

ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 2'99



2  
П51051

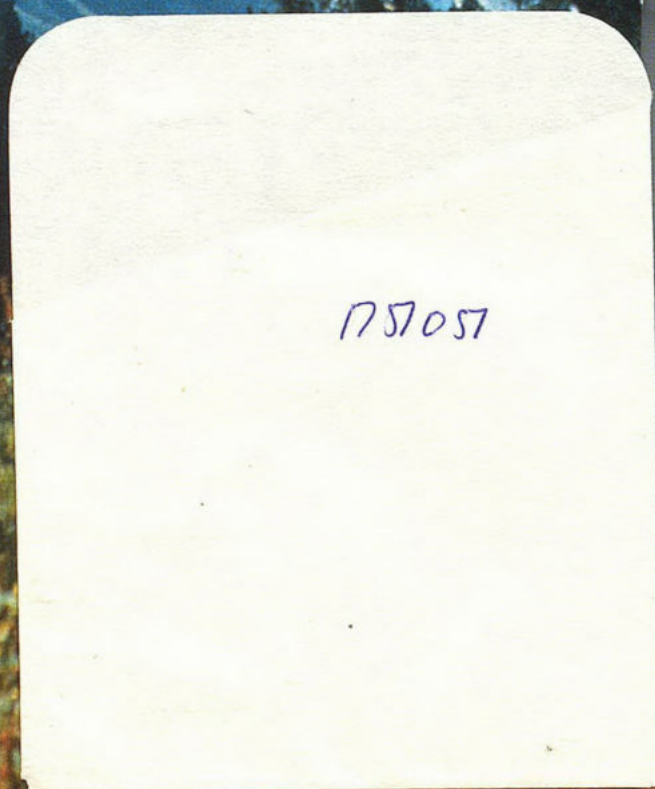


**Bricanyl<sup>®</sup>**  
(Тербуталин сульфат)

 **Turbuhaler<sup>®</sup>**

**Pulmicort<sup>®</sup>**  
(Будесонид)

**ЛЕГКО ИСПОЛЬЗОВАТЬ**  
**ОПТИМАЛЬНОЕ ПОПАДАНИЕ**  
**ПРЕПАРАТА В ЛЕГКИЕ**  
**ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**



**ASTRA**  
Astra Russia



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 2'99

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,

Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,

М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,

П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,

М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,

П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,

Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов



## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), 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)

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](mailto: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 07.07.99. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.  
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 144.

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



© Пульмонология, 1999



## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционная колонка

#### Передовая статья

Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей . . . . .

#### Оригинальные исследования

Свиридов А.А., Гирихиди В.П., Задонченко В.С., Шмелев Е.И. Особенности легочной вентиляции, гемореологии и гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца . . . . .

Мазур Е.С. Психологические особенности курящих и некурящих больных хроническим обструктивным бронхитом. . . . .

Жерносек В.Ф., Василевский И.В. Особенности клиники и механизмы развития ночных приступов бронхиальной астмы у детей. . . . .

Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Прокофьев П.С., Сторожаков Г.И. Влияние противоастматических препаратов на пролиферацию и апоптоз периферических мононуклеаров человека *in vitro*. . . . .

Авдеев С.Н., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Применение отечественного симпатомиметика венттокола при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. . . . .

Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Духанин А.С., Лукина О.Ф., Сахнин В.И. Пуриновые и глюкокортикоидные рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом. . . . .

Евсюкова Е.В., Хавинсон В.Х., Трофимов В.И., Синицина Т.М., Бондаренко В.Л., Катыхшева Н.С. Эффективность лечения эпиталамином аспириновой бронхиальной астмы . . . . .

Геппе Н.А. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей . . . . .

Бримкулов Н.Н., Дуйсенова Ж., Калиева А.Д. Качество жизни у больных бронхиальной астмой: влияние недокромил натрия (тайледа). . . . .

Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Седов В.К., Горбаченко Ю.Г. Коррекция протеолитической и коагулянтной активности фагоцитов у больных с посттравматическим гемотораксом. . . . .

Апульцина И.Д., Соколов А.С., Пащикова Т.Л., Черняк А.В., Кисляк Л.В., Чучалин А.Г. Применение нового отечественного бета-2-агониста салгимма в виде сухой пудры для ингаляций у больных бронхиальной астмой. . . . .

Викулина И.Н. Клиническая эффективность применения недокромил натрия при состоянии гиперреактивности бронхов у детей. . . . .

#### Обзоры

Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. . . . .

Немцов В.И., Федосеев Г.Б. Формирование и роль биологических дефектов в возникновении и развитии бронхиальной астмы. Часть I . . . . .

Белоусов Ю.Б., Галева Ж.А., Ефременкова О.В. Применение фторхинолонов в лечении внебольничных и внутрибольничных пневмоний . . . . .

#### Юбилей

К 75-летию Сергея Михайловича Гавалова . . . . .

## CONTENTS

### Editorial column

#### Editorial

Chuchalin A.G. Infectious diseases in the lower respiratory tract

#### Original studies

Sviridov A.A., Girikhidi V.P., Zadionchenko V.S., Shmelev E.I. Peculiarities of pulmonary ventilation, haemoreology and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease in combination with ischaemic heart disease

Mazur E.S. The psychological particularities of smoking and non-smoking patients with chronic obstructive bronchitis

Zhernosek V.F., Vasilevsky I.V. Clinical features and mechanisms of pathogenesis of nocturnal episodes of asthma in children

Uteshev D., Karabinenko A., Prokofiev P., Storazhakov G. Effects of some drugs used for treatment of bronchial asthma on proliferation and apoptosis of human mononuclear cells *in vitro*

Avdeev S.N., Sokolov A.S., Chuchalin A.G. The use of the home sympathomimetic venttocol for treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Belousov Yu.B., Lukjanov S.V., Sereda E.V., Dukhanin A.S., Lukina O.Ph., Sakhnin V.I. Purine and glucocorticoids receptors in children with bronchial asthma and chronic broncho-pulmonary diseases accompanied by bronchoobstructive syndrome

Evsukova E.V., Khavinson V.Kh., Trofimov V.I., Sinitsina T.M., Bondarenko V.L., Katysheva N.S. The efficacy of treatment of 10 aspirine-induced bronchial asthma patients with epythalamine in a course dose 100 mg

Geppe N.A. Treatment with nebulizer of bronchial asthmatic children

Brimkulov N.N., Duisenova Zh., Kalieva A.D. Quality of life in bronchial asthma patients: influence of nedocromil sodium (tilade)

Tseimakh E.A., Shoikhet Ya.N., Zarembo S.V., Sedov V.K., Gorbashchenko Yu.G. Correction of proteolytic and coagulative phagocytes activities in patients with traumatic haemopleura

Apultsina I.D., Sokolov A.S., Pashkova T.L., Cherniak A.V., Kisliak L.V., Chuchalin A.G. The use of new russian beta-2-agonist salgin in dry powder form for inhalations in bronchial asthma patients

Vikulina I.N. Clinical efficiency of nedocromil sodium in treatment of children with bronchial hyperreactivity

#### Reviews

Tsoy A.N. Pharmacokinetic parameters of modern inhaled glucocorticoids

Nemtsov V.I., Fedoseev G.B. Formation and role of biological defects for bronchial asthma appearance and development

Belousov Yu.B., Galeeva Zh.A., Efremenkova O.V. Use of quinolones for treatment of in-patient and out-patient pneumonias

#### Anniversary

By the date of 75-th anniversary of S.M.Gavalov



## 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 Божией и Пресвятой Богородицы к народу российскому и стала всенародной святыней, знаменем 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

В России в настоящее время активно обсуждается формулярная система по различным группам заболеваний, что продиктовано стремлением создать социально ориентированную медицину в условиях рыночной экономики. На последнем Конгрессе "Человек и лекарство" (апрель 1999 г.) впервые были подняты вопросы формулярной системы по болезням органов дыхания, в частности, инфекционным заболеваниям нижних дыхательных путей и бронхиальной астме в периоды обострения и стабильного состояния.

В настоящее время в обществе отмечается недооценка формулярной системы, связанная с происходящим смещением понятий стандартов, формуляров, формулярных статей и, наконец, самой формулярной системы. Журнал "Пульмонология" планирует привлечь внимание читателей к этой проблеме и сконцентрировать внимание на создании корректной формулярной системы по наиболее распространенным заболеваниям органов дыхания.

Итак, формулярная — информационно-методологическая система медицины, предназначенная для создания социально ориентированного здравоохранения в условиях рыночной экономики России.

В структуре формулярной системы необходимо выделять 4 логических блока. Первый — суть клинической проблемы, например, бронхиальная астма, пневмония, рак легкого, хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез и другие. Внимание врача должно быть приковано к выбору жизненно необходимых лекарственных препаратов для лечения конкретной нозологии, что составляет второй блок проблем. Формулярная система предполагает фармакоэкономическую составляющую, которая предназначена для организации рациональной терапии. Наконец, завершающий блок формулярной системы связан с формированием целого комплекса образовательных программ, адресно направленных больным, страдающим, в частности, муковисцидозом, бронхиальной астмой и другой респираторной патологией. Так, в России предпринимаются первые попытки сформировать профилактические программы по борьбе с курением.

Журнал "Пульмонология" планирует в течение 2 ближайших лет подготовить специальные выпуски, посвященные формулярным системам по наиболее распространенным бронхолегочным заболеваниям: бронхиальной астме, муковисцидозу, инфекционным заболеваниям нижних отделов дыхательных путей, хроническим обструктивным заболеваниям легких и другой патологии.

Журнал "Пульмонология" открывает страницу, посвященную широкому обсуждению создаваемых формулярных систем по болезням органов дыхания, в связи с чем редакция ожидает активный отклик читателей.

Предлагаемая Вашему вниманию передовая статья посвящена проблеме инфекционной патологии нижних дыхательных путей и является первым шагом на пути обсуждения формулярной системы в пульмонологии.

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



© ЧУЧАЛИН А.Г., 1999

УДК 616.24(470)

А.Г.Чучалин

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей (ИЗНОД) относятся к актуальным проблемам внутренней медицины. В России история изучения ИЗНОД связана с именем С.П.Боткина. Он стал заниматься этой патологией человека, проходя стажировку в Германии у *R.Virchow*; в этот период происходило становление клеточной теории, и дискутировались догматы *Rokitansky*. Наблюдая больных в клиниках Санкт-Петербурга, С.П.Боткин описал тяжелые формы пневмонии, которые вошли в русскоязычную литературу под названием крупозное воспаление легких. Известный врач, вводя термин крупозная пневмония, имел в виду тяжелое расстройство дыхания, напоминавшее по своим клиническим проявлениям круп. Крупозное воспаление легких относилось к числу наиболее тяжело протекающих заболеваний, смертельные исходы превышали 80%.

И.П.Павлов всегда с благодарностью вспоминал своего учителя С.П.Боткина, который заметил в молодом враче человека с незаурядными способностями к научной деятельности и ввел в мир большой науки. Малоизвестными страницами истории жизни И.П.Павлова являются последняя болезнь и смерть выдающегося ученого. Летом 1935 г. с триумфом был проведен мировой физиологический конгресс, что потребовало от И.П.Павлова, который был президентом конгресса, большой затраты нервной энергии. К осени 1935 г. ученый был утомлен и перенес легкое простудное заболевание, которое повторилось в конце декабря и в начале января уже 1936 г. Нужно сказать, что с возрастом И.П.Павлов стал чувствительным к простудным заболеваниям. 22 февраля 1936 г., находясь в Колтушах, ученый почувствовал резкий озноб, общее недомогание, температура тела достигла 40°C; последующие три дня болезни протекали драматично. Температура тела не снижалась, усилился кашель и присоединилось кровохарканье, выросли одышка и тахикардия. Состояние здоровья И.П.Павлова было критическим. Лечащие врачи пригласили на консилиум из Москвы профессора Д.Д.Плетнева. 26 февраля 1936 г. И.П.Павлов умер при явлениях общего возбуждения, литического снижения температуры тела и отека легких.

Часто задается вопрос о том, насколько современная медицинская наука достигла прогресса в лечении респираторных инфекционных заболеваний. Прогресс очевиден, так как удалось снизить смертность от крупозного воспаления легких с 80 до 10%. Однако необходимо выделять особую категорию больных — пожилые люди, часто болеющие респираторными заболеваниями, у которых легочное инфекционное заболевание может протекать очень тяжело и часто заканчивается смертельным исходом.

Инфекционные заболевания нижних отделов дыхательных путей — гетерогенная группа заболеваний, в которую включают пневмонию, острый бронхит, обострение хронических obstructивных заболеваний легких и осложненные случаи гриппа. Европейское респираторное общество разработало руководство по ИЗНОД, преследуя прагматическую задачу ведения больных в домашних и поликлинических условиях. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что более чем 25% больных ежедневно обращаются к врачам в связи с заболеваниями дыхательных путей, т.е. эта группа патологии имеет наибольшую распространенность при сравнении с другими заболеваниями. Значительная часть больных страдает инфекционными и аллергическими заболеваниями верхнего отдела дыхательных путей и лишь только около 1/3 приходится на ИЗНОД. Во Франции, Италии, Испании, Великобритании ежегодно наблюдается свыше 3 млн. человек с пневмониями и более 20 млн. с ИЗНОД. Эти данные подтверждены как страховыми компаниями, так и проведенными специальными эпидемиологическими исследованиями, из которых следует, что на 1000 взрослых приходится семь—восемь человек, переносивших пневмонию.

В России эти данные отсутствуют, однако подчеркивается высокий удельный вес в распространенности болезней дыхательных путей. Гипотетически можно предположить, что в России ежегодно около 1,5 млн. человек болеют пневмонией, а учитывается МЗ РФ только около 500 000. Эти сравнительные эпидемиологические и предположительные данные по России проблеме респираторной инфекции делают особенно актуальной. Выше уже обсуждалась гетерогенная группа



заболеваний, которая включается в понятие ИЗНОД. Острый бронхит определяется как острое вирусное или бактериальное заболевание бронхов без признаков хронического заболевания дыхательных путей. Группа болезней, которые объединены под рубрикой хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), включает бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких. Некоторые авторы относят к ХОБЛ также муковисцидоз, облитерирующий бронхиолит и бронхоэктатическую болезнь. В концепции ИЗНОД имеется в виду обострение перечисленных хронических легочных заболеваний. Грипп так же числится в списке болезней, объединенных понятием ИЗНОД, но при этом подчеркивается, что лишь осложненные формы гриппа. Пневмония рассматривается как инфекционное заболевание легочной паренхимы. Еще Роберт Кох подчеркнул участие в воспалительном процессе альвеол (альвеолит — необходимый патологический компонент пневмонии). Большую тревогу вызывает сохраняющаяся высокая смертность от пневмонии. В текущем десятилетии отмечается даже некоторая тенденция к увеличению числа смертельных исходов от пневмонии. По данным Американского торакального общества в США смертность от пневмонии достигла 18—20%; Европейское респираторное общество приводит данные в пределах 10%. Разница в этих эпидемиологических данных происходит от выборки историй болезни, которые были подвергнуты анализу. Британское торакальное общество врачей в 1997 г. привело эпидемиологическое исследование по смертности от пневмонии с тяжелым течением. В отчете торакального общества приводится показатель смертности, превышающий 30%.

В России целенаправленных исследований по эпидемиологии пневмоний не проводилось и не установлена их роль в структуре причин смерти. По инициативе врачей-пульмонологов Москвы и Санкт-Петербурга проведен анализ аутопсий патологоанатомических центров двух городов, который выявил высокий уровень клинко-патологических расхождений. Так, расхождение диагнозов, по данным на 1997 г., превысило 30%. Возможно, столь небрежное отношение врачей к диагнозу пневмонии и является одной из причин, почему такое большое расхождение в чтении этой патологии западными и российскими врачами. Результатом работы пульмонологов Москвы и Санкт-Петербурга явились целенаправленные исследования по установлению пневмонии как причины смерти по данным аутопсий. Этот показатель составил 9,2%, что приближается к данным Европейского респираторного общества. Можно предполагать, что при более высокой организации исследований этот процент станет еще выше. Этот вывод можно делать на основании значительного роста числа больных с гнойными легочными заболеваниями, которые поступают в торакальные отделения. Одним из важных путей выхода из создавшейся обстановки видится внедрение формулярной системы: она позволит качественно повысить диагностику и лечение этой категории больных. Формулярная система ставит перед врачом чисто прагматические

вопросы: где лечить и чем лечить больного с признаками ИЗНОД? Больные, которые имеют факторы риска тяжело протекающей респираторной инфекции, требуют к себе повышенного внимания. Болезнь всегда протекает тяжело у пожилых больных и на фоне хронических заболеваний сердца, печени, почек, крови и т.д. Практическими вопросами является проведение рентгенологического и бактериологического исследований. В тех случаях, когда врач ставит диагноз пневмонии, необходимо стремиться к его подтверждению с помощью рентгенологического исследования органов грудной клетки и этиологической верификации возбудителя, прибегая к бактериологическому исследованию мокроты. Однако эти исследования мало доступны, так как количество хороших микробиологических лабораторий невелико. Всегда возникает вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии больным с признаками ИЗНОД. Необходимость назначения антибиотиков исходит из природы воспалительного процесса дыхательных путей; их всегда рекомендуют назначать больным с пневмонией, особенно при средней и тяжелой степени тяжести болезни. При других формах ИЗНОД антибактериальная терапия назначается, как правило, при осложнениях (пневмония, гнойный бронхит).

Последние десять лет проводятся интенсивные мультицентрические бактериологические исследования. Наиболее частым возбудителем ИЗНОД является *Streptococcus pneumoniae*, на долю данного патогена приходится более 30%. В последнее время активно обсуждается природа резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам, цефалоспорином и макролидам. Эти изменения носят очаговый характер и захватили такие страны, как Испания, Франция, Венгрия. Однако подчеркивается, что процессы резистентности не играют заметной роли в увеличении смертности от пневмонии. В России эти исследования стал проводить проф. Л.С.Страчунский и по его предварительным данным высокой резистентности *Streptococcus pneumoniae* не наблюдается. В группе больных ХОБЛ часто встречается *Haemophilus influenzae*. Особенно часто этот патоген встречается в южных регионах с влажным и теплым климатом. В современной структуре этиологических факторов ИЗНОД большая роль отводится *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, последний возбудитель приобретает возрастающую роль, особенно это характерно для пневмонии и ХОБЛ. Большую актуальность сохраняют респираторные вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации. Некоторые вирусы (респираторно-сенцитиальный и герпетическая группа вирусов) длительное время персистируют в организме человека, предрасполагая к развитию бронхиальной астмы, хронического бронхита и эмфиземы легких. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в микробиологии и вирусологии, в значительном проценте случаев (30%) верифицировать возбудителя не удается, хотя болезнь протекает с типичными для инфекционного заболевания признаками; предполагается, что не разработаны элективные среды для выявления вероятных возбудителей. Формулярная си-



стема диктует, чтобы врач строил свое лечение по эмпирическому принципу, основанному на наиболее частых возбудителях: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Viruses*. Естественно, необходимо учитывать эпидемиологическую обстановку, которая существенно поможет в принятии клинических решений и в выборе противовоспалительных средств.

Пневмония, бронхит и грипп имеют целый ряд схожих симптомов: ринит, боль в горле, кашель, боль при дыхании, появляются хрипы в грудной клетке, миалгия, рвота, что затрудняет постановку диагноза нозологической принадлежности при ИЗНОД. Необходимо подчеркнуть, что боль при дыхании и хрипы, выявляемые при аускультации, характерны для больных, переносящих пневмонию. Врачи чаще всего допускают ошибки при дифференциальной диагностике гриппа и пневмонии, упуская важные сроки назначения эффективного противовоспалительного лечения.

Формулярная система предполагает, в первую очередь, организацию лечения; в концепции ИЗНОД необходимо решить вопрос: где проводить лечение больного с пневмонией? Критериями к госпитализации являются следующие признаки: плевральная боль, изменения в сфере сознания, гипотермия и высокая температура, тахикардия и выраженное тахипноэ. Появление признаков плевральной боли всегда свидетельствует о тяжелом течении плевропневмонии и рассматривается как важный критерий госпитального ведения больного. Для врачей России это положение носит особую важность, так как в практической деятельности наблюдается большой процент больных с эмпиемой плевры и другими гнойными легочными заболеваниями. Особенно часто характер этих легочных осложнений встречается в Сибири, что объясняют поздним обращением и поздним началом эффективной противовоспалительной терапии. Таким образом, плевропневмонии следует всегда рассматривать как тяжелое течение пневмонии с высоким риском осложнений, угрожающих жизни больного человека. Следующий признак, который носит важный характер в решении вопроса о госпитализации, относится к изменению в сфере сознания. Степень изменения сознания может колебаться от незначительной спутанности вплоть до развития гипоксической комы, которой, как правило, предшествует судорожный синдром. Иногда, что чаще встречается в геронтологической практике, больных ошибочно помещают в психиатрические стационары. Литическое падение температуры всегда должно настораживать врача и свидетельствовать о тяжелом течении пневмонии. В начале статьи приводилась история болезни и смерти И.П.Павлова. На четвертый день болезни произошло резкое понижение температуры тела, вскоре развился отек легких, и наступила смерть.

Тахикардия и гипотония свидетельствуют также о тяжелом течении пневмонии; эти признаки, как правило, указывают на необходимость госпитализировать больных в блоки интенсивной терапии. Прогностически неблагоприятным считается появление парадоксального

пульса: разница в систолическом давлении (первый систолический тон по Короткову) на высоте вдоха и глубине выдоха превышает 12 мм рт.ст.

Увеличение числа дыхательных экскурсий свыше 25 в минуту свидетельствует о нарастающих признаках дыхательной недостаточности; эти симптомы становятся особенно тревожными, если в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура шеи, верхнего плечевого пояса, грудной клетки и брюшного пресса. Состояние больных всегда становится критическим, когда присоединяются признаки утомления дыхательных мышц.

Госпитализации подлежат также больные с пневмонией, у которых плохой комплайнс, чаще всего это бывают лица с заболеваниями центральной нервной системы, алкоголики, наркоманы, люди, тяжело болеющие другими, не легочными, заболеваниями.

Существует правило активного посещения больных ИЗНОД на второй день после того, как лечение было прописано врачом. Если констатируется его неэффективность, то целесообразно таким больным рекомендовать продолжить лечение в условиях стационара. Необходимо понять, почему нет достаточно хорошего ответа на проводимую терапию: неадекватная доза противовоспалительных препаратов, или имеют место осложнения, возникшие в течение болезни или вследствие проводимой терапии.

Мультилобарные пневмонии и деструктивные легочные заболевания относят к тем формам легочной патологии, которые лечатся в условиях стационара.

Формулярная система предполагает объем исследования, который необходимо выполнить в условиях стационара. Всем больным показано рентгенографическое исследование органов грудной клетки с тем, чтобы подтвердить клинический диагноз, определить место и площадь поражения легочной ткани, выявить возможные осложнения (абсцесс, эмпиема, отек легких, респираторный дистресс-синдром, пневмоторакс и другие). Рентгенография используется и как метод мониторинга в оценке течения и выздоровления от пневмонии больного человека. Обязательно исследуют уровень глюкозы в крови, содержание калия, натрия и напряжение кислорода в артериальной крови или, как минимум, сатурацию кислорода в ткани. Проводится бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты; в последние годы все большее значение имеет исследование индуцированной мокроты. При осложненном течении пневмонии диагностическая программа расширяется. Если сохраняется более двух—трех дней повышенная температура, то необходимо провести исследование крови на стерильность. Синдром диссеминированной коагулопатии свидетельствует о тяжелом течении пневмонии и для его оценки необходимо провести исследование тромбоцитов и продуктов деградации фибриногена.

Формулярная система предусматривает унифицированные подходы к лечению. Лечебные рекомендации строятся на принципах доказательной медицины. Последнее руководство Европейского респираторного общества (1998 г.) включило результаты аудита стран



Западной Европы. Так, в 90-е годы врачи Испании чаще назначали при лечении больных ИЗНОД макролиды, врачи Германии — тетрациклины, Италии — цефалоспорины, Англии и Франции — пенициллины. Трудно говорить об обобщающем опыте врачей в России, однако можно утверждать широкое назначение сульфаниламидных препаратов и совсем необоснованное назначение гентамицина.

Основным прагматическим принципом формулярной системы является: где лечить и какой противовоспалительный препарат назначить? Легкие формы пневмонии лечатся в домашних и амбулаторных условиях. Врачу рекомендуется сделать четыре визита к своему пациенту, переносающему пневмонию легкой степени тяжести. Второй визит делается на второй-третий день от начала проводимого по предписанию врача лечения, третий — на 7—9-е сутки и четвертый — перед реабилитационным периодом на 14—16-е сутки. Эмпирическая терапия при предположительной пневмонии пневмококковой этиологии включает назначение *Amoxicillin* по 1 гр. каждые 8 часов в течение 8 дней. Макролиды новой генерации предпочтительно назначать при атипичных возбудителях (*Chlamydia pneumo-*

*niae*, *Mycoplasma pneumoniae* и другие); сохраняются рекомендации короткого курса (три—пять дней) приема азитромицина. Таким образом, значительная часть больных с легкой степенью тяжести пневмонии подвергается эффективному лечению, которое обозначено выше.

Больные, которые поступают в госпиталь с пневмонией средней и тяжелой степени тяжести, нуждаются в организации интенсивной антибактериальной терапии. Европейское респираторное общество рекомендует у больных с предположительной пневмонией пневмококковой этиологии назначать *Penicillin G* в/в каждые 4 часа или же *Amoxicillin clavulanate* 2 гр. в/в каждые 8 часов. Абсцедирующее течение пневмонии требует строгой организации антибактериальной терапии: *Amoxicillin clavulanate* 2 гр. каждые 6 часов или же *Clindamycin* по 600 мг каждые 8 часов.

Наиболее тяжелые больные с пневмониями поступают в блоки интенсивной терапии; этой категории больных рекомендуется назначать цефалоспорины третьей генерации или фторхинолоны последних генераций.

Поступила 28.06.99.

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-036.12-06:616.127-005.4-07:[616.151+616.1-008.1+616.24-081.1]-07

А.А.Свиридов, В.П.Гирихиди, В.С.Задонченко, Е.И.Шмелев

### ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ, ГЕМОРЕОЛОГИИ И ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Московский медицинский стоматологический институт, ЦНИИ туберкулеза МЗ РФ, 11 ГКБ, Москва

PECULIARITIES OF PULMONARY VENTILATION, HAEMOREOLOGY AND HAEMODYNAMICS IN PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE IN COMBINATION WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

A.A.Sviridov, V.P.Girikhidi, V.S.Zadionchenko, E.I.Shmelev

#### Summary

The objective of the research was to study the peculiarities of external breathing, haemoreology, heart and lung haemodynamics in patients with mixed pathology depending on the predominance of chronic obstructive lung disease (COLD) and ischaemic heart disease (IHD). Eighty-eight patients inspected were separated into two groups according to the leading nosology in the clinical picture. The patients with leading COLD had the obstructive type of ventilatory failure, accompanied by severe hypoxemia and hypercapnia, formation of lung arterial hypertension, against which background diastolic dysfunction of both ventricles and the reduction in systolic function of the right ventricle are developing.



The peculiarity of clinical and functional conditions of patients with leading IHD was the syndrome of blood hyperviscosity, accompanied by diastolic and systolic ventricular dysfunction, formation of moderate lung hypertension and disorder in blood gas composition. The combination of the obstructive ventilatory failure, lung arterial hypertension and blood hyperviscosity was typical for COLD and IHD patients and caused the failure of systolic and diastolic function of the both of cardiac parts which must be considered in choosing the therapeutic treatment for this kind of patients.

## Резюме

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния функции внешнего дыхания, гемореологии, сердечной и легочной гемодинамики у больных сочетанной патологией в зависимости от преобладания проявлений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Обследовано 88 больных, которые делились на две группы по принципу ведущей в клинической картине нозологии. У больных с преобладанием ХОЗЛ превалирует вентиляционная недостаточность обструктивного типа, сопровождающаяся выраженной гипоксемией и гиперкапнией, формированием легочной артериальной гипертензии, на фоне которых развивается диастолическая дисфункция обоих желудочков и снижение систолической функции правого.

Особенностью клинико-функционального состояния больных с преобладанием ИБС является синдром гипервязкости крови, сопровождающийся диастолической и систолической дисфункцией желудочков, формированием умеренной легочной гипертензии и нарушением газового состава крови. Для больных ХОЗЛ и ИБС характерно сочетание обструктивной вентиляционной недостаточности, артериальной легочной гипертензии и гипервязкости крови, которые приводят к недостаточности систоло-диастолической функции обоих отделов сердца, что необходимо учитывать при выборе терапевтических подходов к лечению данной категории больных.

Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост числа сочетаний *хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) с ишемической болезнью сердца (ИБС)* [2,7, 10,11], которые взаимоотягощают течение заболеваний и в результате приводят к более ранней инвалидизации и смерти больных.

Взаимное отягощение и прогрессирование этих заболеваний основывается на объединении некоторых патологических звеньев: изменение реологических свойств крови по типу синдрома гипервязкости, приводящей к нарушению легочной и миокардиальной микроциркуляции; состояние вентиляционной, гемодинамической, а позднее и тканевой гипоксии; формирование вторичной артериальной легочной гипертензии, которая усиливает постнагрузку на правые отделы сердца, тем самым повышая потребность миокарда в кислороде, ограничивает коронарную фракцию сердечного выброса и усугубляет ишемию миокарда обоих желудочков [1,3—6,8,9,13], а в итоге ведет к прогрессированию как коронарной, так и легочно-сердечной недостаточности.

Недостаточно изучены особенности легочной вентиляции, гемореологические и гемодинамические изменения и их взаимосвязи у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС, которые могут служить патогенетическим обоснованием в выборе оптимальных подходов к лечению.

Нами обследовано 88 больных (средний возраст  $58,3 \pm 2,6$  года), которых разделили на две группы по принципу ведущей в клинической картине патологии, либо преобладание ХОЗЛ, либо ИБС. 1-ю группу (43 больных) составили пациенты, у которых ведущим был бронхообструктивный синдром. Основными жалобами в этой группе были экспираторная одышка,

сухой или малопродуктивный кашель, усиливающийся в утренние часы, а также периодически возникающие стенокардитические боли в сердце. Диагноз хронического обструктивного бронхита и обструктивной эмфиземы легких ставился на основании современных клинико-рентгенологических и функциональных критериев [12,14]. Средняя длительность заболевания ХОЗЛ составляла  $14 \pm 1,6$  года. Диагноз ИБС: стенокардия II—III ФК имел клиническое и анамнестическое подтверждение, а также уточнялся функциональными методами исследования, при этом стаж заболевания составил  $5,2 \pm 1,2$  года. 2-ю группу (45 больных) составили пациенты преимущественно с жалобами на боли в сердце стенокардитического характера, возникающие при различной степени физической нагрузки. Средняя длительность заболевания (на основании жалоб и анамнестического подтверждения диагноза ИБС, стенокардии) составила  $8,5 \pm 1,3$  года, а частота ангинозных приступов перед поступлением в стационар от 1 до 12 в сутки. На основании общепринятых клинических и функциональных критериев у больных данной группы диагностировалась ИБС: стенокардия II—III ФК. Кроме того, у всех больных имелась симптоматика хронического обструктивного бронхита вне обострения с различной степенью выраженности, эмфизема легких с длительностью легочного процесса  $7,1 \pm 1,4$  года.

