·с·л⁻¹ ($p < 0,001$). Анализ показателей трансдиафрагмального давления выявил небольшое снижение Pdi max, в среднем на 13,7% ($89 \pm 3,8$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), некоторое уменьшение отношения Pga/Pes ($-0,44 \pm 0,03$; $p < 0,05$), однако при этом индекс TTdi не превышал значений 0,068. Эти данные свидетельствовали о сохранении резерва диафрагмы к утомлению при некотором снижении максимальных силовых характеристик диафрагмы, а также перераспределении активности между диафрагмой и вспомогательными дыхательными мышцами в сторону последних.

В свою очередь значения ФВД больных 2-й группы характеризовались резкими нарушениями бронхиальной

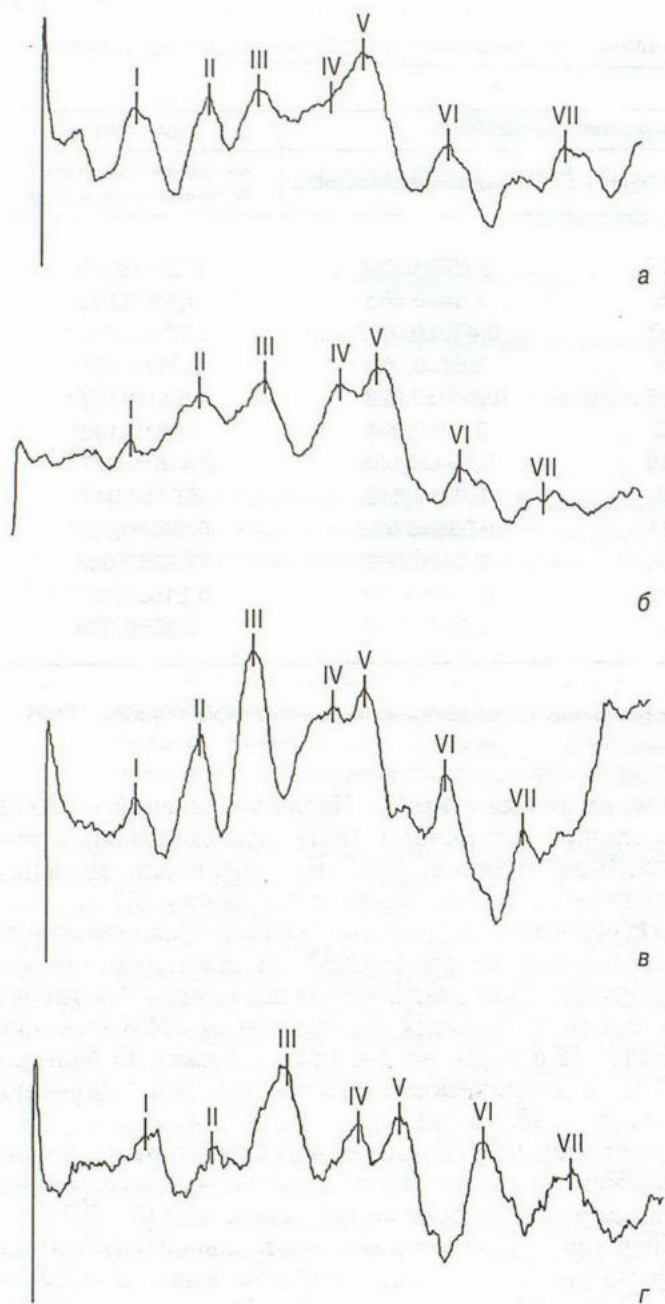


Рис. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы мозгового ствола: а — здоровые; б — больные бронхиальной астмой (БА) легкого течения; в — больных БА средней тяжести; г — больных БА тяжелой степени.

проходимости на фоне умеренного и значительного снижения ФЖЕЛ. В частности, значения параметров форсированного выдоха были снижены, в среднем: ФЖЕЛ — на 55,6%, ОФВ₁ — на 56,3%, ПОС — на 58,2%, МОС₂₅ — на 77%, МОС₅₀ — на 81,4%, МОС₇₅ — на 84,5% (во всех случаях $p < 0,001$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $0,8 \pm 0,14$ кПа·с·л⁻¹ ($p < 0,001$). Анализ трансдиафрагмального давления выявил выраженное уменьшение значений Pdi max ($58,8 \pm 3,66$ мм рт. ст; $p < 0,001$) на фоне повышения Pga/Pes ($-0,24 \pm 0,03$; $p < 0,001$) и индекса TTdi ($0,13 \pm 0,012$; $p < 0,001$), что указывало на

значительное падение сократительной способности диафрагмы, а также устойчивости ее к утомлению.

Результаты амплитудно-временных характеристик КСВП представлены в табл. Анализ ВП не выявил достоверных различий их значений у больных БА легкой степени, в сравнении со значениями контрольной группы (рис., а, б). Для 14 (73%) больных БА средней тяжести без признаков РМН на фоне нормальных значений латенции ВП мы отмечали достоверное увеличение амплитуды II и III пиков на 26,2% ($p < 0,05$) и 25% ($p < 0,05$) соответственно (рис., в). Для 35 больных БА с РМН (9 — средней тяжести и 26 тяжелой степени) было характерным достоверное падение амплитуды II и V пиков в среднем на $28,9 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$) и $31,2 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$) соответственно (рис., г). В сравнении с контрольной группой прирост амплитуды III пика составлял $23 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$), однако достоверного различия со значениями у больных БА I-й группы мы не выявили. В этих условиях наблюдалось также возрастание амплитуд VI и VII пиков в среднем на $37,5 \pm 4,1$ ($p < 0,05$) и $41,0 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Кроме этого, у больных БА с признаками РМН отмечалось умеренное удлинение латентных периодов II на $9,7 \pm 0,56\%$ ($p < 0,05$), III — на $8,3 \pm 0,43\%$ ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования показали, что у больных БА имеет место изменение основных характеристик КСВП, которые зависели от выраженности вентиляционных нарушений и сократительной способности диафрагмы. Так, обнаруженный нами достоверный прирост амплитудных значений II и III пиков у части больных БА средней тяжести, вероятно, обусловлен активизацией дыхательных, ретикулярных и "молчащих" нейронов понтомедуллярной части мозгового ствола в ответ на прогрессирующее увеличение сопротивления дыханию [2]. Учитывая обширные проприобульбарные связи, мы не исключаем, что именно через данные нейронные группировки происходит модуляция источников генерации II и III пиков КСВП [7].

Изменения амплитудно-временных характеристик ВП у больных БА с признаками РМН носили значительно более выраженный характер. Так, обращало на себя внимание явное падение амплитуды II и V пиков КСВП, особенно у больных БА тяжелой степени. Известно, что мезенцефальная РФ оказывает облегчающее влияние на респираторные группировки продолговатого мозга [8, 14]. Учитывая сопряженное падение II и V пиков, можно предположить снижение возбудимости мезенцефальных структур мозга и ослабление их облегчающих влияний на медуллярные респираторные нейроны. Возможно, в падении амплитуды II и V пиков КСВП могли участвовать и супрабульбарные отделы мозга. Это предположение основывалось на том факте, что у данных больных на фоне уменьшения II и V пиков наблюдалось одновременно увеличение амплитуды VI и VII пиков КСВП. Такая нейродинамика ВП свидетельствовала о повышении возбудимости нейрональных популяций таламо-кортикального уровня. Из литературных данных известно, что активизация лим-

бической коры и ряда таламических ядер сопровождается преимущественно тормозящими влияниями на активность бульбарных дыхательных нейронов [1].

Определенной неожиданностью для нас было удлинение латентных периодов II, III и V пиков у больных БА тяжелой степени. Отсутствие у данных больных признаков органической патологии ЦНС при одновременном ухудшении проведения по системам афферентации ствола мозга свидетельствует в пользу функционального нарушения баланса облегчающих и тормозных механизмов бульбарных и супрабульбарных структур. Однако мы не исключаем также нарушения нейронального гомеостаза, обусловленного гипоксемическими и гиперкапническими факторами. Ранее была установлена корреляционная связь между снижением $P_{di\ max}$ и парциальным напряжением углекислого газа крови — $PaCO_2$ ($r=0,58$; $p<0,01$), отношением P_{ga}/P_{es} и $PaCO_2$ ($r=0,63$; $p<0,01$), а также достоверное падение парциального напряжения кислорода в крови — PaO_2 ($p<0,01$) в условиях сократительной слабости диафрагмы у больных ХОЗЛ [4].

Таким образом, анализ амплитудно-временных параметров КСВП у больных БА показал, что в условиях высокого бронхиального сопротивления, сократительной слабости диафрагмы имеет место нарушение функциональной активности понто-медуллярных и мезенцефальных отделов ствола мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Манукян Н.К. Реакции нейронов бульбарного дыхательного центра на раздражение

- переднего вентрального и медиального ядер таламуса // Нейрофизиология. — 1993. — Т.1, № 3. — С.218—223.
2. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. — Л.: Наука, 1984.
3. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.: Агар, 1997. — Т.1—2.
4. Гуков Б.А. Клинические аспекты сократительной способности дыхательных мышц // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. — Л., 1987. — С.44—56.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е. Роль тормозных процессов в генерации дыхательной ритмики // Нейрофизиология. — 1993. — Т.1, № 6. — С.421—427.
6. Зенков Л.Р., Мельничук П.В. Центральные механизмы афферентации. — М.: Медицина, 1985.
7. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола мозга. — Киев: Наукова Думка, 1987.
8. Нерсисян Л.Б., Баклаваджян О.Г. Реакция дыхательных нейронов продолговатого мозга на пачечную стимуляцию гипоталамуса // Физиол. журн. СССР. — 1990. — Т.76, № 5. — С.604—611.
9. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.
10. Физиология дыхания / Отв. ред. И.С.Бреслав, Г.Г.Исаев. — СПб.: Наука, 1994.
11. Bellamare F., Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. appl. Physiol. — 1983. — Vol.55, № 1. — P.8—15.
12. Borg G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exerc. — 1982. — Vol.14, № 2. — P.377—411.
13. Lev A., Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry // Arch.klin. exp. Ohr., Nas., u. Kehlk.-Heilk. — 1972. — Bd 201. — S.79—90.
14. Nori T. Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurons // Jap. J. Physiol. — 1996. — Vol.16, № 4. — P.439—449.

Поступила 23.02.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085.357.45-07:616.155.194.2-092

А.П.Ребров, Н.А.Кароли

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕНКИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета

CHANGES OF THROMBOCYTES FUNCTIONAL ACTIVITY AND VASCULAR WALL ANTI-THROMBOGENIOUS ACTIVITY IN BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS UNDER SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS THERAPY

A.P.Rebrov, N.A.Karoli

Summary

Bronchial asthma (BA) is one of the most crucial problems of the modern medicine. Today there is a number of patients who need systemic glucocorticosteroids (GCS) therapy. In spite of the fact that systemic GCS have been used for bronchial asthmatic patients' treatment for more than 40 years, a lot of these drugs actions to human organism have been vague.

The aim of this study was to investigate changes of thrombocytes functional activity and vascular wall anti-thrombogenic activity in bronchial asthmatic patients under systemic glucocorticosteroids therapy.

Sixty-two asthmatic patients were examined during three days (exacerbation period) and after 2—2.5 weeks (abating exacerbation period) of their inpatient treatment. All the patients were divided into three groups: who did not receive systemic GCS (the 1-st group), who first received systemic GCS (the 2-nd group) and who have been treated with systemic GCS for more than 1 year (the 3-rd group). Parameters of haemostasis and vascular wall anti-thrombogenic activity were studied, (cuff test).

The trial carried out revealed that the disorders of thrombocytes functional activity and vascular wall anti-thrombogenic activity were more intensive during bronchial asthma exacerbation under long-term therapy with systemic GCS.

The data obtained allow considering the problem of disaggregants and drugs which improve vascular wall anti-thrombogenic activity to be involved in the treatment for bronchial asthmatics who receive systemic GCS.

Изменения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время сохраняется значительное количество больных, нуждающихся в терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС). Однако, несмотря на то, что системные ГКС применяются для лечения больных БА более 40 лет, многие стороны действия этих препаратов на организм человека остаются не уточненными и до настоящего времени.

Целью работы было изучение изменений функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными ГКС.

Обследовано 62 больных БА в первые трое суток поступления в стационар (период обострения) и через 2—3 недели перед выпиской (период стихающего обострения). Больные были разделены на 3 группы: пациенты, не получающие системных ГКС (1 группа), пациенты, которым системные ГКС были назначены впервые (2 группа), и пациенты, получающие системные ГКС более 1 года (3 группа). Изучены показатели системы гемостаза и антитромбогенной активности стенки сосудов (манжеточная проба).

Проведенное исследование выявило более выраженные нарушения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой в период обострения на фоне длительной терапии системными ГКС.

Полученные предварительные данные позволяют считать целесообразным обсуждение вопроса с необходимостью включения в комплексную терапию больных, получающих системные ГКС, дезагрегантов, а также препаратов, улучшающих антитромбогенную активность сосудистой стенки.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. Данные исследований, проведенных во многих странах, свидетельствуют о продолжающемся росте заболеваемости БА [4,9]. При этом отмечено увеличение доли больных, нуждающихся в терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС). Клиническая эффективность ГКС при астме обусловлена влиянием на процессы воспаления, обуславливающие развитие гиперреактивности, нарушение бронхиальной проходимости, то есть отек слизистой, бронхоспазм, гипер- и дискринию. Однако, несмотря на то, что системные ГКС применяются для лечения больных БА более 40 лет, многие стороны действия этих препаратов на организм человека остаются не уточненными и до настоящего времени [7,13]. Такие осложнения терапии ГКС, как сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, хорошо известны широкому кругу врачей. Менее известно влияние ГКС на гемостаз, в то время как стероидный васкулит на фоне терапии системными ГКС встречается в клинической практике не так уж редко, а выраженность кожного геморрагического синдрома определяет прогноз других серьезных осложнений глюкокортикоидной терапии [7,13]. Если влияние системных ГКС на прокоа-

гуляционное звено гемостаза исследовано более подробно [7], то исследований, посвященных оценке влияния системных ГКС на функциональную активность тромбоцитов и антитромбогенную активность сосудистой стенки при БА, относительно немного [6].

Целью работы было изучение особенностей функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных БА на фоне лечения системными ГКС.

В исследование включали больных БА, поступающих в пульмонологическое отделение стационара, в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие тяжелой артериальной гипертензии (АД диастолическое более 105 мм рт.ст.), сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения, прием контрацептивов.

Обследовано 62 больных бронхиальной астмой (23 мужчины и 39 женщин), средний возраст $40,6 \pm 1,37$ года. Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 1 до 10 лет. Среди обследованных

Показатели гемостаза у обследованных больных бронхиальной астмой

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Скорость агрегации, усл.ед.	3,6±0,2 3,7±0,15	3,5±0,2 3,7±0,1	3,75±0,1 3,79±0,1
Степень агрегации, %	43,47±6,7 71,24±5,3**	58,6±6,7 69,4±4,2	67,1±5,2#1-3 64,5±5,5
Частота дезагрегации (ф. обострения), %	67	41	11
Антитромбин III, сек	12,75±0,87 14,5±1,8	11,7±0,6 11,8±0,4	13±0,4#2-3 11,86±0,5
Суммарная фибринолитическая активность, мм ²	93,5±14,5 69,2±9,4	68,4±4,7 58,85±4,7	61,1±5,6#2-3 56,4±6,2
Активность активаторов плазминогена, мм ²	61,19±12,4 43,84±11,2	42,97±7,7 28,7±4,1	34,4±5,96 45,1±10,1
Плазминовая активность, мм ²	32,3±4,1 25,35±3,7	25,45±2,7 29,3±2,6	25,5±2 23,3±3,5
Антиплазминовая активность, мм ²	218,4±25,9 222,96±30,4	256,5±26,2 240,86±19	217,88±12,9 276,7±23,75*

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения. Достоверность различий показателей в группе больных: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. Достоверность различий показателей между группами больных: # — $p < 0,05$.

больных 27 пациентов были с инфекционно-зависимой формой БА и 35 пациентов — со смешанной формой астмы (инфекционно-зависимая и атопическая). По критериям GINA больные были со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. В зависимости от терапии все больные были разделены на три группы. 1-ю группу поставили 18 пациентов (возраст $34,1 \pm 3$ года), в терапии которых не применялись системные ГКС; 2-ю группу составили 22 пациента (возраст $43,3 \pm 1,8$ года), которым системные ГКС были назначены впервые; 3-ю группу составили 22 пациента (возраст $43,2 \pm 1,9$ года), получающие системные ГКС более года. Больные получали дексаметазон в дозе 20—30 мг/сутки в пересчете на преднизолон в период обострения и 15—17,5 мг/сутки в период стихающего обострения. Обследование проводилось при поступлении больного в стационар (период обострения) и через 2—2,5 недели перед выпиской (период стихающего обострения).

За время пребывания больных в стационаре проводили следующие обязательные лабораторные исследования: клинический анализ крови, анализ мокроты с определением клеточного состава, определение холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина. Всем больным были проведены электрокардиография, спирография, пикфлоуметрия. Для оценки системы гемостаза использовали следующие методы: подсчет количества тромбоцитов в плазме, изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по методу Борна, в модификации О'Брайна (1966) с использованием самопишущего агрегометра "Tromlite". Определяли время свертывания крови, протромбиновое, тромбиновое время, фибриноген, активность антитромбина III, суммарную фибринолитическую активность, содержание

плазмина, активность активаторов плазминогена, активность антиплазминов [4]. Для оценки антитромбогенной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов использовали метод создания кратковременной локальной ишемии, которая ведет к освобождению из эндотелия здоровых людей в кровь простациклина, антитромбина III, активаторов плазминогена (манжеточная проба) [3]. Результаты исследования были обработаны при помощи пакета статистических программ "Microsoft Excel".

Проведенные исследования выявили повышение степени агрегации тромбоцитов в период обострения у больных всех обследованных групп (табл.1). Полученные данные совпадают с результатами других исследований [1,2,9,10—12,14] и позволяют считать повышение агрегации тромбоцитов общей тенденцией изменения гемостаза больных БА в период обострения. Однако наиболее высокая степень агрегации отмечена у пациентов, длительно принимающих системные ГКС. Степень агрегации тромбоцитов у них существенно выше, чем у больных, не получавших ГКС ($p < 0,05$). В период стихающего обострения повышение степени агрегации тромбоцитов сохраняется во всех обследованных группах, что также согласуется с данными других авторов [8,9]. Следует отметить выявленные изменения функциональной активности тромбоцитов у больных БА на фоне длительной терапии ГКС: дезагрегация тромбоцитов встречается у них значительно реже, чем у больных без терапии ГКС (см.табл.1).

Представляет интерес взаимосвязь выявленных нарушений агрегации тромбоцитов с клиническими проявлениями БА. Так, в период обострения установлена средней силы прямая зависимость между суточными колебаниями максимальной скорости выхода (МСВ),

по данным пикфлоуметрии, и степенью агрегации тромбоцитов ($r=0,58$, $p<0,05$) у пациентов, длительно принимающих системные ГКС. Чем больше были колебания МСВ в течение суток (то есть чем более выражена гиперреактивность бронхов), тем в большей степени повышена агрегация тромбоцитов. Следовательно, у больных БА, особенно у длительно принимающих системные ГКС, при выявлении суточных колебаний МСВ $>15\%$ повышается риск развития тромбозов. Интересным фактом является установленное отсутствие взаимосвязи между степенью агрегации тромбоцитов и дозой принимаемых ГКС во время обострения, величиной поддерживающей дозы до обострения и длительностью гормональной терапии. По-видимому, это обусловлено тем, что в период обострения БА действует целая группа факторов (активация воспалительного процесса, гипоксия, выброс катехоламинов во время приступов удушья, фиксация на поверхности тромбоцитов иммунных комплексов, повышение концентрации в крови больных тромбоксанов и других биологически активных веществ, стимулирующих агрегацию тромбоцитов, действие фактора, активирующего тромбоциты), изменяющих функциональную активность тромбоцитов, но более выражено реализующихся у больных на фоне терапии системными ГКС [8]. В период стихающего обострения у этих пациентов выявлена прямая зависимость между дозой системных ГКС и степенью агрегации тромбоцитов ($r=0,64$, $p<0,05$). Вероятно, в этот период уменьшается выраженность действия перечисленных факторов, повышающих функциональную активность тромбоцитов, но возрастает влияние терапии системными ГКС на тромбоциты.

Таким образом, у больных стероидзависимой БА в фазе обострения изменения в тромбоцитарном звене гемостаза указывают на его выраженную активацию по сравнению с пациентами, не принимающими ГКС. Выявленные изменения, свидетельствующие о склонности к тромбообразованию у больных этой категории, а также установленная связь между выраженностью гиперреактивности бронхов и степенью агрегации тромбоцитов позволяют обсуждать вопрос о целесообразности назначения дезагрегантов пациентам, получающим системные ГКС.

Несомненное значение представляет исследование антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных БА в период обострения, ее изменения на фоне терапии системными ГКС. У больных БА, длительно находящихся на терапии ГКС, степень агрегации тромбоцитов после проведения манжеточной пробы чаще остается неизменной или даже повышается по сравнению с пациентами 1-й группы как в период обострения (67 и 50% соответственно), так и в период стихающего обострения (45 и 11% соответственно). Следовательно, на фоне длительной терапии системными ГКС у больных астмой снижается способность к образованию простациклина в стенке сосуда, то есть нарушается ее антиагрегационная активность. В литературе отсутствуют данные, выявляющие аналогичные аспекты системного влияния ГКС у больных астмой. Для больных 3-й группы характерна взаимосвязь ($r=0,60$,

$p<0,05$) между выраженностью бронхообструктивного синдрома, по данным пикфлоуметрии, и антиагрегационной активностью стенки сосудов.

В период обострения у больных всех групп активность антитромбина III была одинаковой (см. табл. 1.). Однако в период стихающего обострения у больных 1-й группы (терапия без системных ГКС) выявлена четкая тенденция к повышению активности антитромбина III, а у больных БА на фоне терапии ГКС такая тенденция отсутствует. У больных 2-й группы в период обострения установлена прямая зависимость между гиперреактивностью бронхов (суточный разброс МСВ при пикфлоуметрии) и активностью антитромбина III ($r=0,65$, $p<0,01$). Активация выработки антикоагулянтов сосудистой стенкой является компенсаторной реакцией системы гемостаза в условиях повышения риска развития тромбозов. Однако у больных, длительно получающих ГКС, в период обострения заболевания, напротив, выявлена обратная зависимость между длительностью заболевания и активностью антитромбина III ($r=-0,59$, $p<0,05$), что, видимо, обусловлено истощением антикоагулянтного потенциала стенки сосудов.

В пользу такого предположения свидетельствуют и результаты исследования антикоагулянтной активности стенки сосудов у больных БА. Антикоагулянтная активность стенки сосудов несколько повышается ($p>0,05$) в период стихающего обострения у пациентов 1-й группы и остается без изменений у больных 2-й и 3-й групп. При оценке индивидуальной реакции стенки сосудов у 28% пациентов 2-й группы и у 53% больных 3-й группы уровень антитромбина III после кратковременной ишемии остался неизменным или даже снизился. Выявлена отчетливая обратная зависимость между длительностью приема системных ГКС и антикоагулянтной активностью стенки сосуда ($r=-0,60$, $p<0,05$). Следовательно, на фоне терапии системными ГКС происходит снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки, что обуславливает высокий тромбогенный риск у этой категории больных.

Таблица 2

Антитромбогенная активность стенки сосудов у обследованных больных бронхиальной астмой

Больные	Антиагрегационная активность стенки сосудов	Антикоагулянтная активность стенки сосудов	Фибринолитическая активность стенки сосудов
Группа 1	0,93±0,1 1,4±0,17	0,99±0,03 1,05±0,03	0,77±0,2 1,5±0,5
Группа 2	1,13±0,07 1,36±0,1	1,09±0,03*1-2 1,07±0,01	1,05±0,2 1,16±0,2
Группа 3	1,05±0,08 1,13±0,1	1,04±0,02*1-3 1,04±0,02	1,1±0,2 1,3±0,4

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения. Достоверность различий показателей между группами больных: # — $p<0,05$.

Таким образом, выявлено влияние терапии системными ГКС на антикоагулянтную активность крови. У больных БА, получающих терапию ГКС, отмечено снижение уровня антитромбина III по сравнению с больными, не получающими системные ГКС. Это является риском развития тромбозов у данной категории больных астмой.

В период обострения у больных 2-й и 3-й групп выявлено существенное снижение суммарной фибринолитической активности по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС (см. табл. 1). Эти различия сохраняются и в период стихающего обострения, хотя и не так резко выражены. В литературе имеются указания на снижение фибринолитической активности крови на фоне терапии ГКС [7,9]. У больных 2-й группы в период стихающего обострения отмечается повышение активности плазмينا и снижение активности антиплазминов, а у больных стероидзависимой БА происходит некоторое снижение плазминовой активности и значительное повышение антиплазминовой активности.

Фибринолитическая активность стенки сосудов (способность к синтезу активаторов пламиногена) в период обострения заболевания была снижена у пациентов всех обследуемых групп. В период стихающего обострения отмечена тенденция к ее повышению, более выраженная у пациентов, не получавших терапию ГКС (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о более выраженном нарушении функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных астмой в период обострения на фоне терапии системными ГКС. Снижение антитромбогенной активности эндотелия может привести к адгезии и агрегации тромбоцитов, образованию и отложению фибрина на сосудистой стенке, то есть к повышению риска тромбообразования у этой категории пациентов [3]. В литературе указывается на возможность развития "стероидного васкулита" у пациентов, длительно принимающих системные глюкокортикоиды [7,13]. Однако при этом были изучены преимущественно показатели, отражающие состояние внутрисосудистого гемостаза. Используемый подход к оценке внутрисосудистого гемостаза и антитромбогенной активности стенки сосудов позволил выявить новые данные о влиянии длительной терапии системными ГКС на сосудистую стенку. Полученные предвари-

тельные данные позволяют считать целесообразным обсуждение вопроса о необходимости включения в комплексную терапию больных, получающих длительную терапию системными ГКС, антиагрегантов, а также препаратов, восстанавливающих антитромбогенную активность стенки сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.В. и др. Внутрисосудистое микротромбообразование при неспецифических заболеваниях легких // Клин. мед.— 1983.— № 3.— С.38—41.
2. Алехина Р.М. Микроциркуляторные нарушения у больных бронхиальной астмой // Там же.— № 12.— С.58—63.
3. Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов // Кардиология.— 1988.— № 5.— С.103—105.
4. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М.: Агар, 1997.— Т.1—2.
5. Воскобой И.В. Взаимосвязи функционального состояния тромбоцитов, антитромбогенной активности стенки сосудов и реологических свойств крови у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1995.
6. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смоляницкий А.Я. и др. Тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных стероидозависимой формой бронхиальной астмы // Клин. мед.— 1991.— № 1.— С.83—85.
7. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смоляницкий А.Я. и др. Показатели прокоагулянтного звена системы гемостаза и фибринолиза у больных стероидозависимой бронхиальной астмой, осложненной кожным геморрагическим синдромом // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.78—81.
8. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С. и др. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Там же.— 1989.— № 3.— С.18—20.
9. Лаврова О.В. Особенности нарушений гемореологии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
10. Орлов В.М., Евдокимова Т.Б. Роль эритроцитов в патогенезе нарушений гемостаза у больных бронхиальной астмой // Клин. мед.— 1986.— № 9.— С.74—77.
11. Сидорова Л.Д., Домникова Н.П., Логвиненко А.С. Применение дезагрегантов в комплексной терапии бронхиальной астмы // Там же.— 1991.— № 11.— С.47—49.
12. Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В. Изучение функционального статуса тромбоцитов у больных различными формами бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1993.— № 3.— С.31—38.
13. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза, лечения) // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.142—146.
14. Эмирова А.С., Татарский А.Р., Чучалин А.Г. Исследование функционального состояния тромбоцитов у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1990.— № 3.— С.100—102.

Поступила 03.03.99.

Е.Н.Миткина, Т.Е.Гембицкая, А.А.Фокина, Е.А.Куприна, А.В.Орлов, П.Б.Глазков

ИЗМЕРЕНИЕ РАЗНОСТИ НАЗАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ — НОВЫЙ ИНФОРМАТИВНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,
Детская городская больница Святой Ольги, Государственный Центр пренатальной диагностики
муковисцидоза, Институт акушерства и гинекологии, г.Санкт-Петербург

MEASURING OF THE NASAL POTENTIAL DIFFERENCE IS A NEW INFORMATIVE DIAGNOSTIC TEST IN CYSTIC FIBROSIS

E.N.Mitkina, T.E.Guembitskaya, A.A.Fokina, E.A.Kuprina, A.V.Orlov, P.B.Glazkov

Summary

An attempt was undertaken to evaluate peculiarities of biophysical phenotype of the basic cystic fibrosis (CF) defect in 21 cystic fibrosis patients from 5 to 41 years old. CF patients have demonstrated markedly more negative potential difference (NPD) across nasal epithelium than 15 patients of non-CF control group. The mean NPD of CF patients was 44.7 ± 2.2 mV (range -32.5 to -68.9 mV), in the control group it was 17.2 ± 1.8 mV. The method of the nasal PD measuring is acceptable and rapidly performed and may provide an additional tool for CF diagnosing.

Резюме

Была предпринята попытка оценить особенности биофизического фенотипа основного дефекта муковисцидоза у 21 больного в возрасте от 5 лет до 41 года. У лиц, страдающих муковисцидозом, были получены более выраженные отрицательные величины разности назальных потенциалов (*Nasal Potential Difference* — NPD), чем у больных, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) контрольной группы. Средние значения NPD в группе больных муковисцидозом составили $-44,7 \pm 2,2$ мВ (от -32,5 мВ до -68,9 мВ), в контрольной группе - $-17,2 \pm 1,8$ мВ (от -6,8 мВ до -30,2 мВ). Метод измерения NPD является легко и быстро выполнимым, может быть рекомендован в качестве дополнительного теста для диагностики муковисцидоза.

Муковисцидоз — самое распространенное тяжелое моногенное наследственное заболевание человека, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена муковисцидоза (МВ), ответственные за изменения структуры и функции трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (МВТР), последний в норме локализуется в апикальном участке плазмолеммы эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и регулирует электролитный транспорт [4,5].

Респираторный эпителий при МВ является критическим местом, где реализуются нарушения ионного транспорта. Упруго-вязкие свойства бронхиального секрета в просвете респираторного тракта регулируются двумя противоположными процессами: секрецией и абсорбцией [7,8,14]. Отсутствие или снижение ц-АМФ-зависимой хлорной секреции и усиление абсорбции ионов Na^+ респираторным эпителием приводят к изменению электролитного состава секрета, что в свою

очередь ведет к дегидратации и сгущению его, нарушению мукоцилиарного клиренса, рецидивирующему инфицированию дыхательных путей, деструкции бронхов и эластической стромы легких, к прогрессирующему снижению их вентиляционной функции [1,10,11]. (рис.1).

Секреция Cl^- и гиперабсорбция Na^+ являются наследственно-обусловленными электрогенными процессами. Вследствие них образуется разность электрических потенциалов (*Potential Difference* — PD) [7,8], которую нетрудно измерить, а по ней можно судить о нарушениях биоэлектрогенеза в респираторном эпителии при МВ [13,14].

В настоящее время измерение уровня электролитов потовой жидкости (Cl^- , Na^+) остается одним из основных методов диагностики МВ. Однако не редки случаи, когда содержание хлоридов пота в пределах нормы при выраженных клинических проявлениях МВ [15], что может быть связано с генетическими особенностями российской популяции. Частота мажорной мутации ΔF508 , обуславливающей тяжелое течение МВ и высокий уровень Cl^- пота, составляет 45% в отечественной популяции больных, примерно у 1/3 пациентов

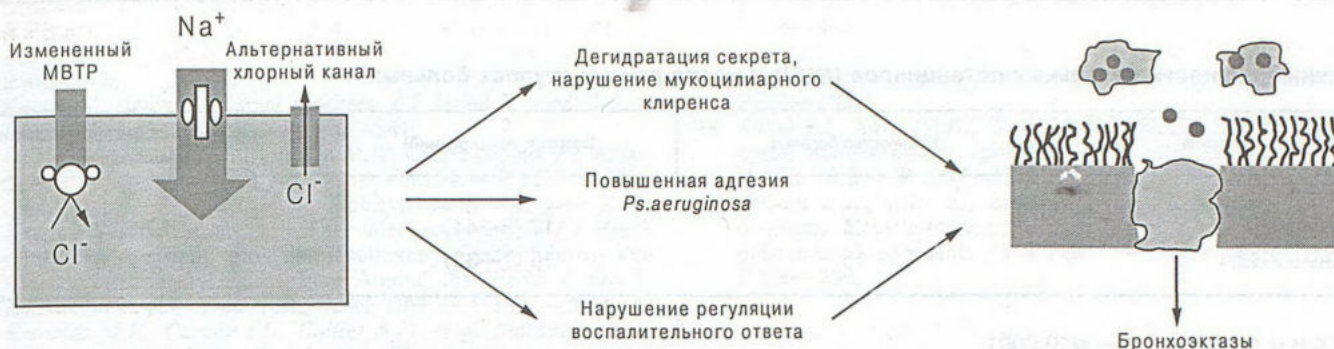


Рис.1. Возможные механизмы влияния ионных нарушений при муковисцидозе на развитие легочных повреждений (P.B.Davis, 1996).

не удастся уточнить генетический дефект, несмотря на типичное и достаточно тяжелое течение болезни [2,3], в таких случаях электролиты пота обычно умеренно повышены. Поэтому определение биофизического фенотипа у этих больных имеет большое диагностическое значение.