Всем больным проводилось клиническое обследование, включающее методы функциональной диагностики (ЭКГ, в т.ч. по Холтеру, функция внешнего дыхания — ФВД, доплерэхокардиография — ДЭхоКГ, велоэргометрия) и лабораторных исследований. Исследования ФВД проводились на бодиплетизмографе "Masterlab" (Германия). Для анализа использовались: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), общее бронхиальное со-



Таблица 1

Показатели ФВД и газового состава крови в норме и у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС

Показатели	Норма	Преобладание ХОЗЛ	Преобладание ИБС
ОФВ <sub>1</sub> , % от долж.	100	55,6±2,0 <sup>6</sup>	67,7±1,9 <sup>5,1</sup>
ОБС, % от долж.	100	167,5±1,9 <sup>6</sup>	111,8±1,8 <sup>5,2</sup>
ЖЕЛ, % от долж.	100	58,3±1,8 <sup>6</sup>	70,1±1,9 <sup>5,2</sup>
ОО/ОЕЛ, %	25,6±1,9	55,9±1,7 <sup>5</sup>	42,7±1,6 <sup>4,2</sup>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	86±3	54,3±1,7 <sup>5</sup>	67,9±1,8 <sup>4,1</sup>
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	38±2	57,6±1,9 <sup>5</sup>	49,2±1,6 <sup>4,1</sup>

Примечание. Здесь и в табл.2 и 3: достоверность между группами: <sup>1</sup> —  $p<0,05$ ; <sup>2</sup> —  $p<0,01$ ; <sup>3</sup> —  $p<0,001$ ; достоверность по сравнению с нормой: <sup>4</sup> —  $p<0,05$ ; <sup>5</sup> —  $p<0,01$ ; <sup>6</sup> —  $p<0,001$ .

противление (ОБС) в процентах от должных величин, отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ОО/ОЕЛ) в процентах. Газовый состав артериализованной крови (pO<sub>2</sub> и pCO<sub>2</sub>) исследовался с помощью газовых анализаторов ABL-1 и ABL-2 (Дания). ДЭхоКТ проводилась на универсальном эхографе "Sigma 44" (Франция) с регистрацией эхограмм на принтере. Для оценки гемодинамики анализировались фракция выброса (ФВ, %), сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>), которые рассчитывались в автоматическом режиме с использованием формулы *L.Techholz*. Характеристики трансмитрального (vE/vA лев. жел.) и транстрикуспидального кровотоков (vE/vA прав. жел.) оценивали с помощью доплеровской приставки. Исследование легочной артерии и систолической функции правого желудочка сопровождалось регистрацией времени выброса правого желудочка (RVET, мсек). По временным интервалам систолического потока в легочной артерии, по формуле *Kitabataka*, рассчитывалось среднее давление в легочной артерии (СрДЛА мм рт. ст.). Для оценки реологического состояния крови определялись вязкость крови (В<sub>кр</sub>), плазмы (В<sub>пл</sub>) в сПз, количество фибриногена (Фб, г/л). Статистическая обработка полученных данных проводилась по критериям Стьюдента и вычислению коэффициентов корреляции.

В 1-й группе больных (преобладание ХОЗЛ) было отмечено достоверное снижение показателей бронхиальной проходимости ОФВ<sub>1</sub> и ОБС, что в среднем составляло половину от должных величин данных показателей (табл.1). Также значительно были изменены структурные показатели общей емкости легких, которые сопровождалась снижением ЖЕЛ до 58,3±1,8% и увеличением отношения ОО/ОЕЛ до 55,9±1,7%, что свидетельствовало об увеличении доли остаточного объема за счет развития выраженной эмфиземы легких. Газовый состав крови в данной группе расценивался как проявление значительной гипоксемии — pO<sub>2</sub> 54,3±1,7 мм рт. ст. и гиперкапнии — pCO<sub>2</sub> 57,6±1,9 мм рт. ст.

Фракция выброса составила 52,4±1,3%, а сердечный индекс — 3,5±0,14 л/мин/м<sup>2</sup>, что расценивалось как

Таблица 2

Показатели гемодинамики в норме и в исследуемых группах больных

Показатели	Норма	Преобладание ХОЗЛ	Преобладание ИБС
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	3,83±0,16	3,5±0,14	2,7±0,16 <sup>5,2</sup>
ФВ, %	65,7±3,3	52,4±1,3 <sup>4</sup>	41,6±1,4 <sup>5,2</sup>
Ср. ДЛА, мм рт. ст.	16±2	41,3±1,5 <sup>6</sup>	28,8±1,6 <sup>4,3</sup>
vE/vA л.ж., отн. ед.	1,3±0,2	0,7±0,02 <sup>6</sup>	0,5±0,03 <sup>6,2</sup>
vE/vA п.ж., отн. ед.	1,6±0,1	0,5±0,01 <sup>6</sup>	0,6±0,03 <sup>6,1</sup>
RVET, м сек	330±3,1	248,9±4,4 <sup>6</sup>	305,5±3,6 <sup>4,2</sup>

состояние относительно сохранной сократительной способности миокарда и инотропной функции сердца (табл.2). В то же время имели место выраженная артериальная и легочная гипертензия, о чем свидетельствует увеличение СрДЛА до 41,3±1,5 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), при одновременном снижении диастолической функции левого и правого желудочков в равной степени ( $p<0,001$ ). Время изгнания правого желудочка (RVET) было снижено на 25% по сравнению с нормой ( $p<0,001$ ), что свидетельствовало об уменьшении его систолической функции на фоне артериальной и легочной гипертензии. Реологические показатели крови В<sub>кр</sub> и В<sub>пл</sub> были существенно выше нормальных величин соответственно на 11,4 и 21,4% (табл.3), а концентрация фибриногена соответствовала верхней границе нормы.

У больных с ведущим в клинической картине стенокардитическим синдромом (преобладание ИБС) ФВД характеризовалась следующим образом: показатели бронхиальной проходимости ОФВ<sub>1</sub> и ОБС были снижены ( $p<0,001$ ) по сравнению с должными величинами на 22,3 и 11,8% соответственно, но эти изменения были существенно меньшими по сравнению с больными 1-й группы. Объемные показатели ЖЕЛ и ОО/ОЕЛ также значительно отличались от должных величин, отражая меньшую степень выраженности обструктивной эмфиземы по сравнению с больными с преобладанием в клинической картине ХОЗЛ. Газовый состав крови больных 2-й группы расценивался как умеренная гипоксемия на фоне гиперкапнии и достоверно отличался от больных 1-й группы (см. табл.1).

Таблица 3

Показатели гемореологии в норме и в исследуемых группах больных

Показатели	Норма	Преобладание ХОЗЛ	Преобладание ИБС
Вязкость крови, сПз	3,5±0,1	3,9±0,08 <sup>4</sup>	5,7±0,09 <sup>5,2</sup>
Вязкость плазмы, сПз	1,42±0,09	1,7±0,07 <sup>4</sup>	2,1±0,09 <sup>5,1</sup>
Фибриноген, г/л	3,0±0,5	4,0±0,1	5,0±0,12 <sup>5,2</sup>



В то же время сократительная функция миокарда левого желудочка у этих больных, оцениваемая по фракции выброса и сердечному индексу, была нарушена в большей степени ( $p < 0,001$ ) — см. табл.2. Среднее ДЛА у больных с преобладанием ИБС хотя и превышало нормальные величины в среднем на 45%, однако степень легочной гипертензии была почти в 2 раза менее выраженной по сравнению с 1-й группой больных ( $p < 0,001$ ). Диастолическая функция (ДФ) правого и левого желудочков характеризовалась преобладанием активной фазы над фазой пассивного наполнения, что свидетельствовало об общем снижении ДФ не только по сравнению с нормой, но и показателями 1-й группы ( $p < 0,05$ ). При этом снижение ДФ левого желудочка было более выражено (69%), чем правого (62%), что можно объяснить преобладанием в клинической картине ИБС, при которой снижается, прежде всего, функция левого желудочка. Систолическая функция правого желудочка (RVET) была снижена по сравнению с нормой на 8%, однако степень этого снижения была меньшей, чем в 1-й группе ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о снижении насосной функции сердца, причем в большей степени именно левого желудочка.

Реологические нарушения крови у больных 2-й группы были более выражены, чем в 1-й, и характеризовались формированием синдрома гипервязкости (см. табл.3).

Таким образом, каждая клиническая группа имеет ряд особенностей ФВД, гемодинамики и гемореологии в зависимости от преобладания симптоматики ХОЗЛ или ИБС. Для больных 1-й группы характерно превалирование бронхиальной обструкции и выраженности эмфиземы легких, сопровождающиеся выраженной гипоксемией, гиперкапнией с формированием гипертензии малого круга кровообращения на фоне нарушения вентиляционно-перфузионной функции легких. Высокая легочная гипертензия на фоне гипоксемии у этих больных приводит к снижению диастолической функции обоих желудочков и развитию систолической дисфункции правого желудочка. Имеет место формирование умеренных гемореологических нарушений в группе с преобладанием ХОЗЛ, проявляющихся в повышении такого интегрального показателя, как  $V_{кр}$ , изменение которого зависит от взаимодействия многих факторов, таких как уровень гематокрита, количество и функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов, концентрации фибриногена и липидов. Для больных 2-й группы (с преобладанием ИБС) наиболее характерным является прежде всего наличие синдрома гипервязкости крови, одного из основных патогенетических звеньев ИБС, а также снижение диастолической и систолической функции желудочков и формирование умеренной артериальной легочной гипертензии. Имеющие место умеренные нарушения вентиляционно-перфузионной функции легких в конечном итоге приводят к нарушению газового состава крови — к гипоксемии и гиперкапнии.

При проведении корреляционного анализа по группам отмечены особенности взаимосвязей показателей ФВД,

гемодинамики и гемореологии различной степени. Так, в 1-й группе больных выявлена высокая степень прямой связи СрДЛА и ОО/ОЕЛ  $r = 0,78$  ( $p < 0,01$ ), что подтверждает основополагающее влияние альвеолярной гиповентиляции на формирование легочной гипертензии (ЛГ). В свою очередь выявлена достаточно тесная обратная корреляционная связь систолической функции левого желудочка и ЛГ: ФВ и СрДЛА  $r = -0,68$  ( $p < 0,01$ ), СИ и СрДЛА  $r = -0,71$  ( $p < 0,01$ ), а также прямая связь между систолической функцией правого и левого желудочков: RVET и ФВ  $r = 0,64$  ( $p < 0,01$ ). Эти корреляции подтверждают тесную взаимозависимость легочной геодинамики и сократительной способности миокарда. Преобладание у больных ХОЗЛ прекапиллярной формы ЛГ оказывает при присоединении ИБС негативное влияние на ишемизированный миокард, приводя к снижению систолодиастолической функции желудочков [18]. Наличие обратной корреляции средней степени между реологией крови и систолической функцией левого желудочка ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствует о необходимости коррекции реологических показателей при проведении терапии.

Во 2-й группе (с преобладанием стенокардитического синдрома) степень прямой корреляционной связи ОО/ОЕЛ и СрДЛА была менее выраженной ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с 1-й группой. При этом отмечено усиление обратной корреляции гемореологических нарушений с систолодиастолической функцией левого желудочка ( $V_{кр}$  и ФВ  $r = -0,68$  и  $V_{кр}$  и  $vA/vE$  л.ж.  $r = 0,71$ ). Это подтверждает патогенетическое значение синдрома гипервязкости крови для формирования сократительной недостаточности миокарда и ЛГ, степень которой находится в обратной корреляционной связи с состоянием систолодиастолической функции правого желудочка: СрДЛА с RVET  $r = -0,68$  ( $p < 0,01$ ) и СрДЛА с  $vA/vE$  пр. ж.  $r = -0,74$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, выявленные различия в состоянии ФВД, гемореологии, гемодинамики и их корреляционные связи позволяют выделить ведущие патогенетические звенья для каждой группы больных в зависимости от преобладания клинических проявлений ХОЗЛ или ИБС и для обоснования тех или иных методов лечения.

## Выводы

1. У больных с сочетанной патологией с преобладанием в клинко-функциональной картине ХОЗЛ превалирует вентиляционная недостаточность обструктивного типа, сопровождающаяся выраженной гипоксемией и гиперкапнией, формированием вторичной артериальной гипертензии малого круга, на фоне которых развивается диастолическая дисфункция обоих желудочков и снижение систолической функции правого желудочка.
2. Особенностью клинко-функционального состояния больных с преобладанием ИБС является синдром гипервязкости крови, сопровождающийся диастолической и систолической дисфункцией обоих желудочков, формированием умеренной легочной гипертензии и нарушением газового состава крови.



3. Для больных ХОЗЛ с ИБС характерно сочетание обструктивной вентиляционной недостаточности, артериальной легочной гипертензии и гипервязкости крови, которые приводят к недостаточности систоло-диастолической функции обоих отделов сердца, что необходимо учитывать при выборе терапевтических подходов к лечению данной категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А.П., Аксенова Т.Н., Лазарева Н.М. и др. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения ишемической болезни сердца // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.19—22.
2. Даниляк И.Г. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца // Там же.— С.22—23.
3. Жомов В.А. Нарушение реологических свойств крови у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и их коррекция методом фототерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1997.
4. Заботнов В.И. Реология крови и ее экстракорпоральная коррекция у больных ИБС и в сочетании с сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1993.
5. Задонченко В.С., Беспозванный А.Б., Джанашия П.Х. и др. Влияние лечебного плазмафереза на реологические свойства крови у больных ИБС // Сов. мед.— 1991.— № 10.— С.3—5.
6. Игнатова Г.Л., Волкова Э.Г., Ионин А.П. Хронический бронхит и ассоциация его с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным скрининга в рамках программы СИНДИ // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 1044.
7. Кокосов А.Н., Александрова Н.И. Хронический бронхит: Этиология и патогенез // Современные представления об этиологии и патогенезе наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов.— М., 1983.— С.77—78.
8. Петрик Г.Г. Показатели активации тромбоцитов на этапах формирования легочного сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Краснодар, 1994.
9. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.9—15.
10. Танцырева И.В., Разживин А.А., Валеев И.И. и др. Клинические аспекты сочетаемости заболеваний при наличии и отсутствии ИЗЛ // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— Новосибирск, 1996.— С.523, № 1993.
11. Турланов К.М., Семенова Р.И., Турланова К. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких среди пожилых лиц // Там же.— С.572, № 2177.
12. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.S/77—S/120.
13. Mandecki T. Echocardiographic evaluation of left-ventricular function in disorders of intra-ventricular conduction // Kardiologia pol.— 1985.— Vol.28, № 3—4.— P.227—234.
14. Optimal assessments and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.

Поступила 18.12.98.

© МАЗУР Е.С., 1998

УДК 616.233-002.2-06:613.84

Е.С.Мазур

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Тверская государственная медицинская академия

### THE PSYCHOLOGICAL PARTICULARITIES OF SMOKING AND NON-SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

E.S.Mazur

#### Summary

The psychological examination of 126 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) demonstrated that smokers were less anxious, better adapted to the disease and considerably less felt the deterioration of quality of life associated with their disorders than non-smokers. This fact should be taken into consideration in the realization of the anti-nicotine propaganda among patients with COB.

#### Резюме

Психологическое обследование 126 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) показало, что курящие пациенты менее тревожны, лучше адаптированы к болезни, значительно лучше переносят ухудшение качества жизни, связанное с их патологией, чем некурящие. Этот факт следует принять во внимание при проведении антитабачной пропаганды среди курящих больных ХОБ.

Широкое распространение хронического обструктивного бронхита (ХОБ) и низкая эффективность его

лечения привлекают внимание к вопросам профилактики заболевания, в частности, к изучению причин резис-



тентности курящих к антитабачной пропаганде. Отказ от курения является основой вторичной профилактики ХОБ. Однако, как свидетельствует опыт, многие больные продолжают курить даже в далеко зашедших стадиях болезни. В настоящей работе сделана попытка выявить взаимосвязь между психологическими особенностями больных ХОБ и их отношением к курению.

Обследовано 126 больных ХОБ (мужчины, средний возраст  $45,6 \pm 1,8$  года), находившихся на стационарном лечении в связи с обострением заболевания. Из числа обследованных 35 (27,8%) человек никогда не курили, 43 (34,1%) — бросили курить в связи с болезнью (в среднем  $5,4 \pm 1,3$  года тому назад), 48 (38,1%) продолжали курить, хотя в беседе (по крайней мере формально) соглашались с необходимостью отказаться от этой привычки.

Психологический статус изучался с помощью сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ) [3], обеспечивающего оценку по восьми клиническим (1 — ипохондрии, 2 — депрессии, 3 — истерии, 4 — асоциальной психопатии, 6 — паранойяльных изменений, 7 — психастении, 8 — шизоидии, 9 — гипомании) и трем корригирующим (L, F, K) шкалам.

Для изучения типа личностных реакций на болезнь использовался опросник Ленинградского психоневрологического института им В.М.Бехтерева [5]. Опросник позволяет получить оценки по 12 шкалам, каждая из которых соответствует одному из типов отношения к болезни, представленных в классификации А.Е.Личко и Н.Я.Иванова [4]. Шкалы гармонического (Г), эргопатического (Р) и анозогнозического (З) отношения к болезни отражают типы реагирования, характеризующиеся незначительной социальной дезадаптацией больного в связи с заболеванием. Дезадаптивные типы реагирования интрапсихической направленности отражают шкалы тревожного (Т), ипохондрического (И), неврастенического (Н), меланхолического (М) и апатического (А) отношения к болезни, а дезадаптивные типы реагирования интерпсихической направленности — шкалы сенситивного (С), эгоцентрического (Я), паранойяльного (П) и дисфорического (Д) отношения к болезни. Профиль шкальных оценок характеризует совокупность отдельных аспектов многомерного отношения к болезни, в котором интегрируются практически все психологические категории, входящие в понятие “внутренняя картина болезни”.

Для интегральной оценки качества жизни использована методика [2], позволяющая оценить отношение обследуемых к изменению в связи с заболеванием различных сторон их жизни (физической активности, умственной работоспособности, социальных контактов и прочее).

Полученные данные обработаны стандартными методами статистического анализа.

Использованные в настоящем исследовании опросники не выявили достоверных различий между никогда не курившими и отказавшимися от курения больными, что послужило основанием для объединения их в одну

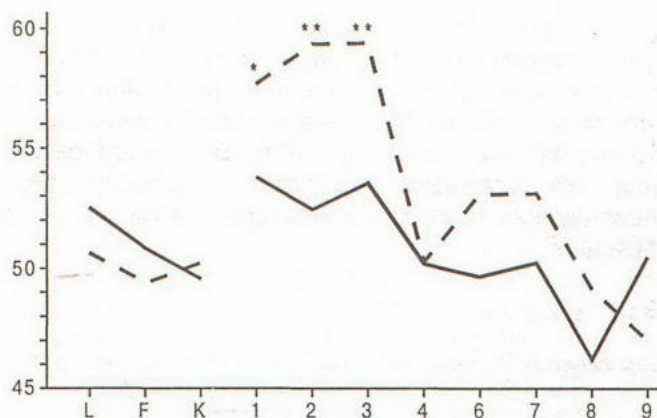


Рис. 1. Усредненные профили СМОЛ курящих (сплошная линия) и некурящих (пунктирная линия) больных ХОБ. Здесь и на рис. 2 звездочками отмечены статистически достоверные различия (одна —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,01$ ).

группу. Психологические различия между этой группой и группой курящих больных оказались достаточно выраженными, о чем свидетельствуют усредненные профили СМОЛ, представленные на рис. 1.

Усредненный профиль СМОЛ некурящих больных характеризовался отчетливым подъемом по шкалам невротической триады ( $57,4 \pm 1,3$ ;  $59,1 \pm 2,3$  и  $59,2 \pm 1,5$  Т-балла), менее выраженным — по 6-й ( $52,8 \pm 1,6$ ) и 7-й ( $52,7 \pm 1,6$ ) шкалам и относительным снижением по 9-й ( $47,0 \pm 1,4$ ) шкале. Такая конфигурация отражает наличие стойких тревожно-депрессивных расстройств с тенденцией к формированию ограничительного поведения. За исключением 9-й шкалы профиль СМОЛ курящих больных располагался ниже, чем некурящих, причем по шкалам невротической триады ( $53,7 \pm 1,0$ ;  $52,3 \pm 1,7$ ;  $53,3 \pm 1,3$ ) различия были статистически достоверными. В области невротической триады прослеживалась тенденция к формированию конверсионного V (повышение профиля по 1-й и 3-й шкалам при относительном снижении по 2-й), свидетельствующего об эффективном устранении тревоги за счет ее соматизации и вытеснения [1].

Усредненный профиль отношения к болезни в обеих группах имел сходную конфигурацию, определяемую наличием доминирующих пиков на шкале эргопатического и сенситивного типов реагирования (рис. 2). Такая конфигурация отражает сочетание стремления “уйти от болезни в работу” с озабоченностью тем впечатлением, которое болезнь может произвести на окружающих. Однако в области шкал адаптивных типов реагирования на заболевание профиль некурящих больных располагался несколько ниже, а в области шкал дезадаптивных типов реагирования выше, чем у курящих. При этом различия по шкалам анозогнозического ( $5,9 \pm 1,7$  и  $11,7 \pm 2,0$ ), тревожного ( $10,9 \pm 1,2$  и  $7,6 \pm 0,9$ ), неврастенического ( $10,4 \pm 0,9$  и  $7,3 \pm 0,8$ ), меланхолического ( $8,7 \pm 1,3$  и  $5,1 \pm 0,9$ ) и дисфорического ( $6,8 \pm 0,8$  и  $4,4 \pm 0,6$ ) типов реагирования на заболевание различия были статистически достоверными (все  $p < 0,05$ ). Иначе говоря, по сравнению с курящими больными ХОБ у некурящих в отношении к болезни значительно выше “удельный вес” дезадаптивных типов



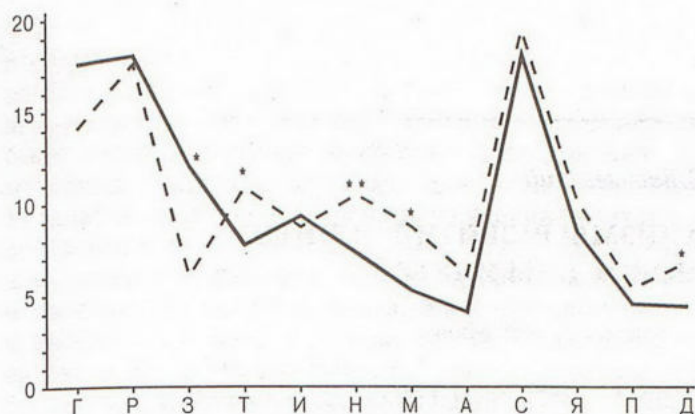


Рис.2. Усредненные профили отношения к болезни курящих (сплошная линия) и некурящих (пунктирная линия) больных ХОБ.

реагирования, что в эмоционально-аффективном плане проявляется реакциями по типу раздражительной слабости, подавленным, угнетенным состоянием, "уходом" в болезнь и т.п. Меньшая адаптированность некурящих больных к заболеванию предопределяет, по всей видимости, и различия в оценке качества жизни, величина которой у курящих ( $8,8 \pm 1,4$ ) более чем в 7 раз превышает показатель некурящих ( $1,2 \pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что курящие больные по сравнению с некурящими менее склонны к реакциям невротического и депрессивного характера, лучше адаптированы к своему заболеванию и в значительно меньшей мере ощущают обусловленное болезнью снижение качества жизни.

Является ли курение причиной выявленных различий или же, напротив, исходные психологические особенности человека предопределяют его отношение к курению при возникновении заболевания?

Можно предположить, что курение обладает седативным и антидепрессивным действием (вследствие психофармакологических свойств никотина или как своеобразный психорелаксирующий ритуал), и объяснить этим низкие оценки по шкалам невротической триады у курящих больных. В этом случае курение следует рассматривать как средство психологической защиты, необходимое в первую очередь тем, кто склонен к реакциям тревожно-депрессивного характера, а у никогда не куривших больных ожидать низких оценок по шкалам невротической триады. Однако, как отмечалось выше, достоверных различий между бросившими курить и никогда не курившими выявлено не было. Средние значения по шкалам ипохондрии, депрессии и конверсионной истерии в этих группах больных равнялись соответственно  $58,1 \pm 1,7$  и  $56,3 \pm 2,1$ ;  $58,4 \pm 3,0$  и  $60,5 \pm 3,7$ ;  $59,5 \pm 1,9$  и  $58,3 \pm 2,5$  балла (все  $p > 0,1$ ). Таким образом, предположение о снижении под влиянием курения невротизации больных оказывается неверным.

Остается признать, что именно исходные психологические особенности определяют отношение больного к курению. Лица, склонные к тревожно-депрессивным

реакциям, либо не начинают курить вовсе (более или менее осознанно опасаясь негативных последствий этой привычки для здоровья), либо отказываются от курения при появлении первых симптомов заболевания. У лиц же с исходно устойчивым психологическим статусом информация о вреде курения не вызывает выраженного эмоционального ответа и не становится достаточно веским мотивом для отказа от этой привычки.

Можно полагать, что в формировании резистентности к антитабачной пропаганде у курящих больных играют роль и особенности их отношения к болезни. Выше отмечалось, что у курящих больных оценка по шкале анозогнозического отношения к болезни была в два раза выше, чем у некурящих ( $11,7 \pm 2,0$  и  $5,9 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ). Для анозогнозического типа реагирования на заболевание характерно активное неприятие мысли о болезни и ее последствиях, пренебрежительное отношение к лечебным и профилактическим мероприятиям, что, безусловно, пагубно сказывается на соматическом состоянии, но позволяет сохранить достаточно высокое качество жизни. Очевидно, что отказ от курения ради сохранения здоровья не укладывается в данный поведенческий стереотип, поскольку означает признание собственной болезни и необходимости изменения в связи с ней привычного образа жизни.

В свете вышеизложенного становится понятной резистентность ряда больных ХОБ к проводимой в рамках вторичной профилактики антитабачной пропаганде. Вероятно, при работе с таким контингентом следует изыскивать иные мотивы к прекращению курения, нежели угроза прогрессирования болезни. К сожалению, судя по доступной литературе, в настоящее время отсутствуют методики отказа от курения, учитывающие мотивационную сферу и психологические особенности личности курящего. Разработка таких методик является весьма актуальной задачей, поскольку, как показали результаты настоящего исследования, антитабачная пропаганда, ориентированная на "запугивание" курящих негативными последствиями этой привычки, в силу их личностных особенностей зачастую оказывается неэффективной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многоаспектного исследования личности. - М.: Медицина, 1976. — 176 с.
2. Гладков А.Г., Зайцев В.П., Аронов Д.М., Шарфнагель М.Г. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 1982. — № 2. — С.100—103.
3. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психол. журн. — 1981. — № 3. — С. 118—123.
4. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. — Л.: Медицина, 1983. — 312 с.
5. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: Метод. рекомендации / Под ред. А.Е. Личко. — Л., 1987. — С.27.

Поступила 06.12.96.



*В.Ф.Жерносек, И.В.Василевский*

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НОЧНЫХ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Белорусский институт усовершенствования врачей, Минск

### CLINICAL FEATURES AND MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF NOCTURNAL EPISODES OF ASTHMA IN CHILDREN

*V.F.Zhernosek, I.V.Vasilevsky*

#### Summary

Two hundred and forty one children with asthma aged 2—14 were examined. The critical periods for nocturnal episodes were defined: 0—2 a.m. and 3—5 a.m. Nocturnal asthma episodes have a number of causes. The reduction in bronchial passability in critical night periods might be caused by house-dust mites sensibilisation, the immune system activation, a high level of bronchial hyperreactivity, an inadequate sympathetic vegetative nervous system activity, gastro-esophageal reflux.

#### Резюме

Проведено комплексное обследование 241 ребенка 3—14 лет с бронхиальной астмой. Выделено 2 критических по развитию ночных приступов периода: 24.00—2.00 и 3.00—5.00 часов ночи. В снижении бронхиальной проходимости в критические периоды ночи имеют значение сенсibilизация к микрочлещам домашней пыли, активация иммунной системы, высокий уровень неспецифической реактивности бронхов, недостаточная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Одним из важных критериев диагностики бронхиальной астмы и степени тяжести ее течения являются ночные приступы бронхиальной обструкции [6,15]. Ночная астма рассматривается как довольно частое сложное клинко-морфологическое и патофизиологическое состояние, в основе которого лежит гиперчувствительность бронхов [1]. Закономерен вопрос: почему у одних больных астмой течение болезни сопровождается ночными приступами удушья, а у других эпизодов бронхоспазма ночью не бывает? Суммируя мировой опыт изучения ночной астмы, преимущественно у взрослых пациентов, среди предполагаемых причин ухудшения бронхиальной проходимости в ночное время можно выделить следующие: 1) контакт с аллергенами; 2) аллергическое воспаление дыхательных путей; 3) изменение физиологических циркадных ритмов (бронхиальной проходимости, гормонального и иммунного гомеостаза, вегетативной регуляции и др.); 4) прерывание в ночное время регулярной терапии; 5) гастроэзофагеальный рефлюкс; 6) положение тела на спине во время сна; 7) ночное апноэ; 8) переохлаждение дыхательных путей [1,8,9,10,12,14]. Причины ночного бронхоспазма у детей, больных бронхиальной астмой, изучены недостаточно. Выделение же ведущего патогенетического механизма ночного бронхоспазма крайне необходимо для оптимизации терапии и профилактики болезни.

Цель исследования — анализ клинических проявлений и возможных патогенетических механизмов ночных приступов бронхиальной астмы у детей (спектра сенсibilизации, неспецифической гиперреактивности бронхов, особенностей вегетативной и гормональной регуляции, изменений гуморального и секреторного иммунитета, гастроэзофагеального рефлюкса).

Под наблюдением находился 241 ребенок с бронхиальной астмой в возрасте 3—14 лет. Диагноз верифицировали с учетом Национального консенсуса по раннему выявлению, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей [5]. Выделяли две группы пациентов. В основную включили 178 больных бронхиальной астмой с ночными приступами бронхоспазма. Группу сравнения составили 63 ребенка с бронхиальной астмой без ночных эпизодов бронхиальной обструкции. По возрасту и полу детей, периоду течения болезни обе группы были сопоставимы. Проводили комплексное клиническое и аллергологическое обследование в условиях Республиканского детского аллергологического центра. На каждого больного заполняли специальные карты, учитывающие особенности анамнеза, клинических проявлений болезни, результаты проведенных исследований, лечение.

Спектр сенсibilизации изучали с помощью иммуноферментной тест-системы для определения аллергенспецифических IgE-антител человека (НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН, Москва).



У детей 8—14 лет осуществляли динамическое исследование бронхиальной проходимости, показателей вегетативного и гормонального гомеостаза, гуморального и секреторного иммунитета. Условия исследования были стандартизированы. Место исследований, их методики были одинаковыми для всех пациентов. Устанавливали тесный психологический контакт с больными детьми и их родителями. Для этого больным и их родителям объясняли цели и задачи динамического исследования, значение для выбора тактики лечения и прогноза течения заболевания. За 6—12 часов до начала мониторинга отменяли противовоспалительные и бронхолитические препараты. Исходные данные получали по состоянию на 16.00, когда, как известно, показатели бронхиальной проходимости наилучшие [11,13,14]. Повторное обследование осуществляли ночью в индивидуальные критические по развитию ночных приступов часы, выявляемые анамнестически. Комплексное исследование проводили через 30 минут после пробуждения. Результаты исследований отражали в историях болезни пациентов, их учитывали в выборе тактики лечения. Ни в одном случае не отмечено ухудшение в состоянии обследованных.

Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью пикфлоуметрии флюметром фирмы "Airmed" и отечественного многофункционального автоматизированного спирометра МАС-1.

Больным с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта с согласия родителей была сделана фиброгастродуоденоскопия.

Для диагностики неспецифической гиперреактивности бронхов днем детям 7—14 лет проводили пробу с физической нагрузкой на моноциклическом велоэргометре по стандартной методике из расчета 1 Вт/кг массы тела в течение 10 мин с динамической спирометрией через 15 мин после нагрузки. Пробу считали положительной при снижении объема форсированного выдоха на 1 сек или пиковой объемной скорости выдоха (ПОСВ) на 10% и более по сравнению с базовым уровнем. Число обследованных детей представлено в табл.1.

Т а б л и ц а 1

Число обследованных больных

Характер исследования	Число больных астмой	
	с ночными приступами	без ночных приступов
Спектр сенсibilизации	43	21
Динамика бронхиальной проходимости	70	22
Динамика вегетативного гомеостаза	64	22
Динамика уровня кортизола крови	33	8
Динамика гуморального иммунитета	32	8
Динамика секреторного иммунитета	37	10
Проба с физической нагрузкой	65	41
Фиброгастродуоденоскопия	58	21

Всем пациентам старше 6 лет осуществляли динамическую пикфлоуметрию в течение 2 недель 2 раза в сутки в 7.00—8.00 утра и 19.00—20.00 вечера. Рассчитывали "утренний провал" бронхиальной проходимости.

Состояние вегетативной регуляции оценивали по данным кардиоинтервалографии с учетом индексов напряжения лежа (ИН<sub>1</sub>) и в ортоположении (ИН<sub>2</sub>) и их соотношения (ИН<sub>2</sub>/ИН<sub>1</sub>), что позволяло оценить исходный вегетативный тонус и тип вегетативной реактивности [7].

Для анализа параметров гуморального иммунитета (иммуноглобулины G, G<sub>4</sub>, A, E, M, циркулирующие иммунные комплексы) и уровня кортизола осуществляли забор крови из кубитальной вены. Для изучения секреторного иммунитета (иммуноглобулины G, A, As, E, M, циркулирующие иммунные комплексы, общая гемолитическая активность комплемента — CH<sub>50</sub>, компоненты C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> классического пути активации комплемента) с учетом единого механизма регуляции и параллелизма изменений иммунной системы слизистых исследовали слюну как более доступный биологический субстрат. Слюну собирали через 20 мин после полоскания в течение 10 мин полости рта дистиллированной водой, иммуноглобулины G, A, As, M определяли по общепринятому методу иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток (НИИВС им.И.И.Мечникова РАМН, Москва). IgE изучали с помощью тестсистемы "IgE-total" ("Immunotech", Франция), IgG<sub>4</sub> — с применением набора "IgG<sub>4</sub> EIA kit" ("The Binding site", Великобритания). Содержание иммунных комплексов анализировали методом преципитации полиэтиленгликолем М.М. 6000 разных концентраций (3%, 3,75%, 4%). CH<sub>50</sub> и C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> компоненты классического пути активации комплемента определяли методом титрования по 50% гемолизу с использованием соответствующих реагентов (НИИ гематологии и переливания крови, Киров).

Уровень кортизола сыворотки крови выявляли с помощью набора реактивов для радиоиммунного анализа (Опытное производство ИБОХ НАН РБ, Минск).

Анализировали абсолютные значения показателей функции внешнего дыхания, вегетативного и гормонального гомеостаза, гуморального и секреторного иммунитета, а также изменения их в динамике. Для этого рассчитывали и выражали в процентах индекс отношения показателей в критические периоды ночи к их уровню на 16.00 дня.

Результаты исследований обработаны с применением критерия *t* и линейного корреляционного анализа с помощью прикладной статистической программы *Microsoft Excel*.

Время развития ночных приступов бронхиальной астмы по данным анамнеза у большинства больных (88,8±2,2%) было фиксированным. У небольшого числа пациентов ночные эпизоды астмы наблюдались в разное время ночи (11,2±2,4%). Анамнестические данные подтверждены результатами наблюдения в условиях стационара за 45 больными, у которых в первые дни госпитализации ночные приступы повто-



Таблица 2

Частота приступов бронхиальной астмы в разные периоды ночи по данным анамнеза и клинического наблюдения ( $P \pm S_p$ , %)

Период ночи, часы	Частота приступов по данным	
	анамнеза	наблюдения в клинике
24.00—2.00	38,4 $\pm$ 3,5	44,4 $\pm$ 7,4
2.00—3.00	9,5 $\pm$ 2,1	6,7 $\pm$ 3,7
3.00—5.00	45,2 $\pm$ 3,6	40,0 $\pm$ 7,3
5.00—6.00	6,8 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 4,2

рялись и в отделении. У детей этой группы фиксированными по времени приступы были в 84,4 $\pm$ 5,4% случаев, у 15,6 $\pm$ 5,4% наблюдаемых больных они развивались в различное время ночи. Ночные приступы астмы по данным анамнеза и наблюдения в стационаре характеризовались свистящим дыханием или кашлем (41,5 $\pm$ 3,7 и 53,3 $\pm$ 7,4% соответственно) либо только затрудненным свистящим дыханием (41,5 $\pm$ 3,7 и 24,4 $\pm$ 6,4% соответственно). Ночной кашель как единственный симптом бронхиальной обструкции наблюдался реже (18,0 $\pm$ 2,7% и 22,2 $\pm$ 6,6% соответственно). Важно отметить, что каждый четвертый ребенок не просыпался во время ночного приступа астмы (24,2 $\pm$ 3,2%). Следует подчеркнуть, что для полного и своевременного выявления ночных симптомов астмы необходим тщательный сбор анамнеза у родителей больных. У наблюдаемых нами детей за ночь регистрировалось от одного до трех приступов бронхоспазма. Характерно, что ночные приступы никогда не встречались изолированно, они всегда сочетались с дневными. На наш взгляд, у детей более правильно говорить не о “ночной” астме, а о бронхиальной астме с ночными симптомами.

Сопоставление частоты ночных приступов и времени их развития позволило выделить критические периоды ночи, когда чаще всего возможно возникновение приступов. Таких периодов два: с 24.00 до 2.00 и с 3.00 до 5.00 часов ночи (табл. 2).

У детей основной группы в отличие от группы сравнения в индивидуальные критические периоды ночи по данным пикфлоуметрии наблюдалось ухудшение бронхиальной проходимости. Об этом свидетельствовал индекс динамики ПОСВ в ночное время по отношению к 16.00 дня (81,6 $\pm$ 1,0% и 101,5 $\pm$ 1,4%,  $p < 0,001$ ). Ранее представленные нами данные спирометрии также подтверждают снижение проходимости бронхов в ночные часы у детей с ночными приступами астмы [4]. Обструкция бронхов, развивающаяся ночью, была обратима в большей степени в ответ на ингаляцию  $\beta_2$ -агониста сальбутамола в сравнении с М-холинолитиком оксивентом [3].

Почти у половины детей обеих клинических групп с учетом анамнеза и клинического осмотра были выявлены симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (в основной — у 48,3 $\pm$ 3,8%; в группе сравнения — у 42,9 $\pm$ 6,2% больных). По результатам фиброгастр-

родуоденоскопии у большинства из этих больных диагностирован хронический гастродуоденит (в основной — у 82,8 $\pm$ 5,0%; в группе сравнения — у 90,5 $\pm$ 6,4%). У 19,0 $\pm$ 5,0% детей с ночными приступами астмы выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс (недостаточность кардии, эзофагит, гастроэзофагеальный пролапс), в то время как у больных группы сравнения он не встречался вообще ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что у части больных с ночными симптомами астмы гастроэзофагеальный рефлюкс может служить одной из возможных причин ночного бронхоспазма и требует коррекции.

Иммуноферментный анализ уровня специфических IgE показал, что у больных основной группы чаще, чем в группе сравнения, выявлялась сенсibilизация к аллергенам микроклешей домашней пыли (*D. farinae*, *D. pteronissimus*): 86,1 $\pm$ 5,3 и 61,3 $\pm$ 10,9%,  $p < 0,05$ . Во время сна дети более тесно контактируют с аллергенами микроклешей, живущих в постельных принадлежностях и белье. На наш взгляд, этот факт существенно влияет на развитие приступов у детей в ночное время. Корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь индекса динамики ПОСВ с концентрацией в крови IgE как в дневные ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), так и ночные часы ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, индекс динамики ПОСВ также коррелировал с индексом динамики IgG<sub>4</sub> ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,01$ ), которым приписывается функция блокирующих антител. Нами также обнаружена корреляционная связь индекса динамики ПОСВ с параметрами секреторного иммунитета: уровнем в критические периоды ночи иммунных комплексов, преципитированных 3% раствором полиэтиленгликоля ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом динамики количества иммунных комплексов, преципитированных 3,75% раствором ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) полиэтиленгликоля, содержанием в слюне компонентов классического пути активации комплемента: C<sub>1</sub> днем ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), C<sub>2</sub> как днем ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), так и ночью ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленных процессах активации иммунной системы у детей с ночными приступами астмы.

Ранее нами выявлена разная в течение суток динамика показателей вегетативного гомеостаза у больных бронхиальной астмой с ночными приступами и без них [2]. На наш взгляд, ваготония не имеет определяющего значения в генезе ночной обструкции бронхов, так как исходный индекс напряжения в ночные часы уменьшается одинаково у пациентов обеих групп. Это также подтверждают результаты фармакологических проб на обратимость обструкции бронхов в ночные часы. Степень уменьшения бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию М-холинолитика меньше, чем после ингаляции  $\beta_2$ -агониста [3]. Более значимую роль играет состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы. Так, выраженное (на 20% и более) снижение в критические периоды ночи ПОСВ имело прямую корреляционную связь с асимпатикотоническим ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) и обратную с гиперсимпатикотоническим ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) типами вегетативной реактивности. Вероятно, асимпатикотонический вариант вегетативной реак-



тивности как отражение недостаточности тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы может определять снижение бронхиальной проходимости, а гиперсимпатикотонический тип может выступать как компенсаторный механизм в ответ на развивающуюся обструкцию бронхов. Особенно неблагоприятным было сочетание в критические периоды ночи ваготонии с асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности. Указанные особенности вегетативного гомеостаза существенно коррелировали со снижением у больных ПОСВ на 20% и более ( $r=+0,61$ ;  $p<0,001$ ).

Характерно, что индекс динамики ПОСВ находился в обратной корреляционной связи с концентрацией кортизола и крови в критические периоды ночи ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ). Данный факт может свидетельствовать об активации функции коры надпочечников в критические периоды ночи в ответ на наступающую обструкцию бронхов. Видимо, концентрация кортизола в критические периоды ночи не имеет непосредственного отношения к снижению бронхиальной проходимости, что подтверждается литературными данными [9].

Больные астмой с ночными симптомами отличались от детей группы сравнения более высоким уровнем неспецифической реактивности бронхиального дерева. По данным анамнеза такие неспецифические триггеры, как физическая нагрузка, холодный и сырой воздух, резкие запахи, табачный дым, психологические факторы чаще провоцировали приступы бронхоспазма у больных астмой с ночными симптомами, чем у пациентов группы сравнения [2]. С учетом двухнедельного мониторинга ПОСВ "утренний провал" бронхиальной проходимости как проявление гиперреактивности бронхиального дерева чаще регистрировался у детей основной группы по отношению к группе сравнения ( $65,0\pm 6,2$  и  $24,5\pm 6,1\%$ ,  $p<0,001$ ). Наличие "утреннего провала" бронхиальной проходимости коррелировало с частотой ночных приступов ( $r=+0,61$ ;  $p<0,001$ ). Проба с физической нагрузкой на велоэргометре также была чаще положительной у пациентов основной группы ( $56,9\pm 5,3$  и  $34,1\pm 7,2\%$ ,  $p<0,05$ ). У больных с ночными приступами астмы соотношение ПОСВ после физической нагрузки к ее исходной величине коррелировало с показателями бронхиальной проходимости в ночные часы: форсированной жизненной емкостью легких ( $r=+0,49$ ;  $p<0,01$ ), объемом форсированного выдоха за 1 сек ( $r=+0,49$ ;  $p<0,01$ ), пиковой объемной скоростью выдоха ( $r=+0,38$ ;  $p<0,01$ ), максимальной объемной скоростью выдоха на уровне 25, 50, 75% жизненной емкости легких ( $+0,37$ ,  $p<0,05$ ;  $+0,35$ ,  $p<0,05$ ;  $+0,43$ ,  $p<0,01$ , соответственно). Эти данные свидетельствуют о вкладе неспецифической реактивности бронхов в их ночную обструкцию.

## Выводы

1. Ночные приступы бронхиальной астмы у детей всегда сочетаются с дневными эпизодами бронхоспазма. Выделено два критических по развитию ночных приступов периода: 24.00—2.00 и 3.00—5.00 часов ночи.
2. Нами подтвержден сложный механизм патогенеза ночных приступов бронхиальной астмы у детей. В снижении бронхиальной проходимости в критические периоды ночи играют роль сенсibilизация к микрочастицам домашней пыли, активация иммунной системы, высокий уровень неспецифической реактивности бронхов, недостаточная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, гастроэзофагеальный рефлюкс.
3. При наличии у ребенка с бронхиальной астмой ночных приступов бронхоспазма необходимо комплексное обследование для выявления ведущего механизма их развития и оптимизации проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.
2. Жерносек В.Ф. Бронхиальная астма с ночными симптомами у детей // Здоровоохранение.— 1997.— № 12.— С.18—20.
3. Жерносек В.Ф. Обратимость обструкции бронхов при бронхиальной астме с ночными симптомами у детей // Там же.— 1998.— № 2.— С.7—9.
4. Жерносек В.Ф., Василевский И.В. Неспецифическая гиперреактивность бронхов у детей с ночными приступами бронхиальной астмы // Там же.— № 4.— С.15—17.
5. Камельсон И.А. Нарушение дыхания во сне у детей.— СПб., 1997.
6. Национальный консенсус по раннему выявлению, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей.— Минск, 1998.
7. Суковатых Т.Н., Жерносек В.Ф. Реабилитация детей с аллергическими заболеваниями: Практическое руководство.— Минск, 1993.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— СПб., 1995.
9. Butes M.E., Clayton M., Calhoun N. et al. Relationship of plasma epinephrine and circulating eosinophils to nocturnal asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 3, Pt 2.— P.667—672.
10. Di Stefano A., Lusaurdi M., Braghiroli A., Donner C. Nocturnal Asthma: mechanisms and therapy // Lung.— 1997.— Vol.175, № 1.— P.53—61.
11. Geisler L. Naechtlisches Asthma // Dtsch. med. Wschr.— 1992.— Bd 117, № 22.— S.869—874.
12. Jarjour N.W., Busse W.W. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patient with nocturnal asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152, № 5.— P.1474—1477.
13. Leupold W. Asthma and sleep in children // Pneumologie.— 1997.— Bd 51.— Suppl.2.— S.440—443.
14. Martin R.J. Characteristic and mechanisms of nocturnal asthma // Allergy Proc.— 1993.— Vol.14, № 1.— P.1—4.
15. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma // J. Allergy clin. Immunol.— 1995.— Vol.96, № 5, Pt 2.— P.875—879.

Поступила 16.09.98.



Д.Б.Утешев, А.А.Карабиненко, П.С.Прокофьев, Г.И.Сторожаков

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И АПОПТОЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МОНОНУКЛЕАРОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Российский государственный медицинский университет, Москва

EFFECTS OF SOME DRUGS USED FOR TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA ON PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF HUMAN MONONUCLEAR CELLS *IN VITRO*

D.Uteshev, A.Karabinenko, P.Prokofiev, G.Storazhakov

### Summary

Effects *in vitro* of salbutamol, theophylline, budesonide, cromoglicic acid and  $\beta$ -carotene in their therapeutic concentrations on spontaneous and PHA-induced proliferation and apoptosis of mononuclear cells (MNC) were studied.  $\beta$ -carotene and budesonide decreased  $[3H]$ -TdR incorporation in PHA-stimulated MNC. On the other hand, salbutamol, theophylline and cromoglicic acid did not effect on  $[3H]$ -TdR incorporation in PHA-stimulated MNC.  $\beta$ -carotene also enhanced the apoptosis of MNC but the other tested drugs did not influence on it. Thus,  $\beta$ -carotene has a strong anti-proliferative and pro-apoptotic effects on human MNC. These results suggest that  $\beta$ -carotene could be as useful as corticosteroids for reduction of MNC functional activity causing the inflammation in bronchial asthma.

### Резюме

При исследовании влияния противоастматических препаратов (сальбутамола, кромогликата натрия, будесонида и теофиллина), а также иммуномодулятора  $\beta$ -каротина на пролиферативный ответ и апоптоз мононуклеаров периферической крови (МНПК) человека *in vitro* наблюдалось выраженное снижение индекса стимуляции под влиянием  $\beta$ -каротина и будесонида. Остальные из исследуемых нами препаратов не оказывали влияния на пролиферацию МНПК. Под действием бета-каротина наблюдалось увеличение процента клеток, находящихся в апоптозе, с 41% в контроле до 51% ( $p < 0,05$ ). Другие из исследованных нами препаратов не влияли на апоптоз МНПК. Таким образом, установленное нами свойство  $\beta$ -каротина угнетать пролиферацию и усиливать апоптоз МНПК — клеток-мишеней при бронхиальной астме — позволяет обосновать его эффективность в клинической практике в качестве препарата, обладающего возможным действием на аллергическое воспаление бронхов.

По современным представлениям ключевым звеном патогенеза бронхиальной астмы является гиперреактивность бронхов к различным раздражителям, проявляющаяся периодическими приступами бронхоспазма [1,4]. Считается, что одной из основных причин повышения чувствительности бронхов к раздражителям является их воспаление и синтез IgE.

Важную роль в этом процессе играют Т- и В-лимфоциты и антигенпредставляющие макрофаги за счет высвобождения ряда цитокинов [2]. Физиологически обоснованные подходы к лечению бронхиальной астмы включают лекарственную терапию, направленную на расслабление гладкой мускулатуры (бронходилататоры) и подавление воспаления бронхов (противовоспалительные препараты). К наиболее широко применяемым бронходилататорам относятся  $\beta$ -адренергические препараты и ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин), которые купируют спазм бронхов, но не влияют на аллергическое воспаление дыхательных путей. Проти-

вовоспалительные препараты, применяющиеся в лечении бронхиальной астмы, включают кортикостероиды и кромогликат натрия. Кортикостероиды блокируют высвобождение медиаторов воспаления из эффекторных клеток и прерывают цитокинопосредованные межклеточные реакции. Точный механизм действия кромогликата натрия остается не установленным [1]. В последнее время усилился интерес к применению  $\beta$ -каротина в составе различных комплексных препаратов для лечения бронхиальной астмы [5]. Считается, что в основе его фармакологического действия лежат иммуномодулирующие свойства [3].

В формировании и разрешении воспалительных реакций принимают участие процессы пролиферации и апоптоза. Попытки использовать антипролиферативные препараты (цитостатики) для лечения бронхиальной астмы не оправдали возлагавшихся на них надежд. Возможности фармакологического воздействия на апоптоз при бронхиальной астме до настоящего времени



практически не исследованы. Целью настоящей работы явилось изучение влияния противоастматических препаратов (будесонид, интал, теофиллин и сальбутамол), а также иммуномодулятора бета-каротина в терапевтических концентрациях на пролиферативный ответ и апоптоз мононуклеаров периферической крови человека *in vitro*.

Материалом для исследования служила кровь 20 здоровых доноров. Мононуклеары периферической крови (МНПК) выделяли из гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла-верографина (плотность — 1,077) с помощью центрифугирования при комнатной температуре в течение 30 мин при 400 g. Для культивирования клеток использовали среду RPMI-1640 ("Flow") с добавлением 2 mM L-глутамина и 10% термоинактивированной сыворотки эмбрионов телят ("Calbiochem"). Для индукции апоптоза МНПК в количестве  $10^5$  на лунку помещали в 96-луночные планшеты ("Nunc"). С целью активации клеток использовали фитогемагглютинин (ФГА, "Serva") в конечной концентрации 10 мкг/мл. Культивирование МНПК проводили в течение 72 час при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> со следующими препаратами: β-каротин в концентрации  $10^{-6}$  М (бета-каротин 0,05% в растительном масле "Валетек"), сальбутамол  $10^{-9}$  М; будесонид  $10^{-9}$  М; теофиллин  $10^{-6}$  М, кромогликат натрия  $10^{-6}$  М (Интал, "Rhône-Poulenc Rorer"). Во всех соответствующих контрольных образцах МНПК использованы растворители в тех же конечных концентрациях, в которых они содержались в опытных образцах клеток, находящихся в присутствии испытуемых лекарственных препаратов. Затем МНПК отбирали, помещали в пробирки и центрифугировали. Клетки, находящиеся в осадке, фиксировали 70% этиловым спиртом в течение 1 часа. Спирт удаляли центрифугированием, клетки окрашивали в течение 1 часа иодитом пропидия ("Sigma") в концентрации 5 мкг/мл в PBS, содержащем 0,1% раствор Тритона X-100 и 0,1% цитрата Na. Процент клеток в апоптозе и с диплоидным набором хромосом определяли на проточном цитофлуорометре ("Facs Scan", Becton Dickinson).

Для оценки пролиферативной активности МНПК за 18 часов до окончания культивирования во все лунки добавляли по 40 кБк <sup>3</sup>H-тимидина. Затем клетки собирали на фильтры с помощью аппарата "Харвестер" ("Titertec"). Включение <sup>3</sup>H-тимидина определяли на β-счетчике "β-Тгас". Каждую пробу троекратно воспроизводили.

Оценка включения <sup>3</sup>H-тимидина. Эффекты оценивали как в абсолютных величинах (количество импульсов в мин), так и путем вычисления индексов стимуляции (ИС), определяемых отношением включения <sup>3</sup>H-тимидина в опытных образцах к его включению в контрольных образцах.

$$ИС = \frac{\text{количество имп. в мин. в опыте}}{\text{количество имп. в мин. в контроле}}$$

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия. При обработке результатов использовали пакет статистических программ "MS Excel 7.0"

Таблица 1

Влияние препаратов на спонтанную и ФГА-индуцированную пролиферацию МНПК *in vitro*

Препарат	Спонтанная пролиферация	ФГА-индуцированная
	Включение <sup>3</sup> H-тимидина (имп/мин)	
Контроль	1821±239	23511±4895
β-каротин, $10^{-6}$ М	2001±270	3912±1249*
Сальбутамол, $10^{-9}$ М	2264±364	30035±6092
Будесонид, $10^{-9}$ М	2086±284	7180±1279*
Теофиллин, $10^{-5}$ М	1598±232	26818±5216
Интал, $10^{-6}$ М	1947±325	28741±5643

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

Результаты изучения действия препаратов на пролиферацию представлены в табл.1.

Анализ полученных данных показывает, что исследуемые препараты не оказывали влияния на уровень спонтанной пролиферации МНПК. При оценке эффекта на ФГА-индуцированный пролиферативный ответ клеток было отмечено, что β-каротин в концентрации  $10^{-6}$  М и будесонид в концентрации  $10^{-9}$  М давали выраженный антипролиферативный эффект. Было отмечено, что влияние β-каротина на пролиферацию отмечалось только при его использовании в концентрации  $10^{-6}$  М. Сведения об индексах стимуляции представлены в табл.2. Средний индекс стимуляции (ИС) при стимуляции клеток ФГА составил 12,9. Под влиянием β-каротина наблюдалось более чем шестикратное снижение ИС, будесонид вызывал его снижение в 4 раза относительно положительного контроля (ФГА). Таким образом, было установлено, что такие противоастматические препараты, как сальбутамол, теофиллин и интал в терапевтических концентрациях не оказывают влияния на пролиферацию МНПК.

Хорошо известно, что активированные МНПК иницируют и поддерживают аллергическое воспаление в дыхательных путях, и как следствие, прямо участвуют в патологических изменениях, приводящих к обострению бронхиальной астмы [3,6]. Разнообразие клеточного

Таблица 2

Влияние препаратов на индексы стимуляции МНПК *in vitro*

Группы	ИС относительно контрольных проб при действии различных препаратов
ФГА	12,9
β-каротин, $10^{-6}$ М	2,1
Сальбутамол, $10^{-9}$ М	16,5
Будесонид, $10^{-9}$ М	3,9
Теофиллин, $10^{-5}$ М	14,7
Интал, $10^{-6}$ М	15,8



представительства  $\beta_2$ -адренорецепторов предполагает довольно широкий спектр контролирующего действия агонистов этих рецепторов на функцию клеток, участвующих в воспалении при бронхиальной астме, в том числе МНПК [4]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном действии агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов на процессы аллергического воспаления при бронхиальной астме. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют скорее об обратном. Таким образом, вполне обоснованной является точка зрения о том, что одними агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов не может быть достигнуто эффективное торможение аллергического воспаления [1]. Расхождение данных, полученных в условиях клинических испытаний и в экспериментальных исследованиях, объясняется скорее всего тем, что в последнем случае были использованы очень высокие дозы  $\beta$ -агонистов по сравнению с обычными терапевтическими.

Соединениями, которые могут обладать разнообразной противоаллергической активностью, являются препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы (теофиллин). Этим обстоятельством, в частности, объясняется возросший интерес к изучению противоаллергического действия теофиллина [2]. В ряде экспериментальных работ было описано свойство препарата *in vitro* оказывать прямое действие на функцию Т-лимфоцитов, в том числе было показано, что теофиллин в концентрациях, близких к терапевтическим, тормозит активность естественных киллеров [1]. Однако в других исследованиях, в том числе и клинических, не было отмечено выраженного противовоспалительного действия теофиллина. Было высказано мнение о том, что противоастматическое действие препарата, вероятнее всего, связано с его бронхолитическим действием [1,4]. Результаты нашего исследования, свидетельствующие об отсутствии у теофиллина выраженной антипролиферативной активности МНПК, также согласуются с этой точкой зрения.

Было показано, что действие кромогликата натрия распространяется на различные типы клеток, участвующие в аллергическом воспалении, в том числе и на тучные клетки слизистой оболочки бронхов и моноци-

ты [1,4]. Однако в нашем исследовании этот препарат в терапевтических концентрациях не оказывал влияния ни на спонтанную, ни на ФГА-индуцированную пролиферацию МНПК.

Глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными противоаллергическими и противовоспалительными средствами. За последние десятилетия их широкого клинического применения и изучения в эксперименте накоплен необычайно большой опыт. Общеизвестной является точка зрения об эффективном подавлении кортикостероидами пролиферации Т-лимфоцитов как *in vivo*, так и *in vitro* [1]. Данные настоящего исследования подтверждают этот широко известный факт: нами было отмечено четырехкратное снижение индекса стимуляции пролиферации МНПК при инкубации клеток с будесонидом.

Интересные результаты были получены при исследовании влияния  $\beta$ -каротина на пролиферацию МНПК. Было установлено, что препарат в концентрации  $10^{-6}$  М эффективно угнетает пролиферацию МНПК человека (индекс стимуляции клеток снижается более чем в 6 раз). Следует отметить, что действие  $\beta$ -каротина на Т-клеточное звено иммунного ответа является недостаточно изученным. Имеются данные, свидетельствующие как о стимуляции, так и о торможении активности Т-клеток под влиянием  $\beta$ -каротина [3].

В отношении молекулярных механизмов биологического действия  $\beta$ -каротина также не существует единого мнения [3]. Ряд исследователей считает, что эффект препарата реализуется за счет его превращения в активный метаболит — витамин А. Допускается также, что  $\beta$ -каротин может действовать через ретиновую кислоту. В последнее время высказывается мнение о том, что действие  $\beta$ -каротина на иммуокомпетентные клетки носит самостоятельный, а не опосредованный через метаболиты характер [6].

Таким образом, при исследовании влияния антиастматических препаратов на пролиферативный ответ МНПК было отмечено, что сальбутамол, теофиллин и кромолин натрия в терапевтических концентрациях не оказывают влияния на активность клеток. Действие будесонида выражается в четырехкратном уменьшении индекса стимуляции. Антипролиферативная активность  $\beta$ -каротина оказалась даже выше, чем у этого “эталонного” препарата. Действие препарата наблюдалось при концентрации, эквивалентной однократному приему человеком 2,5 мг  $\beta$ -каротина. Установленное нами свойство  $\beta$ -каротина оказывать выраженный антипролиферативный эффект на МНПК — клетки-мишени при бронхиальной астме, позволяет рекомендовать его для клинического применения в качестве препарата для лечения аллергического воспаления бронхов.

Результаты исследования апоптоза представлены в табл.3 и 4. Анализ полученных данных показывает, что исследуемые “классические” антиастматические препараты (будесонид, интал, теофиллин и сальбутамол) не оказывали влияния на апоптоз МНПК. Однако  $\beta$ -каротин в концентрации  $10^{-6}$  М существенно повышал процент клеток, находящихся в апоптозе, и более чем в два раза снижал количество клеток с диплоидным

Таблица 3

**Влияние лекарственных веществ на апоптоз периферических мононуклеаров человека *in vitro***

Лекарственное вещество, концентрация	% апоптотирующих клеток
Контроль (ФГА)	41,48±3,72
$\beta$ -каротин, $10^{-6}$ М	51,09±5,96*
Сальбутамол, $10^{-9}$ М	44,47±3,56
Будесонид, $10^{-9}$ М	42,4±3,5
Теофиллин, $10^{-5}$ М	42,38±2,57
Интал, $10^{-6}$ М	42,79±1,99

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .



Таблица 4

Влияние лекарственных веществ на частоту появления периферических мононуклеаров человека с диплоидным набором хромосом *in vitro*

Лекарственное вещество, концентрация	% клеток с диплоидным набором хромосом
Контроль (ФГА)	40,75±5,07
β-каротин, 10 <sup>-6</sup> М	19,07±2,04*
Сальбутамол, 10 <sup>-9</sup> М	43,43±2,34
Будесонид, 10 <sup>-9</sup> М	38,38±2,92
Теofilлин, 10 <sup>-5</sup> М	40,35±3,64
Интал, 10 <sup>-6</sup> М	41,69±1,87

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

набором хромосом. Накопленные к настоящему времени данные о роли нарушений апоптоза в патогенезе аллергических реакций при развитии бронхиальной астмы немногочисленны и отрывочны. Эти данные касаются преимущественно эозинофилов и в меньшей степени нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [1,2]. Иммунофлюоресцентный анализ поверхностных антигенов Т-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой показал, что при этом заболевании повышается относительное содержание периферических CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Эти изменения сопровождались сниженной экспрессией Fas-рецептора клеток [1]. Известно, что Fas/Apo-1 — рецептор Т-лимфоцитов после взаимодействия с лигандом индуцирует программированную клеточную гибель. Среди всех исследованных клеток Fas-лиганд обнаружен только на активированных клетках. Важная роль в нарушениях апоптоза Т-лимфоцитов принадлежит нарушенной регуляции Ca<sup>2+</sup>-зависимой протеинкиназы С. Относительно недавно было показано, что у больных бронхиальной астмой наблюдается повышение активности протеинкиназы С лимфоцитов за счет транслокации этого фермента из цитозоля в клеточную мембрану. Также было показано, что у больных бронхиальной астмой имеет место повышение фосфодиэстеразной активности лимфоцитов и снижение уровня сАМР [1]. Давно известно, что глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие противоаллергическим и противовоспалительным действием, являются наиболее эффективными препаратами для базисного лечения бронхиальной астмы [4]. ГКС способны индуцировать апоптоз лимфоцитов за счет массивного выброса ионов Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматического ретикула. Однако зрелые периферические Т-клетки полностью резистентны к глюкокортикоидиндуцированному апоптозу. Данные настоящего исследования подтверждают

этот факт: на модели ФГА-индуцированного апоптоза МНПК здоровых доноров нами не было отмечено усиления апоптоза при инкубации с будесонидом. Также не было отмечено усиления апоптоза и при инкубации клеток с сальбутамолом и теofilлином — препаратами, повышающими активность сАМР и ингибирующими действие фосфодиэстеразы лимфоцитов. Другой потенциально проапоптотический препарат — кромогликат натрия, ингибирующий активность протеинкиназы С лимфоцитов, не оказывал влияния на апоптоз МНПК здоровых доноров в нашем исследовании.

Представляют интерес результаты, полученные при исследовании влияния β-каротина на апоптоз МНПК. Было установлено, что препарат в концентрации 10<sup>-6</sup> М эффективно усиливает апоптоз МНПК здоровых доноров и более чем в два раза снижает процент клеток с диплоидным набором хромосом. На клеточном уровне действие β-каротина реализуется через образование высокоактивных метаболитов: All-trans- (ATRA) и 9-цис-ретиновые кислоты [6]. Было показано, что эти вещества способны усиливать апоптоз CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> мышечных тимоцитов, при этом активность 9-цис-ретиновой кислоты в 50 раз выше, чем у ATRA [3].