В настоящее время стремительно развиваются новые терапевтические стратегии, направленные на устранение или коррекцию основных дефектов МВ (генная терапия, активация измененного МВТР, G-протеина, альтернативных хлорных каналов с помощью уридинтрифосфата/аденозинтрифосфата — УТФ/АТФ, блокирование натриевых каналов с помощью амилорида и его аналогов и т.д.). Измерение трансэпителиальной разности электрических потенциалов (РД), следовательно, может быть использовано для оценки эффективности такого лечения [6,9,10].

Измерение РД в мировой практике осуществляется, как правило, с поверхности слизистой носа, т.к. измерение непосредственно трахеобронхиального РД сопряжено с рядом трудностей (инвазивная методика, использование местной анестезии, изменяющей истинное значение теста, большое количество инфицированного вязкого секрета, невозможность повторного измерения и т.д.).

Нами было выполнено исследование трансэпителиальной разности потенциалов по методу, описанному в 1981 году Knowels и соавторами [12]. Суть этого метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается

на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на коже предплечья, предварительно зачищенной с помощью скраба (рис.2).

Обследовано 36 больных, из которых у 21 пациента диагноз муковисцидоза был подтвержден клиническим обследованием, генетическим исследованием и измерением хлоридов потовой жидкости. Контрольную группу (15 человек) составили больные с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, бронхиальной астмой, облитерирующим бронхиолитом), которые поступали в ГНЦП и Детскую городскую больницу Святой Ольги для дифференциального диагноза. Группу больных МВ составили лица в возрасте от 5 до 41 года (средний возраст 17 лет), из них 11 мужчин (мальчиков) и 10 женщин (девочек). Возраст больных контрольной группы от 7 до 33 лет (средний возраст 18 лет), из них мужчин (мальчиков) было 10, женщин (девочек) 5.

При измерении разности назальных потенциалов большое значение уделялось правильной методике измерения. Так, записывалось стабильное, максимальное значение разности назальных потенциалов (*Nasal Potential Difference* — NPD), повторяемый результат из правой и левой половин носа. Больные отбирались на момент измерения без признаков ОРВИ и травм носовой полости. Величины, полученные из правой и левой половин носа не отличались более чем на 3,6 мВ. Исключение составили единичные случаи, когда в носовой полости определялись полипы или имело место обострение хронического гайморита, что значительно снижало NPD. Результаты измерений не зависели от проводимой на момент исследования терапии (антибактериальная, β_2 -агонисты, ингаляционные стероиды, муколитики). Не было зарегистрировано значительной разницы величин NPD в зависимости от пола в обеих группах. Значения NPD у больных МВ составили в среднем $-44,7 \pm 2,2$ мВ (пределы от -32,5 до -68,9 мВ), в контрольной группе $-17,2 \pm 1,8$ мВ (пределы от -6,8 до -30,2 мВ), $p < 0,0001$ (табл.1, рис.3).

Заслуживает внимания факт, что у 6 пациентов из группы больных МВ хлориды пота имели нормальные или пограничные значения (от 24 до 62 ммоль·л⁻¹), что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе. Значения NPD у этих больных были сравнимы с "NPD-профилем", характерным для МВ. После выполнения генетического исследования оказалось, что 1

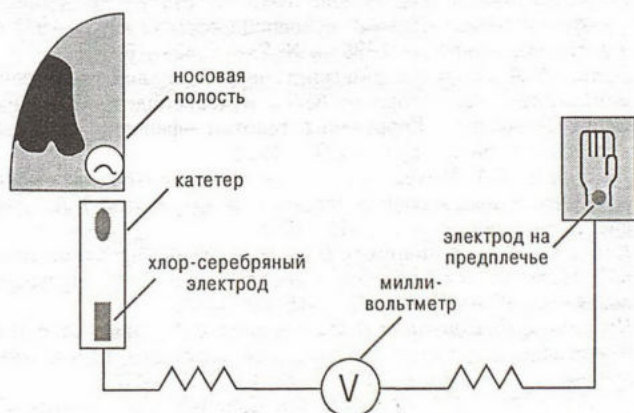


Рис.2. Блок-схема измерения разности назальных потенциалов.

Величины разности назальных потенциалов (NPD) в исследуемых группах больных

Группа	Количество больных	Возраст, лет (средний)	Средние значения разности назальных потенциалов, мВ
Больные МВ	21	17 (5—41)	-44,7±2,2*
Больные ХНЗЛ	15	18 (7—33)	-17,2±1,8*

Примечание. * — $p < 0,0001$

больной имел $\Delta F508$ в гомозиготном состоянии, у 4 $\Delta F508$ в компаунде с 1366 Δ 5, 3849+10 kb C→T и *unknown*, 1 больной имел N1303K в компаунде с 2143 Δ T, т.е. у этих больных генетически было обусловлено более легкое течение болезни, однако разность назальных потенциалов была изменена так же, как у больных типичной клиникой МВ.

В то же время у 3 пациентов из группы больных ХНЗЛ (2 больных с бронхиальной астмой и 1 с односторонними бронхоэктазами) были зарегистрированы повышенные значения хлоридов потовой жидкости (66—74 ммоль·л⁻¹), однако значения разности назальных потенциалов у них были низкими (-6,8, -16,2, -22,0 мВ).

Подчеркнем, что в настоящее время измерение хлоридов потовой жидкости остается практически единственным доступным методом диагностики МВ в ряде лечебных учреждений России. Принимая во внимание нередкие случаи нормальных или пограничных значений хлоридов потовой жидкости у больных со среднетяжелой клинической картиной МВ или повышенный хлоридов пота у больных ХНЗЛ, возникает необходимость дополнительных, более чувствительных диагностических тестов.

NPD отражает основной дефект МВ и, по нашим данным, является дополнительным информативным и доступным методом диагностики МВ. Тест является легко выполнимым и не требует дополнительных навыков. Однако следует отметить некоторые трудности при выполнении исследования у детей младше 5 лет

и легко возбудимых детей более старшего возраста. Продвижение кончика катетера вдоль носового хода является безболезненным, но выраженный рефлекс чихания может затруднить запись стабильного результата. Полипы, острая вирусная инфекция, травмы носовой полости значительно снижают значения NPD, что нельзя не учитывать при анализе результатов.

Благодаря этому методу удается исключить спорные вопросы при диагностике МВ в случаях, когда клиническое обследование, повторные измерения хлоридов потовой жидкости и рутинный ДНК-анализ дает разнонаправленные данные. Учитывая генетические особенности российской популяции больных МВ, метод может быть особенно эффективен в подобных ситуациях.

Выводы

1. Разность назальных потенциалов является прямым отражением генетически обусловленного вследствие изменения структуры и функции МВТР нарушения ионного транспорта при МВ.
2. Величины разности назальных потенциалов у больных МВ достоверно отличаются от таковых у больных, страдающих ХНЗЛ.
3. Метод измерения величин разности назальных потенциалов может быть использован в качестве информативного и доступного теста для диагностики муковисцидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ретроспективный анализ клинического статуса и легочной функции взрослых больных муковисцидозом за 1993—1997 гг. // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С.42—46.
2. Бакай М.А. Молекулярно-генетический анализ гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза у больных Санкт-Петербурга. Корреляция генотип—фенотип: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998.
3. Желенина Л.А. Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. // Пульмонология. — 1997. — № 4. — С.7—16.
5. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Там же. — 1994. — № 3. — С.17—23.
6. Ackerman M.J., Clapham D.E. Ion Channels- basic science and clinic disease // New Engl. J. Med. — 1997. — Vol.336, № 22. — P.1575—1586.

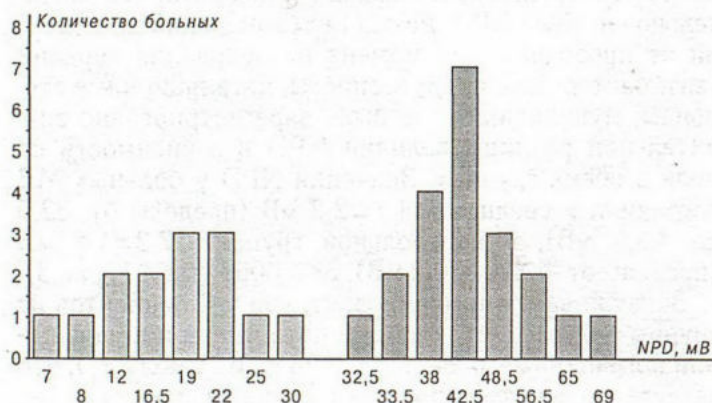


Рис.3. Базальные величины разности назальных потенциалов (NPD).

Левые столбики — больные ХНЗЛ ($n=15$), правые столбики — больные МВ ($n=21$).

7. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part one // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.271—281.
8. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part two // Ibid.— P.581—593.
9. Chinnet T. Sodium channel blockers // Israel J. med. Sci.— 1996.— Vol.32.— Suppl.— P.S40—S41.
10. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.154.— P.1229—1256.
11. Guembitskaia T., Jelenina L., Vishnjakova L. The general approach to cystic fibrosis pulmonary infection in Russia // Respiratory Pharmacology and Pharmacotherapy. Cystic Fibrosis Pulmonary Infections: Lessons from Around the World / Eds F. Baumfeind et al.— New York; Basel, 1996.— P.167—173.
12. Knowles M.R., Carson J.L., Collier A.M. et al. Measurement of nasal transepithelial electric potential difference in normal human subjects *in vivo* // Amer. Rev. respir. Dis.— 1981.— Vol.124.— P.484—490.
13. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement // J. Pediat.— 1998.— Vol.132, № 4.— P.589—595.
14. Smith J.J., Karp Ph.H., Welsh M.J. Defective fluid transport by cystic fibrosis airway epithelia // J. clin. Invest.— 1994.— Vol.93, № 3.— P.1307—1311.
15. Wilson D.C., Ellis L., Zielenski J. et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: Possible role of *in vivo* nasal potential difference measurements // J. Pediat.— 1998.— Vol.132, № 4.— P.596—599.

Поступила 17.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.233-033.4-004-053.8-07

Н.Ю.Сенкевич, Е.Л.Амелина

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS' QUALITY OF LIFE: FACTS AND HYPOTHESES

N.Yu.Senkevich, E.L.Amelina

Summary

With spectacular progress of cystic fibrosis (CF) treatment, a majority of patients come of age and reach adulthood, so the problem has arisen of their social and psychological adaptation to adult community life.

The present study monitors the quality of life (QL) of adult CF patients, compares the obtained results with respective indices of a control group and bronchial asthma (BA) patients, and evaluates the correlation between CF patients' QL and other clinical indices.

Involved in the study were 16 CF patients, five of which were receiving intravenous antibacterial treatment on an outpatient arrangement; 31 BA patients and 31 respondents of the control group. QL was evaluated on a Russian-language version of the questionnaire SF36.

The study revealed a significant QL reduction in the CF group on the following entries: physical activity (PA) ($p < 0.05$), general health (GH) ($p < 0.001$), vitality (V) ($p < 0.05$), and mental health ($p < 0.001$). Female patients' QL was graphically below male in V ($p < 0.05$). Social activity (SA) and mental health were notably higher ($p < 0.05$) with CF outpatients receiving intravenous antibacterial therapy. The intellectual QL of CF patients' labour was directly related to SA ($r = 0.56$, $p < 0.05$). A similar direct correlation was observed between GH and FEV₁ (% predicted) ($r = 0.51$, $p < 0.05$). QL proved to have no correlation to the length of disease and body mass index. All QL indices except pain and PA were notably higher in CF than BA. The results show an adverse impact of CF on adult patients' QL, more pronounced in women than men. Home antibacterial therapy has beneficial social and mental effects. CF has a smaller impact on QL than BA.

Резюме

Значительные успехи в лечении муковисцидоза (МВ) привели к тому, что в течение последних лет большинство больных МВ достигают совершеннолетия, переходят ко взрослой жизни. В связи с этим возникает вопрос о степени их психосоциальной адаптации к условиям взрослого общества.

Целью данного исследования было определение качества жизни (КЖ) взрослых больных МВ, сравнение полученных результатов с аналогичными показателями в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (БА), а также оценка взаимосвязи показателей КЖ с другими клиническими показателями при МВ.

В исследовании приняли участие 16 больных МВ, 5 из которых получали внутривенную антибактериальную терапию в домашних условиях, 31 больной БА и 31 респондент, составившие контрольную группу. Для оценки КЖ применялась русскоязычная версия общего опросника SF36.

Проведенное исследование выявило достоверное снижение качества жизни в группе больных МВ по критериям "физическая активность" (ФА) ($p<0,05$), "общее здоровье" (ОЗ) ($p<0,001$), "жизнеспособность" (ЖС) ($p<0,05$) и "психическое здоровье" (ПЗ) ($p<0,001$). Женщины, больные МВ, имели достоверно большее снижение уровня ЖС, чем мужчины ($p<0,05$). Обнаружены достоверно более высокие ($p<0,05$) уровни социальной активности (СА) и ПЗ у больных МВ, проводящих домашнюю внутривенную антибактериальную терапию. Степень интеллектуальности труда больных МВ имеет прямую корреляцию с их СА ($r=0,56$, $p<0,05$), также прямая корреляционная связь обнаружена между уровнем ОЗ и ОФВ₁ в процентах от должного ($r=0,51$, $p<0,05$). Длительность заболевания и индекс массы тела больных МВ не имели корреляционной зависимости с уровнем КЖ. Установлен достоверно более высокий уровень всех показателей КЖ (кроме боли и ФА) больных МВ по сравнению с БА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что МВ оказывает отрицательное влияние на КЖ взрослых больных, при этом КЖ женщин подвержено большему влиянию болезни, чем КЖ мужчин; организация домашних курсов антибактериальной терапии благоприятно влияет на социальную и ментальную сферы больных МВ. Отрицательное воздействие МВ на КЖ меньше, чем таковое при БА.

Одной из важнейших заслуг здравоохранительных инициатив последнего десятилетия следует считать удлинение средней продолжительности жизни больных муковисцидозом (МВ). Всего 60 лет назад свыше 80% новорожденных с этим генетическим заболеванием умирали в течение первого года жизни, а остальные не доживали до совершеннолетия. Сегодня в экономически развитых странах средняя продолжительность жизни больных МВ достигает 29 лет. Самому старшему, живущему ныне, больному более 50 лет [9]. МВ перестал считаться сугубо педиатрической проблемой и прочно занял свое место во взрослой практике.

Вместе с пациентами во взрослую клинику пришли проблемы не только по организации ведения больных МВ, но и по их психосоциальной адаптации к условиям взрослого общества. С 1993 года в НИИ пульмонологии МЗ РФ ведется активная научно-исследовательская работа по разработке и внедрению оптимальной тактики ведения взрослых больных МВ. Результаты этой работы регулярно освещаются в отечественной и зарубежной литературе и на научных конференциях [1,2,9]. Целью данного исследования было изучить влияние МВ на качество жизни (КЖ) больных и определить основные направления по их адаптации к болезни.

За последние годы значительно вырос интерес отечественных ученых к понятию КЖ, которое из обыватель-

ского превратилось в предмет научных исследований, в показатель, имеющий свои методы определения и критерии количественной оценки. КЖ характеризует соотношение положения индивидуума в жизни общества, в контексте культуры и систем ценностей этого общества, с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью общего неустройства [18]. Другими словами, КЖ — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [5].

В исследовании приняли участие три группы респондентов (табл.1): Группа 1 ($n=16$) — больные МВ (смешанная форма); Группа 2 ($n=31$) — практически здоровые лица, т.е. не страдающие какими-либо хроническими заболеваниями; Группа 3 ($n=31$) — больные бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести. Группы были сопоставимы по возрасту, полу (1 — мужской; 2 — женский), образованию (1 — среднее; 2 — высшее), занятости (0 — не работает; 1 — работает) и характеру работы (1 — интеллектуальный; 2 — физический). В группах 2 и 3 опрос проводился в клинически стабильный период заболеваний.

Диагноз МВ подтвержден 3-кратным положительным потовым тестом у всех респондентов группы 1 и генетическим исследованием (11 — компаунды по $\Delta F508$, 2 — гомозигота по $\Delta F508$). У 14 больных МВ обнаружена персистенция *Pseudomonas aeruginosa*, а у 6 из них — в комбинации с *Staphylococcus aureus*.

Таблица 1

Общая характеристика групп респондентов

Характеристики	Группа респондентов			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	1 ($n=16$)	2 ($n=31$)	3 ($n=31$)			
Пол	1,38±0,13	1,35±0,87	1,29±0,083	<0,5	>0,5	>0,5
Возраст, лет	20,31±0,68	20,16±0,52	20,45±0,50	<0,5	>0,5	>0,5
Образование	1,63±0,13	1,61±0,09	1,71±0,08	<0,5	>0,25	>0,5
Занятость	0,63±0,13	0,58±0,09	0,74±0,08	<0,5	>0,1	>0,25
Характер работы	0,75±0,17	0,81±0,14	1,06±0,14	<0,5	>0,25	>0,1
Длительность заболевания, лет	18,03±0,77	—	4,19±0,46	—	—	<0,001
ИМТ	19,01±0,94	21,87±0,52	21,52±0,46	<0,01	>0,5	>0,05
%ОФВ ₁	56,00±7,32	83,94±4,49	77,89±5,73	<0,001	>0,5	<0,05

Сравнительная оценка качества жизни взрослых больных муковисцидозом и бронхиальной астмой (на основании опросника SF-36)

Критерии SF-36	Группы респондентов			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	1 (n=16)	2 (n=31)	3 (n=31)			
ФА	70,63±7,57	87,26±1,57	83,39±3,82	<0,05	>0,05	>0,25
РФ	67,19±9,61	80,65±3,42	37,10±5,67	>0,1	<0,001	<0,001
Б	75,50±5,17	79,58±1,60	77,48±4,17	>0,25	>0,5	>0,5
ОЗ	47,25±5,29	81,19±2,71	65,32±3,02	<0,001	<0,05	<0,001
ЖС	55,94±5,99	71,13±3,16	35,16±3,59	<0,05	<0,005	<0,001
СА	71,86±7,61	83,06±3,69	40,32±3,65	>0,1	<0,001	<0,001
РЭ	77,08±7,89	74,73±4,36	29,03±5,73	>0,5	<0,001	<0,001
ПЗ	63,50±5,33	79,39±1,24	40,13±3,24	<0,001	<0,001	<0,001
СС	58,75±5,91	61,29±3,34	49,39±3,80	>0,5	>0,1	<0,05

Все больные МВ наблюдаются в НИИ пульмонологии МЗ РФ более 3 лет и получают одинаковую комбинированную терапию, в соответствии с международными рекомендациями [14]. Различие заключается только в подходе к организации проведения плановых курсов внутривенной антибактериальной терапии. Подгруппа А (n=5) — амбулаторная (пациент обращается в стационар только для постановки кубитального катетера сроком на 1 неделю; в дальнейшем введение антибиотиков и уход за катетером осуществляется самостоятельно в домашних условиях); подгруппа Б (n=11) — стационарная (весь курс пациент получает в условиях стационара). Длительность плановых курсов антибактериальной терапии составляет 2 недели, периодичность — 2—3 раза в год, в зависимости от степени тяжести и микробиологического статуса. Все больных МВ имеют II группу инвалидности и получают полностью бесплатную медицинскую помощь.

Диагноз БА у респондентов группы 3 выставлен на основании требований Совместного Доклада ВОЗ и Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США): "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [3].

Для оценки КЖ применялась русскоязычная версия общего опросника SF-36 [21,22]. Выбор данного опросника был сделан по следующим причинам: 1. Специального опросника для больных МВ в настоящее время не существует; 2. МВ является мультисистемным заболеванием, поэтому применение специальных опросников по пульмонологической практике (*Respiratory Illness Questionnaire*, *St. George's Hospital Respiratory Questionnaire*, *Chronic Bronchitis Questionnaire* и др.) не представляется оправданным; 3. SF-36 является пока единственным общим опросником, прошедшим весь цикл культурной адаптации к русскоязычным респондентам; 4. SF-36 позволяет оценивать КЖ респондентов с различными нозологиями и сравнивать этот показатель с таковым у здоровой популяции; 5. SF-36 позволяет охватывать лица от 14 лет и старше, в отличие от большинства других опросников для взрослых, для которых минимальным возрастным порогом является 17 лет.

Критериями КЖ по SF-36 являются:

1. Физическая активность (ФА). Субъективная оценка респондентом объема своей повседневной физической нагрузки, не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить.
2. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последние 4 недели. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.
3. Боль (Б). Характеризует роль субъективных болевых ощущений респондента в ограничении его повседневной деятельности за последние 4 недели. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, болевые ощущения вмешиваются в его повседневную деятельность.
4. Общее здоровье (ОЗ). Субъективная оценка респондентом общего состояния своего здоровья в настоящее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше воспринимает респондент свое здоровье в целом.
5. Жизнеспособность (ЖС). Субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса (бодрость, энергия и пр.) за последние 4 недели. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает свой жизненный тонус, т.е. больше времени за последние 4 недели он ощущал себя бодрым и полным сил.
6. Социальная активность (СА). Субъективная оценка респондентом уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе и с другими коллективами за последние 4 недели. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает уровень своих социальных связей.

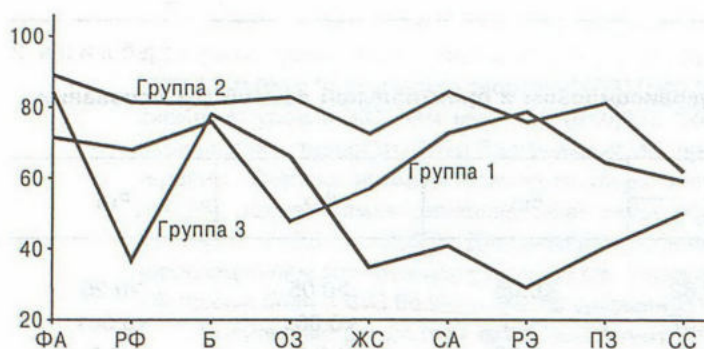


Рис. Сравнительная оценка качества жизни взрослых больных муковисцидозом и бронхиальной астмой.

- Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами, за последние 4 недели. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, его эмоциональное состояние вмешивается в повседневную деятельность.
- Психическое здоровье (ПЗ). Субъективная оценка респондентом своего настроения (счастье, спокойствие, умиротворенность и пр.) за последние 4 недели. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше настроение было у респондента, т.е. он больше времени за последние 4 недели чувствовал себя спокойным и умиротворенным.
- Сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС). Мнение респондента об изменении своего самочув-

ствия за прошедший год (дополнительный критерий, выводится по желанию исследователя). Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше респондент оценивает свое самочувствие по сравнению с предыдущим годом. Точка стабильности: 60. Расшифровка данных проводилась по предусмотренной опросником SF-36 методике. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы — *Statistica V.5*. Получены следующие результаты:

- Выявлено достоверное снижение уровня КЖ взрослых больных МВ в сравнении со здоровыми лицами (условная норма) по следующим критериям опросника SF-36: ФА ($p < 0,05$), ОЗ ($p < 0,001$), ЖС ($p < 0,05$), ПЗ ($p < 0,001$). Различия по другим критериям недостоверны (табл.2; рис.).
- Женщины, больные МВ, имели более существенное ($p < 0,05$) снижение уровня ЖС по сравнению с мужчинами. По остальным критериям SF-36 различия между мужчинами и женщинами, больными МВ, были не достоверны, хотя прослеживалась общая тенденция к более низкому уровню КЖ у женщин, больных МВ (табл.3).
- Обнаружены достоверно более высокие ($p < 0,05$) уровни СА и ПЗ у больных МВ, проводящих плановые курсы внутривенной антибактериальной терапии амбулаторно, в отличие от пациентов стационарного ведения (табл.4).
- Установлена прямая корреляционная связь между степенью интеллектуальности труда больных МВ и их СА ($r = 0,56$; $p < 0,05$). Также прямая корреляционная связь обнаружена между уровнем ОЗ больных МВ и %ОФВ₁ от должного ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Не выявлено корреляционной зависимости уровня КЖ больных МВ (по критериям SF-36) от длительности заболевания и индекса массы тела (ИМТ) респондентов ($r < 0,50$).
- Зафиксирован достоверно более высокий ($p < 0,001$) уровень КЖ больных МВ практически по всем критериям опросника SF-36 (кроме ФА и Б) по сравнению с БА. Наиболее значимые различия приходились на критерии, связанные с ментальной и социальной сферой.

Очевидно, что в основе изменения КЖ больного человека лежит дисбаланс между его потребностями и возможностями [8]. Причем не имеет принципиального значения, за счет чего увеличивается этот дисбаланс, будь то увеличение потребностей или нарастание ограничений в их реализации, обусловленных заболеванием. В случае МВ на КЖ больных влияют обе эти составляющие. С одной стороны, по мере взросления индивидуума закономерно увеличиваются жизненные потребности, с другой — прогрессирование заболевания приводит к сужению спектра возможностей больного человека. Для того, чтобы более полно представить общую картину дезадаптации больного МВ необходимо учитывать динамику соотношения потребность/возможность с самого начала заболевания. Такой анализ позволяет наметить основные пути адаптации больных МВ к своей болезни.

Таблица 3

Сравнительная оценка качества жизни мужчин и женщин, больных муковисцидозом (на основании опросника SF-36)

Характеристика	Мужчины (n=10)	Женщины (n=6)	p
Возраст, лет	19,50±0,72	21,67±1,23	>0,1
Образование	1,40±0,16	2,00±0,00	<0,05
Занятость	0,70±0,15	0,50±0,22	>0,25
Характер работы	0,80±0,20	0,67±0,33	>0,5
Длительность заболевания, лет	18,30±0,99	17,58±1,32	>0,5
ИМТ	18,63±0,61	19,63±2,42	>0,5
%ОФВ ₁	61,60±8,41	46,67±13,74	>0,25
Критерии SF-36			
ФА	81,00±8,06	53,33±12,95	>0,05
РФ	75,00±10,54	54,17±18,73	>0,25
Б	77,00±4,76	73,00±11,99	>0,5
ОЗ	50,20±6,59	42,33±9,25	>0,25
ЖС	66,00±6,09	39,17±9,26	<0,05
СА	80,00±8,78	58,33±13,18	>0,1
РЭ	86,67±7,37	61,11±15,91	>0,1
ПЗ	70,80±4,30	51,33±11,14	>0,5
СС	64,00±8,33	50,00±6,83	>0,25

С самого начала заболевания основные ограничения обусловлены высокой опасностью инфицирования [4]. Потребность ребенка (даже если она еще и не осознана) в общении со сверстниками встречает серьезные препятствия со стороны родителей, медицинского и педагогического персонала. Подобная изоляция больного ребенка может нарушить процесс его социализации и мешать развитию личности. Осознание себя неполноценным, страх перед неудачами в играх и учебе, частые пропуски занятий и, как следствие этого, обычно низкая успеваемость — все это закладывает фундамент для формирования у ребенка социофобии. Дети, больные МВ, физически менее развитые, более ситуационно зависимы и с меньшим оптимизмом относятся к своей дальнейшей карьере. Поэтому целесообразным представляется разработка специальных программ дошкольного и школьного образования для больных МВ, в создании которых вместе с педагогами должны принимать участие психологи и медицинские работники. Тем не менее не секрет, что самовосприятие ребенка во многом формируется отношением родителей к нему и к его болезни, а также общим семейным климатом [14]. Семьи, способные понять природу МВ и адаптироваться к потребностям ребенка, в состоянии лучше обеспечить длительную заботу о больном, что положительно сказывается не только на клиническом течении МВ, но и на КЖ ребенка. Необходимо оказывать всемерную поддержку семьям, в которых растет больной ребенок.

По мере взросления у больного МВ растет осознание опасности его заболевания, но вместе с тем усиливаются естественные потребности в независимости и в любви. Потребность в независимости часто порождает не только отрицание родительских наставлений, но и самой болезни. Необходимость соблюдения строгой диеты и других врачебных рекомендаций, включая проведение плановых курсов антибактериальной терапии, сильно ударяет по гипертрофированному чувству самостоятельности подростка. В этот период от больного можно ожидать отказа от терапии как демонстрацию своей независимости [17]. Повышение интереса к противоположному полу объясняет беспокойство больного подростка по поводу собственной внешности. Осознание проблем в этой сфере, особенно на фоне позитивных примеров сверстников, лишь усиливает дезадаптацию больного. Результатами нарастающего конфликта с родителями и окружающими являются: неконтролируемость поведения, академическая неуспеваемость, отсутствие кооперативности в лечении и прогрессирование заболевания. У девушек, больных МВ, в этот период велика вероятность беременности, что остро поднимает вопрос контрацепции [13].

В дальнейшем перед больными встают проблемы финансовой независимости, поиска работы, брака и планирования семьи [10]. Очевиден тот факт, и это показало данное исследование, что больные МВ лучше адаптируются к интеллектуальной работе, нежели чем к физической. Поэтому необходимо заранее обсуждать с больным ребенком его карьеру, учитывая физические и психосоциальные ограничения, к которым

Таблица 4

Сравнительная оценка качества жизни взрослых больных муковисцидозом в зависимости от организации их ведения (на основании опросника SF-36)

Характеристики	Подгруппа А Амбулаторные (n=5)	Подгруппа Б Стационарные (n=11)	p
Возраст, лет	20,80±1,16	20,09±0,86	>0,5
Образование	1,60±0,24	1,64±0,15	>0,5
Занятость	0,80±0,20	0,55±0,16	>0,25
Характер работы	1,0±0,32	0,64±0,20	>0,25
Длительность заболевания, лет	19,70±1,37	17,27±0,87	>0,1
ИМТ	20,60±2,38	18,28±0,86	>0,25
%ОФV ₁	50,20±10,30	58,64±9,77	>0,5
Критерии SF-36			
ФА	87,00±3,39	63,18±10,25	>0,1
РФ	70,00±14,58	65,91±12,74	>0,5
Б	80,60±8,02	73,18±6,70	>0,5
ОЗ	53,20±4,75	44,55±7,39	>0,25
ЖС	67,00±3,0	50,91±8,28	>0,1
СА	97,50±2,50	60,23±9,05	<0,05
РЭ	79,99±8,17	75,76±11,09	>0,5
ПЗ	76,80±2,94	53,45±6,08	<0,05
СС	68,00±10,20	54,55±7,18	>0,25

приводит МВ. Создание специальных курсов по профессиональной переподготовке и целенаправленная ориентация агентств по трудоустройству могут существенным образом повысить КЖ больных МВ, в первую очередь, их социальную активность. Права больных МВ должны быть законодательно защищены, в том числе и по вопросам трудового права: сокращение рабочего дня, изменение формы оплаты и пр.

По имеющимся данным, около 35% больных МВ вступают в брак, против 64% — в общей взрослой популяции [15]. В данном исследовании 3 респондента состояли в браке, а 1 пациентка являлась матерью двоих детей. Потребности в браке и создании семьи поднимают вопросы наследственности и мужского бесплодия. Положительные результаты следует ожидать от образовательной работы среди больных, проводимой с участием квалифицированных специалистов (гинекологов, урологов, генетиков, психологов и пр.) и от практической программы поддержки и помощи женщинам с МВ во время беременности и родов.

Таким образом, ограничение жизненных потребностей, строгий медицинский режим, внутренний и внешний конфликт личности, неуверенность в будущем, прогрессирующая клиническая симптоматика — все это определяет картину общей дезадаптации больных, которая усугубляется персистирующим осознанием опасности, обусловленным неблагоприятным прогнозом при МВ. Причем страх смерти обычно не исчезает даже после успешной сердечно-легочной трансплантации [11].

Тот факт, что МВ способен приводить к ограничениям во всех составляющих нормального существования личности, не может вызвать сомнений у практикующего врача. Однако полученные результаты указывают на то, что КЖ взрослых больных МВ в целом выше, чем у больных БА. И это при том, что прогностически БА значительно благоприятней МВ. Более того, имеются данные о сопоставимости уровня КЖ больных МВ с таковым у лиц, страдающих менее эмоционально значимыми заболеваниями, например варикозной болезнью вен нижних конечностей, или с таким естественным состоянием, как беременность [22].

Помимо этого в полученных результатах можно обнаружить, на первый взгляд, целый ряд противоречий.

Во-первых, по сравнению со здоровыми (условная норма), больные МВ дают более низкую оценку уровня своей физической активности и своего здоровья в целом. Вместе с тем они считают, что их повседневная деятельность существенно не ограничена проблемами со здоровьем.

Во-вторых, у больных МВ регистрируются сниженные жизненный тонус и общий фон настроения, что укладывается в картину общей дезадаптации, обусловленной заболеванием. Но при этом не отражена роль эмоциональных проблем в ограничении повседневной деятельности больных, которая практически идентична условной норме.

В третьих, немалое удивление вызывает уровень социальной активности больных МВ, который, против всех ожиданий, регистрируется достаточно высоким, соизмеримым с таковым у здоровой популяции.

По всей вероятности, причина такого несоответствия между прогнозируемыми и полученными результатами напрямую связана с длительностью нахождения индивидуума в болезни. Средний возраст больных МВ к моменту постановки диагноза приходится на 7 месяцев [15], в данном исследовании этот показатель составил — $2,31 \pm 0,75$ года. Следовательно, средний стаж нахождения больных МВ в болезни — $18,03 \pm 0,77$ года, против $4,19 \pm 0,46$ года при БА.