В заключение следует подчеркнуть, что на исследованной нами модели апоптоза МНПК использовались клетки, выделенные от здоровых доноров. На наш взгляд, именно этим и объясняется отсутствие проапоптотической активности у большинства используемых препаратов, потенциально способных в патологических условиях индуцировать апоптоз лимфоцитов. Однако выявленное нами свойство β-каротина усиливать апоптоз МНПК — клеток-мишеней при бронхиальной астме позволяет обосновать его эффективность в клинической практике в качестве препарата, обладающего возможным действием на аллергическое воспаление бронхов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998.
2. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Молекулярные механизмы IgE-опосредованной аллергии. — М.: РГМУ, 1996.
3. Утешев Д.Б., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Анализ иммуномодулирующих свойств ретиноидов // Новости науки и техники: Информ. сборник. — 1998. — № 5. — С.1—10.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С.3—8.
5. Grievink L., Jansen S.M., van Veer P., Brunekreef B. Acute effects of ozone on pulmonary function of cyclists receiving antioxidant supplements // Occup. environm. Med. — 1998. — Vol.55. — P.113—117.
6. Nagy L., Thomazy V.A., Heyman P.A., Davies P.J.A. Retinoid-induced apoptosis in normal and neoplastic tissues // Cell Death Different. — 1998. — Vol.5, № 1. — P.4—11.

Поступила 12.02.99.



С.Н.Авдеев, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин

## ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО СИМПАТОМИМЕТИКА ВЕНТТОКОЛА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### THE USE OF THE HOME SYMPATHOMIMETIC VENTTOL FOR TREATMENT OF SEVERE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.N.Avdeev, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

#### Summary

The open comparative study of efficacy of two drugs — *Gen-Salbitamol* (*Gen-Pharma*, Canada) and *Salgim* (*VNC BAV* — Russia) for treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out. Two groups of COPD patients which were comparable in demographic and functional parameters received *Gen-Salbitamol* and *Salgim* correspondingly in the same doses — 2.5 mg via compressor nebulizer "Pulmo-Neb" (*DeVilbiss*, USA). The efficacy of the drugs was evaluated by external breathing parameters, peak volume flow, subjective intensity of dyspnea according to the visual analogue scale, gas and electrolyte arterial blood analysis. The mean FEV<sub>1</sub> increase for patients received *Gen-Salbitamol* was 16.9% in 60 min. and 18.7% for the second group. The maximum PVF meanings were registered in 120—180 min. After inhalation of both of drugs. There was not statistically significant difference between all the parameters in the equal periods of time in both of groups ( $p>0.05$ ). The adverse effects (tremor, tachycardia, headache, dryness in oral cavity) were observed in both of groups with the same frequency and did not require to abolish the drug or to be corrected. The clinical efficacy of those two drugs was quite the equal. Thus, they can be used successfully for the treatment of COPD exacerbation.

#### Резюме

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности препаратов сальбутамола — *Gen-Salbitamol* (*Gen-Pharma*, Канада) и Сальгим (ВНЦ БАВ, Россия) при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Две группы больных ХОБЛ, сравнимые по демографическим и функциональным показателям получали соответственно *Gen-Salbitamol* и Сальгим в одинаковых дозах — 2,5 мг при помощи компрессорного небулайзера "Pulmo-Neb" (*DeVilbiss*, США). Эффективность препаратов оценивали с помощью показателей функции внешнего дыхания, пиковой объемной скорости (ПОС), субъективной выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале, газового и электролитного состава артериальной крови. Средний прирост ОФВ<sub>1</sub> в группе больных, получавших *Gen-Salbitamol*, составил 16,9% через 60 минут, а во второй группе — 18,7%. Максимальные значения ПОС отмечались через 120—180 минут после ингаляции обоих препаратов. Не было отмечено статистически значимых различий между двумя группами по всем показателям в равные временные промежутки ( $p>0,05$ ). Побочные эффекты (тремор, сердцебиение, головная боль, сухость во рту) наблюдались одинаково часто в обеих группах и не требовали отмены препаратов или медикаментозной коррекции. Клиническая эффективность обоих препаратов оказалась практически одинаковой, и они могут с успехом быть использованы при лечении обострений ХОБЛ.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из самых частых причин обращения больных за медицинской помощью [2]. Традиционная терапия этого состояния включает бронхолитики, антибиотики и отхаркивающие препараты. Наряду с потерей эластического каркаса и фиброзом (необратимые причины обструкции), основными факторами бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ являются воспаление и повышение мышечного

тонуса бронхов (обратимые причины обструкции) [10]. Поэтому назначение бронходилататоров (симпатомиметиков и антихолинергических препаратов) является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [8].

Немаловажное значение должно придаваться не только классу назначаемых препаратов, но и способу их доставки. Ингаляционный путь введения бронходилататоров при терапии обструктивных заболеваний легких более предпочтителен, так как по сравнению



с оральными препаратами ингаляционные препараты обладают более быстрым действием и сопровождаются меньшим числом побочных эффектов. В настоящее время известно только четыре типа ингаляционных систем: дозированный ингалятор (ДИ), дозированный ингалятор и спейсер, ингалятор сухой пудры и небулайзер. Каждая из систем имеет свои преимущества и недостатки. Так, недостатки дозированных ингаляторов — необходимость выполнения форсированного маневра, проблемы координации вдоха пациента и высвобождения препарата, эффект “холодного фреона” на мягкое небо с последующим рефлекторным прерыванием вдоха — становятся часто непреодолимым препятствием для правильного использования ингаляционной техники при обострении обструктивных заболеваний легких, сопровождающихся выраженным ограничением экспираторного потока (ХОБЛ и бронхиальная астма) [21]. В данных ситуациях, особенно при терапии тяжелых и пожилых больных, более предпочтительно использование ингаляционной техники при помощи небулайзера. Несмотря на имеющиеся недостатки (относительно высокая стоимость ингалятора; длительное время ингаляции; громоздкость аппарата), небулайзеры разрешают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т.е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата [19].

В нашей стране ингаляционная техника с использованием небулайзеров применяется недостаточно широко. Кроме субъективных причин существуют и объективные: на сегодняшний день на российском рынке практически отсутствуют бронхорасширяющие препараты для небулизации. В последние годы были разработаны отечественные симпатомиметические препараты — “Сальбутамол” в виде дозированного ингалятора, порошковый ингалятор “Сальбен”, таблетки длительного действия “Сальтос” [1]. Появился и препарат сальбутамола в виде раствора “Венттокол” (ВНЦ БАВ), который может быть использован для ингаляций при помощи небулайзера. Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата “Венттокол” при обострении ХОБЛ. В задачи исследования входило сравнение препарата с зарубежными аналогами по влиянию на бронхиальную проводимость, выраженность диспноэ, функцию сердечно-сосудистой системы, газовый состав и электролиты артериальной крови, развитие побочных эффектов.

### Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных с ХОБЛ, диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [8]. Все пациенты отвечали критериям тяжелого обострения ХОБЛ: усиление одышки, кашля, затруднение отхождения мокроты, повышение степени ее гнойности и снижение показателя объема форсированного выдоха (FEV<sub>1</sub>) за одну секунду менее 1,0 л [8]. Из исследования исключались пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью,

раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, а также пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД), и больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с pH < 7,3). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование имело слепой, сравнительный дизайн. Первая группа получала ингаляционную терапию Венттоколом (ВНЦ БАВ, Россия), вторая группа — препарат сравнения *Gen-Salbutamol* (сальбутамол) (“Gen-Pharma”, Канада). Оба препарата применяли в виде 0,1% раствора по 2,5 мл на ингаляцию (2,5 мг/ингаляция). Растворители не использовали. Ингаляцию препаратов проводили при помощи небулайзера “Pulmo-Neb” (DeVilbiss, США) и компрессора “Pulmo-Aide” (DeVilbiss, США); фиксированный воздушный поток — 6 литров в минуту до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Терапия симпатомиметиками, антихолинергическими препаратами и теофиллинами короткого действия прекращалась за 8 часов до начала исследования, ни один пациент на момент исследования не получал глюкокортикостероиды и теофиллины пролонгированного действия.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток-объем на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (“Erich Jaeger”, Wurzburg, Германия). Визуальное изображение в реальном времени позволяло контролировать выполнение пациентами дыхательных маневров и вносить коррективы. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении с использованием носового зажима. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>), форсированный среднеэкспираторный поток (FEF<sub>25–75</sub>). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля [23].

Пиковую скорость выдоха (PEF) определяли при помощи пикфлоуметра *Mini-Wright* (“Clement Clarke”, Ирландия) по стандартной методике [14].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматических анализаторах ABL-3 ABL-330 (“Radiometer”, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Определение уровня электролитов артериальной крови проводили при помощи автоматического анализатора “CibaCorning”. Анализ газов и электролитов проводили у 20 больных (по 10 из каждой группы).

Клиническое исследование включало оценку диспноэ, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердеч-



Таблица 1

## Характеристика пациентов с ХОБЛ

Характеристика пациентов	1-я группа (Gen-Salbutamol) n=21	2-я группа (Венттокол) n=22
Возраст, лет	62,3±4,4	61,8±2,5
Пол: М/Ж	15/6	14/8
Длительность заболевания, лет	24±7	22±8
Курильщики	16	17
FEV <sub>1</sub> , л	0,79±0,28	0,81±0,25
FVC, л	2,08±0,68	1,98±0,78
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,3±4,1	62,5±4,0
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	41,3±3,3	40,7±3,1

ных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (АДсист и АДдиаст).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по интервальной шкале Борга (1—10 баллов: 0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка) [7].

Клинические показатели и параметры ФВД оценивались до начала и через 30 и 60 минут от начала терапии. Газовый анализ крови и электролиты оценивались до начала и через 60 минут от начала терапии. Показатель PEF определяли до ингаляции препаратов и затем каждый час в течение 6 часов.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc." Все числовые данные представлены как  $mean \pm SD$ . Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия Mann-Whitney U-test, качественные различия между группами (побочные эффекты) вычислялись при помощи Fisher's exact test. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

В исследование было включено 43 пациента, которые были разбиты на две группы, сходные по клиническим, демографическим (возраст, пол) и функциональным показателям (табл.1). 1-я группа (n=21) получала ингаляционную терапию Gen-Salbutamol, 2-я группа (n=22) Венттоколом.

## Результаты

## Изменение ФВД в ходе ингаляционной терапии.

Оба препарата оказались сравнимыми по влиянию на показатели ФВД: отмечалось умеренное повышение показателей FEV<sub>1</sub> и FVC через 30 и 60 минут после ингаляции препарата (рис.1). Средний прирост FEV<sub>1</sub> в группе больных, получавших Gen-Salbutamol, составил 12,6% через 30 минут и 16,9% через 60 минут, а во 2-й группе — 14,2 и 18,7% соответственно. Прирост показателя FVC оказался несколько выше в обеих группах: 15,2 и 20,7% в 1-й группе и 15,4 и 19,8% во 2-й группе в те же сроки. Не было отмечено статис-

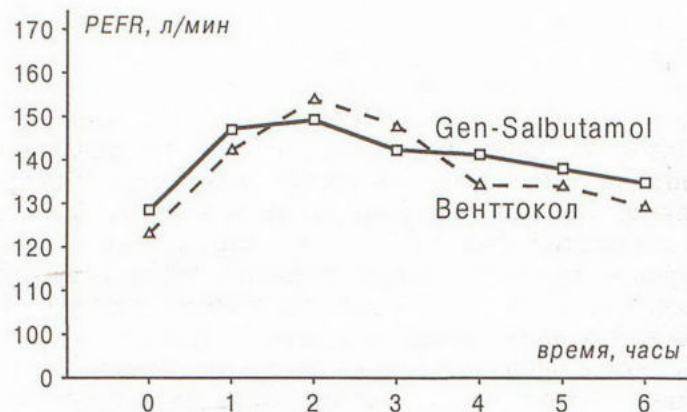


Рис.1. Средние (mean) показатели PEF после ингаляции препаратов салбутамола (Gen-Salbutamol и Венттокол).

тически значимых различий между двумя группами в равные временные промежутки ( $p > 0,05$ ). Изменения показателя FEV<sub>25-75</sub> в обеих группах также практически не различались: исходно —  $9,9 \pm 4,2\%$ , через 30 минут —  $12,0 \pm 4,7\%$ , через 60 минут —  $12,3 \pm 4,9\%$  у больных, ингалировавших Gen-Salbutamol, и, соответственно,  $10,1 \pm 5,6\%$ ,  $12,1 \pm 5,9\%$  и  $13,0 \pm 7,3\%$  — у больных, получавших терапию Венттоколом.

Динамика показателя PEF на протяжении 6 часов после ингаляции оказалась сходной в обеих группах (рис.2). Максимальный прирост PEF наблюдался в течение первых 1—3 часов после ингаляции, и этот эффект практически нивелировался к 5-му часу терапии.

Влияние ингаляционных симпатомиметиков на клинические показатели. В обеих группах отмечены выраженные положительные изменения клинического статуса в течение первых 0,5—1 часа после ингаляции симпатомиметиков. Наблюдалось субъективное уменьшение выраженности диспноэ, снижение тахипноэ; уменьшение выраженности тахикардии; уменьшение систолического артериального давления через 30 и 60 минут терапии. Различия между двумя группами в одинаковые временные периоды были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Показатели диастолического артериального давления практически не изменились.

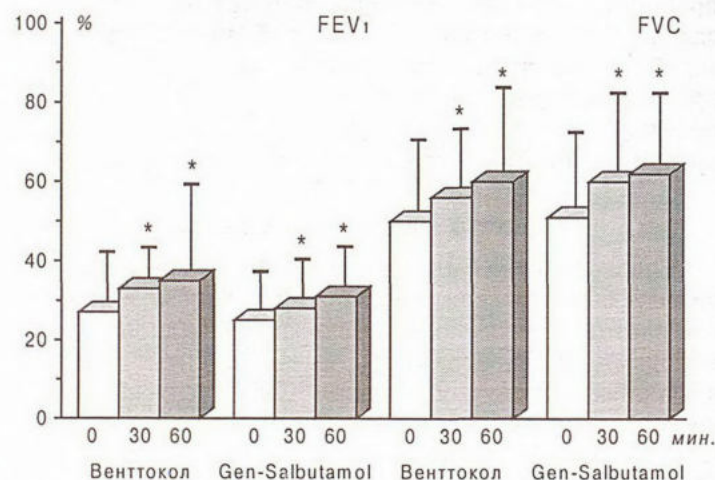


Рис.2. Показатели FEV<sub>1</sub> (%) и FVC (%) после ингаляции препаратов салбутамола (Gen-Salbutamol и Венттокол). \* —  $p < 0,05$  (внутри группы).



Таблица 2

## Клинические показатели больных ХОБЛ

	Gen-Salbutamol n=21	Венттокол n=22
<b>Диспноэ, баллы</b>		
исходно	3,6±1,8	3,8±2,5
30 минут	2,4±1,7*	2,3±2,0*
60 минут	2,2±1,9*	2,0±1,8*
<b>ЧДД, мин<sup>-1</sup></b>		
исходно	23,1±4,1	24,5±5,2
30 минут	21,1±5,1	22,3±4,7*
60 минут	21,0±3,1*	20,4±3,4*
<b>ЧСС, мин<sup>-1</sup></b>		
исходно	101±7	107±11
30 минут	89±5*	94±7*
60 минут	87±5*	89±7*
<b>АД сист, мм рт. ст.</b>		
исходно	136±8	121±6
30 минут	124±8*	120±7
60 минут	118±11*	110±5*
<b>АД диаст, мм рт. ст.</b>		
исходно	82±5	87±9
30 минут	81±4	83±5
60 минут	78±4	84±7

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

Динамика показателей диспноэ, ЧДД, ЧСС, АД сист. и АД диаст в течение первого часа терапии представлена в табл.2.

**Изменение газового состава артериальной крови и электролитов.** В обеих группах наблюдалось незначительное, но статистически значимое снижение напряжения кислорода в артериальной крови: в среднем на 4,2 и 3,4 мм рт. ст. через 60 минут после ингаляции Gen-Salbutamol и Венттокола, соответственно (табл.3).

Также в обеих группах было отмечено достоверное снижение концентрации калия в артериальной крови, в среднем на 0,3 и 0,4 ммоль/л через 1 час после терапии.

Различия между группами не были статистически достоверными. Показатели  $\text{PaCO}_2$  pH и  $\text{Na}^+$  практически не изменились.

**Побочные эффекты.** Ингаляционная терапия обоими препаратами сальбутамола хорошо переносилась пациентами. Среди субъективных побочных эффектов наблюдались сердцебиение, тремор, головная боль и сухость во рту (табл.4), не было выявлено различий по частоте развития нежелательных реакций между пациентами двух сравниваемых групп. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии препаратами Gen-Salbutamol или Венттокола.

Таблица 3

## Газовый состав артериальной крови и электролиты

	Gen-Salbutamol n=10	Венттокол n=10
<b><math>\text{PaO}_2</math>, мм рт. ст.</b>		
исходно	64,3±4,1	62,5±4,0
60 минут	60,1±5,0*	58,0±4,9
<b><math>\text{PaCO}_2</math>, мм рт. ст.</b>		
исходно	41,3±3,3	40,7±3,1
60 минут	42,4±3,1	41,2±2,6
<b>pH</b>		
исходно	7,38±0,09	7,38±0,04
60 минут	7,38±0,06	7,37±0,07
<b>Na, ммоль/л</b>		
исходно	137,0±4,2	140,0±2,9
60 минут	138,0±3,3	139,5±3,2
<b>K, ммоль/л</b>		
исходно	4,4±0,3	4,6±0,4
60 минут	4,1±0,3*	4,2±0,5*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

Роль бронходилататоров и оценка их эффекта при обострении ХОБЛ. Несмотря на то, что ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, характеризуется “необратимой” обструкцией дыхательных путей, бронходилататоры являются препаратами первой линии терапии ХОБЛ как при лечении стабильного состояния, так и обострения заболевания [9]. Впервые, пациенты, не отвечающие на один из бронходилататоров, могут иметь хороший прирост функциональных показателей при использовании бронходилататора другого класса [18]. Во-вторых, у больных ХОБЛ может наблюдаться вариабельность обструкции дыхательных путей, которая в свою очередь отражается и на вариабельности ответа на бронходилататоры [3]. Т.е. пациенты, у которых отсутствовал достоверный ответ на бронходилататоры в один из дней, могут отвечать на тот же препарат на следующий день. В-третьих, задачи терапии бронходилататорами при ХОБЛ более “скромные”, чем при бронхиальной астме. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных

Таблица 4

## Побочные эффекты препаратов сальбутамола

	Gen-Salbutamol	Венттокол
Сердцебиение	4	3
Тремор	3	3
Головная боль	2	0
Сухость во рту	1	2



ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и уменьшению работы дыхания, значительному улучшению клинических симптомов, особенно если бронходилатация сопровождается снижением дыхательного усилия в динамической гиперинфляции ("воздушной ловушки") [25]. И, наконец, некоторые бронходилататоры обладают полезными экстрапульмональными эффектами, которые не могут быть выявлены при исследовании только функции внешнего дыхания (улучшение систолической функции миокарда в основном за счет снижения сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, повышение мукоцилиарного клиренса, повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры).

Основными препаратами при терапии обострения ХОБЛ являются  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты, которые, по сравнению с теофиллином, считаются более сильными бронходилататорами и обладают меньшим числом побочных эффектов [26]. Эффективность данных препаратов при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергиков — высокая безопасность и хорошая переносимость [11].

В нашем исследовании продемонстрирована хорошая эффективность препаратов селективного  $\beta_2$ -агониста салбутамола, причем новый российский препарат Венттокол практически не отличался от зарубежного аналога *Gen-Salbutamol*. После однократной ингаляции салбутамола наблюдалось достоверное повышение показателей FEV<sub>1</sub> (средний прирост FEV<sub>1</sub> через 1 час составил 16,9% при приеме *Gen-Salbutamol* и 18,7% после Венттокола). Полученные результаты соответствуют данным других исследователей. Так, в работе *O'Driscoll et al.* средний прирост PEF при терапии бронходилататорами 47 больных с обострением ХОБЛ составил 19% [20], и был даже выше — в среднем 33% через 90 минут после терапии небулизированным симпатомиметиком 32 больных с обострением ХОБЛ в исследовании *Karpel et al.* [11]. Изменения показателей ФВД, отражающие ответ на бронходилататоры в период обострения заболевания, значительно превышают прирост функциональных показателей (FEV<sub>1</sub>, PEF) во время стабильного состояния (<15%), так как прирост зависит от исходного уровня бронхиальной обструкции [24].

Ответ на бронходилататоры может оцениваться не только по изменению показателя FEV<sub>1</sub>, так у больных ХОБЛ значительное уменьшение тяжести диспноэ и повышение толерантности к физическим нагрузкам после приема бронходилататоров может наблюдаться и при отсутствии значимых изменений FEV<sub>1</sub> [12]. Следует помнить, что возможно улучшение показателей жизненной емкости легких (VC) и форсированной жизненной емкости легких (FVC) и без изменения показателя FEV<sub>1</sub> [13]. В нашем исследовании наблюдался несколько больший прирост показателя FVC, чем FEV<sub>1</sub> (до 20,7 и 19,8% через час после ингаляции *Gen-Salbutamol* и Венттокола). Кроме функциональных показателей, для оценки эффекта бронходилататоров

предлагается использовать показатели, отражающие диспноэ и физическую работоспособность, так как именно эти признаки являются основными клиническими симптомами ХОБЛ [13]. Мы наблюдали достоверное снижение выраженности диспноэ больных, оцененное по интервальной шкале Борга, в ответ на терапию салбутамолом.

**Путь доставки лекарственного препарата.** Для лечения больных ХОБЛ мы использовали наиболее признанный метод введения симпатомиметиков в условиях госпитальной помощи — ингаляционную терапию при помощи небулайзера [17].

В настоящее время проведено несколько исследований по сравнению методов ингаляционной техники бронходилататоров при обострении ХОБЛ. Считается, что оптимальной ингаляционной техникой доставки препарата при обострении обструктивных болезней легких являются ДИ в комбинации со спейсером либо небулайзеры [17]. Достоинством этих методов ингаляции является отсутствие необходимости выполнения форсированного маневра и четкой координации вдоха и высвобождения вещества. Преимуществом комбинации ДИ-спейсер является снижение использованной дозы препаратов примерно в 6 раз по сравнению с небулайзерами и, вследствие этого, значительный экономический эффект [16]. Однако всетаки использование небулайзеров имеет большие преимущества при лечении тяжелых больных с выраженным диспноэ, так как ингаляционная техника не зависит от усилия больного, не требует кооперации пациента и контроля медицинским персоналом правильности использования ингаляционной техники. В некоторых исследованиях было показано преимущество небулайзеров перед другими средствами доставки. Так, в исследовании *Maguire et al.* сравнивалась эффективность симпатомиметика метапротеренола, назначаемого при помощи небулайзера и при помощи ДИ со спейсером, у больных с обострением обструктивных заболеваний легких. У пациентов с ХОБЛ, получавших терапию при помощи небулайзера, наблюдался больший прирост показателя FVC ( $p < 0,05$ ;  $25,5 \pm 6,7\%$ ), чем у пациентов 2-й группы ( $5,8 \pm 4,7\%$ ) [15].

*Berry et al.* провели исследование по применению ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавшие альбутерол (салбутамола) при помощи небулайзера и при помощи дозированного ингалятора и спейсера. Оба метода доставки препарата оказались достаточно эффективными, однако прирост показателей FEV<sub>1</sub> и FVC оказался больше выраженным в группе пациентов, получавших симпатомиметик при помощи небулайзера [6].

**Доза препаратов.** Не вполне решены вопросы об оптимальной дозе препаратов при использовании ДИ и спейсера. Ведется дискуссия об адекватной дозе и кратности использования  $\beta_2$ -агонистов при обострении ХОБЛ. Обычно дозирование осуществляют эмпирически, основываясь на ответе больного на лечение и развитие побочных эффектов [2]. При использовании



небулайзера обычным режимом является назначение салбутамола в дозе 2,5 мг каждые 4—6 часов в течение первых 24—48 часов терапии или до стабилизации клинической картины [19]. Ответ на небулизированный салбутамола наблюдается обычно в течение 10—15 минут, если же облегчение симптомов отсутствует, то назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении ХОБЛ кратность введения симпатомиметиков может быть значительно увеличена — возможно назначение препаратов каждые 30—60 минут до достижения клинического эффекта [2]. Такие большие дозы  $\beta_2$ -агонистов при обострении ХОБЛ, по сравнению с периодом стабильного течения заболевания, объясняются повышением клиренса препаратов вследствие значительного увеличения общего метаболизма.

**Побочные эффекты.** Применение ингаляционных симпатомиметиков может быть ограничено развитием побочных эффектов, которые развиваются вследствие системной абсорбции препаратов. Наиболее частыми осложнениями при терапии  $\beta_2$ -агонистами является триада симптомов: тахикардия, гипоксемия и гипокалиемия. У наших больных мы наблюдали снижение частоты сердечных сокращений, что может быть объяснено снижением выраженности бронхиальной обструкции, уменьшением нагрузки на аппарат дыхания, снижением бивентрикулярной постнагрузки вследствие снижения сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, уменьшением диспноэ и связанного с ней повышенного симпатического тонуса [29].

Основным механизмом нарастания гипоксемии является  $\beta_2$ -индуцированная легочная вазодилатация, в т.ч. и в регионах с низкими значениями соотношения вентиляции/перфузии, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений и нарастанию гипоксемии [4]. Стимуляция  $\beta_2$ -агонистами скелетных мышц и увеличение потребления кислорода мышцами является еще одним механизмом усугубления гипоксемии [5]. В нашем исследовании наблюдалось умеренное снижение  $PaO_2$ , в среднем до 4,0 мм рт. ст. Настоящий неблагоприятный эффект заслуживает внимания у больных с более выраженными расстройствами газообмена ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.) и не является препятствием для терапии  $\beta_2$ -агонистами, так как может быть легко устранен назначением кислородотерапии.

Гипокалиемия, развивающаяся при терапии  $\beta_2$ -агонистами, также вносит значительный вклад в развитие аритмогенного эффекта этих препаратов. Снижение сывороточного калия развивается в результате перемещения калия из экстрацеллюлярного пространства в клеточные отделы, в основном скелетные мышцы, данный эффект связан с прямой стимуляцией натриево-калиевых насосов, связанных с мембраной миоцитов [28]. В нашем исследовании на фоне ингаляционного введения препаратов салбутамола наблюдалось лишь умеренное снижение концентрации калия в крови, которое в среднем не превышало 0,4 ммоль/л, что практически не имеет какого-либо клинического значения.

Таким образом, новый отечественный препарат Венттокол, назначаемый в виде ингаляций при помощи небулайзера, обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении обострения ХОБЛ. Препарат Венттокол в виде раствора для небулизации хорошо переносится, не вызывает выраженных побочных реакций и является безопасным препаратом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Павлов В.М.. Некоторые особенности отечественных лекарственных форм  $\beta_2$ -агонистов // Пульмонология.— 1996.— № 3.— С.34—41.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.577—S120.
3. Anthonisen N.R. Chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pharmacotherapy // Can. Med. Assoc. J.— 1988.— Vol.138.— P.503—510.
4. Ballester E., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen // Thorax.— 1989.— Vol.44.— P.815—824.
5. Barbera J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1285—1291.
6. Berry R.B., Shinto R.A., Wong F.H. et al. Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.1241—1246.
7. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sport Exerc.— 1982.— Vol.14.— P.436—447.
8. ERS-Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.
9. Friedman M. Changing practices in COPD. A new pharmacologic treatment algorithm // Chest.— 1995.— Vol.107.— Suppl.5.— P.194S—197S.
10. Jeffery P.K. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma // Thorax.— 1998.— Vol.53.— P.129—136.
11. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD // Chest.— 1990.— Vol.98.— P.835—839.
12. Kesten S., Rebeck A.S. Management of chronic obstructive pulmonary diseases // Drugs.— 1989.— Vol.38.— P.160—174.
13. Kuhl D.A., Agiri O.A., Mauro L.S. Beta-agonists in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Pharmacother.— 1994.— Vol.28.— P.1379—1388.
14. Lebowitz M.D. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— Vol.11.— P.166—174.
15. Maguire G.P., Newman T., DeLorenzo L.J. et al. Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler-spacer combination in acute obstructive pulmonary diseases // Chest.— 1991.— Vol.100.— P.1300—1305.
16. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department — is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler // Ibid.— 1997.— Vol.112.— P.1501—1505.
17. Muers M.F. The rational use of nebulizers in clinical practice // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 44.— P.189—197.
18. Nisar M., Earis J.E., Pearson M.G., Calverley P.M.A. Acute bronchodilator trial in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. Rev. respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.555—559.
19. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulizer salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction // Lancet.— 1989.— Vol.1.— P.1418—1420.
20. O'Driscoll B.R. Nebulizers for chronic obstructive pulmonary diseases // Thorax.— 1997.— Vol.52.— Suppl.2.— P.S49—S52.



21. *Pedersen S.* Inhalers and nebulizers: which to choose and why // *Respir. Med.*— 1996.— Vol.90.— P.69—77.
22. *Petty T.L.* Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Textbook of Critical Care* / Eds W.C Shoemaker et al.— Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1989.— P.558—565.
23. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— Suppl.16.— P.5—40.
24. *Rees P.J.* Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary diseases // *Eur. Respir. Mon.*— 1998.— Vol.3, № 7.— P.135—149.
25. *Scorodin M.S.* Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. intern. Med.*— 1993.— Vol.153.— P.814—828.
26. *Sieffkin A.D.* Optimal pharmacologic treatment of the critically ill patients with obstructive airways disease // *Amer. J. Med.*— 1996.— Vol.100.— Suppl.1A.— P.54S—61S.
27. *Turner J.R., Corkery K.J., Eckman D.E. et al.* Equivalence of continuous flow nebulizer and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction // *Chest.*— 1988.— Vol.93.— P.476—481.
28. *Tveskov C., Djurhuus M.S., Klitgaard N.A.H., Egstrup K.* Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during  $\beta_2$ -adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects // *Ibid.*— 1994.— Vol.106.— P.1654—1659.
29. *Ziment I.* The  $\beta_2$ -agonist controversy // *Ibid.*— 1995.— Vol.107.— Suppl.— P.198S—205S.

Поступила 14.01.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.248+616.24-036.12]-053.2-092

*Ю.Б.Белоусов, С.В.Лукьянов, Е.В.Середа, А.С.Духанин, О.Ф.Лукина, В.И.Сахнин*

# **ПУРИНОВЫЕ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

Российский государственный медицинский университет, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

PURINE AND GLUCOCORTICOID RECEPTORS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC  
BRONCHO-PULMONARY DISEASES ACCOMPANIED BY BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

*Yu.B.Belousov, S.V.Lukjanov, E.V.Sereda, A.S.Dukhanin, O.Ph.Lukina, V.I.Sakhnin*

## Summary

Using radioligand method has allowed to find out that the children suffering from bronchial obstructive diseases demonstrate the purine receptors disorders expressed in increase  $A_1/A_2$  receptors ratio. This ratio is reliably higher in bronchial asthma children than in children with asthmatic or recurrent bronchitis, chronic pneumonia and *Kartagener's* syndrome as well as in adult bronchial asthmatic patients. Children with *Kartagener's* syndrome have reduction in binding ability of glucocorticoid receptors and compensatory increase in their concentration. Theophylline therapy leads to decrease of  $A_1/A_2$  receptors ratio. This fact correlates to the improvement in the value of forced expiratory volume for 1 second.

## Резюме

С использованием радиолигандного метода обнаружено, что у детей с бронхообструктивными заболеваниями отмечаются нарушения пуриновой рецепции, выражающиеся в повышении соотношения количества  $A_1/A_2$  рецепторов. У детей с бронхиальной астмой это соотношение достоверно выше, чем у детей с астматическим или рецидивирующим бронхитом, хронической пневмонией и синдромом Картагенера и у взрослых больных бронхиальной астмой. У детей с синдромом Картагенера отмечается снижение связывающей способности глюкокортикоидных рецепторов и компенсаторное увеличение их концентрации. Терапия теофиллином приводит к снижению соотношения количества  $A_1/A_2$  рецепторов. Этот факт коррелирует с возрастанием объема форсированного выдоха за первую секунду.

Дисфункция клеточных рецепторов является одной из основных причин гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме (БА) [4]. В регуляции тонуса бронхов большое значение имеет, в частности, состояние пуриновой и глюкокортикоидной рецепции [3].

Как известно, аденозин активирует как  $A_1$ -, так и  $A_2$ -пуриновые (аденозиновые, ксантиновые) рецепторы. Стимуляция  $A_1$ -рецепторов приводит к уменьшению внутриклеточного содержания цАМФ, повышению уровня ионов кальция в цитоплазме и бронхокон-



стрикции. Стимуляция  $A_2$ -рецепторов вызывает противоположный эффект. Таким образом, тонус гладкой мускулатуры бронхов зависит от соотношения количества и чувствительности  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторов [8].

Чувствительность (сродство, аффинность) рецепторов к эндогенному лиганду (аденозину) или фармакологическому препарату характеризуется константой диссоциации (КД) и представляет собой стабильную для каждого индивидуума, генетически детерминированную величину. Чем ниже ее значение, тем больше сродство (связь). Отношение концентрации  $A_1$ -рецепторов ( $A_1V_{\text{макс}}$ ) к концентрации  $A_2$ -рецепторов ( $A_2V_{\text{макс}}$ ) на поверхности клетки (лимфоцита) у здоровых взрослых людей составляет 0,09—0,11.

Как показали обследования взрослых больных БА [7], при этом заболевании соотношение  $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$  увеличено в среднем до 0,14, преимущественно за счет снижения концентрации  $A_2$ -рецепторов. Кроме того, отмечено снижение прироста стимулированного аденозином уровня цАМФ. Т.е. у больных с БА преобладают эффекты возбуждения  $A_1$ -рецепторов, поэтому у них легко возникает бронхоспазм. Зависимости состояния пуриновых рецепторов от формы и тяжести заболевания не обнаружено. Однако следует учесть, что исследования выполнялись в период ремиссии.

Функция коры надпочечников у больных БА имеет существенные различия в зависимости от формы, тяжести, длительности и фазы заболевания. Секреция глюкокортикоидов может быть нормальной, сниженной, реже повышенной [2]. Эффективность системного или ингаляционного применения глюкокортикоидов при БА также различна. Особую проблему представляет собой формирование и преодоление стероидозависимости, т.е. чувствительность тканей к глюкокортикоидам и потребность в них при БА существенно отличаются у разных больных. Это могло бы быть связано с состоянием глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), через которые опосредуется действие глюкокортикоидов на клетку. Обследования взрослых больных БА вне обострения [1] не выявили у них значимых изменений количества ГКР. Лишь у отдельных больных БА по мере нарастания тяжести заболевания определялось снижение числа ( $V_{\text{макс}}$ ) ГКР и индекса связывания, а также увеличение КД (снижение чувствительности к кортизолу).

Одними из самых распространенных лекарственных средств, применяемых для купирования и профилактики приступов БА, являются препараты теofilлина. В последние годы установлено, что основной механизм бронходилатирующего действия теofilлина состоит в том, что он является конкурентным антагонистом аденозина, т.е. блокатором пуриновых рецепторов [10]. Применение теofilлина (в виде препарата пролонгированного действия теопэка) в течение 3 недель у взрослых больных БА приводило к снижению количества  $A_1$ - и повышению количества  $A_2$ -рецепторов [7], а также к увеличению количества ГКР [1], что коррелировало с клинической эффективностью терапии. Продолжительность курса лечения основывалась на данных, согласно которым минимальный период, в

течение которого происходят изменения в состоянии рецепции, составляет 14—21 день [11].

У детей с БА состояние пуриновой и глюкокортикоидной рецепции до настоящего времени не изучено. У больных с другими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (БОС), подобных исследований также не проводилось. Однако ранее нами было установлено, что в генезе БОС при хронической пневмонии у детей определенное место занимает бронхоспазм [9]. В связи с этим остается ряд нерешенных вопросов: являются ли нарушения пуриновой рецепции специфичными для БА или они сопряжены с бронхоспастическим синдромом любого генеза, являются ли они аналогичными в детском возрасте или развиваются позднее (у взрослых), имеются ли у детей с БА или другими бронхообструктивными заболеваниями нарушения глюкокортикоидной рецепции, оказывают ли препараты теofilлина влияние на состояние рецепторного аппарата у детей с БА или другими бронхообструктивными заболеваниями. Таким образом, проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Целью нашей работы явилось исследование состояния пуриновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с БА и другими хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися БОС, и влияния на нее терапии теofilлином.

Клинические наблюдения включали 100 детей в возрасте от 4 до 14 лет, в том числе 25 больных БА, 12 — с астматическим бронхитом (АБ), 16 — с рецидивирующим бронхитом (РБ), 35 — с хронической пневмонией (ХП), 10 — с синдромом Картагенера (СК) и 2 здоровых детей. 17 детей с БА были обследованы в период обострения, а 8 детей с БА — в период клинико-функциональной ремиссии. 28 детей с другими бронхолегочными заболеваниями (3 — с АБ, 7 — с РБ, 18 — с ХП) были обследованы на фоне БОС с элементами бронхоспазма (удлиненный выдох, сухие хрипы, нарушение проходимости мелких бронхов по данным флуометрии, положительная проба с  $\beta_2$ -адреномиметиком). 35 детей с такой же патологией (9 — с АБ, 9 — с РБ, 17 — с ХП) были обследованы при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции.

Всем детям проводилось исследование клинического статуса, функции внешнего дыхания (ФВД) и состояния пуриновой и глюкокортикоидной рецепции.

У 34 больных с БОС в течение 2—4 недель применялся препарат теofilлина пролонгированного действия "теотард" (фирма КРКА, Словения) по 0,2 г 2 раза в день. У 19 из них после лечения теотардом одновременно с клиническим и функциональным обследованием выполнено повторное исследование пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов.

Показатели ФВД определялись по кривой поток-объем форсированной жизненной емкости легких на приборе "Мастер-Скрин" (фирма "Erich Jaeger", Германия).

За 3 дня до исследования рецепторов назначалась гипоксантиновая диета (исключались чай, кофе, какао, шоколад) и отменялись лекарства, содержащие ксан-



# СУМАМЕД® — три легких шага

## (азитромицин дигидрат)

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

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

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

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

### Показания к применению:

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

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

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

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

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

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

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

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

**Заболевания, передающиеся половым путем:** 1000 мг однократно.

### Предостережения при приеме и взаимодействия с другими препаратами:

- с осторожностью назначать детям с тяжелыми нарушениями функции почек и печени;
- соблюдать интервал (не менее 2 часов) между приемом препарата и антацида,
- обращать внимание на одновременный прием препарата с теофиллином, терфенадином, варфарином, карбамазепином, фенитоином, триазололом, 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).

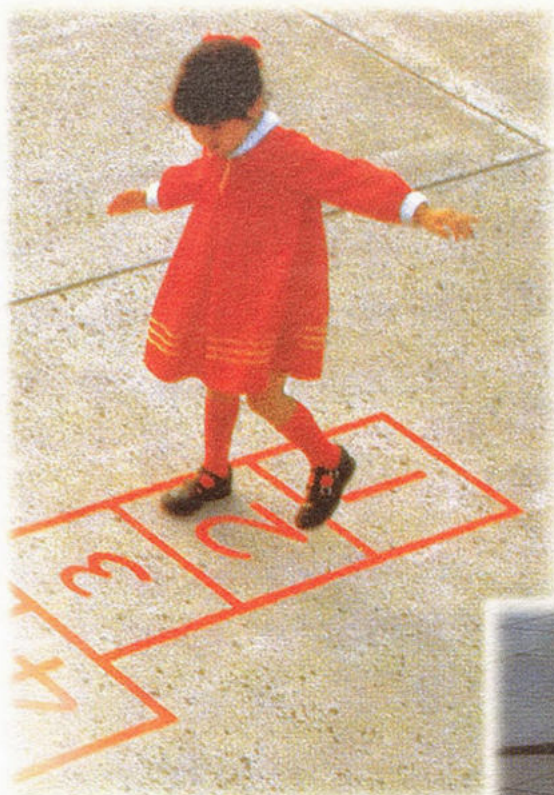
**Передозировка.** В случае передозировки азитромицина, которая при приеме макролидных антибиотиков проявляется в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса, следует вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

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



# Сумамед®

азитромицин



## 1 - 2 - 3 Три легких шага

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



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ

 **PLIVA**

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



# Эреспал®

фенспирид

## БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

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

**2 - 3 таблетки  
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

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

Тел.: (095) 937 0700

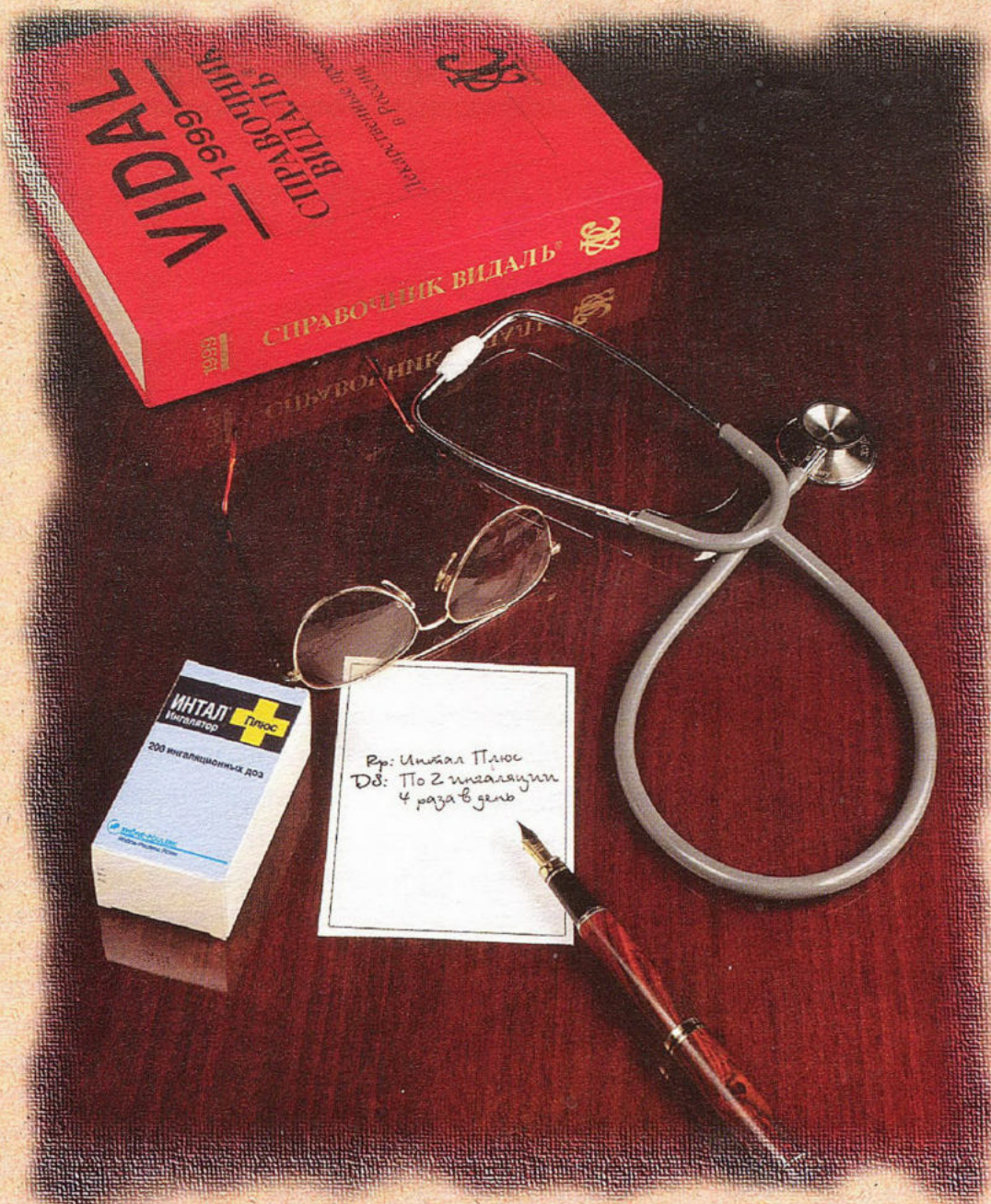
Факс: (095) 937 0701



**Состав и форма выпуска:** В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой; каждая таблетка содержит 80 мг хлоргидрата фенспирида. **Фармакологические свойства:** Эреспал устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие в бронхах, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне гистаминных  $H_1$  рецепторов; спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов, TNF альфа, производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых также имеют бронхосуживающую активность. **Показания:** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих бронхолегочные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация:** Беременность: в клинике на настоящий момент не имеется сведений о возможном тератогенном действии Эреспала при его применении во время беременности. Но, в качестве предосторожности, применение Эреспала во время беременности не рекомендуется. **Период лактации:** Возможность проникновения препарата в молоко не изучено, из этого следует, что применение Эреспала во время кормления молоком не рекомендуется. **Побочные эффекты:** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Режим дозирования:** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день. **Срок хранения:** 3 года. **Передозировка** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. Лечение: промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.



# 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



тиновые производные (теофиллин, кофеин и др.). Допускалась сопутствующая терапия инталом, кетотифеном, отхаркивающими средствами.

Для оценки связывающей способности пуриновых рецепторов на лимфоцитах периферической крови применялся радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании  $^3\text{H}$ -аденозина с немеченым аденозином. Определяли число мест связывания ( $B_{\text{макс}}$ ) для  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторов, т.е. их количество (концентрацию) на мембранах лимфоцитов и  $K_d$ , характеризующую степень сродства аденозина к  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторам.

Исследование ГКР проводилось в той же порции крови с использованием радиолигандного метода, основанного на конкурентном связывании  $^3\text{H}$ -кортизола с немеченым кортизолом. Определяли число мест связывания ( $B_{\text{макс}}$ ) для ГКР или количество (концентрацию) ГКР на мембранах лимфоцитов и  $K_d$ , характеризующую степень сродства кортизола к ГКР.

В день исследования утром натощак производили забор 10 мл крови из локтевой вены в пробирку с 1 мл 2,7% раствора  $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ . Для получения суспензии лимфоцитов использовали метод седиментации клеток в одноступенчатом градиенте изопак-фиколл относительной плотностью 1077—1080 (24 части 9% раствора фикола и 10 частей 34% раствора изопака) в количестве 3 мл, на который наслаивали кровь с помощью пастеровской пипетки (Boyum, 1968). Центрифугирование проводили при 1500 g в течение 15 мин при комнатной температуре. В результате эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а взвесь мононуклеаров образовывала кольцо на границе сред "кровь—градиент". Слой плазмы отсасывали водоструйным насосом. Мононуклеарные лейкоциты ресуспендировали в среде Хенкса и дважды отмывали от примеси фикола центрифугированием по 10 мин при 1500 g в 7—8 мл фосфатного буфера. Полученную суспензию мононуклеаров периферической крови, содержащую 90% лимфоцитов и 10% моноцитов, помещали в 10 мл HEPES-буфера ("Serva").

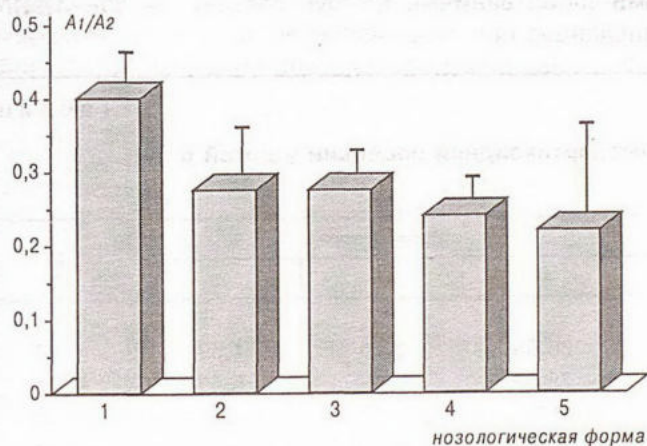


Рис. 1. Отношение количества  $A_1$ -рецепторов к количеству  $A_2$ -рецепторов у детей с бронхообструктивными заболеваниями.

1 — бронхиальная астма ( $n=25$ ); 2 — астматический бронхит ( $n=12$ ); 3 — рецидивирующий бронхит ( $n=16$ ); 4 — хроническая пневмония ( $n=35$ ); 5 — синдром Картагенера ( $n=10$ ).

Для исследования специфического связывания лигандов пуриновых рецепторов с лимфоцитами в пробы, содержащие по 120 мкл суспензии клеток, вносили 10 мкл раствора меченого NECA (5'-N-этилкарбоксамидо-[8- $^3\text{H}$ ]-аденозин) в HEPES-буфере до конечной концентрации 0,1—5 мкМ и 10 мкл немеченого аденозина или ДМРХ (3,7-диметил-1-пропаргилксантин — селективный агонист  $A_2$ -пуриновых рецепторов) до конечных концентраций  $3 \cdot 10^{-5}$  М. Пробы инкубировали в течение 30 мин при  $t=37^\circ\text{C}$ . Специфическое связывание  $^3\text{H}$ -NECA вычисляли как разницу между количеством связанного клетками NECA в отсутствие и в присутствии немеченого аденозина и ДМРХ.

По окончании инкубации аликвоты проб (100 мкл) быстро переносили на фильтры GF/C "Whatman" и дважды отмывали 2 мл HEPES-буфера ( $t=4^\circ\text{C}$ ). Фильтры высушивали при комнатной температуре и помещали во флакон со сцинтилляционной жидкостью для определения содержания меченого NECA методом жидкостной радиометрии.

Конкурентный анализ связывания  $^3\text{H}$ -NECA клетками в присутствии различных немеченых лигандов  $A_2$ -рецепторов (аденозин, NECA, 5'-N-метилкарбоксамидоаденозин — МЕСА, 2-фениламиноаденозин) проводили по описанной схеме.

Связывание  $^3\text{H}$ -ФИА ( $^3\text{H}$ -фенилизопропиладенозин) с  $A_1$ -рецепторами лимфоцитов проводили так же, как и  $^3\text{H}$ -NECA с  $A_2$ -рецепторами (конечная концентрация  $^3\text{H}$ -ФИА составляла 0,1—5 нМ). Неспецифическое связывание  $^3\text{H}$ -ФИА определяли как связывание в присутствии 2-хлораденозина (конечная концентрация  $3 \cdot 10^{-8}$  М). Пробы инкубировали в течение 30 мин при  $t=37^\circ\text{C}$ . Специфическое связывание  $^3\text{H}$ -ФИА вычисляли как разницу между количеством связанного клетками ФИА в отсутствие и в присутствии немеченого 2-хлораденозина.

Для исследования связывания меченых глюкокортикоидов внутриклеточными рецепторами лимфоцитов 0,2 мл суспензии клеток ( $10\text{—}20 \cdot 10^6$  кл/мл) инкубировали в течение 1 ч при  $t=4^\circ\text{C}$  в присутствии  $^3\text{H}$ -кортизола (конечная концентрация 2—30 нМ), без него (контроль) и в присутствии немеченого кортизола. Анализ содержания внутриклеточных рецепторов проводили по методике Lippman (1978). К суспензии клеток добавляли дигитонин в конечной концентрации 500 мкМ, который вызывал разрушение мембраны. Для определения цитоплазматического связывания  $^3\text{H}$ -кортизола отбирали аликвоты (20 мкл) суспензии клеток и переносили их в пробирки, содержащие 100 мкл 1,5 мМ  $\text{MgCl}_2$  в растворе декстран-покрытого угля, тщательно перемешивали и оставляли на 15 мин. Затем пробы центрифугировали при 15 000 g в течение 10 мин и супернатант радиометрировали.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ на PC-Pentium. Расчет доверительных интервалов полученных значений и оценку достоверности различий между ними проводили с использованием непараметрического парного критерия Вилкоксона-Манни-Уитни и  $t$ -критерия Стьюдента при уровне значимости  $p=0,05$  [5].



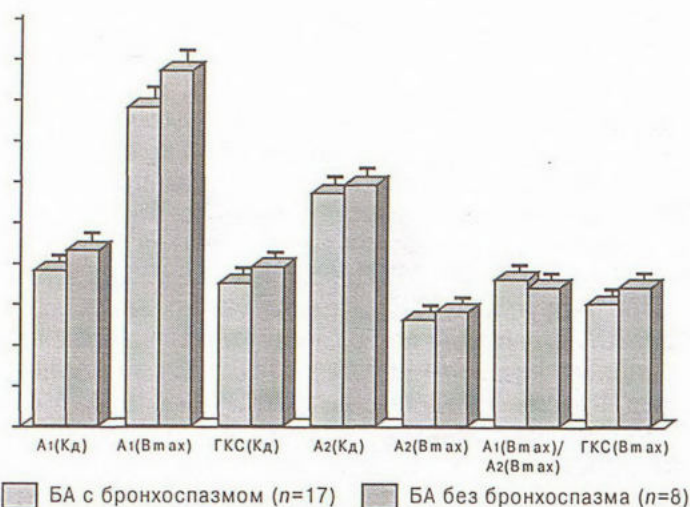


Рис.2. Состояние пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов у детей с бронхиальной астмой в период обострения и вне его.

В результате проведенных исследований обнаружена тенденция к уменьшению концентрации  $A_2$ -рецепторов и, в меньшей степени, к увеличению концентрации  $A_1$ -рецепторов у детей с БА, в результате чего отмечено статистически достоверное повышение соотношения  $A_1B_{\max}/A_2B_{\max}$  в среднем до 0,40 по сравнению с другими группами больных (рис.1). У больных с АБ, РБ, ХП и СК это соотношение также было повышено, но в меньшей степени (в среднем до 0,28; 0,28; 0,24 и 0,22, соответственно), по сравнению со здоровыми детьми, у которых оно составляло 0,11 и 0,13. Статистически значимых отличий по количеству и функции пуриновых рецепторов между этими группами больных не отмечено.

У больных с БА в периоде обострения заболевания и у больных с АБ, РБ, ХП при наличии БОС, по сравнению с больными тех же групп без признаков бронхообструкции, статистически значимых отличий в состоянии пуриновых рецепторов не выявлено (рис.2,3).

Это говорит о том, что значительные нарушения пуриновой рецепции специфичны для БА как нозоло-

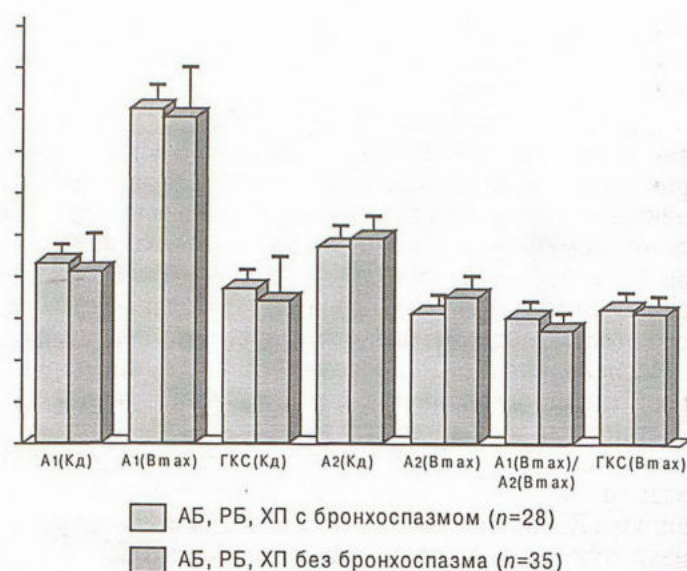


Рис.3. Состояние пуриновых и глюкокортикоидных рецепторов у детей с бронхолегочными заболеваниями на фоне БОС и без него.

гической формы и во многом объясняют легкость возникновения бронхоспазма у этих больных под воздействием различных факторов. Поскольку выраженные в меньшей степени нарушения пуриновой рецепции обнаружены и при других заболеваниях, сопровождающихся бронхоспастическим компонентом, можно думать, что развитие БА отчасти является качественным отражением существенного нарастания количественных изменений в пуриновой рецепции, в частности значительного повышения соотношения  $A_1B_{\max}/A_2B_{\max}$ .

По показателям, отражающим состояние глюкокортикоидной рецепции, статистически значимых отличий между группами детей с БА, АБ, РБ, ХП, а также между группами больных с БОС и без него не обнаружено. У детей с СК выявлено статистически достоверное повышение Кд ГКС в среднем до 60,2 нМ, в то время как в норме и у детей с другими бронхолегочными заболеваниями Кд ГКС составляла 35—37 нМ.

Таблица

Влияние терапии теофиллином на показатели пуриновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхообструктивными заболеваниями

Показатели	До лечения			После лечения			p
	M	SD	mt	M	SD	mt	
A1K <sub>d</sub> , нМ	37,71	4,71	2,02	36,65	3,70	1,62	0,43
A1B <sub>макс</sub> , пмоль/мг	85,00	17,28	7,39	75,65	14,82	6,49	0,07
A2K <sub>d</sub> , мкМ	0,55	0,12	0,05	0,57	0,12	0,05	0,60
A2B <sub>макс</sub> , пмоль/мг	0,28	0,08	0,03	0,35	0,11	0,05	0,02
A1B <sub>макс</sub> /A2B <sub>макс</sub>	0,33	0,12	0,05	0,25	0,10	0,04	0,01
ГКС К <sub>d</sub> , нМ	33,76	5,44	2,33	32,65	3,18	1,40	0,43
ГКС B <sub>макс</sub> , пмоль/мг	0,28	0,06	0,02	0,31	0,08	0,03	0,09

Примечание: M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, mt — доверительный интервал.



Это свидетельствует о сниженной связывающей способности ГКР при СК. Одновременно отмечалось статистически достоверное повышение  $B_{\text{макс}}$  ГКР в среднем до 0,43 пмоль/мг, по сравнению с другими обследованными группами, где этот показатель был равен 0,30—0,32 пмоль/мг. Такое увеличение концентрации ГКР является, по-видимому, компенсаторной реакцией на снижение восприятия глюкокортикоидов лимфоцитами у детей с СК.

В результате лечения теофиллином (табл.1) происходили статистически достоверные изменения состояния рецепторного аппарата: снижение соотношения  $A_1B_{\text{макс}}/A_2B_{\text{макс}}$  (в среднем с 0,33 до 0,25) за счет увеличения концентрации  $A_2$ -рецепторов и тенденции к уменьшению концентрации  $A_1$ -рецепторов. Отмечалась также тенденция к увеличению концентрации ГКР (в среднем с 0,28 до 0,31 пмоль/мг). Это сопровождалось улучшением показателей ФВД и уменьшением клинических симптомов бронхиальной обструкции. В частности, выявлена корреляционная зависимость между увеличением количества  $A_2$ -рецепторов ( $A_2B_{\text{макс}}$ ) и возрастом ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,470$ ), между уменьшением количества  $A_1$ -рецепторов ( $A_1B_{\text{макс}}$ ) и возрастом ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,493$ ) и между снижением соотношения  $A_1B_{\text{макс}}/A_2B_{\text{макс}}$  и возрастом ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,388$ ).

### Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

У детей с бронхообструктивными заболеваниями отмечаются нарушения пуриновой рецепции, выражающиеся в увеличении соотношения количества  $A_1/A_2$ -рецепторов. У детей с бронхиальной астмой это соотношение достоверно выше, чем при других заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, и выше, чем у взрослых больных бронхиальной астмой. Повышение соотношения  $A_1/A_2$  связано с уменьшением количества  $A_2$ -рецепторов и, в меньшей степени, с увеличением количества  $A_1$ -рецепторов.

Нарушений глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхиальной астмой, астматическим или рецидивирующим бронхитом, хронической пневмонией не обна-

ружено. У детей с синдромом Картагенера отмечается снижение связывающей способности глюкокортикоидных рецепторов и компенсаторное увеличение их концентрации.

Применение теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом приводит к снижению соотношения количества  $A_1/A_2$  пуриновых рецепторов за счет увеличения концентрации  $A_2$ -рецепторов и, в меньшей степени, за счет уменьшения концентрации  $A_1$ -рецепторов, а также к увеличению количества глюкокортикоидных рецепторов.

Это сопровождается уменьшением клинических и функциональных симптомов бронхиальной обструкции, в частности, возрастанием объема форсированного выдоха за первую секунду.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Влияние теофиллина на состояние глюкокортикоидной рецепции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
2. Афанасьева А.А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1974.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания.— М., 1996.
4. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.1.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия.— М., 1990.
6. Натвиг Дж. Б., Перлманн П., Визгелл Х. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: Пер. с англ.— М., 1990.
7. Омеляновский В.В. Состояние пуриновой рецепции у больных бронхиальной астмой и влияние различных методов лечения на рецепторный статус: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
8. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М., 1987.
9. Середа Е.В., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Механизм бронхиальной обструкции у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.— М., 1997.— С.390.
10. Pawels R. The role of adenosine in bronchial asthma // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1987.— Vol.23.— P.203—208.
11. Zhang Y. Effect of chronic caffeine administration on peripheral adenosine receptors // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1990.— Vol.254, № 1.— P.270—276.

Поступила 12.01.99.



# Вентолин Легкое Дыхание сальбутамол

## ФОРМА ВЫПУСКА:

Аэрозольный ингалятор, выпускающий при одном нажатии на специальный клапан 100 мкг сальбутамола БФ (Британская Фармакопeia). 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 Фармакопeia) относится к агонистам  $\beta_2$ -адренорецепторов; характеризуется высокоселективным действием на  $\beta_2$ -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.

## ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:

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  $\beta$ -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  $\beta_2$ -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 Фармакопeia). 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 Фармакопeia) 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.

## ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:

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 снизить 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:

1) 6 апреля 1999 года в России зарегистрирован ВЕНТОЛИН НЕБУЛЫ — раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл в небулах. Регистрационный номер: П-8-242-N 011022.

Краткая информация по применению препарата:

## Форма выпуска

Небулы (пластиковые ампулы) по 2,5 мл, содержащие 2,5 мг салбутамола (в виде салбутамола сульфата). В одной упаковке находится 20 небул.

## Состав препарата

Вентолин Небулы содержит 2,5 мг салбутамола (в виде салбутамола сульфата) в 2,5 мл физиологического раствора.

В состав препарата не входят консерванты и красители.

## Механизм действия препарата

Салбутамола является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов. В терапевтических дозах он действует на  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, оказывая незначительное влияние или вообще не влияя на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда.

## Показания к применению

Основные показания к применению препарата Вентолин Небулы:

- Купирование и предотвращение приступов бронхиальной астмы, в том числе в составе комплексной терапии астматического статуса.
- Лечение бронхиальной обструкции, не поддающейся традиционной бронхолитической терапии (например, при хронической обструктивной болезни легких и др.)

## Противопоказания

Применение Вентолина Небулы противопоказано пациентам с гиперчувствительностью к любому компоненту данного препарата.

В ряде случаев при ведении преждевременных родов (если отсутствуют такие осложнения как предлежание плаценты, дородовое кровотечение или токсикоз) салбутамола вводят внутривенно или реже — внутрь в виде таблеток. Ингаляционные препараты салбутамола не используют при ведении преждевременных родов. Препараты салбутамола не следует применять при угрожающем аборте.

## Дозы и способ применения

Препарат Вентолин Небулы не предназначен для инъекций.

Вентолин Небулы необходимо применять под наблюдением специалистов с помощью специального ингалятора (небулайзера) с маской, Т-образной трубкой или эндотрахеальной трубкой. Иногда применяют искусственную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением. В случае риска развития гипоксии вследствие гиповентиляции вдыхаемый воздух может быть обогащен кислородом.

Вентолин Небулы предназначен для применения в неразведенном виде, однако при необходимости длительного введения раствора салбутамола (более 10 мин) препарат можно развести стерильным физиологическим раствором. Раствор, оставшийся неиспользованным в камере небулайзера, следует вылить.

Так как многие небулайзеры действуют только при наличии постоянного потока воздуха, не исключено, что распыляемое лекарство будет попадать в окружающую среду. Учитывая это, Вентолин Небулы следует применять в хорошо проветриваемых помещениях; данную рекомендацию особенно строго следует соблюдать в стационарах, где небулайзерами могут одновременно пользоваться несколько пациентов.