Справедливо было бы предположить, что больные МВ, попадая в сферу внимания врачей взрослой практики, уже имеют богатый опыт адаптации к своей болезни. Помимо этого при длительно текущей болезни больные могут привыкать к своему состоянию и “стилю жизни” [6,16]. У таких пациентов можно зарегистрировать улучшение КЖ, что, однако, не будет означать регрессию заболевания. Еще одна возможная особенность длительного нахождения в болезни, особенно, если дебют заболевания приходится на ранний детский возраст, заключается в отсутствии эталона сравнения. Безусловно, окружающая среда ежедневно преподносит больному объективные примеры “иной жизни”, однако ограниченность их субъективного восприятия может в определенной степени нивелировать этот недостаток. Например, ребенок будет куда сильнее переживать запрет родителей на мороженое, если он уже изведal его вкус. Как бы то ни было, вопрос о причине такой устойчивости КЖ больных МВ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Определенный интерес вызывают различия в показателях КЖ мужчин и женщин. Несмотря на то, что достоверными они были только по критерию “жизнеспособность”, у женщин, больных МВ, прослеживается общая тенденция к более низкому, чем у мужчин, уровню КЖ. Такой вывод противоречит имеющимся в зарубежной литературе данным, которые отражают диаметрально противоположную ситуацию среди взрослых больных МВ [11,19]. Необходимо, однако, учитывать, что в данном исследовании женщины имели в среднем более высокий уровень образования, нежели мужчины, следовательно, у них могли быть сформированы более сложные потребности. Тем не менее предыдущие исследования, проведенные в НИИ пульмонологии МЗ РФ, регистрировали вообще более низкий уровень КЖ у женщин, даже среди здоровой популяции, что диссонирует с результатами западных ученых [7]. Можно предположить, что в экономически неблагоприятных регионах (странах) женщины являются более требовательными к жизни, нежели мужчины. Эта гипотеза нуждается в подтверждении более репрезентативными исследованиями.

Сравнительный анализ КЖ больных МВ в зависимости от подхода к организации плановой антибактериальной терапии позволяет сделать вывод о более благоприятном влиянии на социальную и ментальную сферы больных амбулаторного метода ведения. Однако, учитывая то, что именно желание пациента вести более активный образ жизни служило обычно поводом для его перевода на амбулаторную терапию, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. Тем не менее следует признать, что интересы больного требуют приближения здравоохранительных мероприятий к обычным условиям его жизни.

Данная работа является первым шагом в изучении влияния МВ на КЖ больных в России и вызывает больше вопросов, чем дает ответов. Поэтому не вызывает сомнения тот факт, что работы в этом направлении будут продолжены.

Выводы

1. МВ оказывает отрицательное влияние на КЖ взрослых больных за счет снижения физической активности и жизнеспособности на фоне негативных изменений в ментальной сфере и в восприятии своего здоровья в целом.
2. КЖ взрослых больных МВ не зависит от ИМТ и от длительности заболевания, а определяется ограничениями, в первую очередь, в психосоциальной сфере, обусловленными заболеванием.
3. КЖ женщин, особенно их жизнеспособность, в большей степени подвержено влиянию МВ, чем КЖ мужчин.
4. Амбулаторное проведение плановых курсов внутривенной антибактериальной терапии положительно сказывается на социальной активности и ментальной сфере взрослых больных МВ.
5. МВ в меньшей степени, чем БА, снижает КЖ взрослых больных, несмотря на то, что является более прогностически неблагоприятным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современный подход к диагностике и лечению // Рус. мед. журн.— 1997.— Т.5, № 17.— С.1136—1142.
2. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ретроспективный анализ клинического статуса и легочной функции взрослых больных муковисцидозом за 1993—1997 гг. // Пульмонология.— 1998.— № 3.— С.42—46.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения // Там же.— 1996.— Прил.— С.57—59.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.— С.161—168.
5. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.18—22.
6. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г.Чучалина.— М.: БИНОМ, 1998.— С.171—191.
7. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Общие особенности влияния хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 8-й.— М., 1998.— № LVIII.48.
8. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю. Качество жизни больных: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита // Тер. арх.— 1998.— № 9.— С.53—57.
9. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология.— 1998.— № 4.— С.6—22.
10. Congleton J., Hodson M.E., Duncan-Skingle F. Quality of life in adults with cystic fibrosis // Thorax.— 1996.— Vol.51.— P.936—940.
11. Congleton J., Hodson M.E., Duncan-Skingle F. Quality of life in adults with cystic fibrosis // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 42.— P. 74-76.
12. Cystic Fibrosis / Eds M.E. Hodson, D.M. Geddes.— London: Chapman & Hall Medical, 1995.
13. DeWet B., Cywes S. The psychosocial impact of cystic fibrosis: a review of research literature // S. Afr. med. J.— 1984.— № 10.— P.283—288.
14. Johnson M.R., Gershowitz M., Stabler B. Maternal compliance and children's self-concept in cystic fibrosis // J. Dev. Behav. Pediat.— 1981.— Vol.2.— P.5—8.
15. Lask B. Psychological aspects of cystic fibrosis // Cystic Fibrosis / Eds M.E.Hodson, D.M.Geddes.— London: Chapman & Hall Medical, 1995.— P.315—327.
16. McSweeney A.J. Quality of life in relation to COPD // Chronic Obstructive Pulmonary Disease.— New York: Marcel Dekker Inc., 1988.— P.59—85.
17. Sennhauser F.H. Quality of life in chronic respiratory disorders in children // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 42.— P.77—81.
18. The WHOQOL Group. What quality of life? // Wld Hlth Forum.— 1996.— Vol.17, № 4.— P.354—356.
19. Tullis E.D., Guyatt G.H. Quality of life in cystic fibrosis // Pharmacoeconomics.— 1995.— Vol.8.— P.23—33.
20. Varshavsky S. The linguistic validation of quality of life questionnaire: first experience in Russia // QoL News Letter.— 1995.— № 12.— P.9.
21. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item short-form health survey // Med. Care.— 1992.— Vol.30, № 6.— P.473—483.
22. Yankaskas J.R., Fernald G.W. Adult social issues // Cystic Fibrosis in Adults / Eds J.R.Yankaskas, M.R.Knowles.— New York: Lippincott Raven, 1999.— P.465—476.

Поступила 26.04.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002.182.08-039.76

Л.В.Озерова, В.В.Романов, Н.П.Рыбакова, И.П.Зайцева, Л.И.Дмитриева,
Л.А.Попова, З.П.Абрамова, О.Н.Шеметун

ИЗЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА ПО ДАННЫМ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ 1992—1999 гг.

Центральный НИИ туберкулеза РАМН

SARCOIDOSIS RECOVERING ACCORDING TO THE DISPENSARY DATA DURING 1992—1999 yrs.

L.V.Ozerova, V.V.Romanov, N.P.Rybakova, I.P.Zaytseva, L.I.Dmitrieva, L.A.Popova, Z.P.Abramova, O.N.Shemetun

Summary

Sarcoidosis course was analyzed in 103 patients with long-term loss of sarcoidosis activity and 25 recovered ones. Favourable factors included well-timed diagnosing of the disease, initial moderate inhibition of immune system, an absence of pronounced bronchial obstruction. An acute course with fever, accelerated erythrocytes settling rate and lymphocytosis of broncho-alveolar lavage fluid are not considered to be signs of poor outcome.

Резюме

Анализировалось течение саркоидоза у 103 больных с длительной потерей активности процесса и у 25 человек с излечением. К числу благоприятных факторов течения отнесены: своевременное выявление заболевания, умеренно выраженное исходное снижение иммунитета, отсутствие выраженных обструктивных изменений бронхов. Острое течение с лихорадкой, высокой СОЭ, УЭ и лимфоцитозом БАС не являются признаками плохого прогноза.

По мнению многих авторов, излечение саркоидоза весьма проблематично, они считают, что для саркоидоза характерно волнообразное течение, не зависящее от каких-либо видимых причин. Но в настоящее время проблема определения излечения больных саркоидозом назрела. С 1992 г., когда противотуберкулезные диспансеры стали учитывать больных саркоидозом по VIII группе учета, уже накопились наблюдения за большим количеством лиц, которые в течение многих лет не имели признаков активности заболевания. Они переводятся в VIII В группу неактивного саркоидоза и "застревают" там на многие годы [5].

Таким пациентам следует находиться под наблюдением терапевтов и пульмонологов поликлиник. Для врачей общей сети эти пациенты представляют значительные трудности, так как любое ухудшение их состояния связывают с перенесенным ранее саркоидозом и вновь направляют к фтизиатру.

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные излечению и снятию с учета больных саркоидозом [1,2,4].

Цель исследования заключается в анализе течения саркоидоза от начала заболевания до потери активности процесса или излечения у 103 больных саркоидозом, состоящих в VIII В группе учета в нашем институте.

Проанализированные нами больные имели следующие признаки потери активности:

1. Отсутствие рецидивов не менее 5 лет.
2. Отсутствие грубых фиброзных изменений в легких и в плевре.
3. Отсутствие выраженного ухудшения показателей ФВД (обструктивно-рестриктивного характера).
4. Отсутствие осложненного течения с присоединением гипопнеумонии, неспецифического воспаления, грибковой инвазии, с синдромом Шегрена и др.

Сложные маркеры определения активности и потери ее (АПФ, кальцийурия, иммунологические исследования и пр.) ввести в практику довольно трудно, к тому же они не всегда достоверны и нередко не совпадают с клиническим течением (Лос-Анжелес, 1993, США).

Клинические формы саркоидоза в период выявления в обследуемой группе больных не отличались особенностью: саркоидоз внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) — у 33 (32,0%), саркоидоз ВГЛУ и легких — у 48 (46,3%), саркоидоз легких — у 17 (16,5%), поражение других органов — периферических лимфатических узлов — у 5 (4,9%) человек. Узловатая эритема наблюдалась у 19 (18,4%) больных и была очень выраженной, распространялась на кожу рук, ног, бедер.

Мужчин было 34 (33%), женщин — 69 (67%). Возраст от 26 до 70 лет; наиболее частым был возраст 41—50 лет — 33 (32%). Почти такое же количество больных было в возрасте от 51 до 60 лет.

Сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь) были у 20 (19,4%) больных. Вредных условий труда больные не имели.

На момент нашего обследования большинство больных работали — 83 (80,7%), не работали — 10 (9,7%), на пенсии — 5 (4,8%), на инвалидности — 5 (4,8%). Инвалидность определялась не заболеванием по саркоидозу.

У 38 (36,9%) больных заболевание было выявлено при флюорографическом обследовании и у 65 (63,1%) больных при обращении к врачу по жалобам.

Клинические проявления при выявлении заболевания отражены на рис.1. Отсутствие жалоб при явной активности процесса отмечено у 1/3 больных. На первом месте по частоте жалоб была одышка — у 37 (35,9%) больных, обусловленная при свежем процессе интоксикационными явлениями. Кашель наблюдался у 19 (18,4%) больных, преимущественно без мокроты, слабость — у 10 (9,7%), субфебрильная температура — у 8 (7,8%) больных.

При выявлении заболевания показатели периферической крови были без отклонений от нормы у 25 (24,3%), что представлено на рис.2. Ускорение СОЭ от 20 до 40 мм/ч наблюдалось у 30 (29,1%), сдвиг

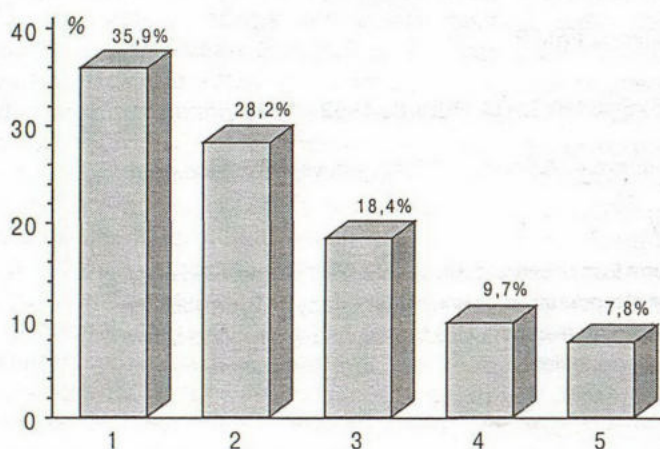


Рис.1. Клинические симптомы у больных саркоидозом органов дыхания (VIII В группа).

1 — одышка, 2 — жалоб нет, 3 — кашель, 4 — слабость, 5 — субфебрильная температура.

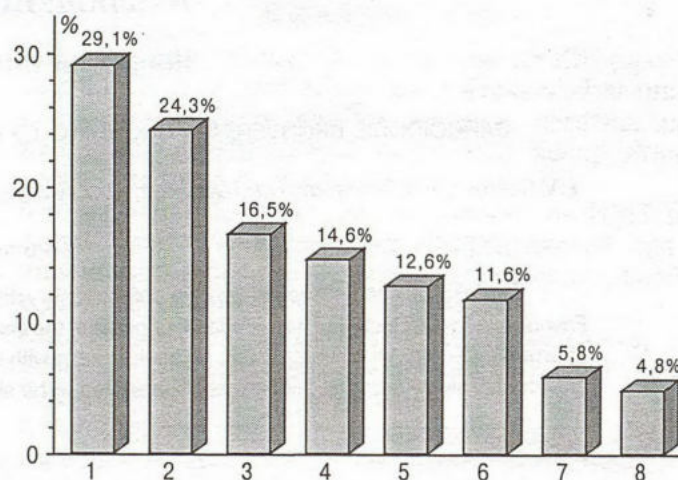


Рис.2. Характеристика изменений периферической крови у больных с благоприятным течением саркоидоза (при выявлении заболевания).

1 — ускорение СОЭ, 2 — норма, 3 — эозинофилия, 4 — палочкоядерный сдвиг, 5 — моноцитоз, 6 — лимфопения, 7 — лейкоцитоз, 8 — лимфоцитоз.

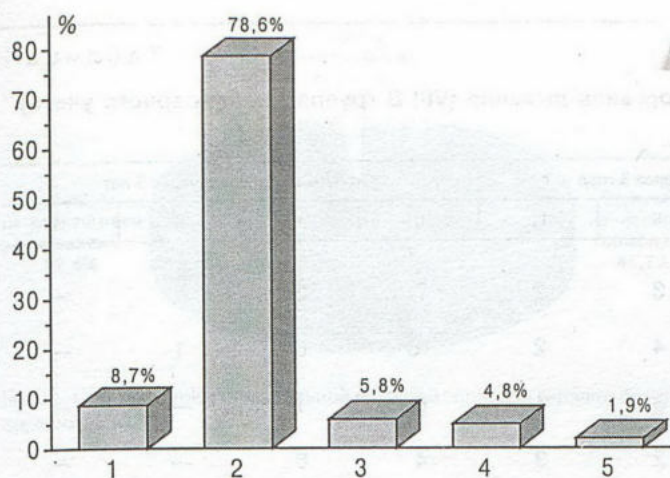


Рис.3. Характеристика изменений периферической крови у больных саркоидозом (при потере активности).

1 — ускорение СОЭ, 2 — норма, 3 — эозинофилия, 4 — палочкоядерный сдвиг, 5 — моноцитоз.

нейтрофилов влево — у 15 (14,6%), моноцитоз — у 13 (12,6%), лимфопения в пределах 8—16% у 12 (11,6%). Отдельно следует выделить эозинофилию до 8—10% у 17 (16,5%) больных. Эозинофилия у половины больных сопровождала узловатую эритему. Лейкоцитоз более 6 тыс. отмечен у 6 (5,8%) больных.

Показатели периферической крови у большинства — 81 (78,6%) больного были нормальными в неактивной группе саркоидоза (рис.3). Умеренное ускорение СОЭ выявлено всего у 3 (8,7%), эозинофилия — у 6 (более 6,0%), палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево — у 5 (4,8%), лимфопения до 10—14% — у 2 (1,9%).

Затруднения при диагностике саркоидоза возникло у 10 (9,7%) больных. Были ошибочно установлены туберкулез и пневмония. Атипичных клинических форм саркоидоза не было.

Диагноз саркоидоза был морфологически подтвержден у 48 (46,6%) больных. Отрицательные реакции

Манту с 2 ТЕ — у 95 (92,2%) больных, у остальных 8 (7,8%) реакции были слабоположительные и положительные. Реакция ИФА (иммунно-ферментный анализ на антитела и антигены к БК), проведенная 30 больным, оказалась положительной у 20. В мокроте у 2 больных обнаружены однократно БК+ при отрицательной туберкулиновой пробе. У 19 (18,4%) обнаружены зернистые формы микобактерий (в крови, мокроте, БАС).

Об активном процессе свидетельствовали и показатели цитогаммы БАС. Высокий лимфоцитоз от 30 до 90% лимфоцитов обнаружен у 51 больного при проведении бронхоскопии в острый период. Это совпало с накоплением радиофармпрепарата (РФП — цитрат галлия-67) в легких и ВГЛУ от I до III степени у всех обследуемых больных в период установления диагноза [7]. При повторном исследовании после проведенного лечения степень накопления РФП значительно снизилась (табл.1).

Показатели сканирования с цитратом галлия-67, проведенные у больных с наблюдением в течение 3 лет обнаружили накопление РФП у 33 (66,0%) обследуемых, в том числе III степень активности выявлена у 8 (16,0%) больных. Через 5 лет накопление РФП обнаруживалось лишь у 16 (32,0%) больных в основном I степени активности (табл.2).

Подобные исследования, проведенные еще в более поздние сроки наблюдения (через 6—10 лет), оказались положительными у 48,4% обследованных — продолжалось накопление РФП I степени (табл.3).

Можно ли эти данные объяснить неблагоприятным прогностическим признаком возможного рецидива? Или связать его с альвеолитами, возможно лекарственного характера, так как пожилые люди привержены лечиться часто при различных сопутствующих заболеваниях?

Характеристика функционального состояния легких проанализирована у 27 больных от начала заболевания и до благоприятного исхода: по данным исследования

Таблица 1

Сцинтиграфические исследования с цитратом галлия-67 у впервые выявленных больных саркоидозом (VIII A группа диспансерного учета)

Формы саркоидоза	n	Степень накопления							
		первично				повторно			
		0	I	II	III	0	I	II	III
Саркоидоз ВГЛУ	11 29,7%	—	1	6	4	1	10	—	—
Саркоидоз ВГЛУ и легких	22 59,5%	—	2	6	14	3	10	4	—
Саркоидоз легких	2 5,4%	—	—	1	1	—	2	—	—
Генерализованный саркоидоз	2 5,4%	—	1	—	1	1	1	—	—
Всего больных	37	—	4	13	20	10	23	4	—
%	100,0		10,8	35,1	54,1	27,0	62,2	10,8	

Показатели сканирования галлия-67 у больных саркоидозом органов дыхания (VIII В группа диспансерного учета) через 5 лет наблюдения

Формы саркоидоза	n	Степень накопления через 3 года				Степень накопления через 5 лет			
		0	I	II	III	0	I	II	III
Саркоидоз ВГЛУ	10 20%	2	3	3	2	7	3	—	—
Саркоидоз ВГЛУ и легких	23 46%	11	6	4	2	16	6	1	—
Саркоидоз легких	7 14%	2	1	3	1	6	1	—	—
Поражение других органов	10 20%	2	3	2	3	4	6	—	—
В т.ч. узловатая эритема	18	7	5	5	1	10	8	—	—
Всего больных	50	17	13	12	8	34	15	1	—
%	100	34	26	24	16	68	30	2	—

спирограммы и кривой поток-объем форсированного выдоха (ЖЕЛ, ОФВ, ОФВ₁/ЖЕЛ%, ПОС, МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅).

У 4 (15%) из 27 обследованных больных функция легких оказалась в пределах нормы. У подавляющего большинства больных саркоидозом (85%) имеют место расстройства функционального состояния легких. Преобладающей функциональной патологией является нарушение бронхиальной проходимости (78%), в том числе у 12 (44%) больных отмечалось умеренное или значительное нарушение проходимости мелких бронхов. При наблюдении больных саркоидозом с благоприятным течением заболевания улучшение функционального состояния легких отмечено в 61% случаев. Нарастание бронхообструктивных изменений или снижение ЖЕЛ наблюдалось у 28% больных.

При исследовании исходного состояния клеточного иммунитета установлено, что у 60% больных первоначальные показатели количества Т-клеток и их функциональная активность (РБТ с ФГА) были в пределах нормальных колебаний. Специфическое РБТ было угнетено либо выражено слабо (в среднем 1,5—2,0%). Выявляемые ЦИК характеризовались средними размерами, в умеренно повышенных концентрациях. В 20% случаев отмечено незначительное (нижние границы нормы) снижение вышеуказанных показателей, в отдельных случаях по одному параметру (Т-РОК либо РБТ с ФГА). Эти данные подтверждают существенную роль иммунного статуса в благоприятном течении и исходе заболевания.

При анализе данных комплексного рентгенологического исследования у больных саркоидозом органов дыхания, наряду с симптомами инфильтрации стромы легких, были выявлены признаки альвеолита и симптом "матового стекла" в различной степени выраженности. Немногочисленные тени гранулем располагались субплеврально, преимущественно в аксиллярных зонах и вблизи крупных септ. При проведении терапии в первую очередь исчезали явления альвеолита, уменьшалась инфильтрация паренхиматозно-интерстициальных

структур, плевральных оболочек, уменьшались в размерах тени гранулем. Изменения со стороны ВГЛУ более торпидные, наряду с уменьшением их размеров происходит уплотнение структуры; ВГЛУ могут кальцинироваться.

В формировании остаточных изменений может преобладать паренхиматозно-интерстициальный фиброз, реже — дистрофические изменения с развитием буллезной эмфиземы.

Фиброзные изменения легких при саркоидозе у большинства больных имеют своеобразные черты, отличающие их от пневмосклероза другого генеза. Главное из них — отсутствие грубой деформации легочной ткани. Изменения плевры имеются в 100% случаев. У некоторых больных отмечается полная нормализация корней и легочной ткани. Следует отметить, что при потере активности процесса нормализуются границы сердца.

Соотношение гормональной и негормональной терапии отражено на рис.4.

Кортикостероидные гормоны (КС) не были назначены больным с умеренными изменениями ВГЛУ и легких, показателей крови, функциональных показате-

Таблица 3

Показатели сканирования пациентов VIII В группы с потерей активности процесса более 6—10 лет

Локализация накопления РФП	Всего	Степень накопления			
		0	I	II	III
ВГЛУ	5	2	3	—	—
ВГЛУ и легкие	13	9	4	—	—
Легкие	6	3	3	—	—
Другие органы	7	2	5	—	—
Всего	31	16	15	—	—
%	100,0	51,6	48,4	—	—



Рис.4. Соотношение гормональной и негормональной терапии больных саркоидозом.

телей легких и с отсутствием внелегочных очагов поражения. Узловатая эритема не являлась обязательным показанием для назначения КС. Негормональная терапия проведена у 54 (52,4%) больных. Она заключалась в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, плаквенил, далагил), антиоксидантов (вит. Е и вит. С), иммуномодуляторов (4 чел.), физиотерапевтических процедур — у 21 (20,4%), в том числе КВЧ, лазер (УЗОР) [2,3,8].

Плазмаферез проведен 19 (18,4%) больным с узловатой эритемой, высоким лимфоцитозом БАС, с повышенным содержанием ЦИК и ВЛС и интенсивным накоплением галлия-67 во ВГЛУ и легких. Проводились 2—3 процедуры плазмафереза, которые не сопровождалось применением гормонов [6].

Лечение в стационаре проведено 60 больным. Сроки пребывания в нем не превышали 1—1,5 мес. Амбулаторное лечение проведено 43 больным. В амбулаторных условиях проводились все указанные методы лечения, за исключением процедур плазмафереза и физиотерапевтических процедур.

Итак, у 103 больных саркоидозом, потерявших активность процесса, мы выявили следующие благоприятные факторы течения:

- 1) своевременное выявление с умеренной распространенностью процесса, без пневмосклеротических изменений в легких,
- 2) небольшое число внелегочных поражений,
- 3) умеренно выраженные исходные иммунологические отклонения в виде снижения Т-клеточного иммунитета,
- 4) отсутствие серьезной сопутствующей патологии,
- 5) исходные функциональные показатели легких без выраженных обструктивно-рестриктивных изменений,
- 6) острое течение с лихорадкой, изменениями крови, высоким лимфоцитозом БАС, узловатой эритемой, накоплением цитрата галлия-67 в легких и др. не сопровождается впоследствии тяжелым течением и плохим прогнозом.

Приведенные благоприятные показатели определили ограниченное число больных, получавших гормональную терапию (45,7%). У подобных больных возможно амбулаторное лечение.

VIII В группу неактивного саркоидоза мы подразделяем на три подгруппы по длительности стабильного состояния:

1. Длительная ремиссия (3—4 года наблюдения) — 56 (54,4%) больных. Клинические формы еще сохраняют свое значение.
2. Стабильное состояние (5—6 лет наблюдения) — 22 (21,3%) больных. Клинические формы стираются, выявляется фиброз корней легких, формируется пневмосклероз. Практическое выздоровление. Контроль 1 раз в год.
3. Излечение — 10 лет стабильного состояния (25 больных — 24,3%). Изменения могут характеризоваться постсаркоидным пневмосклерозом. Больные подлежат снятию с учета.

В заключение, мы считаем, что саркоидоз может быть излечен. Длительность контрольного стабильного периода определена нами по аналогии с туберкулезом. Возможно, излечение наступает раньше того срока, что определен нами — 10 лет. Длительная ремиссия и стабильная ремиссия клинически подобны излечению, поэтому число излеченных больных будет нарастать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. Лечение и организация диспансерного наблюдения за больными саркоидозом органов дыхания // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза: Тезисы докладов науч.-практ. конф. — М., 1995. — С.114.
2. Костенко А.Д., Золотарева Н.Т. Работа центра по диагностике, лечению и диспансерному наблюдению лиц, страдающих саркоидозом // Там же. — С.34—37.
3. Костина З.И., Бражко Н.Д., Насорина Р.Н. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания // Пробл. туб. — 1995. — № 3. — С.21—22.
4. Ломаченков В.Д., Чистякова Н.Г., Павлюнина И.Д. Эпидемиология и клиника саркоидоза в Смоленской области // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза: Тезисы докладов науч.-практ. конф. — М., 1995. — С.21—22.
5. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Михеева Л.П. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом // Пробл. туб. — 1998. — № 3. — С.24—27.
6. Романов В.В., Озерова Л.В., Степанян И.Э. Плазмаферез в комплексной терапии больных альвеолитами // Там же. — С.55—57.
7. Сигаев А.Т., Озерова Л.В., Мохрякова Т.Е. и др. Сцинтиграфия с цитратом Са-67 у больных с диффузными поражениями легких // Там же. — 1996. — № 6. — С.68—71.
8. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // Там же. — С.64—68.

Поступила 01.06.99.

И.В.Бойко, Т.М.Наумова, Л.Б.Герасимова

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕНИНГРАДЕ — САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Центр государственного санитарного надзора в Санкт-Петербурге

EPIDEMIOLOGICAL DATA ABOUT OCCUPATIONAL DISEASES OF RESPIRATORY SYSTEM IN LENINGRAD
(SANKT-PETERBURG)

I.V.Boiko, T.M.Naumova, L.B.Gerasimova

Summary

Pneumoconioses (silicosis and pneuconioses caused by mixt dust) are the most frequent occupational diseases of respiratory system in Leningrad (Sankt-Peterburg). Chronic bronchitis, bronchial asthma and lung tuberculosis are more rare. The most of pneumoconiosis and chronic bronchitis cases are registered among mechanical engineering workers. The specific gravity of these diseases in the whole occupational morbidity is quite low. This situation is due not only to relatively satisfactory labour conditions but also to insufficiently effective revealing of these diseases at workers medical examinations.

Резюме

В Ленинграде (Санкт-Петербурге) среди официально регистрируемых профессиональных заболеваний дыхательной системы чаще всего отмечаются пневмокониозы (силикоз и пневмокониозы от смешанных пылей), реже хронические бронхиты, бронхиальная астма и туберкулез легких. Большинство случаев пневмокониозов и хронических бронхитов регистрируется среди рабочих машиностроительных предприятий. В структуре профессиональной заболеваемости удельный вес этих нозологических форм довольно низок. Эта ситуация обусловлена не только относительно удовлетворительными условиями труда, но и недостаточно эффективным выявлением профессиональных заболеваний дыхательной системы на медицинских осмотрах.

Профессиональные заболевания (ПЗ) дыхательной системы (ДС), в первую очередь пылевые, традиционно доминировали в структуре профессиональной заболеваемости (СПЗТ) в нашей стране [5]. Имеются данные об их высокой распространенности в отдельных отраслях промышленности [2,5] и в некоторых промышленно развитых районах страны [6]. Однако в соответствии со сведениями о ПЗ в Ленинграде в 70-х годах пылевые заболевания легких составляли не более 8% от СПЗТ города [3]. Абсолютные цифры о регистрации ПЗ в то время не публиковались. И в дальнейшем сведения о распространенности ПЗ ДС в крупных городах в печать практически не поступали.

Для определения: а) удельного веса ПЗ ДС в СПЗТ в Ленинграде — Санкт-Петербурге, б) сроков развития и выявления этих ПЗ, в) профессий и производств, где эти ПЗ фиксируются наиболее часто, г) причин относительно редкого выявления указанных ПЗ в Ленинграде — Санкт-Петербурге нами было предпринято эпидемиологическое исследование, основанное на данных о впервые зарегистрированных в городе ПЗ за 15-летний период 1982—1996 гг.

Как показал проведенный анализ, в отличие от ситуации по стране в целом, ПЗ ДС регистрировались в нашем городе по-прежнему нечасто и их удельный вес в СПЗТ остался невысоким. Так, за указанный период времени в городе были зафиксированы следующие ПЗ ДС (указаны абсолютные цифры и удельный вес в СПЗТ): пневмокониозы всех групп — 298 случаев (5,1%), хронический бронхит — 141 (2,5%), бронхиальная астма — 44 (0,7%), туберкулез легких у медицинских работников — 20 случаев (0,3%). В двух случаях как ПЗ расценен рак легкого. Если по стране в целом заболевания легких от воздействия промышленных аэрозолей составляют 28% в СПЗТ [5], то в нашем городе все ПЗ ДС составили менее 9% в СПЗТ.

Из всех случаев пневмокониозов встречались следующие виды этих ПЗ (удельный вес в процентах указан по отношению ко всем случаям пневмокониозов): 1) неосложненный силикоз — 92 случая (31%), 2) силикотуберкулез — 75 случаев (25%), 3) силикатозы — 41 случай (14%), 4) неосложненные пневмокониозы от смешанных пылей — 56 случаев (19%),

5) пневмокониозы от смешанных пылей, осложненные туберкулезом, — 9 случаев (2,7%), в единичных случаях фиксировались сажевые пневмокониозы, асбестоз.

Из 92 случаев неосложненного силикоза, выявленных за 15 лет, для 87 была указана стадия силикотического процесса. 45 (50,6%) случаев выявлено в рамках I ст., 21 (23,6%) — в рамках I—II ст., 18 (20,2%) — II ст., 2 случая — II—III ст. и 1 случай уже в III ст. В 3 случаях силикоз был квалифицирован как поздний. По характеристике диссеминации доминировали узелковые изменения.

Из 75 случаев силикотуберкулеза подробная характеристика силикотического процесса была указана для 36 случаев. Из них только в 4 случаях силикотический процесс осложнился туберкулезом в рамках I ст., в 16 — I—II ст., в 14 — II ст., по одному случаю развития туберкулезного процесса пришлось на II—III ст. и III ст. силикоза.

Данные о распределении заболевших ПЗ ДС по стажу представлены в табл.1. Как следует из них, большинство ПЗ ДС развивается у работников при стаже работы в пылеопасных профессиях от 10 лет и более. Средний стаж работы (в годах) до регистрации ПЗ ДС был следующий: неосложненный силикоз — $18,7 \pm 0,9$; силикотуберкулез — $18,9 \pm 1,0$; пневмокониозы от смешанных пылей $20,1 \pm 1,4$; силикатозы — $18,8 \pm 1,6$, бронхиальная астма — $15,3 \pm 1,2$; туберкулез легких — $9,8 \pm 1,8$. Полученные результаты о средних сроках развития силикоза близки к данным, полученным в отношении рабочих этих специальностей в целом по стране [5]. Следует отметить, что пылевые заболевания, особенно силикоз и силикотуберкулез, хоть в небольшой доле случаев, но фиксируются и при стаже работы до 5 лет, поэтому необходима настороженность даже по отношению к работникам с таким небольшим стажем.

Наиболее часто силикоз и силикотуберкулез выявлялись у обрубщиков (53 случая из 167, т.е. 31,7%) и персонала литейных цехов, работающих с грунтовыми формовочными смесями для литья: формовщиков, выбивальщиков литья, стерженщиков (суммарно 24 случая,

14,1%). Лидирующее положение этих профессиональных групп обусловлено тем, что при подготовке литейных форм и обрубных работах в воздух выделяются весьма большие количества высокофиброгенной пыли, действие которой нередко усугубляется еще и физическими перегрузками в сочетании с неблагоприятным микроклиматом. Силикатозы периодически регистрировались у работников различных профессий предприятий промышленности строительных материалов. Среди больных с пневмокониозами от смешанных пылей доминировали электросварщики — 52 заболевших из 65 больных. Стаж развития заболевания был следующий: минимальный — 8, максимальный — 38, средний $21,9 \pm 1,4$ года. Это тоже близко к сведениям о сроках развития ПЗ ДС у электросварщиков в судостроительной промышленности [11].

Большинство случаев пылевого и токсико-пылевого бронхита зафиксировано у электросварщиков, слесарей-сборщиков и слесарей механосборочных цехов (по 15 из 141 — 10,6%), а также обрубщиков (11 ПЗ — 7,8%), огнеупорщиков (6 ПЗ — 4,2%). Средний уровень запыленности на рабочем месте заболевших (исключая замеры сварочного аэрозоля) составил $27,7 \pm 6,8$ мг/м³.

44 случая профессиональной бронхиальной астмы были выявлены в 24 профессиях, не более 2—3 случаев в каждой профессиональной группе. 17 случаев развились от действия sensibilizing пылей: хромсодержащих, пыли фенолформальдегидных соединений, текстильной, мучной и др. видов пыли. В двух случаях отмечена сенсibilизация к компонентам сварочного аэрозоля. В остальных случаях отмечалась сенсibilизация к самым разным веществам - канифоли, компонентам эпоксидных смол, шерсти животных, волосу человека.

Из 141 больного с хроническим бронхитом у 20 (14%) была установлена не чисто профессиональная, а так называемая "смешанная" этиология заболевания, то есть было признано, что в генезе заболевания существенную роль сыграли и непрофессиональные факторы, например, ранее перенесенные инфекции. В то же время из 44 больных с бронхиальной астмой

Таблица 1

Распределение заболевших ПЗ ДС по стажу

Заболевания	Стаж, при котором выявлено заболевание (годы)				
	До 5	6—9	10—14	15—19	20 и более
Неосложненный силикоз	6	2	25	22	37
Силикотуберкулез	5	3	25	12	30
Силикатозы	—	2	4	13	22
Неосложненные пневмокониозы от смешанных пылей	4	4	8	10	30
Пневмокониозы от смешанных пылей, осложненные туберкулезом	—	—	1	3	5
Хронический бронхит	10	14	21	25	71
Бронхиальная астма	4	9	5	6	20
Туберкулез легких	8	4	4	1	3

Выявляемость пневмокониозов и пылевых бронхитов в некоторых отраслях промышленности Ленинграда — Санкт-Петербурга

Отрасль промышленности	Пневмокониозы		Хр. бронхиты	
	Абс.	на 100 тыс. работающих	Абс.	на 100 тыс. работающих
Машиностроение и металлообрабатывающая	193	4,7	82	1,4
Строительных материалов	13	7,2	6	3,3
Строительное производство	20	0,5	11	0,3
Легкая и текстильная	2	0,2	13	1,4

смешанная этиология заболевания была установлена у 19 (43%) человек. Возможно, что это свидетельствует о высоком удельном весе в общей популяции лиц с уже имеющимися срывами иммунологической реактивности, у которых при контакте с производственными аллергенами происходит очень быстрое развитие выраженной аллергической патологии.

Данные о частоте регистрации наиболее часто выявлявшихся пылевых ПЗ ДС в некоторых отраслях промышленности города приведены в табл. 2 в абсолютных цифрах и в отношении на 100 тыс. работающих.

За 15 лет на отдельных предприятиях даже суммарно фиксировалось немного пневмокониозов и хронических профессиональных бронхитов в абсолютном выражении. Так, на АОЗТ "Кировский завод", где численность работающих во вредных условиях труда достигала 5 тыс. человек, было зафиксировано всего 18 пневмокониозов, на АО "Ижорские заводы" с числом занятых во вредных условиях труда до 4,5 тыс. чел. — 27, на менее крупных предприятиях — до 5—6 случаев пневмокониозов за 15 лет. За этот же период времени на АО "Ижорские заводы" было зафиксировано 38 больных с бронхитом профессиональной этиологии, на АОЗТ "Кировский завод" — всего 9, на остальных предприятиях суммарно не более 2—3 случаев этих ПЗ. Преимущественное выявление бронхитов профессиональной этиологии на АО "Ижорские заводы" объясняется не только наличием там литейно-формовочных и сварочных цехов со значительным уровнем запыленности, но и тщательным обследованием работающих. На предприятии более 10 лет функционирует профпатологическая служба, несколько лет значительное количество работников пылеопасных профессий направлялись на обследование в СПб НИИ пульмонологии. При такой невысокой выявляемости ПЗ ДС на большинстве предприятий расчет показателей их регистрации по предприятиям в отношении на 10 или 100 тыс. работающих представляется нам в значительной мере искусственным, и мы его не проводили.

Нами специально была проанализирована эффективность периодических медицинских осмотров, на которых должны выявляться возникшие ПЗ ДС. Их эффективность оказалась невысокой. В целом, из всех официально зарегистрированных в городе ПЗ ДС на периодических медосмотрах было выявлено лишь 44%. Остальные ПЗ этой группы были обнаружены при

активном обращении больных за медицинской помощью. По конкретным видам рассматриваемых ПЗ эффективность медосмотров, выраженная таким же образом, была следующей: неосложненные случаи силикоза — 57%, силикотуберкулез — 37%, пневмокониозы от смешанных пылей — 52%, хронический бронхит — 56%. Среди 44 больных с бронхиальной астмой на медосмотрах было выявлено лишь 10 человек, а среди 20 больных туберкулезом легких — только 9.

При этом ПЗ ДС в существенной части выявляются далеко не в начальных стадиях. Так, среди 141 больного с хроническими профессиональными бронхитами у 43 (30,5%) человек на момент выявления ПЗ уже были выраженные обструктивные нарушения, у 27 (19,1%) уже сформировался астматический компонент, у 5 (3,5%) была эмфизема, у одного больного — развившиеся бронхоэктатические изменения. Вероятно, что в таких случаях физикальные признаки ПЗ были очевидны и вставал вопрос о признании больных ограниченно трудоспособными. Об этой же тенденции свидетельствуют вышеприведенные цифры о регистрации значительной доли пневмокониозов в рамках II и III стадий.

Таким образом, значительное количество больных с начальными и умеренно выраженными ПЗ ДС вследствие скудности клинической симптоматики профессиональной патологии из года в год могут не выявляться на периодических медицинских осмотрах, и поэтому реальная распространенность ПЗ ДС может быть гораздо выше официальных цифр. Наш вывод подтверждают и опубликованные еще в 1976 г. результаты углубленного целенаправленного обследования электросварщиков судостроительных заводов, при котором среди стажированных рабочих этой специальности пневмокониоз выявлялся с частотой до 16% [1].

Следовательно, ситуация с низким удельным весом ПЗ ДС в Ленинграде — Санкт-Петербурге лишь отчасти может быть объяснена тем, что в городе нет шахт, в частности угольных, где традиционно фиксируется значительное количество случаев пылевой патологии [2,5], и тем, что на машиностроительных предприятиях в 60—70-е годы было ликвидировано значительное количество рабочих мест, где регистрировалась запыленность в сотнях мг/м³. В значительной мере отмеченная тенденция обусловлена и неполным выявлением возникающих пылевых заболеваний легких, особенно хронических бронхитов.

При формальной оценке доля ПЗ ДС в общем количестве заболеваний бронхолегочного аппарата ничтожна. В городе за год в среднем фиксировалось 37 ПЗ ДС, тогда как на 1000 взрослого населения отмечалось 56 непрофессиональных заболевания дыхательной системы (без ОРЗ) [7]. Однако, учитывая обоснованную нами, вероятно, гораздо большую распространенность ПЗ ДС, актуальность проблемы, связанной с этой патологией, должна быть гораздо существеннее, чем это следует из официальных цифр.

Выводы

1. В Ленинграде — Санкт-Петербурге официально регистрируется относительно небольшое количество ПЗ ДС, среди них преобладают пневмокозиозы.
2. Большинство ПЗ ДС регистрируется среди рабочих машиностроительных профессий (обрубки, электросварщики, слесари механосборочных работ) со стажем более 10—15 лет. Туберкулез легких как профессиональное заболевание регистрируется исключительно среди медицинских работников.
3. Имеются веские основания полагать, что вследствие малой эффективности периодических медицинских осмотров выявляются далеко не все ПЗ

ДС, особенно пылевые бронхиты, поэтому их истинная распространенность может быть гораздо выше официальных цифр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова В.М., Кейзер С.А., Смирнов В.Ф. и др. Характер патологии у электросварщиков-судостроителей // Гиг. труда.— 1976.— № 6.— С.45—47.
2. Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология.— 1995.— № 5.— С.6—19.
3. Грацианская Л.Н., Фролова М.А., Юркевич А.Я. Социально-трудовая и медицинская реабилитация больных профессиональными заболеваниями.— Л., 1978.
4. Измеров Н.Ф., Ермоленко А.Е. Профессиональная заболеваемость у рабочих литейных цехов России // Гиг. труда.— 1992.— № 7.— С.1—4.
5. Измеров Н.Ф., Лебедева Н.В. Профессиональная заболеваемость.— М., 1993.
6. Нестеровский Я.И., Алексеева Р.С. Экологические аспекты болезней органов дыхания в промышленной области // Пульмонология.— 1994.— № 2.— С.14—17.
7. Подунова Л.Г., Некрасова Г.И., Дробот В.Ю. и др. О заболеваемости населения Российской Федерации в 1993 г. по материалам системы "Агис-Здоровье" // Здоровье населения и среда обитания.— 1994.— № 3.— С.7—20.

Поступила 11.11.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085.234

Л.А.Горячкина*, Е.П.Терехова*, Т.Г.Арутюнов*, А.С.Демборинская*,
М.В.Беда**, О.Б.Медникова**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ САЛЬМЕТЕРОЛОМ, ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТОМ И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*Кафедра клинической аллергологии РМАПО, Москва;

**Глаксо Вэлком Экспорт Лтд, Представительство в России, Москва

COMPARISON OF EFFICACY OF SALMETEROL OR FLUTICAZONE PROPIONATE MONOTHERAPY AND COMBINATION OF THESE DRUGS IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

L.A.Goriachkina, E.P.Terekhova, T.G.Arutiunov, A.S.Demborinskaya, M.V.Beda, O.B.Mednikova

Summary

The open study has been carried out in 35 mild to moderate atopic bronchial asthma (ABA) patients in order to investigate efficacy, safety and anti-inflammatory activity of the long-acting beta-2-agonist salmeterol (S), the inhaled glucocorticosteroid fluticazone propionate (FP) and their combination.

The efficacy of the drugs was evaluated based on the results of the patients' clinical and functional examination including peak flow rate measurement, lung function testing, dynamics of asthmatic symptoms and frequency of beta-2-agonists usage after 12-week treatment.

The anti-inflammatory activity was assessed according to the dynamics of the inflammatory biomarkers which are the eosinophilic cationic protein (ECP) blood plasma level and metacholine-induced bronchial hyperreactivity (BH).

We observed a reduction in asthma symptoms (score number was diminished by 73%, $p < 0.05$), an increase in lung function parameters (FEV₁ was increased by 9.7%, $p < 0.05$; PEF was increased by 13.3%), a reduction in

beta-2-agonists need by 82% ($p < 0.05$), a slackening of metacholine-induced bronchial hyperreactivity (metacholine concentration caused FEV₁ drop by 20% (MC20) was increased in 1.8 times, $p > 0.05$); and a decrease in ECP level by 4.5 mcg/l ($p > 0.05$) after 12-week therapy of the mild atopic asthmatic patients with measured aerosol inhaler Serevent in a dose of 50 mcg twice a day.

Flutotide measured aerosol inhaler course treatment in a dose of 250 mcg twice a day in the atopic moderate asthmatic patients led to the asthma symptoms reduction by 98% ($p < 0.05$), the increase in lung function parameters (by 20.6% for FEV₁ and 28% for PEF, $p < 0.05$), the reduction in beta-2-agonists need by 94% ($p < 0.05$), the metacholine-induced bronchial hyperreactivity slackening (MC20 was increased in 3.5 times, $p < 0.05$) and the ECP level decreasing by 19% ($p < 0.05$).

The combined therapy with 250 mcg of FP and 50 mcg of Serevent twice a day during 12 weeks influenced more intensively in moderate atopic asthmatic patients that was expressed in the asthma symptoms reduction by 99% ($p < 0.05$), the increase in lung function parameters (by 27% for FEV₁ and 27.4% for PEF, $p < 0.05$), the reduction in beta-2-agonists need by 99.7% ($p < 0.05$) and a stronger effect to allergic inflammation which was shown in the metacholine-induced bronchial hyperreactivity slackening in 4 times ($p < 0.05$) and the ECP level lowering by 54% ($p < 0.05$).

Резюме

Для изучения эффективности, безопасности и противовоспалительной активности пролонгированного бета-2-агониста сальметерола (С), ингаляционного глюкокортикостероида флутиказона пропионата (ФП) и их сочетанного применения было проведено открытое исследование на 35 пациентах, страдающих atopической бронхиальной астмой (АБА) легкой и средней тяжести течения.

Эффективность препаратов оценивалась после 12 недель терапии на основании результатов клинико-функционального обследования пациентов: пикфлоуметрии, регистрации показателей ФВД, изменения в симптомах астмы и частоты применения бета-2-агонистов.

Противовоспалительная активность оценивалась по изменению уровня биологических маркеров воспаления — эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в сыворотке крови и степени метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности (БГ).

После 12 недель терапии Серевентом в дозе 50 мкг 2 раза в сутки в форме дозированного аэрозольного ингалятора при АБА легкого течения отмечалось уменьшение симптомов астмы (снижение по баллам на 73%, $p < 0.05$), увеличение показателей ФВД (FEV₁ на 9.7%, $p < 0.05$; PEF на 13.3%), снижение потребности в приеме бета-2-агонистов на 82% ($p < 0.05$), снижение метахолин-индуцированной БГ (повышение ПК₂₀ в 1,8 раз, $p > 0.05$), снижение ЕСР на 4,5 мкг/л ($p > 0.05$).

Курсовая терапия Фликсотидом по 250 мкг 2 раза в сутки в форме дозированного аэрозольного ингалятора при АБА средней тяжести течения приводит к уменьшению симптомов астмы на 98% ($p < 0.05$), увеличению показателей ФВД (FEV₁ на 20,6%, PEF на 28%, $p < 0.05$), снижению потребности в приеме β_2 -агонистов на 94% ($p < 0.05$), снижению БГ (повышение ПК₂₀ в 3,5 раза, $p < 0.05$), снижению ЕСР на 19% ($p < 0.05$).

Комбинированная терапия 250 мкг ФП и 50 мкг Серевентом 2 раза в сутки в течение 12 недель при АБА средней тяжести оказывает более выраженный эффект — снижение симптомов астмы на 99% ($p < 0.05$), увеличение показателей ФВД (FEV₁ на 27%, PEF на 27,4%, $p < 0.05$), снижение потребности в приеме β_2 -агонистов на 99,7% ($p < 0.05$) и большее влияние на аллергическое воспаление — повышение ПК₂₀ к метахолину в 4 раза ($p < 0.05$) и снижение ЕСР на 54% ($p < 0.05$).

Достигнутый в настоящее время прогресс в изучении механизмов развития бронхиальной астмы является основой для разработки новой концепции ее патогенеза, согласно которой основу астмы как заболевания составляет аллергическое воспаление дыхательных путей и связанная с ним гиперреактивность бронхального дерева [9,12]. Эта концепция предопределила новую стратегию в базисной терапии бронхиальной астмы, основанную на проведении противовоспалительной терапии.

До настоящего времени недостаточно изучена связь между способностью лекарственных препаратов предотвращать развитие симптомов и воздействие их на процессы аллергического воспаления, формирование необратимых морфологических изменений в органах-мишенях и прогрессирование болезни.

Среди топических кортикостероидов минимальной общей биодоступностью, максимальным противовоспалительным действием, практически отсутствием побочных эффектов обладает новый ингаляционный глюкокортикостероид флутиказон пропионат (ФП) [1,5,6].

В литературе последних лет обсуждается, наряду с бронхорасширяющим эффектом, концепция противовоспалительной активности длительно действующего β_2 -агониста сальметерола. Сведения достаточно противоречивы и неоднозначны [2,7,10].

Неоднократно проводимые исследования по изучению комбинированной терапии сальметеролом и флутиказон пропионатом демонстрировали их синергический эффект и доказали безопасность, хорошую переносимость и высокую эффективность сочетанной терапии [1,4,8,11,14].

Таблица

Динамика симптомов астмы

Группы больных	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель
1-я	1,37±0,22	0,64±0,14	0,34±0,12	0,38±0,23
2-я	2,28±0,27	0,17±0,08	0,03±0,02	0,02±0,02
3-я	2,89±0,45	0,01±0,01	0,00	0,01±0,01

Примечание. $p < 0,05$.

Таким образом, сравнительное изучение клинической эффективности и противовоспалительной активности пролонгированного β_2 -агониста — сальметерола, топического кортикостероида — флутиказон пропионата и комбинированной терапии сальметеролом и флутиказон пропионатом представляет не только теоретический, но и практический интерес для разработки критериев дифференцированного назначения современных фармакологических препаратов.

Цель настоящей работы — изучить клиническую эффективность, безопасность и противовоспалительную активность пролонгированного β_2 -агониста — сальметерола, ингаляционного глюкокортикостероида — флутиказон пропионата и комбинированной терапии сальметеролом и флутиказон пропионатом.

Обследовано 35 пациентов с atopической бронхиальной астмой (АБА) легкой и средней тяжестью течения.

Из них: 1-я группа — 15 пациентов с АБА легкого течения (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст пациентов $32,6 \pm 3,9$ года, длительность заболевания от 1 года до 12 лет, средняя продолжительность заболевания $5,9 \pm 1,1$ года) получали сальметерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (Серевент, "Glaxo Wellcome", Великобритания) по 50 мкг 2 раза в сутки.

2-я группа — 10 пациентов с АБА средней тяжести течения (1 мужчина и 9 женщин, средний возраст $43,4 \pm 4,8$ года, длительностью заболевания от 1 года до 25 лет, средняя продолжительность заболевания $10,3 \pm 3,0$ года) получали флутиказон пропионат в виде дозированного аэрозольного ингалятора (Флик-

сотид, "Glaxo Wellcome", Великобритания) по 250 мкг 2 раза в сутки.

3-я группа — 10 пациентов (10 женщин, средний возраст $42,2 \pm 4,6$ года, длительность заболевания от 7 до 40 лет, средняя продолжительность заболевания $17,6 \pm 3,2$ года) получали комбинацию препаратов: серевент по 50 мкг 2 раза и фликсотид по 250 мкг 2 раза в сутки.

В качестве ситуационной терапии пациенты получали сальбутамол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (Вентолин, "Glaxo Wellcome", Великобритания).

В соответствии с критериями включения в исследование вошли мужчины и женщины в возрасте 18—50 лет, не курящие, использующие один из следующих режимов терапии астмы: ингаляции только β_2 -агонистов короткого действия; или ингаляции β_2 -агонистов и ингаляции кромогликата натрия или недокромила натрия. Для включения в исследование пациенты должны были иметь показатель FEV_1 — 60—80% и более от должных значений, тест на обратимость более 15%. Диагноз бронхиальной астмы был документально подтвержден, степень тяжести заболевания оценивалась в соответствии с рекомендациями "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [2].

Активный лечебный период составлял 12 недель, период наблюдения до включения в исследование — 2 недели, в течение которых оценивались клинические показатели тяжести АБА. Каждый пациент ежедневно вел дневник наблюдений состояния, где отражалась динамика показателей дневных и ночных симптомов астмы, количество ингаляций вентолина, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии.

Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом компьютерной спирометрии на приборе *Master SCREEN BODY* фирмы "Jaeger" с определением дыхательных объемов и расчетом скоростных показателей по кривой "поток-объем" (FVC, FEV_1 , FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, PEF). Показатели выражались в абсолютных цифрах и процентах от должной величины. ФВД проводилось до лечения, через 4, 8, 12 недель от начала лечения. Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости применялись индивидуальные пикфлоуметры (*mini Wright, Clement-Clarke*) с регистрацией объемной пиковой скорости форсированного выдоха (ПОСФВ) в утренние и вечерние часы.

Таблица 2

Динамика пиковой объемной скорости форсированного выдоха в утренние часы (л/мин)

Группы больных	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель
1-я	419,00±33,14	436,00±35,63	438,00±34,85	439,00±36,54 $p > 0,05$
2-я	292,00±25,30	375,00±24,44	392,00±24,33	403,00±23,49 $p < 0,05$
3-я	246,00±13,53	380,00±15,38	390,00±16,56	387,00±12,64 $p < 0,05$

Динамика ПОСФВ в вечерние часы (л/мин)

Группы больных	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель
1-я	450,00±31,75	456,00±35,02	462,00±36,01	463,00±38,20 $p>0,05$
2-я	312,00±24,73	390,00±20,27	407,00±17,19	416,00±15,33 $p<0,05$
3-я	269,00±15,78	391,00±12,22	400,00±13,79	404,00±12,51 $p<0,05$

Порог неспецифической бронхиальной гиперреактивности (ПК₂₀) исследовался с помощью ингаляционного провокационного теста (ПТ) с метахолином до и после лечения. В метахолиновом ПТ использовали свежеприготовленные стандартные растворы метахолина с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя применяли изотонический раствор хлорида натрия. Все растворы были изготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3,13]. Для приготовления метахолинового раствора с концентрацией 8 мг/мл использовался порошок метахолина хлорида (*Acetyl-b-methylcholine*, "Sigma Chemical Company" США).

ПТ проводили по методу непрерывного нормального дыхания. Аэрозоли генерировались в течение 2 минут при помощи компрессорного ингалятора PARI BOY (Германия) с производительностью 440 мг/мин. Каждый аэрозоль ингалировали через ротовой загубник при спокойном нормальном дыхании произвольной частоты, с использованием носового зажима. Первым ингалировался аэрозоль изотонический раствор хлорида натрия, затем через каждые 5 минут следовали удвоенные концентрации метахолина, начиная с минимальной концентрации. FEV₁ измерялся перед провокацией и через 30 и 90 секунд после каждой ингаляции с помощью прибора приборе Master SCREEN BODY фирмы "Jaeger". Тест прекращался, когда FEV₁ снижался на 20% и более от базового значения.

Определение эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в сыворотке крови проводилось радиоиммунологическим методом с помощью набора фирмы "Pharmacia Diagnostics" (Швеция) на автоматическом гамма-

счетчике фирмы "LKB" (Швеция). ЕСР определялся до и после лечения. В норме концентрация ЕСР не более 12 мкг/л. Реагенты представлены научнопроизводственной фирмой "Хема" (Москва).

Определение базального уровня кортизола в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител с помощью тест систем фирмы "Анкор-БИО" (Санкт-Петербург) на приборе спектрофотометра ЭФОС (Москва).

Уровень кортизола определялся до и после лечения у пациентов, получающих флютиказон пропионат и комбинацию препаратов сальметерол и флютиказон пропионат. В норме уровень кортизола от 150 до 770 нмоль/л. Исследование проводилось в лаборатории эндокринологии Всероссийского НИИ физической культуры и спорта.

Эффективность препаратов оценивалась на основании изменений в симптомах астмы, динамики ФВД, пикфлоуметрии и частоты применения β₂-агонистов.

Безопасность препаратов определялась при каждом визите путем оценки общего состояния, опроса с целью выяснения жалоб, оценки дневников и сообщений о неблагоприятных явлениях. У пациентов 2-й и 3-й групп изучали безопасность ФП при длительной терапии, исследовали влияние его на функцию коры надпочечников, путем определения базального кортизола в сыворотке крови до и после лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась по стандартным программам вариационной статистики с расчетом средних, стандартных отклонений, коэффициента корреляции. Достоверность различий результатов исследования в процессе лечения оценивались при помощи Т-критерия Стьюдента.

После 12 недель терапии препаратами отмечалось достоверное уменьшение симптомов астмы во всех группах. Симптомы астмы оценивались в баллах (табл.1).

Отмечался прирост объемной пиковой скорости формированного выдоха (ПОСФВ) в утренние и вечерние часы (табл.2 и 3).

Во 2-й и 3-й группах отмечалось статистически достоверное повышение показателей ПОСФВ в утренние и вечерние часы.

При анализе дневников пациентов наблюдалось значительное достоверное снижение потребности в приеме вентолина (табл.4) во всех группах.

Во всех группах отмечалось достоверное снижение потребности в вентолине.

Таблица 4

Потребность в приеме вентолина (среднее число доз за 1 день)

Группы больных	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель
1-я	2,94±0,62	1,08±0,54	0,46±0,20	0,52±0,34 $p<0,05$
2-я	4,78±0,60	0,92±0,22	0,62±0,22	0,28±0,13 $p<0,05$
3-я	6,10±0,45	0,04±0,01	0,00±0,00	0,02±0,01 $p<0,05$

Динамика показателей ФВД (в % от должн.)

Группа больных	FVC	FEV ₁	FEF ₂₅	FEF ₅₀	FEF ₇₅	PEF
1-я группа						
до лечения	102,1±3,4	87,0±2,9	66,6±5,4	50,3±4,3	49,9±4,9	93,5±5,0
после лечения	108,9±2,2	96,7±3,3 <i>p</i> <0,05	79,1±6,1	64,2±6,0	62,1±6,5	106,8±5,0 <i>p</i> >0,05
2-я группа						
до лечения	86,0±4,3	69,8±3,6	54,0±8,9	34,9±4,9	27,5±2,7	77,7±7,2
после лечения	98,0±6,6	90,4±5,6	84,4±9,3	62,7±6,6	56,3±5,0	105,7±6,8 <i>p</i> <0,05
3-я группа						
до лечения	88,3±5,2	69,1±2,7	53,5±5,3	35,8±4,8	31,3±4,3	77,8±3,1
после лечения	107,7±4,1	96,1±5,7	81,5±6,8	58,7±5,9	56,7±8,4	105,2±5,3 <i>p</i> <0,05

После лечения в 1-й группе отмечено достоверное увеличение FEV₁. Во 2-й и 3-й группах отмечали достоверное увеличение всех показателей ФВД (табл.5). Эффективность неспецифической терапии оценивалась на основании изменения в симптомах астмы, динамики ФВД, пикфлоуметрии и частоты применения β₂-агонистов (табл.6).

Анализ эффективности терапии показал преимущество комбинированной терапии (серевент и фликсотид) в терапии АБА средней тяжести течения.

Для оценки выраженности бронхиальной гиперреактивности использовался провокационный ингаляционный тест с метахолином. Исследование проводилось до и после лечения (табл.7).

Уровень метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности снизился во всех группах. Бронхопровоцирующая концентрация метахолина (ПК₂₀) увеличилась в 1-й группе в 1,8 раза, во 2-й — в 3,5 раза и в 3-й группе — в 4 раза.

При изучении взаимосвязи повышения пороговых доз к метахолину с клиническим эффектом выявлена прямая умеренная корреляционная зависимость при терапии фликсотидом (*r*=0,43) и комбинированной терапии серевентом и фликсотидом (*r*=0,63) и слабая — при лечении серевентом (*r*=0,21).

Анализ содержания биомаркера аллергического воспаления (ЕСР) в сыворотке крови в результате терапии

показал снижение ЕСР во всех трех группах. Однако достоверное снижение отмечается в 3-й группе (табл.8).

Выявлена умеренная обратная корреляционная зависимость между снижением уровня ЕСР при комбинированной терапии серевентом и фликсотидом (*r*=-0,69) и слабая — при лечении фликсотидом (*r*=-0,23) и серевентом (*r*=-0,12).

Полученные результаты свидетельствуют о способности сальметерола предотвращать симптомы болезни, но незначительное воздействие на элементы воспаления не позволяет профилактировать формирование необратимых последствий аллергического воспаления и не исключает возможность прогрессирования болезни.

Исследование уровня базального кортизола в сыворотке крови проводилось у пациентов 2 и 3-й группы, получающих флютиказон пропионат (табл.9).

Анализ изменения концентрации кортизола в сыворотке крови в результате терапии ФП показал, что ФП не влияет на уровень кортизола в сыворотке крови.

При проведении терапии серевентом, фликсотидом побочных эффектов получено не было. Только у пациентки, получающей комбинацию препаратов серевент и фликсотид, на 4-й неделе активной терапии возникла охриплость голоса, которая прошла самостоятельно и не требовала отмены препаратов.

Таблица 6

Эффективность неспецифической терапии

Группы больных	Эффективность лечения			
	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
1-я	7 (46%)	4 (27%)	4 (27%)	—
2-я	7 (70%)	3 (30%)	—	—
3-я	9 (90%)	1 (10%)	—	—

Таблица 7

Изменение бронхиальной гиперреактивности (ПК₂₀ мг/мл)

Группы больных	До лечения	После лечения
1-я	0,07±0,02	0,13±0,06 <i>p</i> >0,05
2-я	0,04±0,01	0,14±0,07 <i>p</i> <0,05
3-я	0,03±0,01	0,12±0,06 <i>p</i> <0,05

Таблица 8

Изменение уровня ЕСР (мкг/л)

Группы больных	До лечения	После лечения
1-я	60,2±7,9	55,7±10,7 $p>0,05$
2-я	45,5±8,21	37,0±5,8 $p>0,05$
3-я	76,9±9,2	34,7±6,8 $p<0,05$

Выводы

Курсовая терапия серевентом при АБА легкого течения приводит к уменьшению клинических проявлений, улучшению функциональных показателей ФВД и пикфлоуметрии, снижает уровень метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности, о чем свидетельствует повышение ПК₂₀ в 1,8 раза, но не влияет на содержание биомаркера аллергического воспаления ЕСР в сыворотке крови.

Курсовая терапия топическим кортикостероидом флютиказон пропионатом пациентам с АБА средней тяжести течения приводит к уменьшению частоты и тяжести симптомов заболевания, увеличению показателей ФВД и пикфлоуметрии, снижению метахолининдуцированной гиперреактивности бронхов, о чем свидетельствует повышение ПК₂₀ в 3,5 раза и снижение уровня биомаркера аллергического воспаления ЕСР на 19%.

Комбинированная терапия флютиказон пропионатом и сальметеролом является наиболее оптимальным способом лечения больных АБА средней тяжести течения по сравнению с монотерапией флютиказон пропионатом по более выраженному клиническому эффекту и возрастанию динамических показателей легочной функции. Комбинация флютиказон пропионата и сальметерола оказывает большее влияние на аллергическое воспаление, о чем свидетельствует снижение ЕСР на 54% и повышение ПК₂₀ к метахолину в 4 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Стулова О.Ю., Калманова Е.Н. и др. Оценка эффективности комбинированной терапии фликсотидом и серевентом у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1998.— № 3.— С.14—18.

Таблица 9

Концентрация кортизола при терапии флютиказоном пропионатом (нмоль/л)

Группы больных	До лечения	После лечения
2-я	245±35,4	232±45,3
3-я	195±24,4	209±21,8 $p>0,05$

2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Там же.— 1996.— Прил.— С.1—165.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Там же.— 1993.— Прил.— С.60—86.
4. Сепишвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш., Балаболкин И.И. и др. Серевент и фликсотид: высокая терапевтическая эффективность их комбинации при бронхиальной астме у детей // Интерн. журн. иммунореабил.— 1997.— № 7.— С.63—66.
5. Суточникова О.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды — наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты для лечения астмы // Рус. мед. журн. Спец. вып.: Пульмонология.— 1997.— Т.5, № 17.— С.1115—1121.
6. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. // Пульмонология.— 1996.— № 2.— С.85—90.
7. Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.П. и др. Опыт применения пролонгированного β_2 -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой // Там же.— С.79—83.
8. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флютиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой // Там же.— 1998.— № 3.— С.64—70.
9. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J.Allergy clin. Immunol.— 1989.— Vol. 83, № 6.— P.1013—1026.
10. D'Alonzo G.E. Эффективность ингаляционного сальметерола в лечении астмы // Клин. фармакол. и тер.— 1996.— № 5 (4).— С.56—60.
11. Greening A.P., Ind P.W., Northfied M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // Lancet.— 1994.— Vol.344, № 8917.— P.219—224.
12. Kumar J., Mohan A., Sharma S.K., Pande J.N. Recent concepts in the pathogenesis of bronchial asthma // Indian J. Chest Dis. allied Sci.— 1997.— Vol.39, № 1.— P.27—45; Информ. сборник РААКИ.— 1997.— № 9.— С.1—2.
13. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Airway responsiveness // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— Suppl.16.— P.53—83.
14. Verberne A., Frost C., Duiverman E. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.158, № 1.— P.213—219.

Поступила 22.07.99.

М.М.Илькович, К.В.Добош, В.Е.Перлей, А.Ю.Гичкин, Н.Н.Дундуков

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

THE COMPLEX EVALUATION OF THE EFFICACY OF DIFFERENT METHODS OF CORTICOSTEROIDS THERAPY IN LUNG SARCOIDOSIS TREATMENT

M.M.Ilkovich, K.V.Dobosh, V.E.Perley, A.Yu.Chichkin, N.N.Dundukov

Summary

The problem of rational therapy tactics in lung sarcoidosis (LS) has not yet been solved notwithstanding the long-term study of this pathology; there is not a single point of view to the complex evaluation of organs and systems function in different stages of LS as well. It has been demonstrated that the use of inhaled corticosteroids as a single-therapy is suitable in the initial stage of LS. A combination of inhaled and oral corticosteroids is appropriate in later stages of the disease taking into account the systemic character of the pathologic manifestations. This way diminishes the risk of corticosteroids therapy complications. The Echo-DCG method is also useful and enables to detect not only the degree of respiratory and cardiac disorders but to control the efficacy of the treatment carried out including the patients with the initial manifestations of the disease.

Резюме

Несмотря на длительную историю изучения саркоидоза легких (СЛ) — вопросы рациональной лечебной тактики не определены, нет и единого мнения по поводу комплексной оценки функции органов и систем на разных стадиях СЛ. Показано, что на I стадии СЛ возможно применение ингаляционных кортикостероидов в качестве монотерапии. На более поздних стадиях заболевания, учитывая системный характер проявлений болезни, оправдано комбинирование ингаляционных и пероральных кортикостероидов, что снижает опасность возникновения осложнений от кортикостероидной терапии. Весьма полезным является метод ЭхоДКГ, позволяющий не только устанавливать степень нарушений легочной и сердечной гемодинамики, но и контролировать эффективность проводимой терапии, в том числе у больных с начальными проявлениями заболевания.