У большинства пациентов терапевтическое действие салбутамола продолжается от 4 до 6 часов.

## Взрослые и дети:

Средняя начальная доза салбутамола, вводимого ингаляционно с помощью небулайзера, составляет 2,5 мг, но может быть увеличена до 5 мг. Ингаляции можно повторять четыре раза в сутки. Для лечения тяжелой обструкции дыхательных путей взрослые пациенты могут принимать более высокие дозы — до 40 мг в сутки, под строгим медицинским контролем в условиях стационара. Клиническая эффективность введения салбутамола с помощью небулайзера детям младше 18 месяцев не установлена. Поскольку у них может развиваться переходящая гипоксемия, следует предусмотреть возможность проведения оксигенотерапии.

## Предупреждения и меры предосторожности

Вентолин Небулы следует применять с осторожностью у пациентов, которые уже принимали высокие дозы других симпатомиметиков. Салбутамола необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом.

Были отмечены единичные случаи развития острой закрытоугольной глаукомы у пациентов, получающих комбинацию салбутамола и ипратропиума бромидом с помощью небулайзера. Учитывая этот факт, следует соблюдать осторожность при одновременном применении салбутамола и антихолинергических средств с помощью небулайзера. Терапия агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов, особенно при их введении парентерально или с помощью небулайзера, может приводить к гипокалиемии. Особую осторожность рекомендуется проявлять при лечении тяжелых приступов бронхиальной астмы, поскольку в этих случаях гипокалиемия может усиливаться в результате одновременного применения производных ксантина, глюкокортикостероидов, диуретиков, а также вследствие гипоксии. В таких ситуациях необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови.

## Беременность и лактация

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

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

## Побочные эффекты

Салбутамола может вызывать легкий тремор скелетной мускулатуры, который обычно наиболее выражен в руках и является типичным побочным эффектом всех агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов. В ряде случаев 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.

## Условия хранения

Вентолин Небулы следует постоянно хранить только в оригинальной упаковке при температуре ниже 30°C. После вскрытия упаковки из фольги хранить небулы не более 3 месяцев при температуре ниже 30°C в защищенном от света месте. Неиспользованный раствор салбутамола, оставшийся в камере небулайзера, хранить нельзя, его следует вылить.

## Срок годности 3 года.

2) С 12 апреля 1999 года пересмотрена инструкция по применению Фликсотид (флютиказона пропионата) дозированного аэрозольного ингалятора. Разрешено применять Фликсотид дозированный аэрозольный ингалятор у детей в возрасте 1—4 лет (Основание: Решение Фармакологического государственного комитета № 2118755/2-718 от 12.04.99 г.)

# GlaxoWellcome

Вентолин™, Небулы™ и Фликсотид™ являются зарегистрированными торговыми знаками группы компаний Glaxo Wellcome.

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.



*Е.В.Евсюкова, В.Х.Хавинсон, В.И.Трофимов, Т.М.Синицина, В.Л.Бондаренко,  
Н.С.Катышева*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТАЛАМИНОМ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета им.акад.И.П.Павлова, Институт биорегуляции и геронтологии

THE EFFICACY OF TREATMENT OF 10 ASPIRINE-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH  
EPYTHALAMINE IN A COURSE DOSE 100 MG

*E.V.Evsukova, V.Kh.Khavinson, V.I.Trofimov, T.M.Sinitsina, V.L.Bondarenko, N.S.Katysheva*

### **S u m m a r y**

The efficacy of treatment of 10 patients with moderate and severe aspirine-induced bronchial asthma (AsBA) with epythalamine (100 mg per a course) has been studied. The patients were in the reducing exacerbation or remission stage and received continual anti-asthmatic therapy. The other group of 12 aspirine-induced bronchial asthmatic patients with the similar clinical status received placebo. It was revealed that the treatment with epythalamine improved the clinical state, the response of distal bronchi to Berotec, the immune system condition and helps to reach a prolonged remission of the disease. It accompanied by the increase of the excretion in urine of the main melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin. This fact evidences the enhancing of melatonin production, which typically is reduced in patients with aspirine-induced bronchial asthma compared with healthy persons and asthmatics without aspirine intolerance. Thus, epythalamine should be used as a component of pathogenic therapy for AsBA patients.

### **Р е з ю м е**

Изучена эффективность лечения эпिताламином (100 мг в сутки) 10 больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА) средней тяжести и тяжелого течения в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии. Клинически подобная группа больных АсБА (12 человек) получала плацебо. Установлено, что в результате лечения эпिताламином улучшается клиническое состояние, реакция на беротек на уровне дистальных бронхов, улучшается состояние иммунного гомеостаза организма больного АсБА, достигается длительная ремиссия заболевания. При этом наблюдается увеличение экскреции с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина, что свидетельствует о повышенной продукции мелатонина, которая у больных АсБА значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых людей и больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина. Таким образом, эпिताламин необходимо использовать как средство патогенетической стратегической терапии АсБА.

Рост частоты заболеваний аспириновой бронхиальной астмой (АсБА), отличающейся наиболее тяжелым течением и быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов, определяет необходимость изыскания эффективных методов патогенетической терапии. До настоящего времени общепризнанным специфическим для АсБА методом лечения является десенсибилизация ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью снижения чувствительности к ней и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [6,7,17]. Однако практическое применение этого метода ограничивается большим объемом противопоказаний к проведению лечения аспирином, необходимостью длительного индивидуального подбора дозы АСК в условиях стационара с последующей периодической

ее коррекцией, а также возможностью развития различных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [8,13]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, используемые при лечении других вариантов бронхиальной астмы (БА), у больных АсБА оказывают клинический эффект, но лишь при постоянном применении. В случае их отмены приступы удушья рецидивируют, при этом увеличивается в крови содержание лейкотриенов, уровень которых превосходит исходный до лечения [4]. В связи с этим становится ясным, что только разработка методов стратегической терапии АсБА, обеспечивающих долговременное снижение чувствительности к АСК и НПВП и доступных для использования в амбулаторных условиях, позволит добиться стойкого улучшения течения заболевания и качества жизни



больного. Известно, что сходное по химической структуре с АСК вещество — N-ацетил-5-метоксикинуринамин (N-АМК) образуется в организме в процессе метаболизма эпифизарного гормона мелатонина [16]. Наши предыдущие исследования показали, что синтез мелатонина и, следовательно, уровень эндогенной N-АМК у больных АсБА значительно снижены, о чем свидетельствует низкая экскреция с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6СОМТ), по содержанию которого принято судить о продукции мелатонина в организме человека [5,14,15]. Кроме того, у больных АсБА повышена чувствительность и извращена реакция на мелатонин рецепторного аппарата тромбоцитов, что, по нашему мнению, может служить предпосылкой к появлению непереносимости аспирина и развитию нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, состояние которого во многом определяет развитие патологических процессов у данного контингента больных, повышенного образования сульфидопептидных лейкотриенов вследствие ослабления контроля за транскрипцией ключевого фермента их синтеза — 5-липоксигеназы, в осуществлении которого мелатонину принадлежит особая роль [15].

Все это явилось обоснованием нового патогенетического подхода к лечению АсБА путем коррекции содержания мелатонина в организме больного. Известно, что этим свойством обладает эпиталамин (производство медицинских препаратов ОАО "Самсон", С.-Петербург), получивший широкое применение в геронтологии, онкологии и эндокринологии [12].

Цель работы — изучить эффективность препарата эпифиза эпиталамина при лечении больных АсБА.

Обследовано 22 больных АсБА (3 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 43 до 63 лет. 1-ю группу составили 10 человек, получавших эпиталамин в утренние часы в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 10 мг в течение 10 дней. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 12 человек, получавших по той же методике ежедневно плацебо — 2 мл дистиллированной воды. У всех больных АсБА наблюдался смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других клинко-патогенетических вариантов (табл.1). Тяжелое течение заболевания имело у двух больных 1-й и трех 2-й группы, у остальных — средней тяжести.

Лечение больных проводилось в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, включавшей ингаляционные и пероральные глюкокортикоиды. Дозы препаратов в процессе лечения не менялись, однако после курса терапии больной мог в зависимости от самочувствия самостоятельно изменять частоту ингаляций лекарственных средств.

До начала, во время лечения и далее ежемесячно больные оценивали свое самочувствие в баллах согласно составленному нами опроснику, включавшему такие симптомы, как кашель, наличие мокроты, затруднение дыхания, заложенность груди, свистящие хрипы, приступы удушья, непереносимость физической нагрузки, холода, запахов. Клинический эффект препарата оце-

нивали сразу после лечения и в течение 7 месяцев на основании анализа отчетов больных, содержащих сведения о динамике самочувствия, работоспособности, психологического состояния, нарушениях сна и суточных дозах используемых противоастматических средств.

У всех больных до начала лечения и сразу после приема последней дозы препарата оценивали функцию внешнего дыхания на основании следующих параметров: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), остаточного объема (ОО), общей емкости легких (ОЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС выд), максимальной объемной скорости выдоха при 50 и 75% форсированной ЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>), объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>), которые измерялись в процентах от должных величин. Кроме того, измеряли удельную проводимость бронхиального дерева (SGaw) в см вод. ст. Весь комплекс исследований повторяли через 15 минут после ингаляции β-адреномиметика беротека. Динамику ПОС, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> после ингаляции беротека оценивали в процентах от исходных величин. Все пациенты до начала лечения имели показатель ОФВ<sub>1</sub> меньше 80% от должного, при этом у 5 больных 1-й группы и четырех 2-й он был в пределах 40—60%.

Содержание основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина определяли до лечения, сразу после окончания и через 10 дней в дневной (с 9.00 до 21.00) и ночной (с 21.00 до 9.00) порциях мочи иммуноферментным методом с помощью наборов "DRG Instrument GmbH" (Марбург, Германия). Мочу собирали в пластиковые контейнеры, определяли объем каждого образца, затем брали пробы по 5 мл, которые хранили при температуре 20°C до проведения анализа. Исследования проведены с 23 февраля по 25 мая 1998 г.

У больных, получавших эпиталамин, до и после лечения определяли содержание кортизола в сыворотке крови, взятой в 9.00 и через 10 часов после приема в 23.00 того же дня 1 мг дексаметазона, иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител с помощью наборов "Стероид ИФА-кортизол" (Алкол Био, Россия). Кроме того, определяли в сыворотке крови фагоцитоз нейтрофилов, спонтанную миграцию и индекс торможения миграции гранулоцитов и мононуклеаров, уровень комплемента, иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммун-

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от клинко-патогенетического варианта АсБА

Варианты АсБА	1-я группа n=10	2-я группа n=12
Инфекционно-зависимый	10	12
Атопический	10	12
Дизовариальный	5	2
Нервно-психический	10	10
Гормонозависимый	2	3



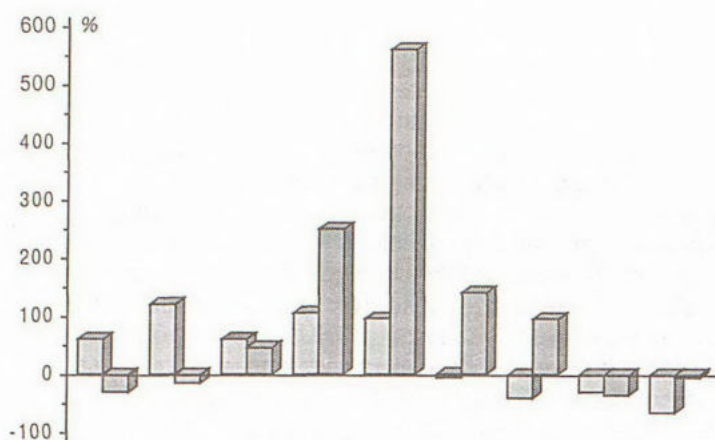


Рис.1. Изменение содержания 6СОМТ в моче через 10 дней после окончания лечения эпیتالамином у больных АсБА

Нулевая линия — исходный уровень 6СОМТ в моче, принятый за 100%.

По вертикали — изменение содержания 6СОМТ в процентах от исходного фона; по горизонтали — индивидуальные показатели у 9 больных в дневной (первые столбики) и ночной (вторые столбики) порциях мочи.

ных комплексов. Для оценки состояния иммунитета вычисляли отношение количества показателей, соответствующих нормальным значениям, к общему числу исследованных параметров (коэффициент стабильности гомеостаза). Статистическую обработку материала проводили с помощью Т-теста для зависимых величин и непараметрических методов: критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни и точного вычисления значимости различий долей (%) по методу  $\phi$  — (углового преобразования Фишера) на персональном компьютере IBM 486PC/AT с использованием программ "Statgraphics" и "Statistica"

Результаты исследований показали, что улучшение клинического состояния к концу лечения наблюдалось у подавляющего большинства больных, получавших эпیتالамин. Отмечалось уменьшение частоты дневных приступов астмы, непереносимости физической нагрузки, резких запахов и холодного воздуха, улучшался сон. Средний балл суммарной оценки состояния снизился у них на 41,7%, тогда как в группе больных, получавших плацебо, всего лишь на 8,6% ( $p=0,02$ ). Индивидуальный анализ показал, что у больных 1-й группы в 8 случаях произошло значительное улучшение состояния, а у двух человек, находившихся до лечения в состоянии хорошей ремиссии заболевания и имевших 0 баллов по шкале самооценки состояния, улучшилось качество сна. При объективном обследовании больных отмечено уменьшение или исчезновение свистящих хрипов в легких — симптомов бронхиальной обструкции. В то же время в группе больных, получавших плацебо, 6 человек констатировали некоторое улучшение самочувствия, у двух оно не изменилось, а у четырех наблюдалось ухудшение. Необходимо подчеркнуть, что побочных явлений при приеме эпیتالамин отмечено не было.

Исследование функции внешнего дыхания сразу после окончания лечения не выявило существенных изменений ЖЕЛ, ПОСвд, ОФВ<sub>1</sub>, ОО/ОЕЛ. Однако у 6 из 10 больных, получавших эпیتالамин, наблюдалось

улучшение реакции на беротек на уровне дистальных бронхов. Так, у 6 из 10 больных, получавших эпیتالамин, после лечения в ответ на ингаляцию беротека увеличение максимальной объемной скорости выдоха при 50% форсированной ЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>) было выражено в среднем на 52% больше, чем до лечения. В то же время у больных, получавших плацебо, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 и 75% ЖЕЛ, напротив, уменьшилась соответственно с 73,4 до 28% ( $p=0,02$ ) и с 69,5 до 23,7% ( $p=0,03$ ).

Изучение экскреции 6СОМТ с мочой показало, что у четырех больных из девяти, получавших эпیتالамин, уже к концу лечения наблюдалось увеличение содержания метаболита в ночной порции и у одного — в дневной порции мочи. Через 10 дней после окончания лечения уже у 7 человек отмечено повышение уровня 6СОМТ в моче и только у двух — снижение этого показателя (рис.1). Содержание 6СОМТ в 1 мл выделенной за сутки мочи в данной группе больных возросло в среднем на 41,3%. Сопоставление полученных данных с динамикой клинического состояния больных показало, что снижение 6СОМТ в моче имелось у тех, которым лечение эпیتالамином проводилось на фоне ремиссии заболевания (0 баллов по шкале самооценки состояния), причем у них же не было улучшения реакции на беротек на уровне дистальных бронхов.

Что же касается экскреции 6СОМТ с мочой у больных, получавших плацебо, то каких-либо закономерных изменений этого показателя в дневной и ночной порциях мочи не выявлено. Содержание 6СОМТ в 1 мл выделенной за сутки мочи в 5 из 9 случаев после приема плацебо было меньше исходного уровня, а в четырех — больше, в целой группе этот показатель снизился в среднем на 10,5%. Таким образом, эпیتالамин способствовал увеличению образования мелатонина в организме больных АсБА, причем наиболее отчетливо это было выражено через 10 дней после окончания приема препарата.

Нами установлено, что уровень кортизола в крови больных 1-й группы, характер и степень реакции на прием дексаметазона к концу лечения остались без существенных изменений. В то же время применение эпیتالамин значительно улучшило показатели клеточного и гуморального иммунитета, следствием чего явилось повышение в 1,4 раза коэффициента стабильности гомеостаза.

Анализ клинического состояния больных в течение последующих семи месяцев показал, что они начали снижать дозы ингаляционных противоастматических средств уже сразу после окончания курса лечения и через 10—15 дней останавливались на дозах, которые практически не меняли на протяжении ремиссии заболевания (табл.2).

Из табл.2 видно, что только у одного больного, получавшего эпیتالамин, период ремиссии заболевания оказался коротким (3 месяца), что было связано с психоэмоциональной нагрузкой, вызвавшей обострение заболевания. ОРВИ перенесли только 2 человека через 4,5 и 6 месяцев после окончания лечения, причем заболевание протекало легче, чем обычно.



Таблица 2

Изменение самооценки состояния, частоты приема противоастматических препаратов и длительность ремиссии заболевания после лечения эпиталамином

№	Самооценка состояния (баллы)	Количество ингаляций за 24 часа		Ингаляционные глюкокортикоиды (мкг/24 ч)	Длительность ремиссии (месяцы)
		Адреномиметики	Интал		
1	0/0	2/0	2/0	100/0	5
2	5/1	5/2	0/0	250/100	4
3	9/2	6/4	3/0	300/100	4,5
4	32/4	12/6	3/6	600/400	6
5	14/6	8/8	8/6	400/300	6
6	10/0	8/2	0/0	800/0	6
7	12/0	6/6	0/0	300/200	6
8	9/4	8/4	0/0	1000/750	4,5
9	0/0	6/0	6/1	0/0	5
10	5/2	8/8	6/0	0/0	3

Примечание: Показатели до начала лечения — в числителе, во время ремиссии заболевания — в знаменателе.

Исследования показали, что в результате лечения эпиталамином у больных АсБА улучшается клиническое состояние и увеличивается экскреция 6СОМТ с мочой, следовательно, возрастает продукция мелатонина. При этом наблюдается повышение не только ночной, но и дневной продукции мелатонина, которая, как нами ранее было установлено, у больных АсБА значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых людей и у больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина. В эксперименте установлено стимулирующее влияние эпиталамина на активность пинеалócитов, что способствует увеличению синтеза серотонина, N-ацетил-серотонина и мелатонина в эпифизе [1—3]. Эпифамин также обладает избирательным действием на клетки эпифиза, способствуя регулированию процессов гормонального обмена, а также коррекции иммунитета и системы свертываемости крови [9]. Показано, что пептидные биорегуляторы — цитомедины участвуют в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций [9,12]. Можно полагать, что увеличение синтеза мелатонина у больных АсБА ведет к нормализации уровня эндогенной ацетилсалициловой кислоты, что существенно снижает чувствительность к ней рецепторного аппарата тромбоцитов, изменяет их агрегационную активность и нормализует состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гомеостаза. Следствием этого является улучшение гемодинамики в легких и вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшение отека и инфильтрации стенок бронхиального дерева, что, наряду с оптимизацией функции рецепторного аппарата клеток, способствует улучшению реакции на беротек на уровне дистальных бронхов у большинства больных уже к концу курса лечения. Известно, что эпиталамин обладает выра-

женным антиоксидантным эффектом, уменьшая перекисное окисление липидов и стимулируя активность ферментов антиоксидантной защиты организма, в частности, супероксиддисмутазы [1,10]. Этот факт, наряду с увеличением уровня эндогенного мелатонина, принимающего непосредственное участие в нейтрализации высокотоксичных свободных радикалов, в избытке образующихся у больных АсБА, также лежит в основе нормализации гомеостаза и улучшения их клинического состояния. Известно регулирующее влияние мелатонина на функцию иммунной системы организма человека. Показано также, что эпиталамин нормализует иммунный гомеостаз [1,11]. Вероятно, связанное с улучшением иммунитета урежение частоты ОРВИ у больных АсБА способствует сохранению длительной ремиссии заболевания.

Таким образом, результаты работы определяют необходимость применения эпиталамина как средства патогенетической стратегической терапии АсБА

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза. 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т.113, вып.2. — С.752—762.
2. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. Изменение мелатонинобразующей функции эпифиза как один из центральных механизмов фармакологических эффектов эпиталамина // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функции организма. — СПб.: Наука, 1996. — С.27—28.
3. Герман С.В. Мелатонин у человека // Клин. мед. — 1993. — № 3. — С.22—30.
4. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И. и др. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С.87—88.
5. Евсюкова Е.В. Аспириновая астма // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б.Федосеева. — СПб.: Мединформ агентство, 1996. — С.179—183.
6. Евсюкова Е.В. Лечение больных аспириновой астмой / Там же. — С.407—410.
7. Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на агрегационную активность тромбоцитов // Патология физиологии микроциркуляции и гемостаза / Под ред. Н.Н.Петрищева. — СПб., 1998. — С.433—441.
8. Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. — 1998. — № 1. — С.79—87.
9. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. — СПб.: Наука, 1997.
10. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед. — 1998. — Т.76, № 10. — С.15—22.
11. Меркурьева Г.А., Ардашев В.Н. Клинический опыт применения эпиталамина при климактерической вегетативно-дисовариальной миокардиопатии // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. — СПб.: Наука, 1996. — С.58—59.
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб.: Наука, 1995.
13. Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Решетова Н.В. Продолжительная аспириновая десенсибилизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных аспириновой астмой // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С.70—71.
14. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на функциональную активность тромбоцитов у больных аспириновой астмой // Там же. — 1998. — № 3. — С.40.
15. Arendt G. Melatonin and the Mammalian Gland. — London: Chapman and Hall., 1995.



16. Kelly R., Amato F., Seamark R.F. N-acetyl-5-methoxy-kynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1984. — Vol.121, № 1. — P.372—379.

17. Szcseklik A., Schmitz-Schumann D. Aspirin-induced asthma: from pathogenesis to therapy // Allergol. et. Immunopathol. — 1993. — Vol.21, № 1. — P.35—40.

Поступила 01.02.99.

© ГЕППЕ Н.А., 1999

УДК 616.248-053.2-085

Н.А.Генне

## НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

### TREATMENT WITH NEBULIZER OF BRONCHIAL ASTHMATIC CHILDREN

N.A.Geppe

#### Summary

Therapy with nebulizer is an important method in treatment of bronchial asthmatic children, especially of early age, both in inpatient and outpatient situations. Historical aspects of inhalation technique development, current nebulizers types, mechanisms of their actions, indications and contra-indications for therapy with nebulizers have been discussed in this article. Salbutamol, ipratropium bromide and their combinations take an important place in bronchodilator therapy. The data about using of nebulized sodium cromoglicate and budesonide as a basic therapy are reported.

#### Резюме

Небулайзерная терапия является важным методом лечения бронхиальной астмы у детей, особенно раннего возраста, как в стационарных, так и в домашних условиях. Обсуждаются исторические аспекты развития ингаляционной технологии, современные виды небулайзеров, механизм действия, показания и противопоказания к применению небулайзерной терапии. Среди бронхолитической терапии важное место занимают сальбутамол, ипратропиум бромид и их комбинации. Представлены данные об использовании в качестве базисной терапии через небулайзер кромогликата натрия и будесонида.

Ингаляционные системы представляют оптимальную возможность для доставки фармакологических препаратов при различных острых и хронических бронхолегочных заболеваниях непосредственно в легкие больного [1]. Некоторые лекарственные вещества в форме аэрозолей приобретают более высокий терапевтический индекс (т.е. отношение благоприятного эффекта к побочному действию). Упоминания об использовании ингаляционного лечения с помощью простейших ингаляционных устройств появились около 4000 лет назад в Индии, где аборигены применяли растение *Atropa Belladonna* как средство от кашля в виде курения [18]. Слово Небулайзер происходит от латинского «*nebula*» — туман и впервые было использовано в 1872 году для названия устройства, в котором жидкость преобразовывалась в мелкую аэрозоль для ингаляции. В конце 19 века был изобретен стеклянный небулайзер, представлявший собой большой стеклянный сосуд с отходящими от него трубками, в котором аэрозоль получали, преобразуя лекарственное вещество в пар путем нагревания. В 1938 году появился ручной баллонный ингалятор, по типу парфюмерного

распылителя. Для лечения бронхиальной астмы небулайзеры стали использовать в 1930-е годы [14]. Однако первые небулайзеры были недостаточно удобны, полу-

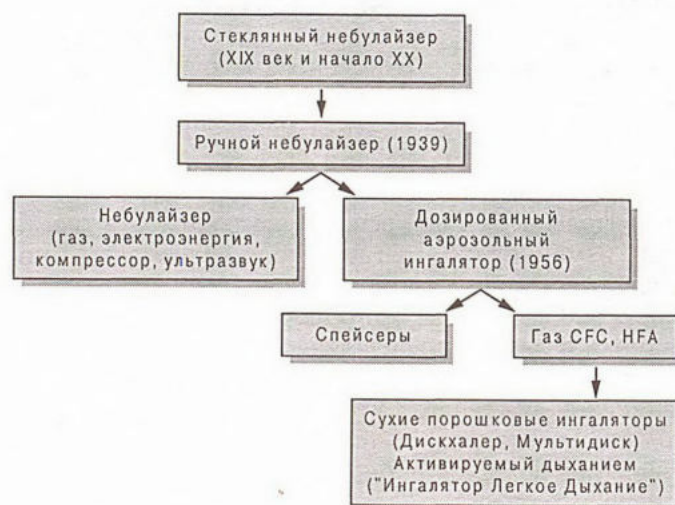


Рис.1. Эволюция ингаляционной технологии.



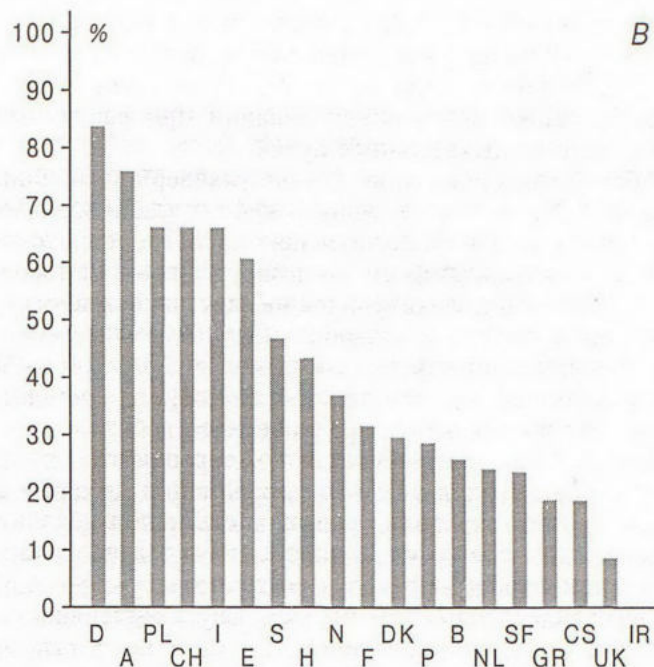
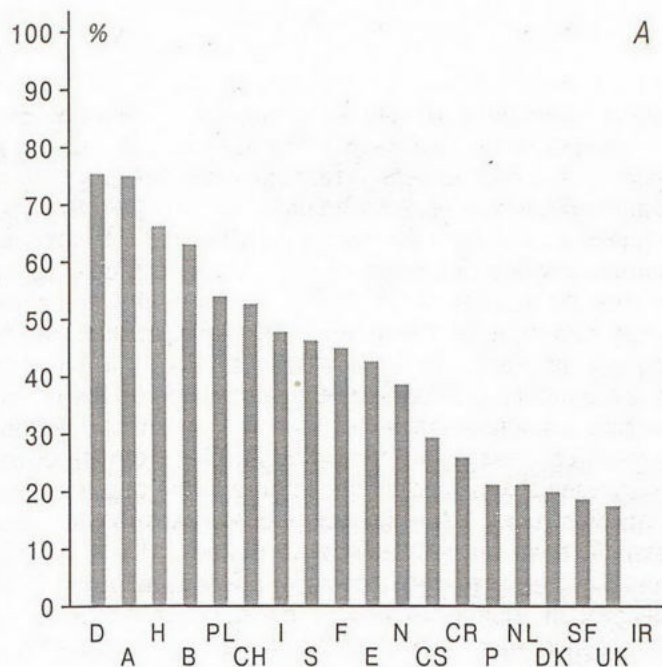


Рис.2. Частота использования небулайзеров пульмонологами 19 стран Европы для назначения кромогликата натрия (А) и кортикостероидов (В) у детей [30].

чаемая доза непредсказуема, ингаляции сопровождались большими потерями лекарства. Все это стимулировало дальнейшее развитие ингаляционной техники. Выделилось два основных направления в развитии ингаляционной технологии: первый — совершенствование небулайзеров с изобретением и использованием новых способов распыления лекарств (электрический, компрессионный, ультразвуковой) и модификаций небулайзерной камеры, и второй — создание дозирующих ингаляторов с выбросом дозы лекарственного вещества под давлением газа, а также сухих порошкообразных дозирующих ингаляторов (Дискхалеров, Мультидисков), ингаляторов активируемых дыханием («Легкое Дыхание») и т.д. (рис.1).

Эффективность ингаляции зависит от дозы аэрозоля, которая оседает в соответствующей части легких, и определяется рядом факторов: количеством продуцируемого аэрозоля, характеристикой частиц, вентилицией, соотношением вдоха и выдоха, анатомией и геометрией дыхательных путей.

Частицы аэрозоля характеризуются такими параметрами, как стандартный аэродинамический диаметр массы (САДМ), т.е. диаметр, вокруг которого масса частиц распределяется равномерно и стандартное геометрическое отклонение (СГО) среднего аэродинамического диаметра

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что частицы аэрозоля менее 4,7 нм наиболее вероятно оседают в мелких бронхах и альвеолах, частицы размером 4,7—10 нм — в крупных бронхах [19,20]. С увеличением размера частиц увеличивается вероятность оседания их в бронхах, трахее и ротоглотке. В целом аэрозоли, у которых САДМ лежит в диапазоне 2—5 нм, являются оптимальными для попадания в дыхательные пути и рекомендуются к использованию для доставки в мелкие бронхи и паренхиму; более

мелкие частицы (менее 0,8 мкм) выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях, и не дают терапевтического эффекта.

В настоящее время выделяют два основных вида небулайзеров: жиклерные непрерывного действия и ультразвуковые. Появление в 1953 году жиклерных небулайзеров непрерывного действия (*PARY jet*), в которых для непрерывного распыления использовался компрессор, считается революцией в ингаляционной терапии. Принцип использования сжатого воздуха, который применяется сегодня в большинстве небулайзеров, считается «золотым стандартом» для ингаляционной терапии. В современных небулайзерах сочетается высокая скорость воздушного потока, точное очень узкое выходное отверстие (сопло, называемое Вентури). Поток воздуха поступает под высоким давлением, в области Вентури давление падает, скорость увеличивается. В результате этого падения давления жидкость всасывается (эффект Бернулли), образуется конусообразной формы поток полидисперсного аэрозоля, содержащего частицы, имеющие ограниченный размер (1—5 нм в диаметре), оптимальный для поступления их в легкие. Цель небулайзерной терапии состоит в доставке терапевтической дозы требуемого препарата в аэрозольной форме за короткий период времени, обычно 5—10 мин.

Ультразвуковые небулайзеры вошли в практику с 60-х годов. В них для образования аэрозоля используется высокочастотная звуковая волна, вызываемая вибрацией пьезоэлектрических кристаллов.

Сегодня небулайзеры широко используются в мире, как у взрослых, так и у детей (рис.2) [28]. Небулайзеры используются для интенсивной и неотложной терапии при обструктивных заболеваниях легких, инфекциях дыхательных путей, при измененной секреции в бронхах, кашле, для диагностики реактивности ды-



хательных путей в пробах с метахолином, гистамином, оценки мукоцилиарного клиренса. Они используются в амбулаторно-поликлинических, стационарных условиях, а также в домашней терапии при различных заболеваниях дыхательных путей.

Абсолютных показаний для небулайзерной терапии немного. Это — недостаточный эффект или невозможность использования дозирующих ингаляторов; отсутствие лекарственных форм для дозирующих ингаляторов; необходимость целенаправленной доставки лекарств, особенно в бронхи и альвеолы. Относительные показания: необходимость доставки в легкие большой дозы лекарственных веществ за короткий период времени, предпочтение больного, практическое удобство.