В настоящее время наряду с пероральным применением системных кортикостероидных средств (СКС) при саркоидозе легких (СЛ) осуществляются попытки использования ингаляционных кортикостероидных средств (ИКС). Однако эти работы малочисленны [3,8,9]. Прогрессирование дыхательной недостаточности и сопутствующая гипоксемия у больных СЛ зачастую сочетаются с нарушениями легочно-сердечной гемодинамики, вплоть до развития хронического легочного сердца [1,2]. Кроме того, возможно первичное поражение сердца (известное как саркоидоз сердца) с развитием в миокарде специфических гранул, приводящих к различным нарушениям ритма и внутрижелудочковой проводимости либо вызывающих недостаточность миокарда по типу ишемической болезни сердца [7,10,11].

Следует отметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно это относится к ранним этапам СЛ. В связи с этим наиболее перспективными

методами исследования нарушений гемодинамики у этой категории больных принято считать ультразвуковые — эхокардиографию (ЭхоКГ) и доплеркардиографию (ДКГ), которые позволяют прижизненно определять размеры полостей сердца, сократительную способность, толщину и структуру миокарда, гемодинамические особенности внутрисердечного кровотока.

Данные исследований больных ХНЗЛ с применением ультразвуковых методов показали их высокую информативность и диагностическую значимость, однако сведения об использовании ЭхоКГ и ДКГ у больных СЛ немногочисленны [4,6]. В связи с этим целью настоящего исследования было эходоплеркардиографическое определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ до и после лечения ИКС, СКС, а также их сочетания.

Всего обследовано 59 взрослых с впервые выявленным СЛ I и I—II стадии (20 мужчин и 39 женщин) в возрасте 35—45 лет. При установлении стадии болезни

Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных саркоидозом до и через 5 месяцев после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
СДЛА, мм рт. ст.				
до лечения	25,4±1,7	23,6±1,9	25,2±1,9	26,5±2,0
через 5 мес.	20,8±0,6*,**,***	24,8±1,1	25,9±1,4	29,3±2,5
КДР ПЖ, см				
до лечения	2,76±0,10	2,69±0,10	2,61±0,11	2,67±0,10
через 5 мес.	2,67±0,15	2,75±0,10	2,53±0,08*	2,84±0,10
ТМ ПСПЖд, см				
до лечения	0,27±0,01*,**	0,31±0,02	0,28±0,02	0,32±0,01
через 5 мес.	0,26±0,01	0,33±0,02	0,29±0,01	0,33±0,02
ФСук ПЖ				
до лечения	0,27±0,02	0,26±0,02	0,26±0,03	0,31±0,02
через 5 мес.	0,35±0,01	0,30±0,03	0,35±0,06	0,29±0,02
ФИ ЛЖ				
до лечения	0,64±0,01	0,63±0,02	0,66±0,03	0,63±0,02
через 5 мес.	0,62±0,04	0,69±0,01	0,71±0,02	0,68±0,02

Примечание. * — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 4; ** — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 2; *** — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 3.

использовалась классификация, предложенная K. Wurm в 1958 году [12]. Обследование больных проводилось с применением общепринятых методов (анамнез болезни и жизни, физикальные методы, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), кроме того, всем больным выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и фибробронхоскопия для визуальной оценки трахеобронхиального дерева и забора биоптата. Гистологически диагноз был подтвержден в 57 случаях.

Ультразвуковое исследование сердца проводили в положении лежа на левом боку при спокойном дыхании из парастерального, апикального и субкостального акустических доступов, используя эхокардиографы "Mark-600" и HDI 3000 фирмы "ATL" (США). Полученные изображения обрабатывались на компьютерном видеоанализаторе "Microsonics" (США).

По ЭхоКГ в одно- и двухмерном режимах рассчитывали следующие показатели, характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечный диастолический размер ПЖ (КДР ПЖ), толщину миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ТМ ПСПЖд), фракцию систолического укорочения ПЖ (ФСук ПЖ), фракцию изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ) и минутный объем кровообращения (МОК).

Всем больным определяли среднее и систолическое давление в легочной артерии (ЛА) — СДЛА по импульсной доплеровской спектрограмме кровотока в выносящем тракте ПЖ с использованием формулы, предложенной M. Isobe и соавт. [11]. По известной формуле рассчитывалось общее легочное сопротивление (ОЛС).

ЭхоДКГ-исследование проводилось до начала и после 5 месяцев лечения. Статистическая обработка производилась с помощью программы медицинской статистики "Мидас".

Больные, в зависимости от варианта проводимой кортикостероидной терапии, были разделены на четыре группы. Группу 1 составили больные с I и I—II стадиями СЛ ($n=17$, средний возраст $35,8 \pm 2,4$ года), получавшие лечение ИКС. Этим больным назначали флунизолит (ингакорт), являющийся препаратом нового поколения дозированных кортикостероидов местного действия и обладающий пролонгированным эффектом. Флунизолит использовался в дозе 0,25 мг по 2 вдоха 2 раза в день. В группу 2 были включены пациенты с I—II и II стадией СЛ ($n=21$, средний возраст $39,9 \pm 1,6$

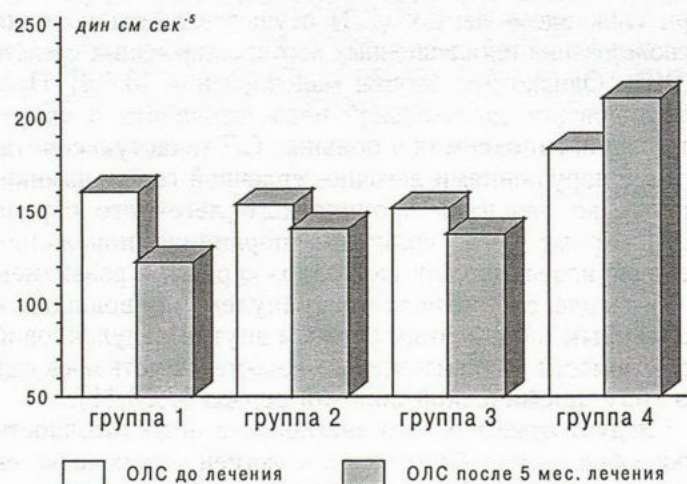


Рис. 1. Динамика ОЛС в группах до и после 5 месяцев лечения.



Рис.2. Динамика рентгенологической картины в группе 1 до и после лечения.

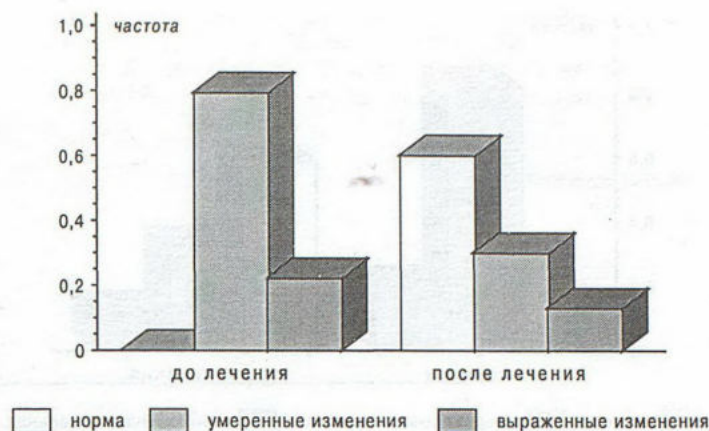


Рис.3. Динамика рентгенологической картины в группе 2 до и после лечения.

года), получавшие флунизолид в той же дозе и СКС. В качестве препаратов системного действия отдавалось предпочтение таблетированным формам триамцинолонового ряда (берликорт) в максимальной дозе 16 мг, со снижением дозы в течение 5 месяцев до 8 мг через день в зависимости от тяжести заболевания. Группу 3 составили пациенты с СЛ II стадии ($n=9$, средний возраст $36,9 \pm 2,8$ года) — больным назначался берликорт в максимальной дозе 20 мг, со снижением до 12 мг через день в течение 5 месяцев. Группа 4 — контрольная, ее составили пациенты с I и I—II стадиями СЛ ($n=12$, средний возраст $44,3 \pm 4,3$ года), лечения не получали.

В табл.1 представлены ЭхоКГ и ДКГ-показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ в четырех сформированных группах до и после лечения.

До начала лечения во всех группах средние показатели легочно-сердечной гемодинамики были в пределах нормы и достоверно не различались, за исключением ТМ ПСПЖд в группе 1, которая была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группах 2 и 4. Такой показатель глобальной сократительной активности ЛЖ, как ФИ ЛЖ, — также находился в пределах нормы в группах и достоверно не различался.

Спустя 5 месяцев в группе 1 наблюдалось снижение уровня СДЛА с $25,4 \pm 1,7$ до $20,8 \pm 0,6$ мм рт.ст. В группах 2 и 3 СДЛА осталось на том же уровне, а в группе 4 имело выраженную тенденцию к повышению с $26,5 \pm 2,0$ до $29,3 \pm 2,5$ мм рт.ст. КДР ПЖ у больных 1 и 3 групп имел тенденцию к уменьшению, в группе 2 — достоверно не изменился, а в группе 4 имел высокую тенденцию к увеличению. ТМ ПСПЖд во всех группах достоверно не изменилась, разброс находился в пределах точности измерений. ФСУк ПЖ в группах 1 и 2 имела устойчивую тенденцию к повышению, в группе 3 достоверно повысилась ($p < 0,01$), напротив, в группе 4 ФСУк ПЖ незначительно снизилась. ФИ ЛЖ имела тенденцию к повышению в группах 2, 3 и 4, а в группе 1 даже незначительно снизилась.

Из диаграммы на рис.1 можно видеть, что ОЛС имело тенденцию к снижению в первых трех группах. Следует отметить, что в группе 1 снижение ОЛС было

выражено отчетливо, степень снижения в группах 2 и 3 была приблизительно одинаковой, в группе же 4 ОЛС незначительно повысилось, приближаясь к верхней границе нормы.

Сравнительный анализ динамики рентгенологической картины выявил, что во всех группах, где назначалось лечение ИКС, СКС (группы 1, 2, 3) зарегистрировано как уменьшение размеров паратрахеальных и бронхоппульмональных лимфоузлов, уменьшение количества очаговых и интерстициальных изменений в легочной ткани, так и полная нормализация рентгенологической картины. Увеличение размеров лимфоузлов средостения и (или) выраженность очаговых и интерстициальных изменений в легких в нашем исследовании регистрировались как умеренные проявления либо выраженные. На рис.2—5 показана динамика рентгенологической картины в группах с различными способами лечения СЛ. Так в группе 1 после пяти месяцев приема ИКС наблюдалось уменьшение лимфоузлов средостения до нормальных величин с частотой 0,83. Частота умеренных изменений снизилась с 0,75 до 0,09, а выраженных — с 0,25 до 0,08. Сходная динамика рентгенологической картины была выявлена во 2-й и 3-й группах: в группе 2 нормализация рентгенологических проявлений СЛ после комбинированного лечения СКС и ИКС наблюдалась с частотой 0,59. Положительная динамика заключалась в уменьшении размеров внутригрудных лимфатических узлов и выраженности очаговых и интерстициальных изменений. Частота умеренных проявлений этих рентгенологических симптомов снизилась с 0,78 до лечения до 0,29 после проводимой терапии, а выраженные проявления заболевания уменьшились с 0,22 до 0,12. В группе 3 частота нормализации рентгенологических симптомов СЛ составила 0,56, выявляемость умеренных изменений снизилась с 0,81 до 0,31, а частота выраженных изменений уменьшилась с 0,19 до 0,13 после проводимого лечения СКС. Напротив, в контрольной группе после 5 месяцев наблюдения выявлялась тенденция к ухудшению рентгенологических симптомов СЛ. Так, частота выраженных изменений возросла с 0,15 до 0,25 (переход СЛ I стадии в СЛ II стадии), частота умеренных проявлений заболевания хотя и понизилась с 0,85 до 0,11, но уступала частоте подоб-

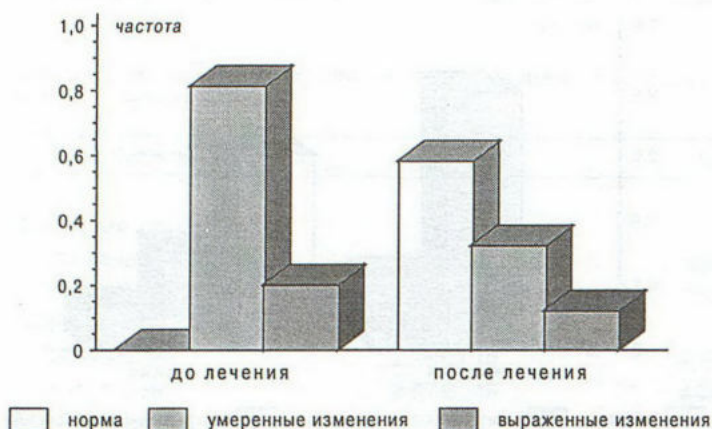


Рис.4. Динамика рентгенологической картины в группе 3 до и после лечения.



Рис.5. Динамика рентгенологической картины в группе 4 до и после лечения.

ных проявлений в группе 1, спонтанная регрессия увеличенных лимфоузлов средостения произошла с частотой 0,64.

Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение кортикостероидных средств при лечении СЛ в качестве базовой терапии, что подтверждается активным снижением СДЛА и ОЛС, нормализацией рентгенологической картины и улучшением самочувствия пациентов даже за короткий период лечения. Назначение ИКС при СЛ I стадии значительно чаще позволяет выявить нормализацию рентгенологической картины по сравнению с контрольной группой, где частота спонтанной регрессии заболевания (0,64) уступает частоте выявления нормы при назначении ИКС (0,83). Снижение нагрузки на правые отделы сердца и нормализацию легочно-сердечной гемодинамики подтверждает и тенденция к уменьшению КДР ПЖ.

Умеренное повышение ФСУк ПЖ как показателя глобальной контрактильности ПЖ можно объяснить как нормализацией легочного кровотока, так и, возможно, непосредственным активирующим действием КС на метаболизм миокарда.

В результате настоящей работы удалось показать достаточность и адекватность применения ИКС на ранних стадиях СЛ. Преимущества ИКС связаны не только с отсутствием побочных эффектов, описанных при применении пероральных КС, но и, по-видимому, с непосредственным воздействием на орган-мишень.

Следует подчеркнуть, что у больных СЛ II и более поздних стадиях, учитывая системный характер заболевания, необходимо применение СКС. Используя различные комбинации СКС и ИКС, побочные эффекты можно свести к минимуму.

По-видимому, можно согласиться с авторами, считающими функциональное состояние ПЖ связанным в большей степени с выраженностью гранулематозного процесса в легких и, следовательно, артериальной гипоксемией и гиперкапнией.

Как видно из полученных результатов, развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА.

Умеренная гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно, даже в тех случаях, когда СДЛА не превышало 30—40 мм рт.ст., а у части больных и вовсе имелась дилатация без гипертрофии и ЛГ. Есть основания полагать, что эти изменения являются результатом сложных влияний на миокард и в целом на сердечно-сосудистую систему повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, а также гранулематозного поражения непосредственно миокарда.

Выводы

1. На I стадии СЛ оправдано и эффективно применение ИКС в качестве монотерапии.
2. На более поздних стадиях заболевания, учитывая системный характер проявлений болезни, оправдано применение комбинации ингаляционных и пероральных кортикостероидов в меньшей дозе, что снижает опасность возникновения осложнений от пероральной кортикостероидной терапии.
3. ЭхоДКГ позволяет оценивать ранние изменения легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ, а также их обратное развитие под влиянием соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания: Руководство для врачей. — СПб., 1996. — С.67.
2. Степанян И.Э., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания // Рус. мед. журн. — 1998. — Т.6, № 4 (64). — С.221—227.
3. Толох О.С. Эффективность ингаляционных стероидов при саркоидозе органов дыхания // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — М., 1995. — № 389.
4. Bohle W., Shaefer H.E. Predominant myocardial sarcoidosis // Path. Res. Pract. — 1994. — Vol.190, № 2. — P.212—217.
5. Isobe M., Yazaki Y., Tabaku F. et al. // Amer. J. Cardiol. — 1986. — Vol.57. — P.316—321.
6. Joffe I.I., Lampert C., Jacobs L.E. et al. Cardiac sarcoidosis masquerading as a metastatic tumor: the role of transthoracic and transesophageal echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr. — 1995. — Vol.8, № 6. — P.933—937.
7. Lopez J.A., Hogan P.J., Fish R.D. et al. Cardiac sarcoidosis. An unusual form of acute congestive cardiomyopathy // Tex. Heart Inst. J. — 1995. — Vol.22, № 3. — P.265—267.

8. Selroos O. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis // Advances in the use of Inhaled Corticosteroids.— Amsterdam, 1987.— P.188—197.
9. Selroos O. Treatment of sarcoidosis // Sarcoidosis.— 1994.— Vol.11, № 1.— P.80—83.
10. Shammass R.L., Movahed A. Sarcoidosis of the heart // Clin. Cardiol.— 1993.— Vol.16, № 6.— P.462—472.
11. Ueda M., Fujimoto T., Shoji S. et al. Cardiac sarcoidosis // Jap. Heart J.— 1990.— Vol.31, № 2.— P.251—258.
12. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. Der Lungenboeck im Rontgenbild.— Stuttgart: Georg Thieme, 1958.— S.219.

Поступила 19.03.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-053.2-085.357.45.015.3

В.И.Петров, И.В.Смоленов*, О.А.Аликова*, Н.А.Смирнов*, О.Б.Медникова***

ДОЗАЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Волгоградская медицинская академия, кафедра клинической фармакологии
 **ГлаксоВэллком Экспорт Лтд, Представительство в России, г.Москва

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF FLUTICAZONE PROPIONATE IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

V.I.Petrov, I.V.Smolenov, O.A.Alikova, N.A.Smirnov, O.B.Mednikova

Summary

The study was aimed to evaluate dose-dependent effects of fluticazone propionate in severe bronchial asthma children and to substantiate its dosage regimen.

It was a simple blind randomised study in parallel groups. It involved 40 children aged from 6 to 14 years with severe bronchial asthma. The patients were divided into 4 equal groups. They received 100, 200, 400 and 500 mcg of fluticazone propionate daily. The study protocol included the evaluation of the main clinical asthmatic symptoms, lung function parameters, the severity of post-loading bronchoconstriction and metacholine-induced hyperreactivity.

It was revealed that the increase of fluticazone propionate daily dose from 100 to 500 mcg leads to dose-dependent improvement of dynamic expiratory parameters, reduction of severity of both post-loading bronchoconstriction and bronchial hyperreactivity. The dose-dependent improvement of fluticazone propionate pharmacodynamic effects is shown most distinctly in a dose range of 100—200 mcg daily and it decreases with the drug dose growth from 200 to 500 mcg per a day.

We recommend starting to treat severe asthma children of 6-14 years old with the administration of fluticazone propionate in a daily dose of 200 mcg. Such approach provides a sufficient control of asthma symptoms, the dynamic expiratory parameters standardisation, post-loading bronchoconstriction elimination and metacholine-induced hyperreactivity reduction in most patients. Higher fluticazone propionate doses (300—500 mcg daily) could be acceptable in cases of primary therapy efficacy failure.

Резюме

Целью работы явилась оценка дозозависимых фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата у детей с тяжелой бронхиальной астмой и обоснование режимов дозирования этого ингаляционного кортикостероида.

В работу (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) было включено 40 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы в возрасте 6-14 лет. Больные были разделены на 4 равные группы, получавшие флютиказона пропионат в дозах 100, 200, 400 и 500 мкг в сутки. Протокол исследования включал оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма и уровня метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности.

Установлено, что увеличение дозы флютиказона пропионата от 100 до 500 мкг/сут приводит к дозозависимому возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению выраженности постнагрузочного бронхоспазма и уровня бронхиальной гиперреактивности. Дозозависимое возрастание фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата наиболее отчетливо выражено в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сутки и уменьшается по мере возрастания дозы препарата от 200 до 500 мкг/сут.

Рекомендуется при лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей 6—14 лет начинать терапию с назначения флютиказона пропионата в дозе 200 мкг/сутки, обеспечивающую достаточный контроль над симптомами астмы, приводящей к нормализации динамических показателей выдоха, устранению постнагрузочного бронхоспазма и уменьшению бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных. Использование более высоких доз (300—500 мкг/сутки) показано лишь при недостаточной эффективности начальной терапии.

В лечении бронхиальной астмы (БА) у детей в последнее десятилетие широкое применение получили противовоспалительные препараты, наиболее эффективными из которых являются ингаляционные глюкокортикоиды [3,6,9]. Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) оказывают выраженное противовоспалительное действие за счет влияния на синтез и высвобождение медиаторов поздней фазы аллергической реакции [4,10]. Среди ИГК наибольшие перспективы в настоящее время связывают с флютиказона пропионатом (ФП). Этот препарат обладает высокой селективностью и сродством к глюкокортикоидным рецепторам, быстрым и полным системным клиренсом, наименьшей пероральной биодоступностью [2,15,18]. Флютиказона пропионат с успехом применяется для лечения бронхиальной астмы у детей в различных дозировках, однако официально рекомендованными являются лишь дозы 100 и 200 мкг/сут [18]. Целесообразность использования более высоких доз препарата при тяжелом течении БА у детей продолжает оставаться предметом дискуссий [16,17,23].

Целью работы явилась оценка дозозависимых фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата у детей с тяжелой бронхиальной астмой и обоснование режимов дозирования этого ингаляционного глюкокортикоида при данной патологии.

В работу было включено 43 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет с подтвержденным диагнозом atopической бронхиальной астмы при соблюдении следующих условий:

- общая частота приступов удушья составляла ≥ 1 в сутки;
- ночные приступы астмы, приводящие к пробуждению ребенка, — ≥ 2 в неделю;
- имелось ограничение переносимости физической нагрузки, подтвержденное наличием постнагрузочного бронхоспазма при проведении велоэргометрической пробы (2 Вт/кг, 7 минут, с падением $ОФВ_1 \geq 20\%$);
- показатель $ОФВ_1$ в период обострения не превышал 60% от возрастной нормы (на момент включения в работу допускались значения $ОФВ_1$ от 60 до 70% от возрастной нормы);
- суточная лабильность бронхов превышала 25%;
- atopическая форма БА была подтверждена результатами аллергологического обследования (данными семейного и личного анамнеза, увеличением общего IgE, позитивными кожными скарификационными пробами 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 2 месяцев.

В исследование не включались дети с неатопической формой БА, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями. 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 методом случайной выборки (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) были разделены на 4 группы. Пациентам 1-й группы был назначен флютиказона пропионат (Фликсотид, *GlaxoWellcome*, в виде ротадисков) в дозах 100 мкг/сут, 2-й группы — в дозе 200 мкг/сут, 3-й группы — 400 мкг/сут и 4-й группы — в дозе 500 мкг/сут. Курс лечения препаратом во всех группах составлял 12 недель.

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

Из исследования выбыли 3 больных: два ребенка, получавшие ФП в дозах 100 и 200 мкг/сут, вследствие недостаточной эффективности терапии (сохранения ежедневных симптомов астмы) и один больной, получавший 500 мкг/сут ФП, из-за недостаточной приверженности лечению.

Перед назначением препарата, а также через 4 и 12 недель 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: спирометрия, кривая “поток—объем”, максимальная вентиляция легких (*Flowscreen, Erich Jaeger*);
- проведение суточной пикфлоуметрии с определением суточной лабильности бронхов (СЛБ) и зоны риска возникновения приступа (ЗР) — модельного показателя, отражающего временной интервал в часах, в течение которого значения ПОС выходят за нижнюю границу нормы для данного пациента (программа *CIRCAD*, БимкКардио, 1996);

Структура групп больных, включенных в исследование

Пол и возраст	1-я группа (n=10) ФП 100 мкг/сут		2-я группа (n=10) ФП 200 мкг/сут		3-я группа (n=10) ФП 400 мкг/сут		4-я группа (n=10) ФП 500 мкг/сут	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Мальчики	8	80	7	70	8	80	8	80
Девочки	2	20	3	30	2	20	2	20
6—11	6	60	5	50	5	50	4	40
12—15	4	40	5	50	5	50	6	60

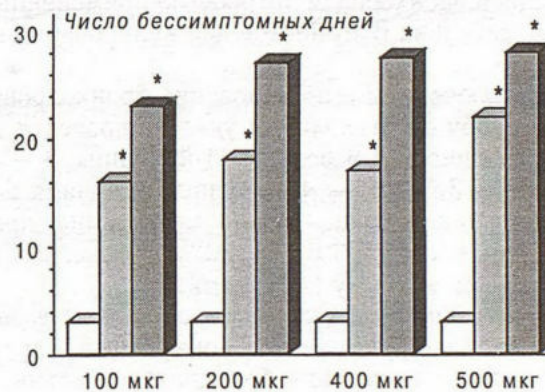
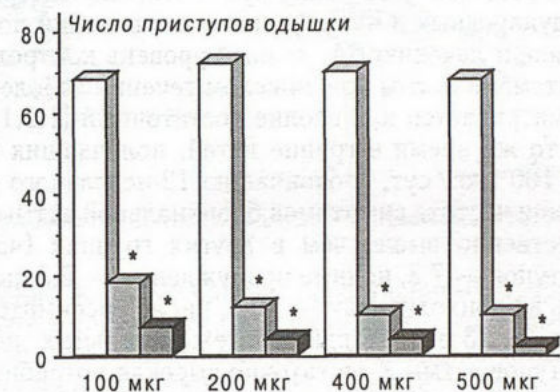
- выполнение бронходилатационной пробы с салбутамолом;
- проведение пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, 2 Вт/кг, длительность нагрузки — 7 минут, в том числе 5 минут с ЧСС 60—80% от максимальной для данного возраста) с регистрацией максимального снижения ОФВ₁ в течение 1 часа после завершения теста;
- проведение бронхопровокационной пробы с метахолином согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества, при этом проба проводилась больным вне обострения, не ранее 4 недель после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей и при соблюдении всех требований для

проведения данного исследования, приведенных в протоколе [7].

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 40 больных, включенных в исследование и завершивших его, 20 детей (50%) были в возрасте от 5 до 11 лет и 20 пациентов (50%) — в возрасте 12—15 лет. Средний возраст больных — 10,4 года, в том числе — 31 (77,5%) мальчик и 9 (22,5%) девочек. Структура групп обследованных больных приведена в табл.



□ исходно ■ 4 недели ■ 12 недель

Рис. 1. Динамика клинических показателей у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

* — достоверность различий по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

При аллергологическом обследовании у 35 (87,5%) детей выявлена сенсibilизация к домашней пыли и/или клещам домашней пыли, у 22 (55%) — к эпидермису животных, у 5 (12,5%) — к плесневым грибам. У 23 (57,5%) детей имела сенсibilизация к пылевым 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.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, периоды ремиссии не превышали 1 месяца в году. Среднее число приступов удушья, требующих медикаментозного лечения, составило $71,23 \pm 4,3$ 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 $22,72 \pm 2,35$ эпизодов за 1 месяц. Для снятия приступов удушья дети применяли короткодействующие β -агонисты (в среднем — $81,20 \pm 12,15$ ингаляций за изучаемый период). Число бессимптомных дней за 1 месяц, предшествующий включению в работу, составило $3,1 \pm 1,2$.

При исследовании функции внешнего дыхания отмечались умеренные рестриктивные нарушения, что подтверждалось снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до $64,3 \pm 3,5\%$ от возрастной нормы и выраженные явления бронхиальной обструкции (величина ОФВ₁ составила в среднем $63,3 \pm 5,7\%$ от возрастной нормы, пиковая объемная скорость — ПОС — $64,2 \pm 3,7\%$, МОС₅₀ — $44,8 \pm 8,1\%$, МОС₂₅ — $43,2 \pm 7,8\%$). Явления бронхиальной обструкции были полностью обратимы у всех детей, прирост ОФВ₁ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом составил $22,8 \pm 5,6\%$. Среднесуточная лабильность бронхов варьировала от 25 до 50%, составив в среднем $32,8 \pm 4,3\%$.

При проведении пробы с физической нагрузкой у всех детей были зарегистрированы явления постнагрузочного бронхоспазма, максимальное снижение ОФВ₁ отмечалось на 5—15-й минуте после завершения пробы и составило в среднем 35,8%. У 36 (90%) пациентов развившийся бронхоспазм потребовал применения короткодействующих β -агонистов для купирования приступа.

Перед включением в исследование бронхопровокационную пробу с метахолином удалось провести у 33 детей, в том числе у 9 больных 1-й группы, 8 — 2-й группы, 9 — 3-й и 7 — 4-й группы. Величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящая к снижению ОФВ₁ на 20% и более (ПК₂₀), составила 0,03 мг/мл у всех детей.

Динамика клинических показателей на фоне терапии ФП. При анализе клинических показателей, характеризующих тяжесть течения бронхиальной астмы, обращает на себя внимание существенное уменьшение частоты приступов удушья, ночных симптомов астмы, а также потребности в симптоматической бронхолитической терапии, которое наблюдалось во всех группах больных уже к 4-й неделе от начала терапии (рис.1).

К окончанию 1-го месяца лечения наибольшие различия в частоте и выраженности клинических симптомов астмы отмечались между 1-й и 2-й группами больных, получавших ФП в дозах 100 и 200 мкг в сутки, соответственно. Так, в этих группах общее число приступов астмы снизилось на 72,6 и 81,9%, количество ночных пробуждений из-за астмы — на 68,1 и 89,6%, потребность в короткодействующих бронхолитиках — на 74,6 и 82,3%, соответственно. Число бессимптомных дней за 1-й месяц лечения в среднем составило 16,0 в группе больных, получавших 100 мкг ФП в сутки и 19,7 — в группе, получавшей 200 мкг препарата в сутки.

Увеличение суточной дозы ФП с 200 до 500 мкг в сутки не приводит к пропорциональному уменьшению числа симптомов бронхиальной астмы (см. рис.1). Так, в 3-й и 4-й группах пациентов, получавших ФП в дозах 400 и 500 мкг в сутки, количество приступов снизилось на 81,7 и 82,9%, ночных пробуждений — на 94,4 и 93,3%, количество бессимптомных дней возросла до 18 и 22 в месяц, соответственно.

Данная тенденция была еще более заметна к 12-й неделе от начала терапии. В этот период времени не отмечалось различий в частоте приступов одышки (2,7—4,3 в месяц), количестве ночных пробуждений (1,2—1,6 в месяц), потребности в симптоматической терапии (1,5—4,0 ингаляций бронхорасширяющих препаратов в месяц), числе бессимптомных дней (28—28,5) между группами больных, получавших ФП в дозах 200, 400 и 500 мкг/сут. Согласно материалам международных и национальных соглашений по диагностике и лечению БА, данный уровень контроля над симптомами астмы при тяжелом течении заболевания рассматривается как вполне достаточный [1,2,14].

В то же время в группе детей, получавших ФП в дозе 100 мкг/сут, к окончанию 12-недельного курса лечения частота симптомов бронхиальной астмы была существенно выше, чем в других группах (частота приступов — 7,3, ночные пробуждения — 5,3, потребность в бронхолитиках — 10,3, число бессимптомных дней — 23,6). Сохранение еженедельных ночных приступов астмы и достаточно высокая потребность в ситуационных бронхолитических средствах ставят вопрос о целесообразности увеличения объема базисной противовоспалительной терапии в этой группе больных.

Таким образом, при тяжелом течении БА у детей оптимальным представляется назначение ФП в стартовой дозе 200 мкг в сутки для обеспечения достаточного контроля над симптомами астмы. Увеличение дозы не приводит к пропорциональному возрастанию клинической эффективности проводимой терапии.

Изменение показателей функции внешнего дыхания. Увеличение суточной дозы ФП со 100 до 500 мкг обуславливало пропорциональное возрастание динамических показателей легочной функции (рис.2), наиболее выраженное к окончанию 4-й недели лечения. Так величина ОФВ₁ возросла на 28,3, 34,4, 41,6, и 52,8% в группах детей, получавших 100, 200, 400 и 500 мкг флутиказона в сутки, соответственно. Увеличение продолжительности лечения до 12 недель не

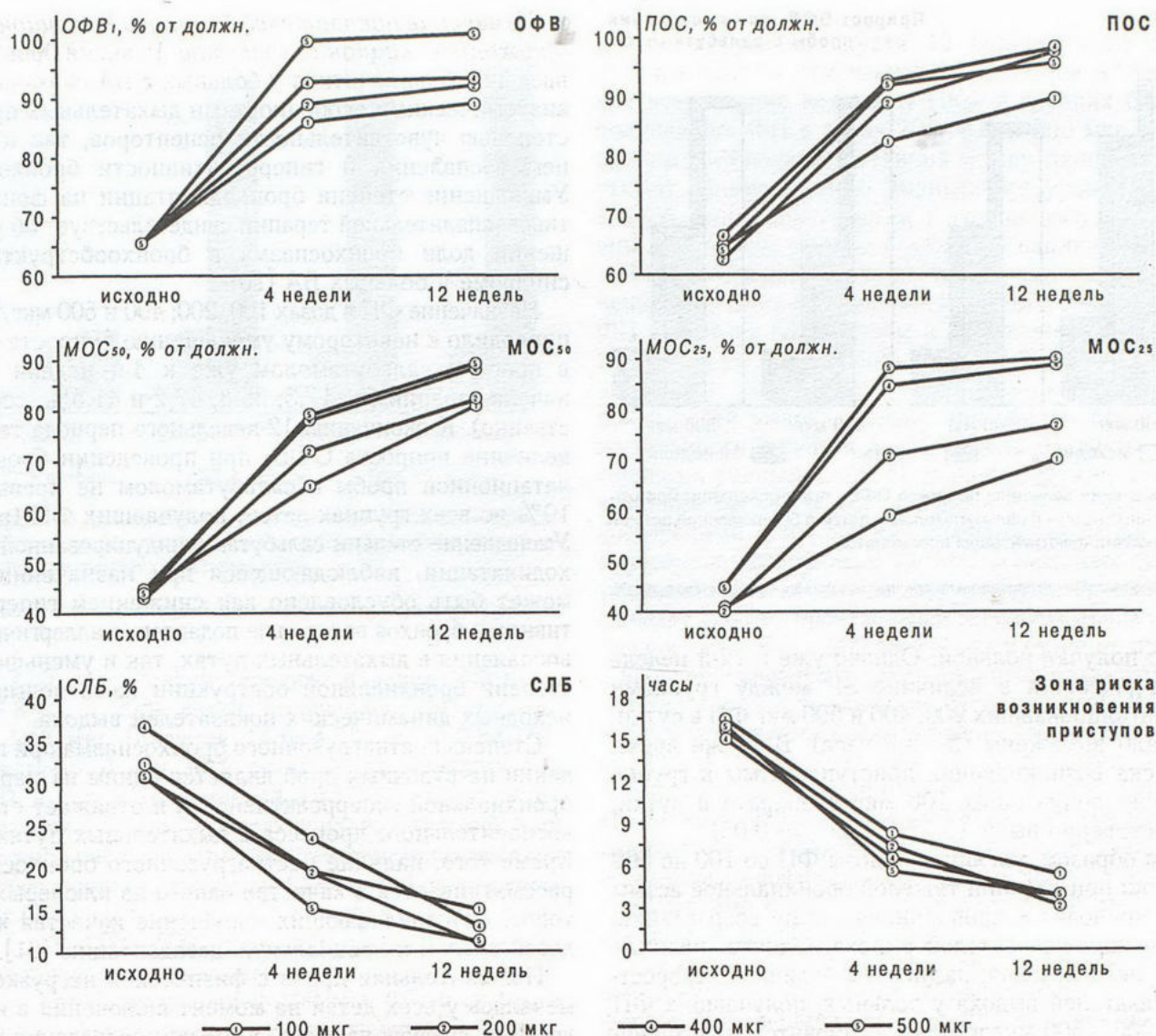


Рис.2. Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

приводило к дальнейшему существенному возрастанию этого показателя, различия между группами сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичная тенденция была характерна для таких параметров, как ПОС (возрастание на 27,4, 39,7, 39,2 и 43,1%), МОС₅₀ (увеличение на 47,8, 69,8, 72,1 и 83,2%) и МОС₂₅ (на 44,5, 80,7, 86,5 и 98,1%) в группах пациентов, получавших 100, 200, 400 и 500 мкг препарата в сутки. Важным представляется, что дети, получавшие дозы ФП более 200 мкг/сут, уже к окончанию первого месяца лечения имели нормальные динамические показатели легочной функции, а к концу 12-й недели от начала лечения различия в величинах большинства показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, не превышали 7–8%.

У больных 1-й группы, получавших ФП в дозе 100 мкг/сутки, полная нормализация проходимости на уровне средних и мелких бронхов наступала лишь к окончанию 3-месячного курса лечения (см.рис.2), но достигнутый уровень динамических показателей функции внешнего дыхания был существенно ниже, чем в других группах больных.

Постоянное наличие бронхообструктивного состояния у больных с БА приводит к ограничению вентилируемого объема легких и снижению ЖЕЛ, а также уменьшению максимальной вентилиации легких (МВЛ) [8]. Нормализация ЖЕЛ и возрастание величины МВЛ отмечались уже к 4-й неделе лечения во всех группах детей, получавших ФП. Степень увеличения этих показателей мало зависела от дозы ИГК, которую получал ребенок.

Показатели суточной пикфлоуметрии улучшились у всех больных, получавших лечение ФП. Однако нормализация суточной лабильности бронхов (СЛБ) и среднесуточной бронхиальной проходимости к 4-й неделе лечения отмечалась лишь в группе больных, получавших ФП в дозе 500 мкг в сутки. К 12-й неделе от начала терапии значение СЛБ находилось в диапазоне нормальных величин во всех группах больных, снизившись на 55,4, 64,5, 65,4 и 67,1% (100, 200, 400 и 500 мкг/сутки, соответственно). Зона риска возникновения приступа наиболее существенно сокращалась в первые 4 недели лечения, при этом степень снижения показателя была пропорциональна суточной дозе ФП,

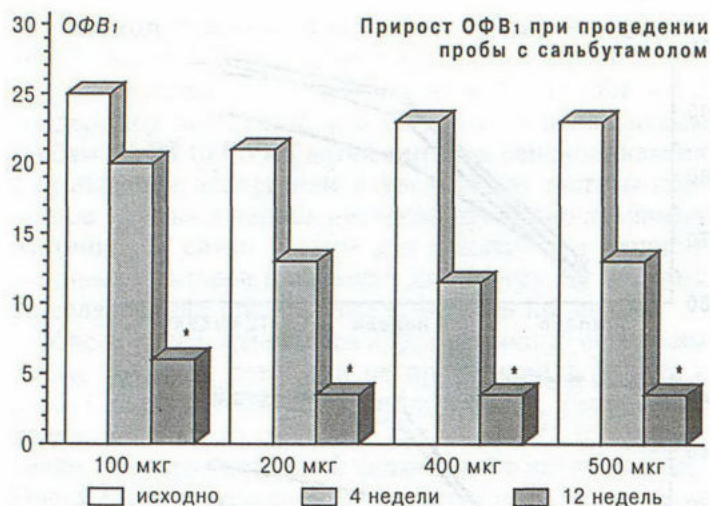


Рис.3. Изменение величины прироста ОФВ₁ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии флютиказоном пропионатом.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

которую получал больной. Однако уже к 12-й неделе лечения различия в величине ЗР между группами детей, ингалировавших 200, 400 и 500 мкг ФП в сутки, были мало выражены (3—3,9 часа). В то же время зона риска возникновения приступа астмы в группе пациентов, получавших 100 мкг препарата в сутки, была достоверно выше ($5,2 \pm 1,2$ час, $p < 0,05$).

Таким образом, увеличение дозы ФП со 100 до 500 мкг/сутки при лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей приводит к пропорциональному возрастанию динамических показателей выдоха. Однако, начиная с 12-й недели лечения, различия в величинах скоростных показателей выдоха у больных, получавших ФП в дозах 200—500 мкг в сутки, становятся малозначимыми. Назначение ФП в суточной дозе 100 мкг оказывает существенно менее выраженное действие на показатели функции внешнего дыхания.

Изменение показателей бронходилатационных и бронхопровокационных тестов. Реакция бронхов на введение бронхолитика у больных с БА связана как с анатомическими особенностями дыхательных путей и степенью чувствительности рецепторов, так и уровнем воспаления и гиперреактивности бронхов [5]. Уменьшение степени бронходилатации на фоне противовоспалительной терапии свидетельствует об уменьшении доли бронхоспазма в бронхообструктивном синдроме у больных БА [10].

Назначение ФП в дозах 100, 200, 400 и 500 мкг/сутки приводило к некоторому уменьшению прироста ОФВ₁ в пробе с сальбутамолом уже к 4-й недели после начала терапии (на 17,3, 35,8, 47,2 и 41,5%, соответственно). К окончанию 12-недельного периода терапии величина прироста ОФВ₁ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом не превышала 10% во всех группах детей, получавших ФП (рис.3). Уменьшение степени сальбутамолиндуцированной бронходилатации, наблюдающееся при назначении ФП, может быть обусловлено как снижением гиперреактивности бронхов вследствие подавления аллергического воспаления в дыхательных путях, так и уменьшением степени бронхиальной обструкции из-за повышения исходных динамических показателей выдоха.

Степень постнагрузочного бронхоспазма при проведении нагрузочных проб является одним из маркеров бронхиальной гиперреактивности и отражает степень воспалительного процесса в дыхательных путях [11]. Кроме того, наличие постнагрузочного бронхоспазма рассматривается в качестве одного из ключевых факторов, обуславливающих нарушение качества жизни детей с БА и их социальную дезадаптацию [21].

Положительная проба с физической нагрузкой отмечалась у всех детей на момент включения в исследование, среднее падение ОФВ₁ при проведении пробы составило 35,8% (рис.4). По окончании первых 4 недель терапии ФП феномен постнагрузочного бронхоспазма отмечался у 40% больных, получавших ФП

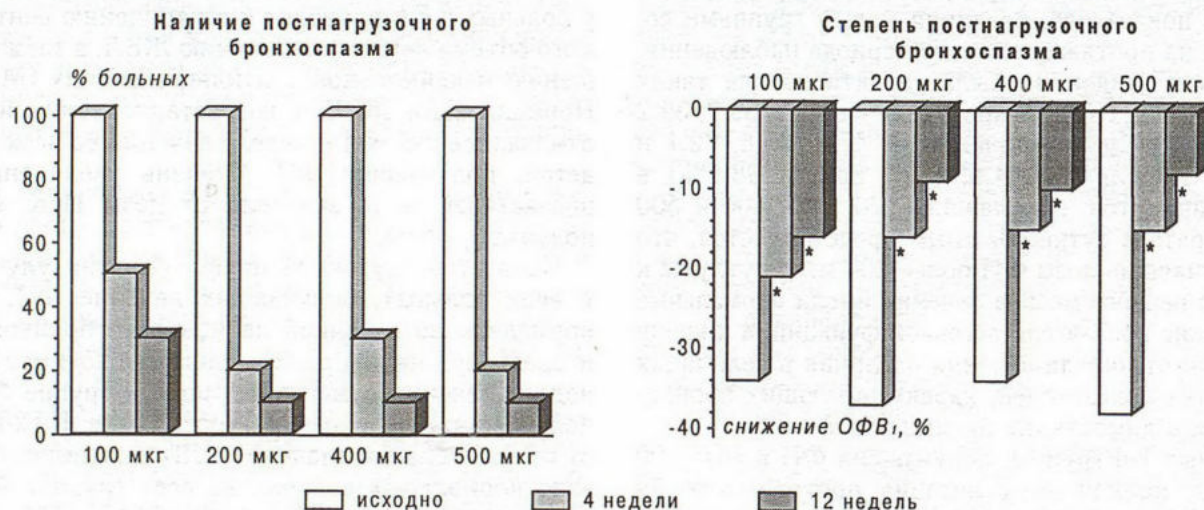


Рис.4. Динамика показателей, характеризующих тяжесть постнагрузочного бронхоспазма, у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии флютиказоном пропионатом.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

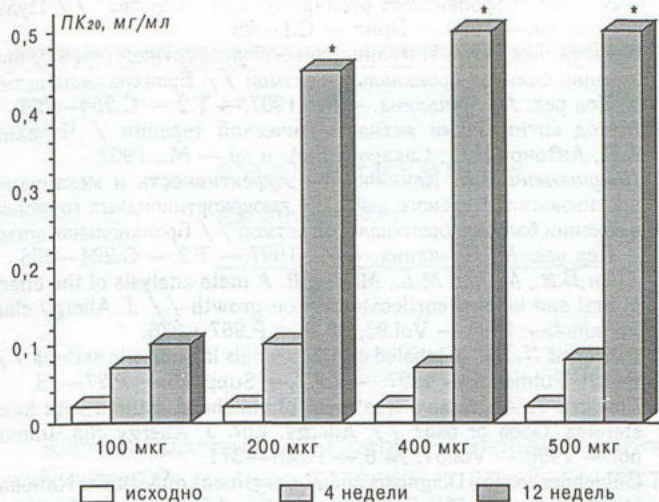


Рис.5. Изменение уровня метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

в дозе 100 мкг в сутки (среднее падение $ОФВ_1$ — $20,3 \pm 8,8\%$), у 20% детей, получавших ФП в дозах 200 и 500 мкг (падение $14,6 \pm 4,7\%$ и $14,0 \pm 4,1\%$, соответственно) и у 30% больных, получавших 400 мкг ФП в сутки (падение $14,8 \pm 4,3\%$). Увеличение курса лечения ФП до 12 недель привело к дальнейшему уменьшению числа больных, демонстрирующих явления постнагрузочного бронхоспазма (30% детей, получавших 100 мкг ФП в сутки, и по 10% в группах, получавших ФП в дозе 200—500 мкг/сут). Степень тяжести постнагрузочного бронхоспазма была существенно выше в группе детей, получавшей 100 мкг ФП в сутки, и практически не различалась в других группах пациентов.

Таким образом, при назначении ФП детям с тяжелым течением БА дозо-зависимое протекторное действие препарата на явление постнагрузочного бронхоспазма отмечается в диапазоне доз 100—200 мкг/сут. Дальнейшее увеличение дозы ИГК не приводит к значительному снижению частоты развития и степени тяжести постнагрузочного бронхоспазма.

Бронхиальная гиперреактивность является неотъемлемым признаком БА и тесно связана со степенью воспалительного процесса в дыхательных путях [4,9]. Только нормализация легочной функции в сочетании с уменьшением гиперреактивности бронхов позволяет сделать вывод об эффективном контроле над БА и адекватности используемых режимов дозирования противовоспалительных лекарственных средств [10].

Наиболее доступным и информативным методом, позволяющим оценить бронхиальную гиперреактивность на фоне проводимого лечения, является проведение бронхопровокационных проб с неспецифическими агентами, в частности, с метахолином [2,7]. Установлено, что 4-недельный курс лечения ФП в дозах 100—500 мкг/сут приводит к умеренному (с 0,03 до 0,07—0,1 мг/мл) возрастанию бронхопровоцирующей концентрации метахолина (ПК20). При оценке степени метахолининдуцированной бронхиальной гиперреак-

тивности бронхов спустя 12 недель после начала лечения (рис.5) отмечается выраженное и достоверное возрастание величины ПК20 в группах больных, получавших ФП в дозах 200, 400 и 500 мкг в сутки, причем достоверные различия между группами отсутствуют. Значительного уменьшения уровня бронхиальной гиперреактивности в группе детей, получавших ФП в дозе 100 мкг/сутки, не наблюдается.

Таким образом, наблюдается дозозависимое увеличение выраженности фармакодинамических эффектов ФП, наиболее выраженное в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сут. Увеличение дозы с 200 до 500 мкг/сут приводит к более быстрому возрастанию динамических показателей выдоха, однако при увеличении продолжительности лечения до 12 недель различия между группами уменьшаются. Назначение детям с тяжелым течением БА ФП в дозе 200 мкг в сутки обеспечивает достаточный контроль над симптомами заболевания, приводит к улучшению показателей внешнего дыхания, уменьшает проявления постнагрузочного бронхоспазма, снижает уровень бронхиальной гиперреактивности. Увеличение дозы ФП с 200 до 500 мкг в сутки не приводит к пропорциональному изменению этих показателей.

Известно, что увеличение суточной дозы ИГК приводит к увеличению риска развития побочных эффектов [13,20,22]. Применительно к ФП доказана безопасность длительной терапии препаратом при назначении его детям в суточной дозе до 400 мкг [12,19]. При этом препарат не оказывает значимого влияния на состояние гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы, кратковременный и долгосрочный рост детей, метаболизм костной ткани [11,15,19,23].

Поскольку не отмечается линейного возрастания выраженности основных фармакодинамических эффектов при увеличении дозы ФП в диапазоне 200—500 мкг в сутки, то в качестве стартовой дозы при лечении тяжелой БА у детей 6—14 лет целесообразно использовать дозу 200 мкг/сутки. Назначение более высоких доз препарата детям с бронхиальной астмой, вероятно, следует зарезервировать для ситуаций, когда стартовая доза ФП является недостаточно эффективной.

Использование дозы ФП 100 мкг/сутки в качестве стартовой у детей 6—14 лет с БА тяжелого течения вряд ли оправдано из-за недостаточного влияния препарата на уровень бронхиальной гиперреактивности и активность аллергического воспаления. Назначение ФП в дозе 100 мкг/сутки целесообразно на этапе обратного титрования дозы ИГК, производимого после достижения стойкой ремиссии БА и поддержания ее в течение не менее 3 месяцев.

Выводы

1. Назначение флутиказона пропионата в дозе от 100 до 500 мкг в сутки детям 6—14 лет с тяжелым течением бронхиальной астмы приводит к значительному улучшению контроля над симптомами астмы, возрастанию показателей функции внешнего дыхания, уменьшению частоты развития и тяжести постнагрузочного бронхоспазма, снижению степени бронхиальной гиперреактивности.

2. Увеличение дозы флутиказона пропионата от 100 до 500 мкг/сут приводит к дозозависимому возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению выраженности постнагрузочного бронхоспазма и уровня бронхиальной гиперреактивности. Дозозависимое возрастание фармакодинамических эффектов флутиказона пропионата наиболее отчетливо выражено в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сутки и уменьшается по мере возрастания дозы препарата от 200 до 500 мкг/сут.
3. При лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей 6—14 лет целесообразно начинать терапию с назначения флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сутки, обеспечивающей достаточный контроль над симптомами заболевания, приводящей к нормализации динамических показателей выдоха, устранению постнагрузочного бронхоспазма и уменьшению бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных. Использование более высоких доз (300—500 мкг/сутки) показано лишь при недостаточной эффективности начальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации Здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Прил.— С.1—166.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа.— М., 1997.
3. Генпе Н.А., Карпушина А.В., Большакова Т.Д., Бунатян А.Ф. Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат.— 1997.— № 4.— С.39—43.
4. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.— М.: Фармарус Принт.
5. Кахновский И.М., Соломатин А.С. Беклометазона дипропионат, будесонид и флунисолид в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
6. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И., Кучеренко А.Г., Арсенева Е.Н. Опыт лечения бронхиальной астмы тяжелого течения у детей с применением ингаляционных глюкокортикостероидов // Педиатрия.— 1997.— № 2.— С.102—105.
7. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции". Официальный отчет "Европейского респираторного общества" // Пульмонология.— 1993.— Прил.— С.1—96.
8. Суточникова О.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.— С.254—268.
9. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др.— М., 1997.
10. Шмушкович Б.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.— С.224—253.
11. Allen D.B., Mullen M.L., Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth // J. Allergy clin. Immunol.— 1994.— Vol.93, № 6.— P.967—976.
12. Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // Pediat. Pulmonol.— 1997.— Vol.7.— Suppl.15.— P.27—33.
13. Foucard T. Aggressive treatment of childhood asthma with local steroids. Good or bad? // Allergy. Eur. J. Allergy clin. Immunol.— 1996.— Vol.51, № 6.— P.367—371.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.— Bethesda, 1997.
15. Gustafsson P., Tsanakas J., Gold M. et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma // Arch. Dis. Child.— 1993.— Vol.69, № 2.— P.206—211.
16. Hoekx J.C., Hedlin G., Pedersen W. et al. Fluticasone propionate compared with budesonide: A double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1) // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, № 11.— P.2263—2272.
17. McConnell W., Howarth P. The airway anti-inflammatory effects of fluticasone propionate // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1998.— Vol.9, № 8.— P.523—532.
18. Meibohm B., Wagner M., Derendorf H. The clinical pharmacology of fluticasone propionate // Ibid.— P.535—547.
19. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children // Eur. Respir. Rev.— 1994.— Vol.4, № 17.— P.33—43.
20. Price J.F. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // Pediat. Pulmonol.— 1997.— Vol.7.— Suppl.15.— P.40—45.
21. Rufin P., Scheinmann P., De-Blic J. Exercise-induced asthma. Diagnosis, prophylaxis and treatment // Bio Drugs.— 1997.— Vol.8, № 1.— P.6—15.
22. Russell G. Inhaled corticosteroid therapy in children: An assessment of the potential for side effects // Thorax.— 1994.— Vol.49, № 12.— P.1185—1188.
23. Williams J. Fluticasone propionate in the treatment of asthma in children: Efficacy and safety // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1998.— Vol.9, № 8.— P.581—587.

Поступила 13.08.99.

А.В.Аверьянов, Т.Л.Пашкова

СУХОЙ КАШЕЛЬ

Кашель является самым распространенным симптомом заболеваний органов дыхания и пятой по частоте причиной обращения к врачу [20]. Однако, несмотря на столь важное место в семиотике внутренних болезней, знания врачей о причинах, особенностях, подходах к диагностике и дифференцированному лечению кашля далеко не совершенны.

Кашель выполняет две основные функции: помогает эвакуации секрета из воздухоносных путей (ВП) и защищает от аспирации.

Физиология кашлевого рефлекса. Нейрорефлекторная дуга кашлевого рефлекса включает в себя периферические кашлевые рецепторы, афферентные волокна блуждающего и верхнего гортанного нерва, кашлевой центр, локализованный в продолговатом мозге и эфферентные пучки блуждающего, диафрагмального нерва и спинальных ганглиев, несущие импульсы к мускулатуре, участвующей в акте кашля [2,11]. Соответственно любое воздействие на афферентную часть рефлекторной дуги — будь то стимуляция кашлевых рецепторов, сдавление нервных стволов или раздражение кашлевого центра могут вызвать кашель. Вопреки распространенному мнению о локализации кашлевых рецепторов преимущественно в области карины и делений крупных бронхов, не меньшее их количество расположено между эпителиальными клетками верхних дыхательных путей — гортани, задней стенки глотки, в слизистой околоносовых пазух. Кроме того, кашлевые рецепторы локализируются вне воздухоносных путей — в наружном слуховом проходе, плевре, перикарде, диафрагме, желудке [11]. Типы кашлевых рецепторов ВП представлены в табл.1.

В зависимости от длительности кашлевого анамнеза выделяют острый и хронический кашель. Острым считается кашель продолжительностью не более 3 недель; хроническим — превышающий этот срок [6].

По экспекторации кашель делится на продуктивный и непродуктивный (сухой). Это деление несколько субъективно, т.к. длительно кашляющие пациенты, особенно курящие, склонны игнорировать не только выделение мокроты, но и сам кашель, считая его естественным спутником своего пристрастия. Наоборот, кашель невротического генеза часто представляется больным как продуктивный, однако объективные методы диагностики не подтверждают присутствия патологического секрета в ВП.

Для объективизации кашля используются три главные группы методик, основанные на механическом подсчете кашлевых эпизодов, ведении пациентом кашлевого дневника и мониторинговании кашля портативными записывающими устройствами. Подсчет кашлевых толчков медицинским персоналом применяется, как правило, для оценки кашлевого порога при проведении кашлевого провокационного теста. Заполнение кашлевого дневника проводится самим пациентом обычно с целью оценки противокашлевого эффекта проводимого лечения. Мы приводим пятиступенчатую шкалу самооценки дневных и ночных эпизодов кашля, используемую в исследованиях по кашлю (табл.2).

Третьим и наиболее достоверным методом объективизации кашля является его мониторингирование. Принцип записи основан на одновременной регистрации звукового феномена кашля микрофоном и сокращения мышц передней брюшной стенки и диафрагмы эпигастральным

Таблица 1

Типы и характеристики кашлевых рецепторов ВП

Тип рецепторов	Ирритантные (быстро адаптирующиеся)	Бронхиальные С-волокна
Преимущественная локализация	Между эпителиальными клетками глотки, гортани, трахеи, карины	Под эпителием и в артериолах главных, долевых и сегментарных бронхов
Скорость проведения импульса, м/с	2—25	<2
Стимуляция	Поллютанты, табачный дым, холодный воздух, механическое раздражение	Медиаторы воспаления: брадикинин, ПГЕ2, капсаицин



Рис. Схема устройства туссометра.

датчиком (электромиографическим или акселерометром). Запись может производиться до 24 часов в амбулаторных условиях и позволяет оценить количество кашлевых толчков и их распределение во времени, а по акустическим характеристикам судить о диагнозе [14,21]. В России подобный прибор был сконструирован в ОКБМ г.Воронежа и получил название туссографа [1,4]. Принципиальная схема устройства туссографа представлена на рис.1.

Подразделение на сухой и продуктивный кашель удобно с практической точки зрения, т.к. уже при сборе анамнеза позволяет выделить направление диагностического поиска. Учитывая обозначенные выше физиологические основы кашля, можно считать, что сухой кашель является следствием стимуляции ирритантных или экстрареспираторных рецепторов, эфферентных нервных путей либо кашлевого центра. Продуктивный кашель связан с раздражением С-волокон медиаторами воспаления бронхиального дерева.

Столь жесткая привязка характера кашля к определенной нозологической единице, конечно же, условна. При одном заболевании в разные фазы патологического процесса может иметь место как продуктивный,

так и непродуктивный кашель (например, пневмония, ТЭЛА, бронхиальная астма и др.) и всякий хронический кашель проходит через стадию острого. Речь идет о типичном, патогномоничном для каждой болезни кашле.

Мы рассмотрим случаи хронического сухого кашля как наиболее сложного для диагностики. В США у 23% больных, обращавшихся к врачу по поводу хронического непродуктивного кашля, его причина не была установлена и пациентам предложено было продолжать жить со своим кашлем, используя для облегчения симптоматические противокашлевые средства [16]. Наиболее частые заболевания проявляющиеся хроническим кашлем представлены в табл.3.

Для успешного ведения больных с хроническим кашлем необходимо обладать информацией об особенностях кашля при различной патологии, возможном спектре причин данного симптома и иметь доступный диагностический алгоритм для их определения.

Уже на этапе сбора анамнеза и анализа картины кашля во многих случаях можно предположить его происхождение [5]. При расспросе нужно узнать, с чем связано начало кашля, в какое время суток возникает, чем провоцируется, носит персистирующий или пароксизмальный характер, какими сопутствующими симптомами сопровождается. Физикальный осмотр проводится по общим правилам, однако особое внимание должно быть обращено на зону носоглотки с обязательным проведением передней и задней риноскопии и фарингоскопии.

В перечень диагностических тестов при хроническом кашле включается рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, спирометрия с бронходилататором, скарификационные аллергопробы, провокационный бронхоконстрикторный тест с метахолином или гистамином, эзофагогастроскопия, а при отсутствии каких-либо нарушений — фибробронхоскопия.

В табл.4 отражены основные варианты хронического непродуктивного кашля и их дифференциальные признаки.

Наиболее частыми причинами хронического сухого кашля являются кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВА), воспалительные гиперсекреторные процессы в носоглотке (*dripsyndrome*) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, охватывающие в совокупности 80% случаев кашля [16,18,20].

Кашлевой вариант бронхиальной астмы. Этот тип БА был впервые описан *W.M.Corrao et al.* в 1960 г. КВА является самой частой причиной хронического кашля у взрослых (24—39%) [9,16,18,23].

В отличие от типичной клинической картины БА с одышкой, свистящими хрипами и продуктивным кашлем в их комбинации, доминирующим клиническим симптомом КВА является непродуктивный кашель [9]. Кашель, как правило, частый, досаждающий самому пациенту и окружающим, в течение дня и ночью, устойчив к терапии β_2 -агонистами, теофиллинами, противокашлевыми и отхаркивающими препаратами. Характерны стереотипные серии кашлевых толчков, нередко заканчивающиеся позывами на рвоту. Кашель

Таблица 2

6- балльная шкала оценки дневного и ночного кашля

Дневной кашель	Ночной кашель
0. Нет кашля	0. Нет кашля
1. Единичные кашлевые толчки	1. Кашель, не прерывающий сон
2. Редкий кашель в течение дня	2. Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 эпизодов
3. Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3. Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 эпизодов
4. Частый кашель, снижающий дневную активность	4. Частое прерывание сна из-за кашля
5. Тяжелый кашель, невозможность вести обычную активность	5. Кашель, не дающий возможности заснуть

Виды и причины кашля

Кашель	Острый	Хронический
Продуктивный	Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазы, бронхиальная астма (кроме КВА), туберкулез легких, рак бронха, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность
Непродуктивный	Респираторные инфекции ВДП, аллергический ринит, острый синусит, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, пневмоторакс, аспирация инородных тел, перикардиты	Кашлевой вариант бронхиальной астмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронические воспалительные процессы в носоглотке (ринит, синусит), интерстициальные заболевания легких, прием антагонистов АПФ, невротический кашель, объемные процессы в средостении, коклюш

обычно провоцируется холодным воздухом, резкими запахами и респираторными инфекциями. Одышка и приступы удушья не характерны для этой формы БА. Несмотря на выраженность кашля, физикальные и лабораторные данные скудны и малоинформативны, а показатели спирометрии чаще всего не отклоняются от нормальных. Пробы с бронхолитиками не дают достоверного прироста ОФВ₁ и ПСВ. Не случайно КВА считается наиболее трудной для диагностики формой БА. В такой ситуации первостепенное значение приобретает провокационный тест с метахолином или гистамином, являющийся положительным у 80—92% пациентов с КВА и суточная пикфлоуметрия, позволяющая выявить значимые колебания ПСВ. Аллерго-

логическое тестирование с традиционными аллергенами также имеет диагностическую ценность, однако чувствительность этого метода при КВА не превышает 50% [16].

Лечение КВА имеет свои особенности. Во-первых, не требуется стационарного этапа при обострении. Во-вторых, терапия β_2 -агонистами, как правило, не оказывает влияния на частоту и интенсивность кашля. В-третьих, начинать лечение следует с ингаляционных нестероидных противовоспалительных препаратов, предпочтительнее с недокромила натрия (возможно, в сочетании с ментолом), обладающего противокашлевым эффектом в суточной дозе не менее 8 мг/сут [7]. При отсутствии результата в течение двух недель

Таблица 4

Клинические особенности и диагностические признаки непродуктивного кашля при различных заболеваниях

Причина кашля	Характеристика кашля	Диагностические признаки
Кашлевой вариант бронхиальной астмы	Интенсивный частый кашель. Серии кашлевых толчков чередуются с отдельными кашлевыми эпизодами. Стереотипный кашель днем и ночью	Провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, респираторной инфекцией. Атопия. Положительный тест с метахолином/гистамином
Воспаления носоглотки	Умеренный силы кашель 2—3 кашлевых толчка с паузами	Усиливается ночью лежа на спине. Ощущение присутствия секрета в глотке. При риноскопии-слизистое или гнойное отделяемое в носовых ходах и на задней стенке глотки
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Отдельные кашлевые толчки умеренной интенсивности	Усиливается в горизонтальном положении, ночью. Изжога, сухость в горле. Эндоскопически признаки эзофагита. Эффект от антисекреторной и антацидной терапии
Невротический кашель	Гулкий, громкий кашель только в дневное время	Молодые женщины и дети. Усиление в присутствии посторонних и при волнении. Ощущение щекотания в яремной ямке
Коклюш	Приступообразный кашель с внезапным началом и окончанием днем и ночью	В окружении страдающие подобным кашлем или коклюшем. Зимний кашель. Серологическое подтверждение
Аспирация инородных тел	Сильный непрерывный кашель. Внезапное начало во время еды	Чаще в детском возрасте. Бронхологическое подтверждение
Прием антагонистов АПФ	Средней частоты низкотоновые кашлевые толчки	Зрелый и пожилой возраст. Артериальная гипертензия. Начало кашля через 1—2 недели приема антагонистов АПФ

необходим курс ингаляционных кортикостероидов в суточной дозе от 1000 мкг и выше на 2—3 месяца. Ряд авторов считают, что при выраженном кашле с нарушением сна и повседневной активности следует сразу назначать 2-недельный курс оральных стероидов (40 мг преднизолона в первую и 30 мг во вторую неделю лечения) [10]. В четвертых, для облегчения кашля возможно назначение ипратропия бромида в ингаляциях по 40 мг 4 раза в сутки.

Получение эффекта от проводимой противовоспалительной терапии является доказательством присутствия у больного КВА даже при негативных диагностических тестах [10].

Воспалительные гиперсекреторные заболевания носоглотки (ВГЗН). Это группа заболеваний, объединенных общим патогенетическим звеном — образованием воспалительного секрета в задних отделах полости носа и стеканием его по задней стенке глотки с последующим проглатыванием. Присутствие патологического отделяемого в глотке приводит к раздражению ирритантных рецепторов и вызывает кашель [15]. Главными болезнями данного круга являются аллергический, вазомоторный ринит, а также — хронический синусит. Эти процессы являются самой частой причиной кашля в детском и юношеском возрасте и второй по частоте у взрослых с хроническим сухим кашлем (22—35%) [15,18]. Кашель в данной ситуации неглубокий, по 2—3 кашлевых толчка подряд, но частый. Он обычно усиливается при резких перепадах температуры воздуха, учащается в ночные и утренние часы, особенно при перемене положения тела. Почти все пациенты отмечают ощущение присутствия секрета в глотке и необходимость прочищать горло перхаживающими движениями, полосканием горла или промыванием носа. Сопутствующими, но необязательными симптомами могут быть заложенность носа, наружные выделения из носа, чихание, головные или фациальные боли. Диагностическими тестами для подтверждения воспалительных процессов в носоглотке являются визуальный и инструментальный осмотр носо- и ротоглотки с обнаружением полнокровия или атрофии слизистой полости носа со скоплением секрета в виде тяжей или пробок в носовых ходах и на задней стенке глотки. При подозрении на синусит проводят рентгенографию придаточных пазух носа.