К преимуществам небулайзерной терапии относятся: отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля, возможность использования высоких доз препарата, непрерывная подача лекарства с помощью компрессора, отсутствие газа фреона, который может усиливать бронхиальную реактивность, быстрая доставка, портативность [20]. К недостаткам можно отнести высокую стоимость, ограниченное число препаратов для небулайзеров, необходимость ухода за прибором для исключения контаминации, необходимость источника электрической энергии. В последние годы разработан небулайзер *Pari WalkBoy*, имеющий встроенный источник питания, благодаря чему отсутствует необходимость в источнике тока.

Быстрое развитие небулайзерной технологии, создание различных устройств требует знакомства врачей с различными видами небулайзеров и знание основных требований, предъявляемых к этим приборам: быстрая доставка препарата к месту действия с минимальными потерями. При выборе небулайзера учитываются требования к небулайзерной камере и компрессору. Необходимо также знать данные о скорости потока воздуха, остаточном объеме, объеме получаемого аэрозоля за 5 и 10 мин, САДМ, % частиц размером менее 5 нм. Для компрессора важными являются размер,

вес, шум при работе, простота использования. Количество аэрозоля, которое образуется в небулайзере, зависит как от особенностей устройства, так и свойств самого препарата. Большинство небулайзеров работает при скорости потока 6—8 л/мин. Объем аэрозоля из простых растворов лекарств, таких как растворы бронхолитиков, и распределение частиц по размеру сходны с физиологическим раствором (0,9% NaCl), который используется для измерения стандартного объема получаемого аэрозоля [27]. При изменении вязкости лекарства, при другом поверхностном натяжении (например, растворы антибиотиков) продукция аэрозоля будет меняться. Вдыхаемая фракция аэрозоля (масса частиц, попадающая в легкие, от общей продукции) должна составлять не менее 50%. Остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции при исходном полном объеме 2,0—2,5 мл расценивается как адекватный, если он составляет не более 1,0 мл. В небулайзерах с остаточным объемом превышающим 1,0 мл, требуемый исходный объем составляет около 4 мл, что значительно повышает расходы препарата. Объем лекарственного вещества не должен превышать объема камеры небулайзера, который может значительно отличаться в различных приборах. Производительность небулайзеров также очень вариабельна, зависит от различных характеристик и может отличаться в 10 раз в зависимости от мощности компрессора, объема камеры, потерь при выдохе. Пропорция распыляемого лекарства, которое попадает в легкие, зависит от типа небулайзера, и хотя она может достигать 30%, наиболее часто она приближается к 10% или ниже. Исследования, проведенные у школьников, предполагают, что доза, попадающая из небулайзера, варьирует от 3 до 6 % от назначенной дозы; у взрослых — от 2—3 до 9—13% [9,26].

Обычный небулайзер непрерывного действия малоэффективен, так как значительная часть аэрозоля теряется при выдохе. В небулайзерах с открытым отверстием для дополнительного воздуха (*Sidestream*,

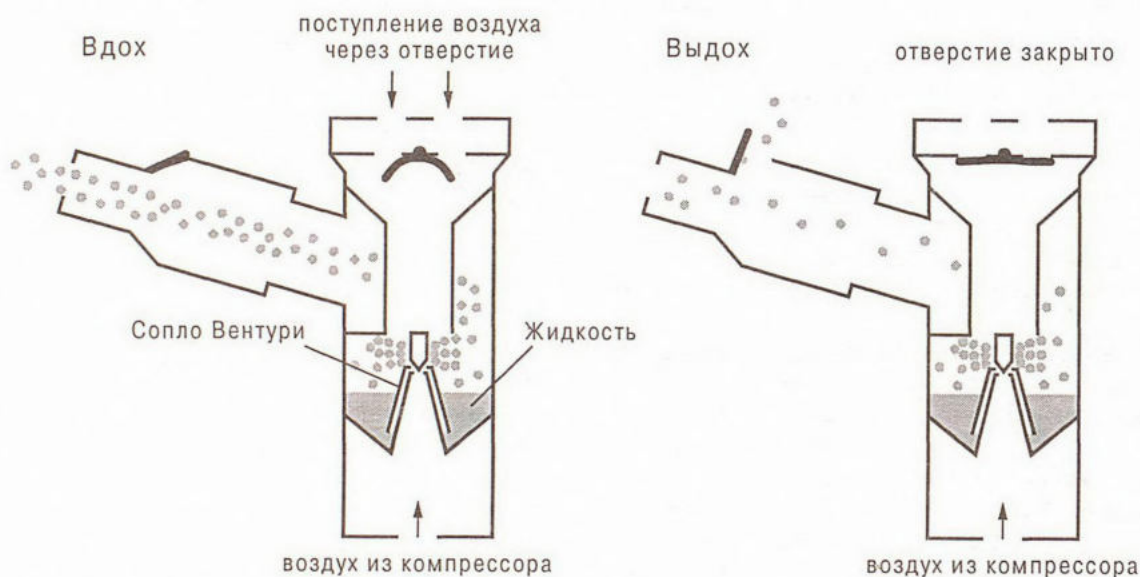


Рис.3. Принцип работы современного небулайзера непрерывного действия (Pari L.C.).



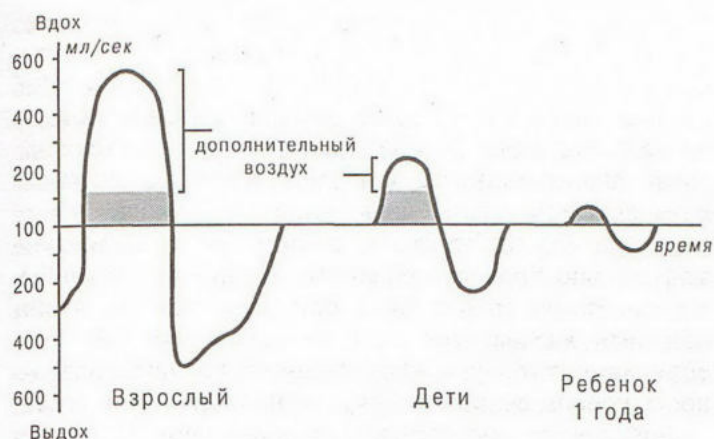


Рис.4. Ребенок грудного возраста вдыхает чистый аэрозоль. У детей старшего возраста и взрослых дополнительно вдыхается комнатный воздух, который смешивается с аэрозолем [12].

*Medic-Aid, Pagham*) отрицательное давление, образующееся при выдохе в области Вентури, всасывает дополнительный воздух через отверстия в камеру. В результате, через камеру протекает больший объем воздуха, который проталкивает большее число мелких частиц аэрозоля при вдохе за единицу времени, что сокращает время ингаляции. В этих постоянно открытых небулайзерах около 50% аэрозоля теряется при выдохе. В некоторых небулайзерах имеется ручной прерыватель и ингаляция делается только на вдохе. При такой интермиттирующей ингаляции уменьшаются потери лекарства, но эта техника требует координации, увеличивается продолжительность ингаляции. Комбинация удобства продолжительной ингаляции и эффективности интермиттирующей небулизации получила развитие в небулайзерах *Pari* (Германия) и *Medic-Aid* (Великобритания). В небулайзерах *Pari* имеется клапан, который при вдохе открывается, и дополнительный внешний воздух, проходя через небулайзер, приносит большее количество частиц во вдыхаемый воздушный поток (рис.3). Во время выдоха клапан закрывается, снижается поток воздуха через камеру, в результате, потери при выдохе уменьшаются, так как воздух выходит только через один клапан, расположенный около загубника. Эти особенности позволяют уменьшить время процедуры, при этом образующаяся доза аэрозоля будет значительно больше, чем в обычном небулайзере.

Большинство устройств, используемых у детей, разработаны для взрослых и часто не учитывают специфические требования для педиатрической практики. Исследование распределения аэрозоля показывает, что у детей на количество аэрозоля, достигающего легких, влияют небольшие размеры ротоглотки, дыхание через нос, высокая частота дыхания [8,10]. Поэтому очень важным является размер частиц, которые обеспечивают поступление соответствующей дозы препарата в легкие. Большинство детей в покое дышит через нос. Дыхание через нос уменьшает попадание аэрозоля в легкие на 40—50% [8,10]. Верхние дыхательные пути у грудных детей больше по отношению к размерам тела, чем у взрослых. Этот факт, а также отсутствие волосков в носу делает проблему дыхания через нос

во время ингаляции у детей раннего возраста менее значимой, чем ожидалось. Однако необходимо использовать маску соответствующего размера. Использование плотно прилегающей маски уменьшает потери аэрозоля у маленьких детей. Если ребенок старше 3 лет, лучше использовать мундштук, чем маску. Часть аэрозоля, которая оседает в носу, увеличивается с возрастом и составляет 13% у ребенка 8 лет, по сравнению с 16% у детей 13 лет и 22% у взрослых [8]. Нередко при проведении ингаляции из дозирующего ингалятора у детей используют спейсер (например, Бэбихалер, *Glaxo Wellcome*). Идеальным дыханием через спейсер является медленное, глубокое дыхание в сочетании с задержкой дыхания на вдохе. Маленькие дети обычно дышат поверхностно, и это может уменьшить попадание лекарства в периферические дыхательные пути. *G.G.Collis, C.H.Cole* показали, что количество аэрозоля, попадающего при вдохе, включая оседающее в носу и верхних дыхательных путях, не зависит от размеров ребенка после 6 мес [12]. Дети грудного возраста с небольшой жизненной емкостью и скоростью вдоха ниже, чем производительность небулайзера во время ингаляции, будут дышать чистым аэрозолем (рис.4). По мере роста ребенка пиковая скорость вдоха превышает продукцию аэрозоля в небулайзере, и дети начинают вдыхать окружающий воздух, не содержащий частиц, так же, как взрослые, и тогда получаемая доза зависит от размеров ребенка. Эффект воздействия крика ребенка на попадание аэрозоля неизвестен. Нижние дыхательные пути у детей узкие. Бронхоспазм, воспаление или повышенная секреция могут существенно уменьшать просвет и увеличивать резистентность, что способствует оседанию аэрозоля в центральных дыхательных путях. Предполагается, что оптимальные размеры частиц для ингаляционной терапии у детей, особенно с бронхоконстрикцией, должны быть меньше, чем у взрослых.

Для проведения эффективной ингаляции, начиная с первых месяцев жизни, разработана модель *Pari Junior Boy* — небулайзер непрерывного действия, приспособленный для низких объемов дыхания детей и подростков. САДМ аэрозоля составляет 4,1 нм; при этом частицы размером менее 5 нм составляют 60%, общим выходом 310 мг/мин. Удобство использования является одним из важнейших параметров. Минимальная координация, необходимая при применении небулайзера, делает эту технологию особенно удобной у детей [8].

В отечественной педиатрии небулайзеры получили распространение в лечении обструктивных нарушений, в первую очередь при бронхиальной астме. Задачи лечения астмы у детей включают создание ребенку возможности вести нормальный образ жизни, нормализацию легочной функции, предотвращение обострений. Эффективность используемых для этих целей противовоспалительных и бронхолитических препаратов определяется их локальным действием в дыхательных путях. В связи с этим в современной терапии бронхиальной астмы у детей наиболее часто используется ингаляционный путь доставки лекарств. Очевидно,



что эффективность ингаляции будет определять выраженность, быстроту наступления эффекта, минимизацию системных эффектов. Уменьшение потерь лекарства вне легких также имеет очень большое значение. У 30% взрослых и 70—90% детей отмечаются трудности в использовании дозирующих ингаляторов; особенно это касается детей раннего возраста. Неправильная техника ингаляции может быть причиной недостаточного эффекта терапии. Для облегчения проведения ингаляции и повышения эффективности ее у детей до 5 лет среди ингаляционных устройств рекомендуются дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером или спейсером и маской у самых маленьких (например, Бэбихалер, *Glaxo Wellcome*), небулайзерная терапия [5]. В рекомендациях международной педиатрической группы по астме отмечается необходимость использовать небулайзеры с воздушным компрессором у детей первых лет жизни, а также у детей, которые не могут пользоваться любой другой системой, у маленьких детей с обострением астмы [16]. Небулайзерной терапии как альтернативному методу доставки лекарственных веществ у детей раннего возраста уделяется важное место в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [3].

Обструкция у маленьких детей может наблюдаться вследствие ОРВИ, контакта с аллергенами, сезонных воздействий аэроаллергенов, нередко протекает с быстрым развитием выраженных симптомов дыхательной недостаточности, беспокойством. Как правило, родители обращаются в неотложную или скорую помощь. Из методов неотложной терапии часто применяется внутримышечное или внутривенное введение бронхолитика (чаще всего эуфиллин) с временным или отсутствием эффекта, нередко ребенок госпитализируется. У детей первых лет жизни с бронхиальной астмой отмечается до 4—5 госпитализаций в год. Имеется несколько теоретических обоснований для использования небулайзерной терапии детей с выраженной обструкцией. Пик кривой дозы может быть достигнут более быстро, чем при других методах, и, соответственно, достигается более эффективная бронходилатация, уменьшается необходимость госпитализации, длительность пребывания в больнице, уменьшаются затраты времени персонала.

Сравнительное исследование идентичной дозы сальбутамола, назначаемого детям через небулайзер, и повторных ингаляций из дозирующего аэрозольного ингалятора показало, что на небулайзерной терапии эффект более быстрый и время пребывания в больнице короче, что позволяет рекомендовать эту терапию для лечения тяжелой астмы [7]. При среднетяжелой астме эффект ингаляции через небулайзер и повторных ингаляций через спейсер был сходным. По мнению *T.Clark* [11] у большинства больных, поступающих в больницу по поводу обострения астмы, бронходилататоры, вводимые через небулайзер, составляют первую линию терапии. Лечение проводят обычно тем же препаратом, который больной получал дома, например сальбутамолом. Это основано на нескольких основных положениях. Первая доза через небулайзер значи-

тельно выше, чем та, которую больной получал дома с помощью дозированного аэрозольного ингалятора. Обычно начальная доза сальбутамола составляет 2,5 мг, что эквивалентно 25 ингаляциям из дозирующего ингалятора. Хотя потери препарата в окружающую среду значительны, концентрация в легких при таком пути введения значительно выше. У детей во время приступа возникает страх, паника, не позволяющие эффективно провести обычную ингаляцию; инспираторный поток может быть слишком низким, чтобы получить адекватный вдох из ингалятора. Все это объясняет высокую эффективность и целесообразность использования небулайзерной терапии у детей.

Для лечения обострений бронхиальной астмы используется частое, повторное введение  $\beta_2$ -агонистов через небулайзер. Частые ингаляции (каждые 20 мин) ведут к плавному повышению ОФВ<sub>1</sub>. В соответствии с международным педиатрическим консенсусом возможно использование более высоких доз и более длительное использование  $\beta_2$ -агонистов, включая длительную ингаляцию растворов сальбутамола или тербуталина [16]. Использование дозы 0,15 мг/кг сальбутамола каждые 20 мин более эффективно, чем низких доз [23]. У детей первых лет жизни начальные дозы при использовании через небулайзер составляют для сальбутамола 2,5 мг, тербуталина 5 мг, ипратропиума бромида 250 мг. Интервал между ингаляциями — 6 часов. Доза сальбутамола из дозирующего ингалятора достигает 1 мг за 3 часа (т.е. 10 ингаляций), что редко используется в отечественной практике из-за боязни побочных осложнений. В настоящее время в России зарегистрирован сальбутамол для небулайзерной терапии, который выпускается фирмой Глаксо Вэлком под торговым названием Вентолин™ Небулы™. Вентолин Небулы содержат 2,5 мг сальбутамола в 2,5 мл раствора для ингаляций. В каждой упаковке содержится 20 небул.

Антихолинергический препарат (ипратропиума бромид) — неселективный антагонист мускариновых рецепторов — не имеет существенных токсических эффектов и поэтому используется у детей с бронхообструкцией как самостоятельно, так и в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами, усиливая эффект симпатомиметиков. Полезность ипратропиума бромида в педиатрии показана с начала 80-х годов. Доза ипратропиума бромида для всех возрастов через небулайзер составляет 250 мкг (до года половинная доза). У детей с обструкцией ипратропиума бромид — единственный бронхолитик который может обеспечить эффект без риска развития гипоксемии [26]. Ипратропиум бромид может эффективно использоваться при острых бронхиолитах, при отсутствии ответа на другой бронхолитик и дает положительный эффект у детей с бронхолегочной дисплазией [24]. Ипратропиума бромид может быть добавлен к симпатомиметику. Анализ данных литературы с использованием мета-анализа за период 1966—1992 гг. показал, что добавление ипратропиума бромида к  $\beta_2$ -агонистам у детей приводит к статистически более значимому улучшению ОФВ<sub>1</sub>, но существенно не влияет на длительность пребывания в больнице, частоту госпитализации [21]. Исследование дозозависимой кривой



показало, что оптимальной является доза свыше 75 мкг и ипратропиума бромид дает дополнительный положительный эффект при добавлении к салбутамолу через небулайзер, в виде значительного повышения ОФВ<sub>1</sub> уже через 1 час [6]. У детей 5—17 лет использование высоких доз салбутамола и ипратропиума бромида при тяжелой астме у детей оказалось более эффективным и безопасным, чем одного салбутамола [25]. *F. Qureshi, J. Pestian* сравнили эффективность неотложной терапии у детей в возрасте от 2 до 18 лет, поступавших с обострением средне-тяжелой астмы. Детям назначали салбутамол 2,5 мг или 5 мг каждые 20 мин трижды, и затем по потребности, 2 мг/кг преднизолон внутрь со второй дозой салбутамола и 500 мкг ипратропиума бромида со второй и третьей дозами салбутамола. В группе детей, получавших дополнительно ипратропиума бромид, существенно снижалась необходимость в госпитализации [22].

Для небулайзерной терапии у детей эффективно используется комплексный препарат беродуал, в состав которого входят фенотерол (500 мкг) и ипратропиума бромид (250 мкг) [4,28]. Беродуал используется при бронхиальной астме, бронхолите на фоне ОРВИ, обструктивном бронхите, а также у детей первых месяцев жизни при бронхолегочной дисплазии. Сочетание β-агониста, имеющего быстрый эффект (5—15 мин), и ипратропиума бромида с максимальным эффектом через 30—90 мин позволяет получить быстрый и пролонгированный эффект, превышающий действие монокомпонентных препаратов [2,17]. Для небулайзера раствор беродуала (1 мл — 20 кап) смешивали с физиологическим раствором для получения объема 2—4 мл. У детей 6—14 лет используют 0,5—1 мл (10—20 кап.), что в большинстве случаев является достаточным для улучшения состояния. В тяжелых случаях может потребоваться доза 2,0 мл (40 кап), которая ингалируется под наблюдением врача. Если необходимо, беродуал назначается повторно, до 4 раз в день. Детям до 6 лет (менее 22 кг) рекомендуется 25 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола (2 кап.) на кг массы тела, до 0,5 мл (10 кап.) до 3 раз в день. Продолжительность ингаляции в зависимости от возраста варьирует от 5 до 10 мин.

Домашняя терапия нетяжелых обострений бронхиальной астмы с использованием соответствующих доз бронхолитиков через небулайзер позволяет уменьшить частоту госпитализации. Лечение обычно начинается с наименьшей рекомендуемой дозы. Родителям и больному должны быть даны устные или письменные рекомендации по лечению, включая тактику при возможном ухудшении состояния. Раннее начало терапии, обучение родителей предотвращает во многих случаях развитие тяжелой бронхиальной обструкции [7]. Положительный эффект от проведенной ингаляции включает уменьшение диспноэ, участия дополнительной дыхательной мускулатуры, частоты дыхания, дистанционных хрипов, восстановление нормальной активности, в том числе питания, игр. Если улучшение не наступает в течение 4 часов или состояние ухудшается, то необходима госпитализация, назначение преднизо-

лона внутрь, возможно, требуется регулярная бронхолитическая терапия в течение нескольких дней.

Для базисной противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения препаратами первого выбора терапии являются кромогликат натрия и недокромил натрия. В связи с проблемами, возникающими у детей первых лет жизни при обычной ингаляции, рекомендуется применять кромогликат натрия (интал) через небулайзер. Роль этого препарата особенно важна у детей с атопической астмой раннего возраста с начальными симптомами заболевания в предотвращении развития обострений. Доза интала через небулайзер составляет 60—80 мг (ампулы по 20 мг в 2 мл 2—3 раза в день) [20]. *S. Godfrey et al.* [13] нашли, что сходные дозы кромогликата натрия более эффективны при размере частиц 2 нм, чем 11,7 нм. Это позволяет предположить, что место действия лекарственного вещества — мелкие дыхательные пути.

При тяжелой бронхиальной астме или отсутствии достаточного эффекта от кромогликата натрия у детей назначают ингаляционные кортикостероиды [3]. Дозы ингаляционных кортикостероидов для небулайзера колеблются от 20 до 50 мг/кг/сут [21]. Аэрозоли таких адсорбирующихся стероидов, как дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, растворимый преднизолон, у детей должны быть исключены. Для небулайзерной терапии применяется будесонид [15]. У детей, получающих оральные кортикостероиды, применение будесонида через небулайзер (1 мг дважды в день) позволило добиться большего эффекта со снижением дозы таблетированных кортикостероидов, чем при назначении плацебо [15]. Если используется маска, то после ингаляции глюкокортикостероидов необходимо промыть глаза и лицо ребенка и дать питье или еду. В последнее время компанией Глаксо Вэллком была разработана новая лекарственная форма флютиказона пропионата — небулы. В настоящее время флютиказона пропионат, выпускаемый под торговым названием Фликсотид™ Небулы™ зарегистрирован в ряде стран для взрослых и подростков старше 16 лет. Рекомендуемые дозы флютиказона пропионата — 500—2000 мкг два раза в сутки. Флютиказона пропионат выпускается в небулах для ингаляций в дозировках: 0,5 мг в 2 мл и 2 мг в 2 мл.

После использования все части небулайзера промывают теплой водой, желательно после каждой ингаляции. Возможно использование небольшого количества дезинфицирующего средства, по крайней мере один раз в день, после чего прибор тщательно споласкивают и высушивают.

Длительное применение терапии должно проводиться в течение первых 3 недель под контролем пикфлоуметрии.

Таким образом, развитие небулайзерной терапии, внедрение ее в практику неотложной помощи детям в отечественной педиатрии позволит уменьшить длительность и частоту госпитализаций детей с бронхиальной астмой, особенно раннего возраста, снизить потребность в парентеральном введении препаратов.



Быстрая ликвидация симптомов бронхиальной обструкции будет способствовать уменьшению тяжести течения обострений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения. Изд. № 95-3659, 1995 // Пульмонология. — 1996. — Прилож.
2. Генне Н.А., Фаробина Е.Г., Кулешов В.Н. Бронхолитическая активность беротека и беродуала при бронхиальной астме у детей // Симпозиум соц. стран по проблемам детской пульмонологии, 15-й: Материалы. — Киев, 1989. — С.97—98.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 1997 // Рус. мед. журн. — 1998. — Т.6, № 2. — Прилож.
4. Цой А.Н., Шор О.А., Кепанова Е.Б. Сравнение фармакодинамики однократной ингаляции беродуала с помощью небулайзера и в виде дозированного аэрозоля у больных бронхиальной астмой // Клин. мед. — 1997. — № 8. — С.51—54.
5. Asthma in children under five years of age // Thorax. — 1997. — Vol.52. — Suppl.1. — P.S9—S10. S18—S21.
6. Beck R. Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children // Arch. Pediat. — 1995. — № 2. — Suppl.2. — P.145S—148S.
7. Bendejy I.M. Home nebulisers in childhood asthma: survey of hospital supervised use // Brit. med. J. — 1991. — Vol.302, № 6786. — P.1180—1181.
8. Bisgaard H. Patient-related factors in nebulized drug delivery to children // Eur. Respir. Rev. — 1997. — Vol.51, № 7. — P.376—377.
9. British Thoracic Society, British Paediatric Association, Royal College of Physicians of London. Guidelines on the management of asthma. Summary charts // Brit. med. J. — 1993. — Vol.306. — P.776—782.
10. Chua H.L., Collis G.G. et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol.7. — P.2185—2191.
11. Clark T., Rees J. Practical Management of Asthma. — 2-nd Ed. — London: The Modern Book Company, 1996.
12. Collis G.G., Cole C.H. Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children // Lancet. — 1990. — Vol.336, № 8711. — P.341—343.
13. Godfrey S., Balfour Lynn L., Konig P. The place of cromolyn sodium in the long-term management of childhood asthma based on a 3- to 5-year follow-up // J. Paediat. — 1975. — Vol.87, № 3. — P.465—473.
14. Grossman J. The evolution of inhaler technology // J. Asthma. — 1994. — Vol.31, № 1. — P.55—64.
15. Ilangoan P., Pedersen S. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulized budesonide suspension // Arch. Dis. Child. — 1993. — Vol.68. — P.356—359.
16. International Paediatric Asthma Consensus Group. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group // Ibid. — 1992. — Vol.67. — P.240—248.
17. Jedrys U., Kurzawa R. et al. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma // Pneumonol. Alergol. Pol. — 1994. — Vol.62, № 11—12. — P.615—622.
18. McPherson S.P. Respiratory Therapy Equipment. — St. Louis: Mosby, 1985. — P.145.
19. Muers M.F. Overview of nebuliser treatment // Thorax. — 1997. — Vol.52. — Suppl.2. — P.S25—S30.
20. O'Donohue W.J., Jr. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites // Chest. — 1996. — Vol.109, № 3. — P.814—820.
21. Osmond M.H., Klassen T.P. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis // Acad. emerg. Med. — 1995. — Vol.2, № 7. — P.651—656.
22. Qureshi F., Pestian J. et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol.339, № 15. — P.1030—1035.
23. Robertson C., Smith F. Response to frequent low doses of nebulizer salbutamol in acute asthma // J. Paediat. — 1989. — Vol.106. — P.672—674.
24. Rubin B.K., Albers G.M. Use of anticholinergic bronchodilation in children // Amer. J. Med. — 1996. — Vol.100, № 1A. — P.49S—53S.
25. Schuh S., Johnson D.W., Callahan S. et al. Efficacy of frequent nebulizer ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe asthma // J. Pediat. — 1995. — Vol.126, № 4. — P.639—645.
26. Silverman M. The role of anticholinergic antimuscarinic bronchodilator therapy in children // Lung. — 1990. — Suppl.168. — P.304—309.
27. Steventon R.D., Wilson R.S.E. A Guide to Apparatus for Home Nebulization Therapy. — London: Allen and Hanburys Ltd, 1986.
28. Watson W.A., Becker A.B., Simons F.E. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma // J. Allergy clin. Immunol. — 1988. — Vol.82, № 6. — P.1012—1018.

Поступила 20.05.99.



## Пульмикорт® Турбухалер® будесонид, порошок для ингаляций по 100 и 200 мкг/доза

**Лекарственная форма.** Многодозовый 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 гипофункцию 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, Седерталье, Швеция.

## Бриканил Турбухалер® тербуталина сульфат 0,5 мг/доза

**Лекарственная форма.** Многодозовый ингалятор сухого порошка  
Тербуталина сульфат  $\beta_2$ -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, Седерталье, Швеция.



*Н.Н.Бримкулов, Ж.Дуйсенова, А.Д.Калиева*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЛИЯНИЕ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ (ТАЙЛЕДА)

Национальный центр кардиологии и терапии, Кыргызский Астма-Центр, Бишкек, Кыргызстан

QUALITY OF LIFE IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS: INFLUENCE OF NEDOCROMIL SODIUM (TILADE)

*N.N.Brimkulov, Zh.Duisenova, A.D.Kalieva*

### Summary

The aim of this research was the estimation of quality of life in bronchial asthma patients before and after 3 month treatments with anti-inflammatory antiasthmatic agent — nedocromil sodium (Tilade). 20 patients with mild and moderate BA were investigated by routine clinical and functional tests, content of total IgE assessed. For assessing of quality of life E.Juniper's Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), and short and simple AQ20 (F.H.Quirk, P.W.Jones, 1994) questionnaires were used. Tilade has been prescribed 2 puffs twice daily corresponding to a daily dosage of 8 mg nedocromil sodium. Tilade led to a significant reduction in the incidence of asthma attacks and cough, wakening in the night due to dyspnoe. During treatment with tilade improvement and normalisation of bronchial patency revealed. Tilade decreased the blood level of total IgE. Thus, nedocromil sodium (tilade) was finding in patients with mild and moderate asthma as the effective antiasthmatic drug, which improve quality of life in asthma patients.

### Резюме

С целью оценки изменений качества жизни у больных бронхиальной астмой до и после 3-месячного лечения противовоспалительным препаратом недокромилем натрия (тайледа) обследовано 20 больных бронхиальной астмой легкого и средней тяжести течения. Изучались клинические симптомы, показатели вентиляции, уровень общего иммуноглобулина Е. Для оценки качества жизни использованы специфический опросник Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) E.Juniper, а также краткий, простой опросник AQ20 (F.H.Quirk, P.W.Jones, 1994). Тайлед назначался по 2 ингаляции (2 мг) два раза в день. Выявлено, что тайлед существенно снижал выраженность как дневной, так и ночной симптоматики, увеличивал показатели бронхиальной проходимости. Под влиянием лечения тайледом в крови снижалось содержание общего иммуноглобулина Е. Тайлед вызвал значительное улучшение качества жизни больных астмой.

### Введение

В настоящее время исследование качества жизни стало неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения, профилактики и применяется все шире для самых различных целей, включая:

1. Общую оценку состояния не только конкретного здорового или больного человека, но и определенной популяции лиц;
2. Изучение влияния различных производственных, социальных и других факторов, профилактических и реабилитационных программ;
3. Оценку эффективности лечения;
4. Разработку индивидуализированной программы терапии;
5. Комплексную экспертизу трудоспособности;
6. Клинические испытания новых медикаментозных и немедикаментозных лечебных подходов [1—2, 6 и др.].

Основным методом определения качества жизни является применение опросников. Особенностью современного подхода к оценке качества жизни 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. 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 подразделить на общие, 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 при-



менимы для сравнения качества жизни у различных групп здоровых лиц, больных различными заболеваниями, а также между ними. Выделяют также опросники для взрослых и опросники для педиатрической практики (включая специальные опросники для родителей больных детей). Специальными исследованиями уточняются чувствительность, избирательность и валидность различных языковых версий наиболее популярных опросников [2,4,7—9]. В настоящее время разработка новых опросников и их валидизация продолжаются при координации международной организации — *MAPI Research Institute* (Франция). Создано и ежегодно проводит конгрессы Международное общество по исследованию качества жизни (*International Society of Quality of Life Research — ISOQOL*).

Целью нашей работы явилось изучение качества жизни у больных бронхиальной астмой (БА) в процессе лечения противовоспалительным агентом недокромилом натрия (тайледом) с помощью русскоязычных версий двух различных опросников, в том числе рекомендованных Международным консенсусом по диагностике и лечению астмы [5].

Обследовано 20 больных atopической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения (в том числе 8 мужчин, 12 женщин), средний возраст которых составил  $34,4 \pm 2,54$  года. Большинство больных отмечали редкие приступы удушья (от 2—3 в неделю до 1 раза в сутки), которые достаточно хорошо купировались ингаляциями симпатомиметиков. Средняя максимальная скорость выдоха (МСВ) при исходном обследовании составила  $328,5 \pm 15,6$  л/мин, а объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) —  $78,1 \pm 4,5\%$ , что соответствовало нерезко выраженному нарушению вентиляции по obstructivному типу.

До и после трех месяцев лечения тайледом проводилось клиническое обследование с заполнением опросника, при этом количественно оценивались выраженность симптомов в дневное и ночное время, тяжесть болезни, общее состояние, нарушения сна (просыпание из-за одышки), количество дней нетрудоспособности или потери активности за предыдущий месяц. Специально отмечалась переносимость препарата, его вкусовые свойства. Наряду с клинической оценкой исследовалось функциональное состояние бронхов, включавшее расчет таких скоростных показателей спирогаммы, как ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> (в % от должной величины), а также пикфлоуметрию для контроля динамики максимальной скорости выдоха (МСВ, л/мин). Оценивался уровень общего иммуноглобулина Е радиоиммунным методом.