Лечение проводят в зависимости от диагноза. При аллергическом рините — инсуффляции кромогликата натрия и/или назальные стероиды и антигистаминный препарат перед сном, при вазомоторном рините — деконгестанты и назальные стероиды, в случае синусита — курс антибактериальной терапии с деконгестантами и при необходимости пункция пазухи [17].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — третья ведущая причина (10—21%) хронического непродуктивного кашля у взрослых [14,16,18]. Часто кашель — единственное клиническое проявление ГЭРБ (10—75% пациентов). Механизм индуцирования кашля сводится, с одной стороны, к раздражению желудочным соком окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода с последующим переключением импульсов

на проводящие пути к кашлевому центру [14]. С другой стороны, при ГЭРБ имеет место микроаспирация кислой среды с химической стимуляцией кашлевых зон. Кашель при ГЭРБ может быть частым, он усиливается в горизонтальном положении и ночью. Интенсивность кашля обычно невелика. Характерно, что традиционные индукторы кашля, как-то: респираторная инфекция, холодный воздух, табачный дым, физическая нагрузка, не оказывают на него влияния. Для диагностики ГЭРБ используется эзофагоскопия с выявлением гиперемии, отечности или эрозивно-язвенных дефектов слизистой дистальных отделов пищевода. Объективизация достигается путем биопсии слизистой оболочки. Однако когда визуальные и морфологические признаки рефлюксэзофagита еще отсутствуют, а клинические проявления уже есть, ГЭРБ может быть определена при суточном мониторировании pH пищевода. Достоверными признаками рефлюкса считается снижение pH пищевода ниже 4 (норма pH 5,5—7), не менее 50 эпизодов в сутки или суммарно более 1 часа [14]. Подходы к терапии ГЭРБ складываются из рекомендаций по образу жизни (сон с приподнятым головным концом кровати не раньше чем через 3 часа после еды, снижение веса, прекращение курения), диете (исключение стимуляторов желудочной секреции — кофе, алкоголя, острых блюд), сопутствующему приему медикаментов (нитраты, спазмолитики, антагонисты кальция, теофиллин, кислоты не рекомендуются) и лекарственной терапии. Медикаментозное лечение включает в себя три основные группы препаратов: А) Прокинетики — средства нормализующие моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. К ним относятся домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс) по 10 мг 3 раза в день Б) Антациды — маалокс, ремегель и др. по 1—2 дозы 3 раза в день после еды и перед сном В) Антисекреторные средства 1) H₂-гистаминоблокаторы: ранитидин 300 мг или фамотидин 40 мг вечером 2) Ингибиторы протонной помпы — омепразол (20 мг 2 раза) или лансопризол (30 мг 2 раза). Продолжительность курса лекарственной терапии зависит от тяжести ГЭРБ. В случае ГЭРБ без эзофagита ограничиваются препаратами первых двух групп в течение 2—3 недель. Присутствие эзофagита требует трехкомпонентной схемы лечения длительностью 6—8 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы H₂-гистаминоблокаторов и прокинетиков [3]. ГЭРБ страдает до 40% взрослого населения, поэтому ГЭРБ может рассматриваться как причина хронического кашля лишь в случае его редукции на фоне комплексного лечения в течение 8 недель [6].

Среди прочих вариантов сухого кашля следует выделить коклюшный кашель у взрослых и невротический кашель.

Коклюш — одна из забытых причин кашля у взрослых, а между тем имеются исследования, показывающие, что при кашле, длящемся более 2 недель, 21% пациентов имели серологические доказательства коклюшной инфекции [24]. Болезнь начинается как обыкновенная простуда с катаральных явлений со стороны носа и умеренного кашля. Эта фаза длится 7—10 дней.

Затем наступает период тяжелого приступообразного кашля с глубоким шумным вдохом и серией интенсивных кашлевых толчков, часто заканчивающейся рвотой. Подобный кашель у взрослых, особенно привитых коклюшной вакциной, встречается редко. Обычно коклюш протекает в стертой форме и проявляется персистирующим кашлем продолжительностью до 3 месяцев. Отличительной чертой такого кашля является его приступообразность. Кашель начинается внезапно как днем, так и ночью, следует ряд сильных кашлевых толчков и также внезапно прекращается. В интервалах между приступами пациент совершенно не кашляет. Коклюшный кашель практически резистентен ко всем видам противокашлевой терапии. Коклюшу свойственна сезонность — преимущественно в холодное время года.

Диагноз коклюша сложен. Культурально *Bordetella pertussis* можно выделить лишь в первые 2 недели болезни из носовой слизи. В дальнейшем необходимо определять нарастание титра антител к коклюшному токсину, что невозможно в большинстве лечебных учреждений. Помощь в постановке диагноза коклюша может оказать сбор анамнеза — указание, что кто-то в семье заболел коклюшем или имеет подобный кашель.

Терапия коклюша малоэффективна. Лишь кодеино-содержащие препараты могут на короткое время уменьшить интенсивность кашля.

Невротический кашель имеет настолько яркую картину, что может быть распознан сразу, будучи услышанным [20,22]. Чаще болеют молодые женщины и дети школьного возраста. Кашель гулкий, “лающий” или напоминающий гусиное гоготанье, взрывной, возникает преимущественно в присутствии других лиц. Во время сна кашля нет. Начало кашля обычно связывается с респираторной инфекцией. Как правило, пациенты имеют неразрешенные психологические проблемы и отмечают усиление кашля при волнении. Все диагностические тесты бывают негативными. Такой кашель может продолжаться месяцы и годы и очень сложен для лечения. Медикаменты редко приносят результат. Могут оказаться полезными суггестивная терапия и помощь психолога.

Около 10% пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (каптоприл, эналаприл) имеют сухой кашель в качестве побочного эффекта. Учитывая широкое назначение этих препаратов в кардиологической практике, всегда следует интересоваться у больных с кашлем лекарственным анамнезом. Механизм возникновения кашля от ингибиторов АПФ неизвестен, однако обсуждается значение брадикинина как возможного индуктора кашля, т.к. АПФ участвует в инактивации брадикинина [19]. Кашель в виде единичных кашлевых толчков низкого тембра днем и ночью, независим от внешних факторов. Он проходит полностью с прекращением приема лекарства.

Сухой кашель является частым спутником интерстициальных заболеваний легких. Однако он в данных случаях, в отличие от одышки, не является доминирующим симптомом и не требует специальной диагностики.

При всем разнообразии возможных причин хронического сухого кашля существуют случаи, когда кашель невозможно связать с тем или иным заболеванием. Это ситуации гиперчувствительности кашлевых рецепторов [8,12]. Чувствительность кашлевых рецепторов определяется путем ингаляции провоцирующих кашель агентов. Чаще всего используют экстракт жгучего перца — капсаицин, лимонную кислоту или гипотонический раствор хлорида натрия. Кашлевой порог (КП) рассчитывается по минимальной дозе, способной вызвать 2 или 5 кашлевых толчков (КТ). В норме КП для вызывания 2 КТ составляет 10 мкМ, а 5 КТ — 30 мкМ капсаицина [8]. Если ингалированная доза ниже КП у здоровых, говорят о гиперчувствительности кашлевого рефлекса. КП порог может быть настолько низким, что обычные концентрации пыли и иных поллютантов во вдыхаемом воздухе способны вызвать кашель. Такой кашель обычно частый, навязчивый, усиливается от любых традиционных кашлевых провокаторов, дыхания открытым ртом и глубоких вдохов. Он уменьшается в ночное время и в состоянии покоя. Начало кашля связано, как правило, с респираторной вирусной инфекцией. Объяснение низкого кашлевого порога сводится к “обнажению” нервных окончаний за счет разрушения эпителиального слоя. Лечение симптоматическое, оно сводится к подавлению различных звеньев кашлевого рефлекса. Используются две группы препаратов — противокашлевые средства центрального действия (опиаты или бутимирад) и местные анестетики, в частности, лидокаин, ингалируемый через небулайзер в дозе от 10 до 40 мг в зависимости от выраженности кашля [11].

Итак, сухой кашель является серьезной клинической проблемой, требующей от врача не только знаний, но также настойчивости и последовательности в трудном пути от симптома к диагнозу. Мы рассмотрели наиболее частые и сложные случаи хронического непродуктивного кашля. Тем не менее, используя современные подходы к диагностике кашля, почти всегда можно установить его истинное происхождение и при помощи специфической терапии достигнуть нужного результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л. Туссография — метод мониторинга кашля // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С.38—40.
2. Гриппи М.А. Патопизиология легких: Пер. с англ. — М.: Бино, 1997. — С.242—244.
3. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения / Григорьев П.Я., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. и др. — М., 1998. — С.3—5.
4. Провоторов В.М., Приценов Ю.Л., Шайдарова В.А. и др. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх. — 1993. — № 4. — С.60—65.
5. Сильвестров В.П. Кашель // Там же. — 1992. — № 3. — С.136—139.
6. ACCP Consensus panel on managing cough as a defence mechanism and as a symptom // Chest. — 1998. — Vol.114. — Suppl. — P.133—181.
7. Cherniack R.M., Wasserman S.I. et al. A 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.

8. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.296—300.
9. Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma // *New Engl. J. Med.*— 1979.— Vol.300.— P.633—637.
10. Doan T., Patterson R., Greenberger P.A. Cough variant asthma: Usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone // *Ann. Allergy.*— 1992.— Vol.69.— P.505—509.
11. Fuller R.F., Jackson D.M. Physiology and treatment of cough // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.425—430.
12. Fuller R.W., Choudry N.B. Patients with a non-productive cough have increased cough reflex // *Ibid.*— 1988.— Vol.43.— P.255—258.
13. Hsu J.Y., Stone R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.1246—1253.
14. Ing A.J., Ngu M.S., Breslin A.B.X. Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.479—483.
15. Irwin R.S., Pratter M.R., Holland P.S. et al. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction // *Chest.*— 1984.— Vol.85.— P.346—352.
16. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // *Amer. Rev. respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.640—647.
17. Lund V.J., Aaronson D.W., Bousquet J. et al. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis // *Allergy.*— 1994.— Vol.49.— Suppl.19.— P.5—34.
18. McGarvey L.P.A., Heaney L.G. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol // *Thorax.*— 1998.— Vol.53.— P.738—743.
19. Morice A.H., Brown M.J., Lowry R., Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex // *Lancet.*— 1987.— Vol.2.— P.1116—1118.
20. O'Connel E.J., Li J.T. Chronic cough // *Immun. Allergy Clin. N. Amer.*— 1996.— Febr.— P.1—16.
21. Piirila P., Sovijary A.R. Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases // *Chest.*— 1989.— Vol.96.— P.46—53.
22. Shuper A., Mukamei M., Mimouni M. et al. Psychogenic cough // *Arch. Dis. Child.*— 1983.— Vol.58.— P.745—749.
23. Thiadens H.A., De Bock G.H. et al. Identifying asthma and COPD in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study // *Brit. med. J.*— 1998.— Vol.316.— P.1286—1290.
24. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. et al. Pertussis infection in adults with persistent cough // *J.A.M.A.*— 1995.— № 13.— P.1044—1046.

Поступила 19.03.99.

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.233-003.4-004]-089-06

Л.Ф.Ковалева, Т.Е.Гембицкая.

ПУЛЬМОЗИМ — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНОЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое моногенное заболевание представителей белой расы с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (ТРБМ). Заболевание характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, как правило, имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Основным клиническим проявлением МВ является поражение легких и желудочно-кишечного тракта. Симптомы поражения дыхательной системы связаны с образованием густого гнойного секрета в просвете бронхов, что способствует росту патогенной флоры, развитию воспаления, симптомов бронхиальной обструкции. Повторяющиеся респираторные инфекции приводят к прогрессирующему ухудшению легочной функции и ранней смертности.

Поражения органов пищеварения являются значимыми в клинической картине МВ [1]. Кишечный синдром при МВ формируется вследствие ферментативной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, желез кишечника и изменений свойств желчи. Поражение желудочно-кишечного тракта развивается параллельно с легочной патологией, реже изолированно [4]. Одним из редких желудочно-кишечных осложнений при муковисцидозе является аппендицит, он встречается у 1—2% больных МВ [2,3]. Диагностика аппендицита при МВ достаточно затруднительна из-за атипичности проявлений в ряде случаев, что связано с применением длительной антибактериальной терапии у больных с хронической легочной инфекцией.

Ниже приводим клинический случай атипичного течения аппендицита у больной муковисцидозом, наблюдавшейся в Центре помощи больным муковисцидозом Санкт-Петербурга и успешного применения препарата пульмозим для коррекции послеоперационных осложнений.

Больная Л., 1981 года рождения, ученица 10-го класса. ИБ № 7657. Госпитализация в ГНЦП МЗ РФ с 7.04.98 по 8.05.98.

Больная Л., 17 лет, поступила в отделение пульмонологии планово, по поводу смешанной формы муковисцидоза, среднетяжелого течения.

Жалобы при поступлении: на частый кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, адекватную подъему по лестнице на 3-й этаж; субфебрильную температуру; снижение аппетита, утомляемость. Кашель малопродуктивный, умеренный, с отделением вязкой гнойной мокроты до 70 мл в сутки.

Анамнез болезни. Диагноз МВ установлен в возрасте 3 месяцев на основании характерной клинической картины: с рождения у ребенка частый, обильный, жирный стул. В возрасте 1 месяца появился кашель, одышка. Клинически и рентгенологически была диагностирована очаговая пневмония. При дополнительном обследовании выявлен высокий уровень хлоридов потовой жидкости (136, 124 ммоль/л). При генетическом исследовании идентифицирован генотип $\Delta F508/N1303K$. В возрасте 1 года 2 месяцев больная перенесла стафилококковую пневмонию с тяжелым течением, после которой сохранялся постоянный малопродуктивный кашель. Обострения заболевания протекали по бронхитическому типу, средней степени тяжести, 2—3 раза в год. С 1984 года в мокроте высевался *St. aureus*, а с 1985 года — *Ps. aeruginosa* в диагностических титрах. Периодически беспокоили боли в животе.

Объективно: состояние при поступлении средней тяжести. Кожные покровы несколько бледные, ногтевые фаланги пальцев цианотичны. Концевые фаланги пальцев деформированы в виде "пальцев Гиппократов". Грудная клетка бочкообразная, выраженный кифоз. ЧСС 80 в мин. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены. ЧД 22 в мин. Перкуторный тон с коробочным оттенком. Дыхание в легких равномерно ослаблено, более выраженное ослабление над верхней долей справа; над всей поверхностью легких выслушиваются мелко- и среднепузычатые влажные хрипы, при форсированном дыхании — высокотональные сухие хрипы. Живот мягкий безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край плотный. Селезенка не увеличена. Стул 2 раза в сутки (на 9 капсулах креона 8000 ЕД). Диурез в норме.

Клинический анализ крови от 8.04.98: Эр $4,9 \cdot 10^{12}$ /л; Нб 150 г/л; ЦП 0,91; Лейк. $6,3 \cdot 10^9$ /л; баз. 1%; эоз. 2,5%; пал. 4,5%; сегм. 29,5%; лимф. 52,5%; мон. 8,5%; плазм. кл. 1,5%; СОЭ 19 мм/ч. Биохимический ан. крови. от 8.04.98: общ. белок 78,0; холестерин 3,0; глюкоза 6,8 ммоль/л; АЛТ 13 Е/л; АСТ 4 Е/л; щелочная фосфатаза 153 Е/л. Кислотно-щелочное равновесие крови: рН 7,41; pCO_2 43 мм рт. ст.; pO_2 61 мм рт. ст.; O_2 sat 91,8%.

Копрограмма: мышечные волокна перев. 0—1—3; непер. 0—1—2 в п/зр.; нейтр. жир +; непереваренная клетчатка ++; крахмал внутриклеточный и внеклеточный +. Анализ мочи: следы белка, лейкоц. 3—5—8 в п/зр, эритроц. един. в препарате, эпителий плоский 7—10 в п/зр., слизь +, соли ам., фосфаты +++.

На рентгенограммах органов грудной клетки в легких на фоне повышенной прозрачности легочных полей определяются распространенные интерстициальные изменения с обеих сторон в виде крупно- и мелкоочаговой деформации легочного рисунка — бронхоэктазы с участками инфильтрации легочной ткани (вокруг бронхоэктазов) в средней доле, в нижней доле справа. Подтянут вверх правый корень. Верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме. Признаки легочной гипертензии. Сердечно-сосудистая тень не расширена. На рентгенограммах придаточных пазух носа затенена полностью правая гайморова пазуха и почти полностью затенена левая гайморова пазуха за счет выраженного пристеночного затенения — отека слизистой. Лобные пазухи небольших размеров.

ЭхоКГ: левые отделы сердца не увеличены, толщина миокарда в норме, показатели общей насосной функции левого желудочка — на нижней границе нормы. Правые отделы нерезко расширены, толщина миокарда правого желудочка — на верхней границе нормы, показатели сократительной способности понижены. Расчетное среднее давление в легочной артерии 32—34 мм рт.ст. Функциональное исследование внешнего дыхания при поступлении: ЖЕЛ 65% (долж.); ФЖЕЛ 65,5%; ОФВ₁ 45,4%; ПОС 67,6%; МОС₅₀ 18,5%. Заключение: легкое снижение ЖЕЛ, резкие нарушения бронхиальной проходимость. Фибробронхоскопия: двусторонний

гнойный эндобронхит. Цитологическое исследование мокроты: цитоз $6 \cdot 10^6$ в мл, нейтрофилы 68%, эозинофилы 22%, лимфоциты 4%, макрофаги 6%. Единичные клетки бронхиального эпителия, много базофильной слизи. Микробиологическое исследование мокроты: *S. aureus* 10^3 , *Ps. aeruginosa*, в том числе *mucosa* 10^7 . Посев крови — при контрольном исследовании на 7-е сутки роста аэробных микроорганизмов не обнаружено.

Лечение: ципринол 200 мг 2 раза в сутки в/в, амикин 500 мг в сутки в/в, ципробай per os, сальбутамол по 2 ингаляции 4 раза в сутки, урсосан 250 мг в сутки, креон 8000 ЕД (6 капсул ежедневно).

На 5-е сутки пребывания в стационаре на фоне антибактериальной терапии появились жалобы на подъем температуры до фебрильных цифр, ночной озноб. За несколько дней до этого был эпизод незначительных болей в правой подвздошной области. При осмотре живота в правой подвздошной области отмечалась ригидность. Болей и аппендикулярных симптомов не было. Больная была осмотрена гинекологом. При УЗ-исследовании справа выше матки лоцировалось образование неправильной округлой формы с гипер- и анэхогенными включениями диаметром 6,0 см, нельзя было исключить кровоизлияния в кисту желтого тела правого яичника. Хирурги при неоднократном осмотре острую хирургическую патологию не выявили.

Состояние больной было расценено как обострение основного заболевания. Больная продолжала получать комплексную терапию. На 8-е сутки вновь появилась умеренная болезненность в правой подвздошной области, при глубокой пальпации ниже гребня ости подвздошной кости стал пальпироваться инфильтрат плотной консистенции, практически безболезненный. Размеры инфильтрата составляли 3,5х6,0 см. При повторном ультразвуковом исследовании брюшной полости над правым яичником определялось образование (4,5х5,5 см) без отчетливой капсулы неоднородной структуры, окруженное петлями кишечника. Сохранялась гектическая лихорадка при отсутствии каких-либо болей в животе. В клиническом анализе крови — резко воспалительная реакция (эр. $4,9 \cdot 10^{12}$ /л; Нб 144 г/л; цп 0,91; лейкоц. $15,8 \cdot 10^9$ /л; эоз. 1%; пал. 7%; сегм. 59%; лимф. 23%; мон. 10%; СОЭ 36 мм/ч). Возникло предположение об аппендикулярном инфильтрате, нельзя было также исключить болезнь Крона или опухоль слепой кишки. В связи с чем под эндотрахеальным наркозом была предпринята операция. В малом тазу имелся серозный выпот. В рану предлежал инфильтрат, распространявшийся вправо вниз к гениталиям. Сверху инфильтрат прикрыт сальником. Между слепой и сигмовидной кишками выявлена полость, из которой выделилось около 50 мл густого гноя. После частичного отделения сигмовидной кишки обнаружено основание резко утолщенного червеобразного отростка диаметром более 2 см. Отросток выделен и удален ретроградно. Червеобразный отросток, кусочек сальника и лимфатический узел посланы на исследование.

Морфологическое исследование материала: флегмонозный аппендицит с периаппендикулярным абсцессом.

Больная получала в 1-е сутки после операции комплексную терапию: фортум 4 г/сутки в/в, метгилат, сальбутамол по 2 ингаляции 4 раза в сутки, урсосан 250 мг в сутки, креон 8000 ЕД (6 капсул в сутки), крайне плохо отделялась мокрота из-за резкой болезненности в области послеоперационной раны при кашле. 23 апреля на 2-е сутки после операции в реанимационном отделении к комплексной терапии были добавлены ингаляции пульмозима. Пульмозим (*Pulmozym*) фирмы Хоффманн-Ля Рош (Швейцария) представляет собой стерильный прозрачный бесцветный раствор концентрации 1000 ед/мл (1 мг/мл) для ингаляционного применения с помощью компрессорного воздушного небулайзера. Пульмозим содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или альфа-ДНК-азу, которая идентична ДНК-азе человека, выделенной из мочи. Благодаря этому, пульмозим позволяет преобразовать гнойную мокроту, содержащую большое количество внеклеточной ДНК, из плотного геля в жидкость. Пульмозим назначается в дозе 2,5 мг ингаляционно с помощью компрессорного небулайзера Пари-бой в течение 15 минут однократно в сутки (утром). Длительность лечения препаратом пульмозим составляет 30 дней. На фоне ингаляций значительно легче стала отходить мокрота, уменьшились признаки дыхательной недостаточности. Кашель не носил приступообразный характер, мокрота отходила практически без усилий больной, что было очень важным и полезным в послеоперационном периоде, который в дальнейшем протекал без осложнений. Выписана домой на 18-е сутки после операции. Функциональное исследование внешнего дыхания при выписке: ЖЕЛ 74,3% (долж.); ФЖЕЛ 72,1%; ОФВ₁ 55,8%; ПОС 81,7%; МОС₅₀ 30,0%. Заключение: при исследовании в динамике отмечается значительное улучшение бронхиальной проходимости, повышение ЖЕЛ.

Особенностями данного клинического случая являются: малосимптомность течения аппендицита и формирования аппендикулярного абсцесса брюшной полости у больной муковисцидозом. Несомненно, что отсутствие четкой симптоматики воспалительного процесса червеобразного отростка слепой кишки связано с массивной антибактериальной терапией. Назначение пульмозима в послеоперационном периоде способствовало разжижению мокроты и ее практически безболезненному отхождению.

Применение пульмозима, обеспечившего эффективный дренаж, в сочетании с антибактериальной терапией дало возможность избежать обострения воспалитель-

ного процесса в легких и способствовало благоприятному течению послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davidson A.G.F. Gastrointestinal tract of cystic fibrosis // Cystic Fibrosis / Eds M.E.Hodson, D.M.Geddes.— London: Chapman and Hall, 1995.— P. 250—280.
2. Feigelson J., Audebaud G., Toly L. Appendicite et mucoviscidose // Med. Chir. Dig.— 1975.— Vol.4.— P.51—53.
3. Feigelson J., Poquet M. Поражение желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.— 1993.— Т.2, № 3.— С.73.
4. Santis G., Osborne L., Knight R.A., Hodson M.E. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis // Lancet.— 1990.— Vol.336.— P.1081—1084.

Поступила 26.05.99.

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 618.14-006.363.03-033.2:616.24

Суханова Е.М.*, Черняев А.Л.**

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩАЯ В ЛЕГКИЕ ФИБРОЛЕЙОМИОМА МАТКИ

* Центральный госпиталь погранвойск, г.Одинцово, Московская обл.; ** НИИ пульмонологии МЗ РФ

Диффузный лейомиоматоз легких — своеобразное заболевание, возникающее в основном у женщин детородного возраста (18—50 лет), и крайне редко у мужчин (Wolf et al., 1979). По данным В.П.Харченко и соавт. (1994) в мире в этом веке описано около 100 наблюдений, в России наибольшее число — 15 наблюдений описано Двораковской И.В. и Бойковой Н.В. (1989). Предполагают, что в развитии болезни имеет значение генетическая предрасположенность, что подтверждается частым сочетанием описываемого заболевания с лейомиомой матки. Не исключают также, что это заболевание может быть связано с эндокринными и иммунными нарушениями. До 1977 года это заболевание носило название фибролейомиоматозной гамартомы (Horstmann et al., 1977). К первичному лейомиоматозу легких примыкает также своеобразное заболевание, которое носит название доброкачественной метастазирующей лейомиомы матки (злокачественный фиброид, эктопическая лейомиома матки, метастазирующая доброкачественная опухоль матки в легкое) (Tench et al., 1978; Sawabata N. et al., 1998), редко с метастазами в кости (Nakanishi S. et al., 1999).

В настоящее время существуют три теории, объясняющие возникновение заболевания. Гормональные нарушения могут являться причиной развития заболевания, это подтверждает тот факт, что поражение легких не возникает у женщин после наступления менопаузы (Horstmann et al., 1977). Вторая теория объясняет развитие заболевания с точки зрения асинхронной мышечной пролиферации в легких, в матке и, возможно, в мышцах другой локализации (Gal et al.,

1989). Третья теория основана на том, что лейомиоматозные узлы возникают через 1—20 лет после удаления матки по поводу фибромиомы и связывают их с эмболией сосудистого русла гладкомышечными клетками (Wolf et al., 1979, Mikami I. et al., 1998).

Поначалу заболевание может протекать бессимптомно, и узлы в легких, напоминающие метастазы, обнаруживают лишь случайно при рентгеноскопии и/или рентгенографии. В последующем у больных нарастает одышка, иногда развивается кровохарканье, возможно появление кашля и признаков бронхиальной обструкции в том случае, если опухолевые узлы находятся в стенках бронхов.

В легких обнаруживают множественные округлые узлы диаметром от нескольких миллиметров до 2 см. В правом легком узлы обнаруживают в 2,5 раза чаще, чем в левом. Чаще описывают двустороннее поражение легких, которое может приобретать милиарный характер, реже наблюдают одностороннее поражение (Харченко В.П. и соавт., 1994; Lipton J.N. et al., 1987). Миома матки обычно бывает субсерозной или интрамуральной с размерами 1,3—2,5 см, иногда опухоль матки носит скрытый характер и обнаруживается в виде мелких участков при гистерэктомии.

R.Brossel (1951) считал, что метастазирующая фибролейомиома — это промежуточная форма между фибролейомиомой и лейомиосаркомой. Дифференциальную диагностику фибролейомиомы и лейомиосаркомы проводят с использованием сравнительной генной гибридизации (Tietze L. et al., 1998). Гистологически в опухолях не обнаруживают признаки злокачественности,

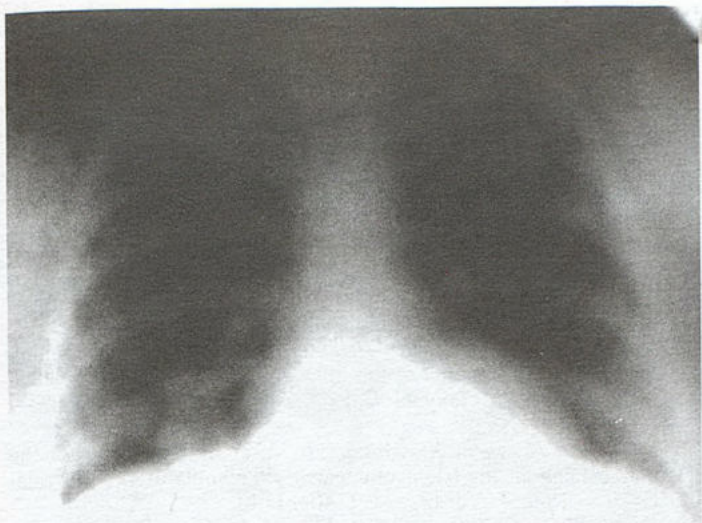


Рис.1. Рентгенограмма легких. Множественные округлые тени с четкими контурами разных размеров.

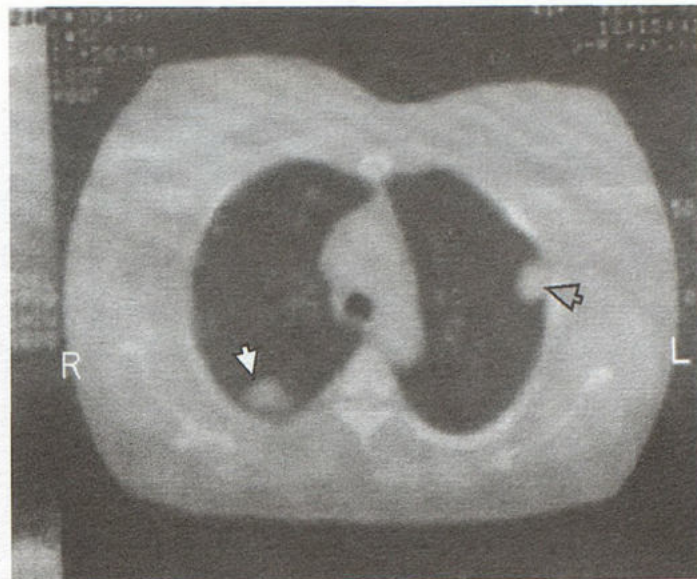


Рис.2. Компьютерная томография легких. Множественные узлы больших размеров, расположенные под плеврой.

митозы единичны. Опухоль характеризуется низкой клеточной атипией, выраженной фиброзной или гиалинизированной стромой, низкой клеточностью. Среди клеток фибробласты преобладают над гладкомышечными элементами, встречаются плазматические клетки. Для этого заболевания не характерно наличие сот в отличие от легочного лимфангиолейомиоматоза.

После двусторонней овариэктомии возможен регресс опухоли (Clark D.H. et al., 1977). Терапия эстрогенами контролирует симптомы и рост опухоли.

При исследовании гистологического материала следует проводить дифференциальную диагностику заболевания с диффузным лейомиоматозом (для него не характерно наличие митозов), с лейомиосаркомой (большое число митозов и высокая степень атипии клеток), с лимфангиолейомиоматозом (пролиферация гладких мышц в стенке альвеол, бронхов, плевру, стенки легочных вен, формирование кист и сот, развитие легочной гипертензии и легочного сердца).

В связи с тем, что описанная патология встречается весьма редко, а также трудностями, связанными с диагностикой данного заболевания, в настоящей работе предлагаем описание собственного наблюдения метастазирующей в легкие доброкачественной фибролейомиомы матки.

Больная, 41 год, поступила с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, быстрой ходьбе.

Из анамнеза: в 1993 г. диагностирована миома матки. Состояла на диспансерном учете у гинеколога по месту жительства. В связи с частыми и обильными маточными кровотечениями в 1997 г. в течение полугода принимала норколут с 5 по 25-й день цикла по 1 табл. в сутки. Консервативное лечение эффекта не дало. В октябре 1997 г. произведена операция — экстирпация матки с правыми придатками по поводу узловой миомы матки, кисты правого яичника. При гистологическом исследовании обнаружена фибролейомиома. Послеоперационный период протекал без осложнений. С июня 1998 г. впервые стала беспокоить одышка при быстрой ходьбе. При контрольном обследовании на рентгенограмме органов грудной полости выявлена двусторонняя легочная крупноочаговая диссеминация. По данным ультразвукового исследования органов малого таза обнаружены кистозные изменения левого яичника. Исследование крови на онкомаркеры дало отрицательный результат. Больная была госпитализирована с целью исключения метастатического поражения легких и опухоли левого яичника.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Периферические лимфоузлы и щитовидная железа не увеличены. При перкуссии — над легкими ясный легочный звук. Подвижность нижнего легочного края в пределах нормы. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 74 удара в минуту, артериальное давление — 120/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Для уточнения гинекологического диагноза проведена операция — левосторонняя аднексэктомия. Гистологически: эндометриодная киста левого яичника, множественные инклюзионные кисты, клеток злокачественного роста не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Общий анализ крови: лейкоциты — $4,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 53%, лимфоциты — 33%, моноциты — 8%, эозинофилы — 4%, базофилы — 1%, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 137 г/л, цветовой показатель — 0,96, тромбоциты — 298×10^9 /л, СОЭ — 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,7 ммоль/л, общий белок — 74 г/л, общий билирубин — 12,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 4,7 мкмоль/л, креатинин — 72 мкмоль/л, мочевины — 6,9 ммоль/л.

Исследование клеточного и гуморального иммунитета патологии не выявило.

Анализ мочи общий: без особенностей.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный.

Эхокардиография: патологии не выявлено.

Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ — 2,73 л (79%), ФЖЕЛ — 2,73 л (79%), ОФВ₁ — 2,62 л (83%), ОФВ₁/ЖЕЛ — 95%, ПСВ — 5,81 л/с (74%), МОС₂₅ — 5,58 л/с (82%), МОС₅₀ — 4,10 л/с (97%), МОС₇₅ — 2,07 л/с (128%).

Ультразвуковое исследование внутренних органов: со стороны печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек патологии не выявлено.

Рентгенография органов грудной полости: на рентгенограммах грудной полости в трех проекциях легкие расправлены, во всех отделах определяются округлые образования размером от 1х1 см до 2х3 см с четкими контурами (рис.1). Корни структурны, синусы свободны, органы средостения не смещены. При компьютерной томографии в легких определяются узлы больших размеров под плеврой и мелкие узлы в толще (рис.2).

Фибробронхоскопия: голосовые связки симметричны, карина острая. Слизистая трахеи и крупных бронхов бледная, с розовым оттенком. Хрящевые промежутки углублены, в просвете скудное количество слизистой мокроты. Эластичность трахеи и бронхов не изменена.

Цитологическое исследование бронхиального смыва: клеточный осадок бронхиального смыва представлен пролиферирующим дистрофичным реснитчатым эпителием.

С целью морфологической верификации процесса в легких проведена операция — левосторонняя торакотомия, краевая резекция язычковых сегментов с вылушиванием двух опухолевидных образований из нижней доли левого легкого.

При гистологическом исследовании операционного материала легких обнаружены узлы, отграниченные от легочной ткани эпителием цилиндрической и кубической формы (рис.3, см.цв.вклейку), ткань их представлена миоцитами различной формы и размеров, фибробластами и фиброцитами, при окраске по Ван-Гизону выявлена выраженная сеть фиброзной ткани и деформированные просветы бронхиол (рис.4, см.цв.вклейку), среди миоцитов и фибробластов встречаются отдельные эозинофилы (рис.5, см.цв.вклейку), в ткани располагаются единичные тонкостенные сосуды. Гистологическая картина в легких соответствует гистологической картине фибролейомиомы, удаленной в 1997 году матки.

В данном наблюдении имеет место доброкачественная метастазирующая в легкие фибролейомиома матки. Больной рекомендовано лечение эстрогенами.

Заключение: У больной 41 г. через год после гистерэктомии в легких обнаружена метастазирующая доброкачественная фибролейомиома — доброкачественная опухоль. Существует несомненная связь метастазирования с экстирпацией матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двораковская И.В., Бойкова Н.В. Диффузный лейомиоматоз легких // *Вопр. онкол.* — 1989. — № 11. — С.1372—1375.
2. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких. — М., 1994. — С.108—113.
3. Brossel R. Leiomyome benign metastasent et leiomyosarcome // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 1981. — Vol.10. — P.211—218.

4. Gal A.A., Brooks J.S.J., Pietra G.G. Leiomyomatous neoplasms of the lung: clinical, histologic and immunohistochemical study // *Mod. Pathol.* — 1989. — Vol.2. — P.209—216.
5. Horstmann J.P., Pietra G.G., Harman J.A. et al. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy // *Cancer (Philad.)*. — 1997. — Vol.39. — P.314—321.
6. Lipton J.H., Fong T.C., Burgess K.R. Miliary pattern as presentation of leiomyomatosis of the lung // *Chest.* — 1987. — Vol.91. — 781—782.
7. Mikami I., Yamamoto M., Nishimura H. et al. Multiple lung tumors found 17 years after hysterectomy - a case of benign metastasizing leiomyoma // *Jap. J. thorac. cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol.7. — P.634—638.
8. Nakamishi S., Nakano K., Hiramoto T. et al. So-called benign metastasizing leiomyoma of the lung presenting with bone metastasis // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* — 1999. — Vol.2. — P.146—150.
9. Sawabata N., Iuchi K., Matsimura A. et al. Two cases of the metastasizing benign leiomyomatosis from myoma uteri // *Kyobu Geka.* — 1988. — Vol.13. — P.1140—1143.
10. Tench W.D., Dail D., Gmelich J.T., Matanai N. Benign metastasizing leiomyomas: a review of 21 cases // *Lab. Invest.* — 1978. — Vol.38. — P.367—368.
11. Tietze L., Gunter K., Merkelbach-Bruse S., Handt S. Benign metastasizing leiomyoma? A case report without evidence for imbalanced cytogenic aberrations // *Verh. dtsch. Ges. Pathol.* — 1998. — Bd 82. — S.332—335.
12. Wolf M., Kaye G., Silva F. Pulmonary metastases (with admixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. Report of nine cases, including three males // *Amer. J. surg. Pathol.* — 1979. — Vol.3. — P.325—342.

Поступила 05.07.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002.155-07

Н.К.Пермяков, М.В.Барина

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРУПОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

НИИ морфологии человека РАМН, НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского, Москва

Проблема крупозной пневмонии по-прежнему остается одной из самых актуальных. В последние годы отмечаются нарастание тяжести клинической картины этого заболевания и увеличение процента летальных исходов. На долю крупозной пневмонии приходится в разных регионах страны от 3 до 7—8% всех случаев воспаления легких [2,4]. Правда, по данным других авторов удельный вес крупозной пневмонии как нозологической формы значительно уменьшается, в связи с чем это заболевание вроде бы утрачивает свою социальную значимость: предполагается даже возможность ее полного исчезновения [11,12]. Анализ секционных материалов, несомненно, наиболее объективно отражает частоту крупозной пневмонии, а также позволяет выявить известные отклонения в клинике заболевания, а также лечебно-диагностического процесса [5,6,8,13].

Создается впечатление, что современные крупозные пневмонии отличаются от пневмоний, описанных мно-

гими авторами в предыдущие годы [1,3]. Поэтому выяснение этиологии и изучение патогенеза продолжает оставаться одним из главных направлений в разработке профилактики и патогенетического лечения этого весьма частого заболевания.

По данным ряда авторов, до настоящего времени у преобладающего большинства (70—80%) основным возбудителем крупозной пневмонии является пневмококк [2,7,9,15].

Нами изучены истории болезни, протоколы, карты 42710 случаев патологоанатомических вскрытий объединенной прокуратуры при НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за 1976—1997 гг. У 390 умерших обнаружена крупозная пневмония, что составило 0,95% от общего числа умерших. Возраст умерших колебался в широких пределах от 20 лет до 91 года. Мужчин было 279 (71,5%), женщин — 111 (28,5%). Основная часть умерших от крупозной пневмонии были в возрасте 50—80 лет. Преобладание мужчин связано с большой

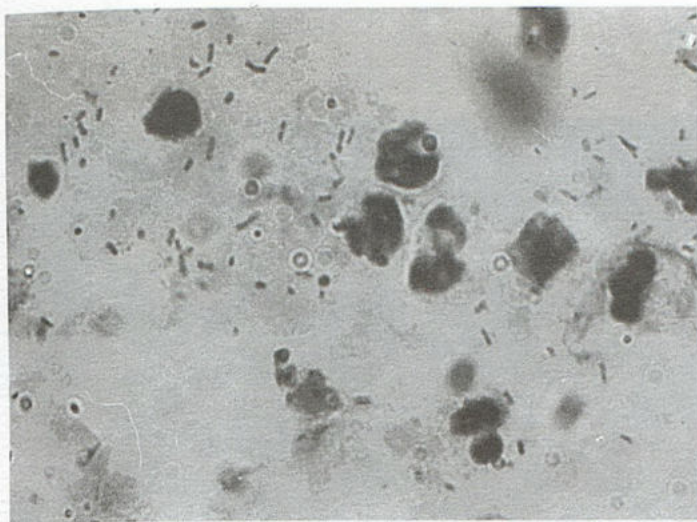


Рис.1. Пневмококки в мазках, лежащие свободно, на ранней стадии крупозной пневмонии. Окраска метиленовой синей. $\times 1300$.

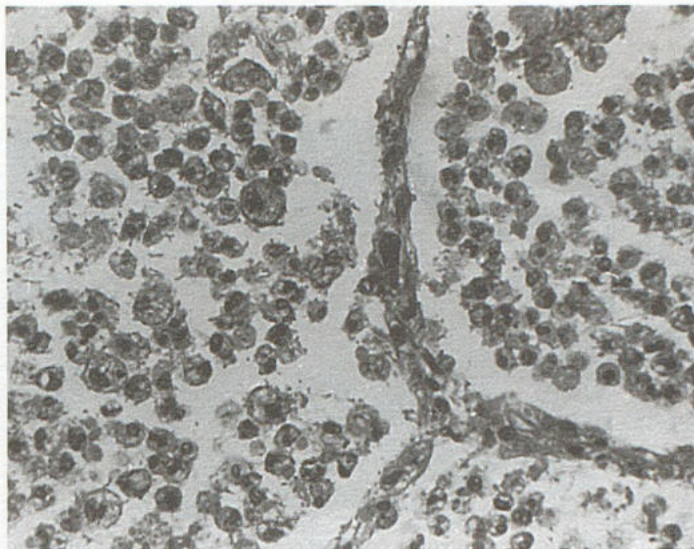


Рис.3. Макрофагальный экссудат на поздней стадии крупозной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 480$.

частотой у них таких факторов риска, как переохлаждение, курение, хронический алкоголизм [13].

При сопоставлении анатомических и клинических диагнозов крупозной пневмонии мы обратили внимание, что совпадение диагнозов пневмоний по локализации составило только 11,8% (46) случаев. В 66,5% (255) случаев диагноз пневмоний в клинике был поставлен формально. Не указаны или неправильно определены пораженные доли и даже стороны легких. В 22,7% (89) случаев пневмония не была распознана в клинике.

При крупозной пневмонии чаще поражалось правое легкое — 39,5% (154), тогда как левое легкое — в 30,2% (117) случаев. Нижнедолевые пневмонии встречались чаще, чем верхнедолевые (32 и 23,5%), причем нижняя доля левого легкого в 2,8 раза поражалась чаще, чем нижняя доля правого. При двусторонней локализации крупозной пневмонии поражение двух нижних долей имело место в 10,8% случаев, разных

долей — 9,7% (38) случаев, всех долей — 6,6% (26). Анализ данных углубленной разработки вскрытий в отношении долевой локализации крупозной пневмонии показал, что на первом месте по частоте стояло поражение нижней доли левого легкого в 15,7% (60) случаев, на втором месте поражение верхней доли правого легкого 12,4% (48), на третьем нижние доли обоих легких — 10,8% (42) случаев.

Наибольшее количество больных поступало в стационары в стадии серого опеченения (32%). Красное опеченение иногда выявлялось в более поздние сроки (на 8-й день), тогда как серое опеченение в более ранние (от 25 мин до 1 сут). Таким образом, закономерной связи цвета легких при пневмониях с длительностью заболевания выявить не удалось, что согласуется с литературными данными [1,10].

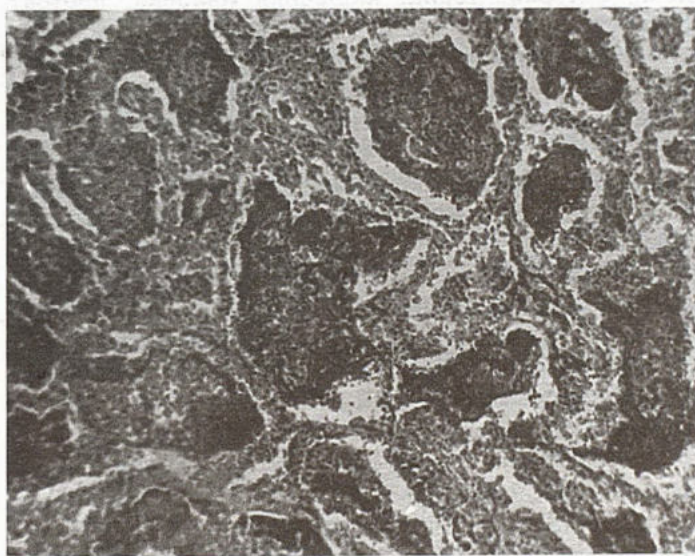


Рис.2. Фибринозно-лейкоцитарный экссудат на 5-е сутки крупозной пневмонии. Окраска по Грам-Вейгерту. $\times 300$.

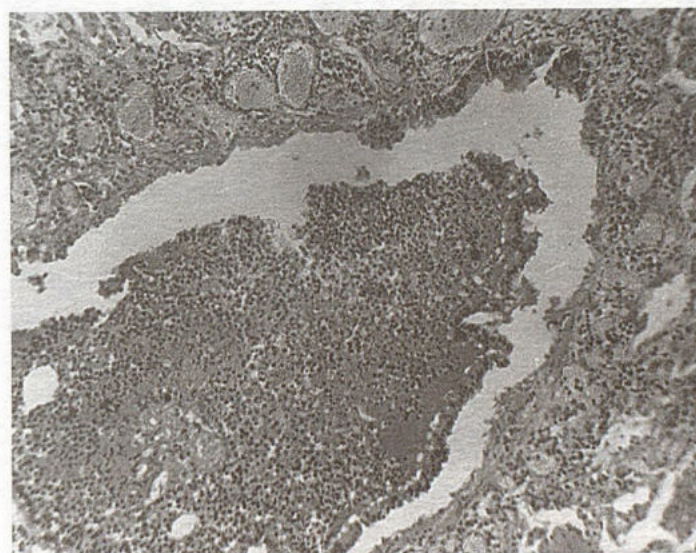


Рис.4. Гнойный бронхит и крупозная пневмония. Накопление лейкоцитарного экссудата в бронхе и инфильтрация лейкоцитами его стенки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

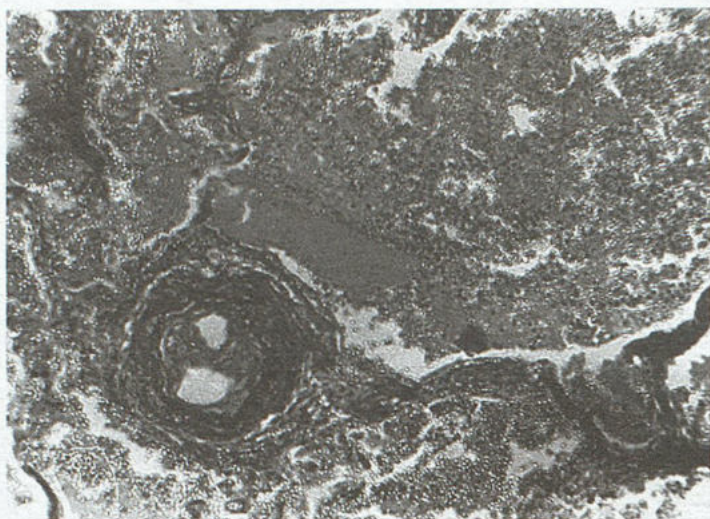


Рис.5. Крупозная пневмония у больных со склеротическими изменениями мелких ветвей легочной артерии. Резкое полнокровие и кровоизлияние в просвет альвеол и строму легкого. Окраска Ван-Гизон. $\times 300$.

Легочные осложнения отмечены в 204 (52,3%) случаях. Из них преобладающими по количеству являются плевриты 111 (28,5%), на втором месте абсцедирование 63 (16,2%), на третьем карнификация — 15 (3,8%) и на четвертом — менингиты 9 (2,3%), и только в небольшом количестве встречаются перикардиты — 6 (1,6%).

Мазки-отпечатки, взятые со срезов легочной ткани, окрашивали метиленовой синей и по Граму. Гистологические срезы после заливки в парафин окрашивали гематоксилином и эозином, по Грам-Вейгерту, по Ван-Гизону с эластикой, MSB на фибрин, метиленовой синей по Леффлеру, по Браун-Хопса, проводилась ШИК-реакция.

Из 190 случаев бактериоскопически исследованной крупозной пневмонии в 141 случае произведен бактериологический контроль.

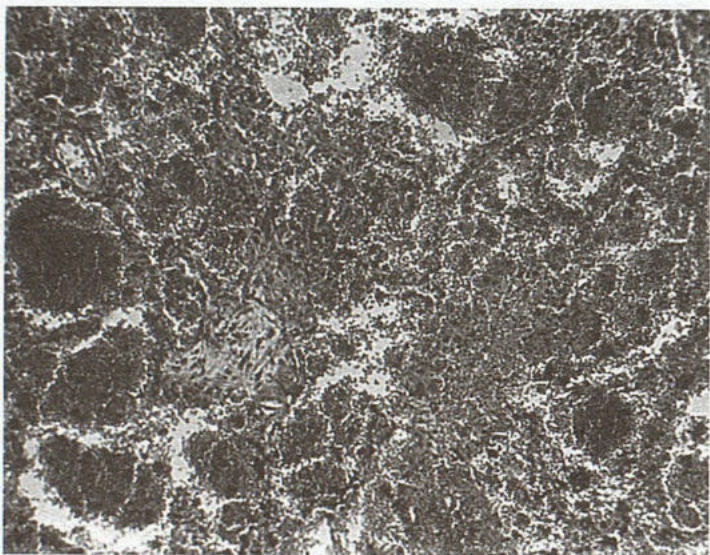


Рис.7. Геморрагический компонент, маскирующий воспалительный экссудат, после операции на брюшной полости по поводу язвенной болезни желудка. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

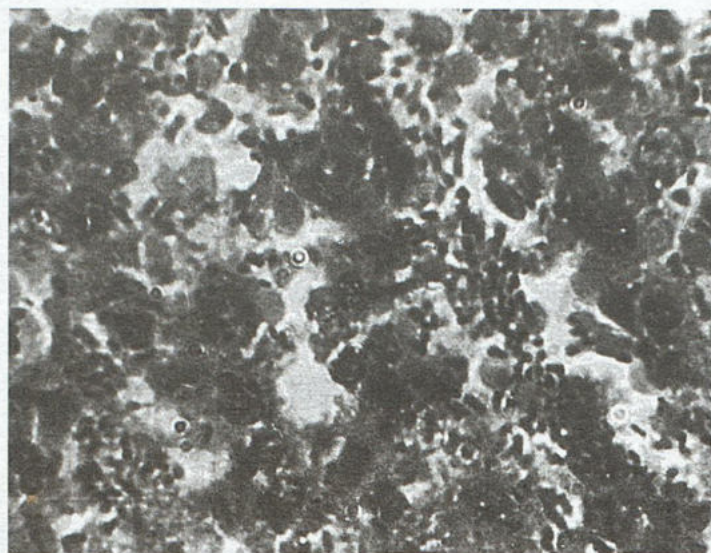


Рис.6. Палочки клебсиеллы среди серозно-лейкоцитарного экссудата после операции на головном мозге. Окраска метиленовой синей по Леффлеру. $\times 1300$.

Крупозные пневмонии, где был выявлен пневмококк, составили 83 (43,7%) случаев. В 32 (16,8%) бактериоскопически пневмококк обнаружен в монофлоре, в 51 (26,9%) случае — в смешанной флоре. При посевах пневмококк был выделен только в 11 (7,8%) случаях. В 7 (5%) в монокультуре, в 4 (2,8%) случаях пневмококк высевали в смешанной флоре.

В 46 (32,6%) случаях крупозной пневмонии из очагов воспаления высевали культуру палочек клебсиеллы пневмонии. В мазках и срезах определялось большое количество грамотрицательных капсулированных палочек с закругленными концами, часть из них фагоцитирована лейкоцитами и макрофагами. В 35 (24,8%) случаях она выявлена в монокультуре.

При анализе результатов выявлено, что у умерших помимо клебсиеллы из легких в 11 (7,8%) случаях выделяли и другие бактерии (стафилококк, стрептококк, энтеробактерии, кишечная палочка, протей). Морфология палочки и макроскопическая картина легочной ткани (слизистый вид при вскрытии) дают возможность диагностировать эту форму пневмонии. Таким образом, бактериоскопически и гистобактериоскопически в 61 (32,2%) случае крупозная пневмония была вызвана палочкой клебсиеллы: в 50 (26,4%) случаях в виде монофлоры, в 11 (5,8%) в виде смешанной флоры.

В 69 (48,8%) случаях при посеве основной микрофлорой был стафилококк. В 11 (7,8%) — стафилококк высеян в монокультуре. В 58 (41%) случаях кроме стафилококка обнаруживали стрептококк и грамотрицательные палочки (протей, энтеробактерии, кишечная и синегнойная палочки).

Бактериоскопически и гистобактериоскопически стафилококк обнаружен в 39 (20,5%) случаях, (20, т.е. 10,5%, — в монокультуре; 19, т.е. 10%, — в смешанной флоре).

Стрептококк при крупозной пневмонии встречался редко — в 7 (5%) случаях при бактериологических

исследованиях и в 7 (3,6%) при бактериоскопических исследованиях.

В 1 (0,8%) случае высевали энтеробактерии и в 7 (5%) флора при посевах не обнаружена. Именно с присоединением вторичной гноеродной сферы, по-видимому, связано большинство деструктивно-гнойных осложнений крупозных пневмоний. По литературным данным, осложнение пневмококковой крупозной пневмонии вторичной инфекцией наблюдается только в 5,7% случаев [15].

Классическая клиника крупозной пневмонии, отличающаяся острым началом с высокой температурой до 39—40°C, с ознобом, болями в груди, кашлем с мокротой ржавого цвета, которая в нашем материале отмечена лишь в 49 (12,6%) наблюдениях (1-я группа), в современных условиях отличалась атипизмом. Условно мы выделили 6 групп атипичного развития клинической картины крупозной пневмонии: 2-я — клиника развивалась по типу рецидива хронических заболеваний легких — 97 (24,8%); 3-я — безтемпературное развитие без наблюдений кашля — 87 (22,3%). Эту группу составили больные, поступающие в агональном состоянии, среди них много страдающих хроническим алкоголизмом; 4-я — клиника протекала по типу сердечной астмы или стенокардии. Отмечались боли в области сердца, слабость, кашель встречался иногда. У больных в прошлом были инфаркты миокарда, ишемическая болезнь сердца — 53 (13,6%); 5-я — клиника, протекающая по типу острых хирургических заболеваний — 44 (11,3%). Такие больные попадали в хирургические отделения чаще с острым абдоминальным синдромом “острый живот”: острое начало, боль в животе, тошнота, рвота, повышение температуры тела у большинства больных в пределах 37,3—38°C. Иногда больные подвергались лапаротомии, но патологии в брюшной полости не обнаруживали; 6-я — крупозная пневмония, осложняющая хирургические заболевания (прободная язва желудка, острый холецистит, острый панкреатит, ущемленная грыжа, разрыв пищевода, тромбоз мезентериальных сосудов). После лапаротомии, резекции желудка, холецистэктомии, устранения кишечной непроходимости, дренирования и тампонирования брюшной полости, заградительной эзофагопластики также развивалась крупозная пневмония. Симптомы воспаления появлялись в среднем на 3—4-й день после операции. Они проявлялись повышением температуры тела до 38—39°C, одышкой, болями в груди, появлением мокроты. Это вызывало подозрение на пневмонию, диагноз которой в истории болезни появлялся в день смерти, а часто пневмонию вообще не диагностировали — 40 (10,3%); 7-я группа — крупозная пневмония при нейрохирургических заболеваниях (инсульты, аневризмы головного мозга, опухоли) встречалась реже, чем в предыдущих случаях — 20 (5,1%). Почти всем больным проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). После пластических операций, удаления опухоли, гематомы, клипирования аневризмы, наложения вентрикулярного дренажа на фоне общего нарушения кровообращения на 2—3-й день отмечали развитие долевой пневмонии.

Макроскопически в первые часы ткань легких у больных 1-й группы уплотнена, на разрезе резко полнокровна, красного цвета, с поверхности разреза стекает обильное количество жидкой темной крови. Уже через сутки ткань легкого печеночной плотности, темно-красного цвета на разрезе. Слизистая трахеи и бронхов розовато-бледноватого цвета, просвет их свободен. Этиологически эти пневмонии чаще были пневмококковыми.

Микроскопически легочная ткань уже в первые часы и до 2 дней безвоздушна, почти все альвеолы и альвеолярные ходы заполнены серозным экссудатом с большим скоплением пневмококков (рис.1). Межальвеолярные перегородки резко полнокровны. Местами эритроциты с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), плотно заполняющих альвеолы и альвеолярные ходы. Через 3 суток в альвеолах появляются нейтрофильные лейкоциты. Позднее появляются альвеолы, полностью заполненные ПМЯЛ в сочетании с волокнами и глыбами фибрина (рис.2). Межальвеолярные перегородки утолщены за счет инфильтрации лейкоцитами. Важным признаком пневмококковой инфекции является редкость некрозов и абсцедирования [14]. В период выздоровления происходит распад лейкоцитов, рассасывание серозного экссудата, сморщивание фибрина и появление большого числа макрофагов (рис.3).

При затянувшейся крупозной пневмонии (до 2 месяцев) в альвеолах появляются очаги грануляционной ткани, состоящей из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и фибробластов.

У больных с хроническими заболеваниями легких (2-я группа), а также у больных 3-й и 5-й групп чаще наблюдалось макроскопически серое опеченение. На плевре грязно-серые пленчатые наложения. В просвете трахеи и бронхов определялось большое количество густого и зеленовато-желтого гноя.

Микроскопически альвеолы и альвеолярные ходы заполнены экссудатом, состоящим преимущественно из зернистых лейкоцитов. Нередко наблюдалось сочетание этих изменений с резко выраженной экссудацией серозной жидкости. В просвете бронхов отслойка эпителия, лейкоцитарный экссудат, инфильтрация лейкоцитами их стенок (рис.4).

С присоединением стафилококка в центре очагов воспаления легочная ткань некротизируется, где впоследствии разрастается соединительная ткань.

Во 2, 3, 5-й группах выделена смешанная флора с преобладанием стафилококка.

Красное опеченение чаще бывает у ослабленных, истощенных больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенной проницаемостью сосудов (4-я группа).

Макроскопически легкие пониженной воздушности и эластичности. Ткань легких резко полнокровна, синюшно-красная, влажная, плотная, а на разрезе стекает мутная геморрагическая жидкость. В просвете трахеи, бронхов большое количество кровянистой мутной жидкости. Слизистая трахеи и бронхов гиперемирована.

Микроскопически сосуды всех калибров полнокровны, имеются кровоизлияния в легочной паренхиме. Иногда

да альвеолярные перегородки плохо различимы из-за пропитывания кровью. Значительно были выражены склеротические изменения с поражением мелких ветвей легочной артерии (рис.5). Изменения часто достигали значительной степени и сочетались с воспалительным процессом, в дальнейшем в просвете альвеол появляется большое количество макрофагов. Исчезают отек и бактерии. Этиологически эти пневмонии пневмококковые, стафилококковые, стрептококковые.

В послеоперационный период (6 и 7-я группы) легкие, пораженные крупозным воспалением, красного, серого, серого опеченения.

Широко используемая в послеоперационном периоде искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и трахеостомия приводят к развитию трахеитов и трахеобронхитов [14].

Пневмонии после операции на брюшной полости вызывались различной флорой, но чаще были стафилококковыми, тогда как у нейрохирургических больных чаще фигурировала палочка клебсиеллы пневмонии среди серозно-лейкоцитарного экссудата (рис.6).

При микроскопическом исследовании на ранних стадиях заболевания в респираторной ткани в участках пневмоний появляется серозный или серозно-геморрагический экссудат с небольшой примесью лейкоцитов. Наиболее типичной чертой пневмоний после операций на брюшной полости, и особенно на головном мозге, является геморрагический компонент, который может быть настолько выражен, что маскирует воспалительный характер экссудата (рис.7). Таким образом, пневмонии после операций под интратрахеальным наркозом развиваются на фоне нарушения кровообращения в легких, изменения тонуса бронхиального дерева и повышенной секреции слизи. С появлением стафилококка возникают некротические изменения, клетки межальвеолярных перегородок лишаются ядер. При деструкции легочной ткани формируются абсцессы. Некротические очаги часто бывают фибриноидного типа с клеточной пролиферацией вокруг, состоящие исключительно из клеток типа моноцитов. Вокруг венул, артерий и мелких бронхов имеются множественные интерстициальные и альвеолярные кровоизлияния.

Кроме макрофагов и фибрина в легких в позднем периоде изредка отмечено появление фибриновых тромбов в сосудах, что согласуется с данными А.В.Цинзерлинга и соавт. [10].

Заключение

Приведенные результаты показывают, что частота крупозной пневмонии остается высокой (0,95% от общего числа умерших). Крупозные пневмонии встречаются в различных возрастных группах, с преобладанием старческого и пожилого возраста, для которого характерна полипатия.

Кроме известной типичной клиники крупозной пневмонии выявлены группы атипичной клиники: клиника, протекающая на фоне хронических заболеваний легких; стертая, безтемпературная клиника; клиника, протекающая по типу сердечно-сосудистых заболеваний; клиника, протекающая по типу хирургических заболеваний, а также крупозная пневмония, осложняющая

хирургические и нейрохирургические заболевания. Атипичность клинической картины согласуется со стертой морфологией легких и со сменой форм опеченения. Наиболее характерными осложнениями при крупозной пневмонии являются абсцедирование и плеврит. Часто серое опеченение при микроскопическом исследовании дает картину карнификации наряду с новыми участками воспалительного процесса. В большинстве случаев крупозное воспаление захватывает нижние доли обоих легких, правое легкое поражается чаще, чем левое. Отсутствие в подавляющем большинстве случаев характерной клинической картины этого заболевания приводит к запоздалой диагностике и поздней госпитализации, возможно, из-за этого крупозная пневмония не диагностируется в 22,7% случаев. Пневмококк сохраняет ведущие позиции в этиологии крупозных пневмоний, увеличилась роль клебсиеллы. Стафилококк, заселяющий очаги воспаления вторично, при расширении деструктивных процессов занимает лидирующее положение и часто способствует абсцедированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.К. Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза острых пневмоний разной этиологии // Арх. пат.— 1981.— № 9.— С.3—10.
2. Алексеев В.Г., Архипов В.В., Величко М.А. Крупозная пневмония: актуальные проблемы и пути их решения // Воен.-мед. журн.— 1994.— № 8.— С.31—34.
3. Бойко Ю.Г., Силыева Н.Ф., Бойко В.М. Клинико-анатомическая характеристика крупозной пневмонии // Клин. мед.— 1986.— № 12.— С.58—62.
4. Дифференциальная диагностика при бронхолегочной патологии.— М.: Пульс, 1992.— С.28.
5. Никонова Е.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Клинико-диагностические аспекты пневмоний // Пульмонология.— 1997.— № 1.— С.60—63.
6. Пермяков Н.К. Острые пневмонии. Дискуссия за "круглым столом" журнала "Терапевтический архив" // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.9—16.
7. Пермяков Н.К., Баранова М.В., Магомедов М.К. Острые воспалительные заболевания легких // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 8-й.— М., 1989.— С.124—126.
8. Пермяков Н.К., Баранова М.В., Магомедов М.К. Патологическая анатомия острых воспалительных заболеваний у взрослых // Арх. пат.— 1990.— № 3.— С.3—7.
9. Пермяков Н.К., Баранова М.В. Крупозная пневмония по данным секции // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1153.
10. Цинзерлинг А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций.— Л.: Медицина, 1977.
11. Цинзерлинг А.В., Бойко С.Г., Леёман Е.Е. и др. Клебсиеллезные пневмонии в настоящее время // Арх. пат.— 1991.— № 9.— С.22—27.
12. Федотов П.А. Крупозная пневмония в 80-х годах текущего столетия // Клин. мед.— 1990.— № 5.— С.44—49.
13. Celis R., Torres A., Gatell M.D. et al. Nosocomial pneumonia. Multivariate analysis of risk and prognosis // Chest.— 1988.— Vol.93.— P.318—324.
14. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Aincidence of community — acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland // Amer. J. Epidemiol.— 1993.— Vol.137.— P.977—988.
15. Vigla M., Finkelston R., Hashman Merzbach D. et al. Epidemiology and clinical spectrum of pneumococcal infection: an israel viewpoint // J. hosp. Infect.— 1995.— Vol.29, № 1.— P.57—64.

Поступила 05.07.99.



ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

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

*Для пациентов
старше 5 лет*

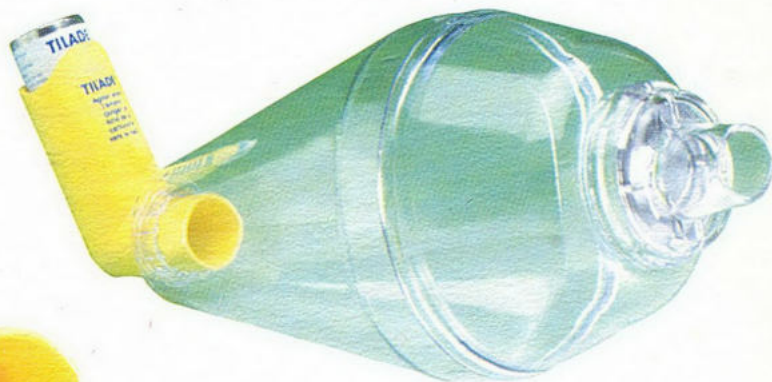
Преимущества
синхронера

▲ Эффективность

▲ Визуальный контроль

▲ Приятный вкус

*Для пациентов
младше 5 лет*



Простой режим дозирования: **2** ингаляции 2-4 раза в день

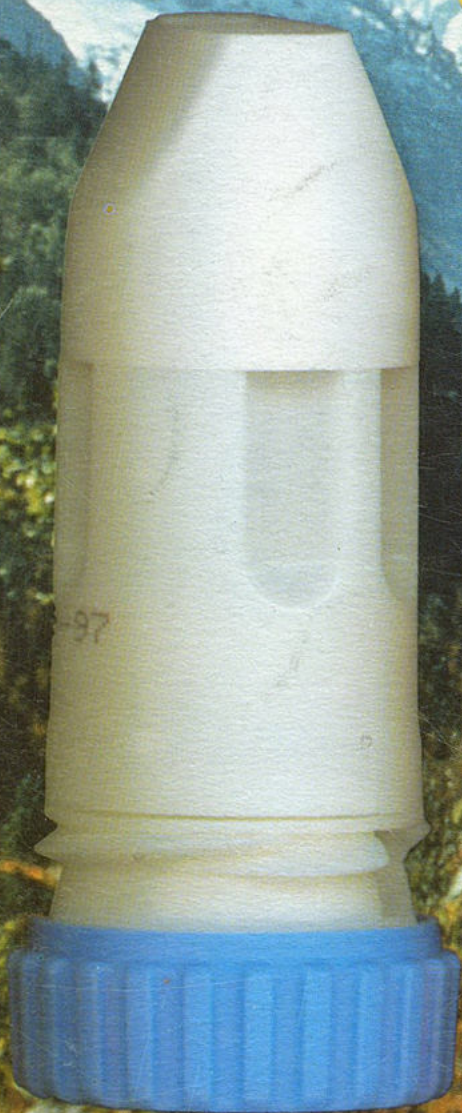
Bricanyl[®]
(Тербуталин сульфат)

23445
 **Turbuhaler**[®]

Подписной индекс - 73322

Pulmicort
(Будесонид)

ЛЕГКО ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ОПТИМАЛЬНОЕ ПОПАДАНИЕ
ПРЕПАРАТА В ЛЕГКИЕ
ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ



ASTRA
Astra Russia