Для изучения качества жизни использованы разработанный *E. Juniper* (1992) специфический опросник для больных бронхиальной астмой (БА) AQLQ — *Asthma Quality of Life Questionnaire* [8], а также краткий опросник AQ20, предложенный *F.H. Quirk, P.W. Jones* [11].

Специфический опросник для больных бронхиальной астмой AQLQ, является одним из популярных инструментов для оценки качества жизни при БА. Этот опросник рекомендован для широкого применения

Международным консенсусом по астме [5]. Он включает в себя 32 вопроса, сгруппированных в 4 блока, затрагивающих области жизни, наиболее значимые для взрослых больных астмой: выраженность симптомов болезни (AQLQ1 — 12 пунктов), ограничения активности (AQLQ2 — 11 вопросов), эмоциональное состояние (AQLQ3 — 5 пунктов), защищенность от влияния окружающей среды (AQLQ4 — 4 пункта). Ответы на вопросы оценивают по 7-балльной шкале то или иное изменение функций, при этом 1 балл соответствует максимальному, а 7 — минимальному нарушению качества жизни. Рассчитывается также общий показатель качества жизни — AQLQ5. Нами была использована валидизированная в MAPI русскоязычная версия опросника AQLQ.

Краткий опросник AQ20, не перегруженный вопросами и не требующий много времени для заполнения, разработан *Quirk u Jones* [11] с целью упрощения методики и более широкого применения оценки качества жизни в ежедневной практике. Авторами была показана хорошая чувствительность и воспроизводимость английской версии опросника [12—13]. Перевод опросника с английского на русский язык проводился нами в соответствии с общепринятыми требованиями [7] и включал следующие этапы: а) перевод профессионального переводчика; б) независимый перевод врачей-пульмонологов; в) создание обобщающей первичной версии и испытания ее у 5 больных; г) обратный независимый перевод профессионального переводчика; д) создание окончательной версии опросника. Предварительная оценка русской версии опросника AQ20 дала удовлетворительные результаты [9].

Тайлед назначался по 2 ингаляции (по 2 мг) 2 раза в сутки, курс лечения продолжался 3 месяца.

Исходные показатели качества жизни у больных БА по опроснику AQLQ были значительно сниженными по сравнению с расчетным максимумом (7 баллов): они отмечали значительное ограничение активности ( $4,04 \pm 0,2$  балла), достаточно выраженную симптоматику болезни

Таблица 1

Качество жизни больных астмой до и после 3-месячного лечения недокромилом натрия (тайледом) по данным опросника AQLQ

Шкалы	Исходно	Через 3 месяца
AQLQ1 — ограничение активности	$4,04 \pm 0,2$	$5,76 \pm 0,23^*$
AQLQ2 — выраженность симптомов	$3,72 \pm 0,23$	$5,57 \pm 0,25^*$
AQLQ3 — эмоциональный статус	$3,63 \pm 0,2$	$5,24 \pm 0,27^*$
AQLQ4 — воздействие окружающей среды	$4,05 \pm 0,34$	$5,52 \pm 0,36$
AQLQ5 — общая оценка	$3,86 \pm 0,2$	$5,57 \pm 0,25^*$

Примечание: \* — различие по сравнению с исходным показателем достоверно.



Таблица 2

Показатели клинического состояния (в баллах) у больных астмой до и в процессе 3-месячного лечения тайледом ( $M \pm m$ )

Показатели	Сроки обследования			
	Исходно	1 месяц	2 месяц	3 месяц
Выраженность дневных симптомов	3,2±0,2	1,8±0,2*	1,4±0,1*	1,3±0,1*,**
Выраженность ночных симптомов	2,7±0,2	1,5±0,2*	0,6±0,2*,**	0,3±0,1*,**
Тяжесть астмы	2,3±0,1	1,6±0,1*	1,4±0,1*	1,2±0,1*,**
Общее состояние	1,6±0,1	2,6±0,1*	3,1±0,2*	3,7±0,1*,***
Нарушения сна	1,6±0,2	0,7±0,2*	0,3±0,1*	0,2±0,1*,**
Дни нетрудоспособности	9,1±1,7	2,1±1,1*	0	0

Примечание: \* — различие по сравнению с исходным показателем достоверно; \*\* — различие по сравнению с показателем 1-го месяца достоверно; \*\*\* — различие по сравнению с показателем 2-го месяца достоверно.

(3,72±0,23 балла), что сопровождалось снижением эмоционального состояния (3,63±0,2 балла) и значительной подверженностью влияний окружающей среды (4,05±0,34 балла). Общая оценка качества жизни составила 3,86±0,2 балла (табл.1).

Диапазон изменений опросника AQ20 составляет 20 баллов, при этом наилучшее качество жизни соответствует 0 баллов, а 20 баллов отражает самое низкое качество жизни больного с легочной недостаточностью. У обследованных нами больных исходный уровень качества жизни соответствовал 12,37±1,05 балла.

Значительное снижение качества жизни у больных астмой отмечено и другими авторами [1,6,7].

В процессе первого месяца лечения тайледом отмечено значительное улучшение состояния больных, выразившееся в полном прекращении приступов удушья и исчезновении других симптомов болезни у 18 лиц. Количественный анализ клинических индексов, оценивающих выраженность дневных и ночных симптомов, а также тяжесть течения болезни и общее состояние больных, выявил их выраженные, статистически высокодостоверные сдвиги (табл.2). Необходимо отметить значительное улучшение ночного сна, связанное с уменьшением ночных приступов. В результате поло-

жительных сдвигов в течении болезни уже в первый месяц лечения тайледом в четыре раза снизилось количество дней нетрудоспособности. Очень важно, что на 2-й и 3-й месяцы лечения положительная динамика клинических симптомов, хотя и менее выраженная, продолжала нарастать, а дней нетрудоспособности не было вообще. Следовательно, клинический анализ уже в 1-й месяц терапии выявил высокую эффективность тайледа, которая продолжала увеличиваться в процессе последующего 2-месячного лечения. Это подтверждает рекомендации Международных консенсусов о необходимости длительной, непрерывной базисной противовоспалительной терапии при персистирующих формах астмы [3,5,10].

Высокую клиническую эффективность тайледа подтвердило функциональное исследование легочной вентиляции. В первый месяц лечения выявлено существенное улучшение всех скоростных вентиляционных показателей, которое продолжалось в процессе дальнейшего лечения и уже на 2-й месяц привело к полному восстановлению бронхиальной проходимости (табл.3). Если до лечения у больных выявлялись умеренно выраженные обструктивные нарушения вентиляции, то к 3-му месяцу лечения показатель ОФВ<sub>1</sub> достиг 107,4±3,25%, превысив должные величины.

Таблица 3

Изменение показателей вентиляции у больных бронхиальной астмой в процессе 3-месячного лечения тайледом ( $M \pm m$ )

Показатели	Сроки обследования			
	Исходно	1 месяц	2 месяц	3 месяц
МСВ, л/мин	328,5±15,6	390,1±16,8*	447,9±18,1*	486,3±19,91*,**
ОФВ <sub>1</sub> , %	78,1±4,5	92,3±3,9*	103,3±3,6*	107,4±3,25*,**
МОС <sub>25</sub> , %	71,5±5,2	85,4±5,2	96,8±5,1*	103,3±4,6*,**
МОС <sub>50</sub> , %	61,3±5,2	81,2±5,8*	91,6±5,1*	97,3±5,3*,**
МОС <sub>75</sub> , %	57,5±6,1	84,8±7,3*	97,9±5,1*	105,6±6,1*,**

Примечание: \* — различие по сравнению с исходным показателем достоверно. \*\* — различие по сравнению с показателем 1-го месяца достоверно.



При этом необходимо отметить, что улучшение бронхиальной проходимости произошло на всех уровнях, включая мелкие бронхи. Представляет интерес, что показатель МОС<sub>75</sub>, отражающий бронхиальную проходимость на уровне мелких бронхов, увеличился даже в большей степени, чем МОС<sub>25</sub> и МОС<sub>50</sub>. Таким образом, трехмесячное лечение тайледом привело у обследованных нами больных к полной нормализации бронхиальной проходимости, что подтверждает высокую эффективность анализируемого препарата.

Исходное обследование выявило у всех больных высокий уровень иммуноглобулина Е (от 37,2 до 870 мЕ/мл, в среднем  $377,5 \pm 58,3$  мЕ/мл), что значительно превышает нормативные значения (<25 мЕ/мл) и свидетельствует о выраженной сенсибилизации. В процессе лечения тайледом отмечено снижение уровня иммуноглобулина Е до  $194,1 \pm 27,6$  мЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Следовательно, тайлед способствовал снижению сенсибилизации больных астмой.

Улучшение общего состояния больных сопровождалось существенным повышением качества их жизни: на третий месяц лечения значительно и достоверно улучшились все показатели опросника AQLQ. Одновременно со снижением выраженности симптомов у больных улучшились показатели физической активности, защищенности от воздействий окружающей среды. Значительно улучшилось эмоциональное состояние больных: их стали меньше беспокоить озабоченность из-за наличия астмы, тревога из-за появления приступов удушья, снизились опасения по поводу потребности в лекарствах. Общий показатель AQLQ достоверно увеличился с  $3,86 \pm 0,2$  до  $5,57 \pm 0,25$  ( $p < 0,01$ ). Достоверное улучшение качества жизни выявлено и с помощью опросника AQ20, значения которого изменились с  $12,37 \pm 1,05$  до  $5,65 \pm 1,11$  ( $p < 0,01$ ). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что тайлед наряду с улучшением общего состояния, прекращением одышки и приступов удушья, улучшением бронхиальной проходимости, существенно повышал и качество жизни больных астмой.

Таким образом, наши данные обнаружили высокую эффективность тайледа у обследованных нами больных, проявившуюся улучшением не только клинических и функциональных данных, но и качества их жизни. Здесь необходимо подчеркнуть, что у большинства обследованных пациентов течение астмы было легким. Литературные данные подтверждают, что эффективность недокромил натрия в наибольшей степени проявляется именно при легком или средней тяжести течении болезни. При регулярном приеме недокромил натрия предотвращал прогрессирование болезни и развитие тяжелых форм астмы [3,10]. Как свидетельствуют наши данные, при этом существенно повышается и качество жизни больных.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой чувствительности опросников AQLQ и AQ20,

позволяющих выявить изменения качества жизни в процессе лечения. При этом нужно отметить простоту опросника AQ20 и небольшие затраты времени на его заполнение и обработку.

## Выводы

1. У больных бронхиальной астмой качество жизни значительно снижается.
2. Тайлед (недокромил натрия) резко снижает частоту дневных и ночных симптомов, облегчает течение болезни, улучшает общее состояние, а также нормализует ночной сон. Под действием тайледа у больных значительно сокращается число дней нетрудоспособности.
3. Применение тайледа в течение трех месяцев сопровождается существенным повышением качества жизни больных бронхиальной астмой.

Авторы выражают свою признательность проф. *Elizabeth Juniper* (McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario, Canada) и проф. *P.W.Jones* (St. George's Hospital Medical School, London, UK) за предоставленные образцы опросников AQLQ и AQ20 и консультативную помощь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (Астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.18—22.
2. Шмелев Е.Н., Беда М.В., Jones P.W., Twaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Там же.— 1998. № 2.— С.79—81.
3. De Jong J.W., Postma D.S., de Monchy J.G.R., Koeter G.H. A review of nedocromil sodium in asthma therapy // Eur. Respir. Rev.— 1993.— Vol.3.— P.511—519.
4. Engstrom C.-P., Persson L.-O., Larsson S., Sullivan M. Reliability and validity of a Swedish version of the St. George's Respiratory Questionnaire // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.11.— P.61—66.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. NIH/NHLBI 1995, Publication № 95—3659, 176p.
6. Jones P.W. Quality of life measurement in asthma: an editorial // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.885—887.
7. Jones P.W. Testing health status ("quality of life") questionnaires for asthma and COPD // Ibid.— 1998.— Vol.11.— P.5—7.
8. 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.
9. Kalieva A.D., Musaeva K.M., Brimkulov N.N. Validation of Russian version of AQ20 quality of life questionnaires in asthma patients // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12, Suppl.28.— P.440s.
10. Konig P. Clinical overview of nedocromil sodium // Allergy Proc.— 1995.— Vol. 16.— P.73—76.
11. Quirk F.H., Jones P.W. Repeatability of two new short airways questionnaires // Thorax.— 1994.— Vol.49.— P.1075P.
12. 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.
13. White E.A., Jones P.W. Cross-sectional and longitudinal validation of a short and simple measure of quality of life in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153, № 4.— Suppl.2.— P.A754.

Поступила 23.11.98.



*Е.А.Цеймах, Я.Н.Шойхет, С.В.Заремба, В.К.Седов, Ю.Г.Горбашенко*

## **КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И КОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ГЕМОТОРАКСОМ**

Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии ФУВ Алтайского государственного медицинского университета и городская больница № 5 г. Барнаула.

### **CORRECTION OF PROTEOLYTIC AND COAGULATIVE PHAGOCYTES ACTIVITIES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC HAEMOPLEURA**

*E.A.Tseimakh, Ya.N.Shoikhet, S.V.Zaremba, V.K.Sedov, Yu.G.Gorbaschenko*

#### **S u m m a r y**

Patients with traumatic haemopleura display severe impairment of proteolytic and coagulative phagocytes activities in peripheral blood and inflammatory focus. Those with infectious haemopleura prevalently show high coagulative activity of blood monocytes, inhibition of their proteolysis and low coagulative activity of pulmonary macrophages. Monocytes do not have coagulative activity and macrophages preserve their coagulative potential in the inflammatory focus in patients with coagulative haemopleura. Different usage of proteolytic activators and inhibitors based on the determination of the proteolytic and coagulative phagocytes activities in the peripheral blood and the inflammatory focus enables the efficacy of medication to be enhanced and outcomes of the disease to be improved in patients with traumatic haemopleura.

#### **Р е з ю м е**

У больных с инфицированным гемотораксом преобладала высокая коагулянтная активность моноцитов, сниженная коагулянтная активность макрофагов, повышалась протеолитическая активность нейтрофилов лаважной жидкости из плевральной полости. У большинства пациентов со свернувшимся гемотораксом моноциты крови сохраняли свой противосвертывающий потенциал, а макрофаги обладали высокой коагулянтной активностью. Протеолитическая активность нейтрофилов лаважной жидкости из плевральной полости была ниже, чем у больных с инфицированным гемотораксом. Дифференцированная коррекция протеолитической и коагулянтной активности фагоцитов лаважной жидкости из плевральной полости с учетом вида гемоторакса улучшает исходы заболевания.

До настоящего времени сохраняется высокая летальность при травмах груди [2,3]. Одним из наиболее тяжелых и грозных осложнений травм груди является гемоторакс [4,10]. Недостаточная эффективность традиционных методов лечения обусловила необходимость поиска тех звеньев патогенеза, которые остались вне воздействия известных средств терапии.

Многие исследователи ведущую роль в реализации воспаления отводят фагоцитам [5,7]. В настоящее время не вызывает сомнения участие лейкоцитарных протеиназ в фибринолизе и разрушении структурных белков воспаленных тканей [7,9].

Реакциями, противоположными альтерации и протеолизу, являются репарация и синтез белка. Макроорганизм предотвращает генерализацию инфекции созданием фибринового барьера, блокадой микроциркуляции в очаге воспаления [1,12]. Мононуклеары принимают самое активное участие в процессах фибриногенеза [1,6,11]. В связи с этим важным является оценка протеолитической и коагулянтной активности фагоцитов

у больных с гемотораксом и коррекция нарушений этой активности в разные фазы заболевания.

В основу работы положены данные о 157 больных. Мужчин было 136, женщин — 21. Возраст больных — от 17 до 74 лет. Правосторонний гемоторакс был у 101 больного, левосторонний — у 56. Причиной гемоторакса у 29 больных были проникающие ранения грудной клетки, у 116 — тупая травма груди, у 1 — закрытое дренирование плевральной полости. У 11 больных гемоторакс возник после оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Не свернувшийся гемоторакс был у 41 больного, свернувшийся — у 116. В первые 7 суток с момента начала заболевания поступили 38 пациентов, в период от 1 до 2 недель — 55, от 2 до 3 недель — 48, позже 4—6 недель — 16 больных. У 29 больных гемоторакс инфицировался. У 5 пациентов был пневмогемоторакс.

С целью оценки влияния фагоцитов на состояние излившейся крови в плевральную полость исследовалась коагулянтная и протеолитическая активность нейтро-



филов и моноцитов крови, нейтрофилов и макрофагов плеврального экссудата. Нейтрофилы из крови и экссудата выделяли путем центрифугирования с желатиной и последующего разделения мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов в градиенте плотности фиколл-верографина [13]. Протеолитическую активность нейтрофилов и супернатанта исследовали на хромогенных субстратах (азофибрин, азоальбумин) по методике *Schmidt et al.* [15] в модификации *В.А.Монастырского и соавт.* [8]. Коагулянтная активность мононуклеарных фагоцитов определялась по изменению активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) плазмы по методике *Muller et al.* [15] в модификации *И.В.Тамарина* [11]. Исследования проводились до и после инкубации клеток с активаторами или ингибиторами. В качестве активаторов использовались стрептокиназа, протидиозан, а ингибиторов — эпсилон-аминокапроновая кислота (ε-АКК). Для контроля обследовано 20 лиц без каких-либо признаков заболеваний. При исследовании коагулянтной активности моноцитов крови доноров оказалось, что последние удлиняют АПТВ плазмы крови более чем на 150 с. Инкубация моноцитов со стрептокиназой увеличивала их коагулянтную активность на 6—30 с. Протеолитическая активность моноцитов у них колебалась от 0,014 до 0,090 ед. опт. пл., составляя в среднем  $0,055 \pm 0,001$  ед. опт. пл. Инкубация со стрептокиназой не приводила к изменению протеолитической активности, составляя в среднем  $0,058 \pm 0,001$  ед. опт. пл. ( $p > 0,5$ ). Протеолитическая активность нейтрофилов крови в контрольной группе варьировала от 0,136 до 0,395 ед. опт. пл., составляя в среднем  $0,298 \pm 0,017$  ед. опт. пл. Инкубация со стрептокиназой уменьшала протеолитическую активность нейтрофилов, которая составляла  $0,232 \pm 0,018$  ед. опт. пл. ( $p > 0,5$ ), а с протидиозаном увеличивала ее до  $0,371 \pm 0,019$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ).

Исследование коагулянтной активности мононуклеарных фагоцитов показало, что моноциты крови у больных с инфицированным гемотораксом обладали коагулянтной активностью и укорачивали АПТВ контрольной плазмы в среднем с  $210,3 \pm 3,43$  до  $177,2 \pm 7,11$  с, то есть на 33,1 с ( $p < 0,001$ ). Укорочение АПТВ контрольной плазмы отмечено у 44,6% больных в среднем на  $73,5 \pm 5,19$  с ( $p < 0,001$ ). У 28,2% пациентов АПТВ контрольной плазмы под влиянием моноцитов больных не изменялось, а у 27,2% — удлинялось в среднем на 33,8 с ( $p < 0,001$ ). У всех больных с инфицированным гемотораксом, у которых моноциты обладали коагулянтной активностью, наблюдалось тяжелое течение заболевания. У них выявлялся септический ДВС-синдром с высоким уровнем тромбинемии.

При оценке абсолютных значений коагулянтной активности мононуклеаров в очаге воспаления установлено, что макрофаги в плевральной полости укорачивали АПТВ контрольной нормальной плазмы с  $207,6 \pm 3,72$  до  $164,6 \pm 10,19$  с, то есть на 43 с ( $p < 0,001$ ), что превышало аналогичный показатель у моноцитов крови тех же больных в 1,3 раза. При этом у 52,1% больных они увеличивали АПТВ плазмы крови в

среднем на  $59,2 \pm 4,15$  с ( $p < 0,001$ ), что превышало аналогичный показатель у моноцитов крови тех же больных в 1,8 раза. А у 31,5% больных они укорачивали АПТВ плазмы крови в среднем на  $69,3 \pm 6,21$  с ( $p < 0,001$ ), что достоверно не отличалось от моноцитов крови этих же больных.

Определение коагулянтной активности макрофагов имеет определенное прогностическое значение. Низкий уровень коагулянтной активности макрофагов — прогностически неблагоприятный признак, так как макрофаги принимают участие в фибринации тканей и отграничении очага воспаления.

Инкубация моноцитов крови больных с инфицированным гемотораксом у 74% пациентов увеличивала их коагулянтную активность в среднем на  $66,1 \pm 4,62$  с ( $p < 0,001$ ), а более чем у 26% больных уменьшала ее в среднем на  $31,5 \pm 4,16$  с ( $p < 0,05$ ). Стимуляция моноцитов крови больных протидиозаном у 68% пациентов увеличивала их коагулянтную активность в среднем на  $70,6 \pm 7,47$  с ( $p < 0,001$ ), а менее чем у 32% пациентов уменьшала ее в среднем на  $36,3 \pm 7,52$  с ( $p < 0,05$ ). При инкубации моноцитов с ε-АКК более чем у 3/4 больных (77,8%) увеличивалась их коагулянтная активность в среднем на  $72,4 \pm 6,90$  с ( $p < 0,001$ ), а инкубация с антагозаном более чем у 54,5% пациентов уменьшала ее в среднем на  $57,5 \pm 9,64$  с ( $p < 0,01$ ), а у 45,5% увеличивала коагулянтную активность в среднем на  $51,0 \pm 11,16$  с ( $p < 0,01$ ).

Стимуляция макрофагов плеврального лаважа стрептокиназой у 55,3% пациентов увеличивала их коагулянтную активность в среднем на  $68,1 \pm 10,29$  с ( $p < 0,001$ ), а у 44,7% уменьшала ее в среднем на  $58,8 \pm 7,47$  с ( $p < 0,001$ ). Стимуляция их протидиозаном уменьшала коагулянтную активность макрофагов у 45,5% пациентов в среднем на  $50,0 \pm 9,13$  с ( $p < 0,002$ ), а увеличивала ее у 54,5% больных в среднем на  $77,5 \pm 10,52$  с ( $p < 0,001$ ). При инкубации макрофагов с ε-АКК у 2/3 (63,2%) пациентов увеличивалась их коагулянтная активность в среднем на  $77,5 \pm 11,39$  с ( $p < 0,002$ ), а у 36,8% больных уменьшалась в среднем на  $71,4 \pm 11,18$  с ( $p < 0,02$ ). Инкубация с антагозаном приводила к уменьшению коагулянтной активности макрофагов у больных в среднем на  $65,0 \pm 16,13$  с ( $p < 0,05$ ).

Разница между уровнями базальной и индуцированной коагулянтной активности у макрофагов плеврального лаважа меньше, чем у моноцитов крови, что указывает на более полную реализацию их потенциальных возможностей в процессе миграции в очаг воспаления.

При формировании свернувшегося гемоторакса моноциты крови у больных в целом не обладали коагулянтной активностью. Анализ индивидуальных показателей коагулянтной активности моноцитов показал, что у 85,7% больных моноциты не изменяли АПТВ контрольной плазмы, а лишь у 14,3% укорачивали в среднем на  $80,0 \pm 21,84$  с ( $p < 0,05$ ), что статистически не отличалось от аналогичного показателя у больных с инфицированным гемотораксом.

Инкубация моноцитов крови больных со свернувшимся гемотораксом со стрептокиназой у 55,6% больных увеличивала их коагулянтную активность в среднем



Таблица 1

Протеолитическая активность фагоцитов крови у больных с инфицированным гемотораксом (ед. опт. пл.)

Фагоциты	Вид протеолитической активности	Индукторы	Контрольная группа $M \pm m$	Больные $M \pm m$	$p$
Нейтрофилы	Базальная		0,298±0,017	0,020±0,004	<0,001
	Индукцированная	Стрептокиназа	0,232±0,018	0,019±0,004	<0,001
		$p_0$	<0,01	>0,5	
		Продигиозан	0,371±0,019	0,018±0,004	<0,001
Моноциты	Базальная		0,054±0,017	0,008±0,008	<0,001
	Индукцированная	Стрептокиназа	0,058±0,001	0,012±0,001	<0,001
		$p_0$	>0,5	>0,5	
		Продигиозан	0,072±0,003	0,010±0,001	<0,001
		$p_0$	>0,1	>0,5	

Примечание. Здесь и в табл.3  $p_0$  — достоверность различия показателей базальной и индуцированной протеолитической активности;  $p$  — достоверность различия показателей у больных и у лиц контрольной группы.

на  $74,0 \pm 12,18$  с ( $p < 0,01$ ). Стимуляция же моноцитов продигиозаном более чем у 54,5% пациентов привела к увеличению коагулянтной активности в среднем на  $53,3 \pm 4,84$  с ( $p < 0,02$ ), а у 45,5% — к уменьшению в среднем на  $58,0 \pm 21,08$  с ( $p < 0,05$ ). При инкубации моноцитов крови больных с  $\epsilon$ -АКК у всех пациентов наблюдалось увеличение их коагулянтной активности в среднем на  $75,0 \pm 12,14$  с ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, проведенные исследования показали, что все модуляторы у большинства пациентов со

свернувшимся гемотораксом вызывают повышение коагулянтной активности моноцитов крови.

У больных со свернувшимся гемотораксом макрофаги лаважа из плевральной полости обладали коагулянтной активностью, сокращая АПТВ контрольной плазмы с  $242,5 \pm 8,68$  до  $184,4 \pm 16,12$  с, то есть на 58,1 с ( $p < 0,01$ ). При этом макрофаги в плевральной полости у 3/4 больных укорачивали АПТВ нормальной плазмы крови в среднем на 74,2 с ( $p < 0,01$ ), что статистически не отличалось от аналогичных показателей у моноцитов

Таблица 2

Протеолитическая активность компонентов лаважа из плевральной полости у больных с гемотораксом (ед. опт. пл.)

Фагоциты	Вид протеолитической активности	Индукторы	Больные с гемотораксом ( $M \pm m$ )		$p$
			Инфицированный	Свернувшийся	
Нейтрофилы	Базальная		0,125±0,042	0,033±0,011	<0,05
	Индукцированная	Стрептокиназа	0,099±0,041	0,031±0,011	>0,1
		$p_0$	>0,5	>0,5	
		Продигиозан	0,105±0,047	0,035±0,010	>0,1
		$p_0$	>0,5	>0,5	
		$\epsilon$ -АКК	0,009±0,027	0,025±0,011	>0,5
Макрофаги	Базальная		0,035±0,012	0,016±0,003	>0,25
	Индукцированная	Стрептокиназа	0,025±0,006	0,013±0,003	>0,05
		$p_0$	>0,5	>0,25	
		Продигиозан	0,029±0,011	0,017±0,004	>0,5
		$p_0$	>0,5	>0,5	
		$\epsilon$ -АКК	0,157±0,052	0,017±0,004	<0,02
Супернатант	Базальная		0,094±0,038	0,017±0,004	<0,05
	Индукцированная	$p_0$	>0,5	>0,25	

Примечание.  $p_0$  — достоверность различия показателей базальной и индуцированной протеолитической активности;  $p$  — достоверность различия показателей у больных.



Протеолитическая активность фагоцитов крови у больных со свернувшимся гемотораксом (ед. опт. пл.)

Фагоциты	Вид протеолитической активности	Индукторы	Контрольная группа $M \pm m$	Больные $M \pm m$	$p$
Нейтрофилы	Базальная		0,298±0,017	0,008±0,026	<0,001
	Индуцированная	Стрептокиназа	0,232±0,018	0,007±0,018	<0,001
		$p_0$	<0,01	>0,5	
		Продигиозан	0,371±0,019	0,009±0,024	<0,001
Моноциты	Базальная		0,054±0,017	0,008±0,001	<0,001
	Индуцированная	Стрептокиназа	0,058±0,001	0,008±0,002	<0,001
		$p_0$	>0,5	>0,5	
		Продигиозан	0,072±0,003	0,009±0,001	<0,001
		$p_0$	>0,1	>0,5	

крови тех же больных и макрофагов у пациентов с инфицированным гемотораксом, а у 1/4 пациентов — не изменяли АПТВ плазмы крови.

Итак, у 3/4 больных макрофаги в плевральной полости обладают коагулянтной активностью, что указывает на увеличение процессов фибринообразования непосредственно в очаге воспаления.

Инкубация макрофагов плеврального лаважа у больных со свернувшимся гемотораксом со стрептокиназой у 73,3% увеличивала их коагулянтную активность в среднем на  $55,0 \pm 12,91$  с ( $p < 0,01$ ), а у 26,7% больных — не изменяла ее. Стимуляция их продигиозаном более чем у 54,5% больных увеличивала их коагулянтную активность в среднем на  $70,8 \pm 22,13$  с ( $p < 0,01$ ), а у 45,5% пациентов не изменяла АПТВ контрольной нормальной плазмы. Инкубация макрофагов с  $\epsilon$ -АКК приводила к увеличению коагулянтной активности у всех больных в среднем на  $51,4 \pm 20,55$  с ( $p < 0,01$ ).

У больных с инфицированным гемотораксом протеолитическая активность нейтрофилов крови была меньше контрольных данных в 14,9 раза (табл.1).

Стрептокиназа и продигиозан не изменяли протеолитическую активность нейтрофилов у больных с инфицированным гемотораксом. Протеолитическая активность моноцитов периферической крови у пациентов с инфицированным гемотораксом была меньше контрольных данных в 4,5 раза. Инкубация их с продигиозаном и стрептокиназой не изменяла ее.

Протеолитическая активность нейтрофилов лаважа из плевральной полости у пациентов с инфицированным гемотораксом была больше, чем у нейтрофилов крови больных в среднем на 0,105 ед. опт. пл. ( $p < 0,02$ ) — табл.2.

Стимуляция их стрептокиназой и продигиозаном не изменяла протеолитическую активность, а инкубация нейтрофилов с  $\epsilon$ -АКК снижала ее в среднем на 0,116 ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ).

Протеолитическая активность макрофагов лаважа из плевральной полости у больных с инфицированным гемотораксом достоверно не отличалась от уровня протеолитической активности моноцитов у тех же

больных. Стимуляция макрофагов продигиозаном и стрептокиназой не приводила к изменению их протеолитической активности.

При исследовании протеолитической активности супернатанта выявлено, что она в среднем составляла  $0,157 \pm 0,052$  ед. опт. пл.

Инкубация супернатанта с  $\epsilon$ -АКК не приводила к изменению протеолитической активности. Следовательно,  $\epsilon$ -АКК будучи неспособной понизить тот уровень протеиназ, который уже реализован нейтрофилами, обладает способностью блокировать протеолитическую активность нейтрофилов, у которых еще не реализован их протеолитический потенциал.

При стихании воспалительных явлений, формировании свернувшегося гемоторакса протеолитическая активность нейтрофилов и моноцитов крови была снижена (табл.3).

Стрептокиназа и продигиозан не изменяли протеолитическую активность нейтрофилов и моноцитов. Исследование протеолитической активности нейтрофилов лаважа из плевральной полости показало, что она составляла  $0,033 \pm 0,011$  ед. опт. пл., что достоверно не отличалось от протеолитической активности нейтрофилов крови у этих же больных. Стимуляция нейтрофилов стрептокиназой, продигиозаном и  $\epsilon$ -АКК не приводила к повышению протеолитической активности.

Протеолитическая активность макрофагов плеврального лаважа у больных со свернувшимся гемотораксом была больше аналогичного показателя у моноцитов в крови этих же пациентов в среднем на 0,008 ед. опт. пл. ( $p < 0,02$ ). Стимуляция макрофагов продигиозаном и стрептокиназой не приводила к изменению их протеолитической активности.

При исследовании протеолитической активности супернатанта выявлено, что она составляла в среднем  $0,017 \pm 0,004$  ед. опт. пл., что было меньше аналогичного показателя при инфицированном гемотораксе в 9,2 раза ( $p < 0,02$ ).

Инкубация супернатанта с  $\epsilon$ -АКК не приводила к изменению протеолитической активности.



## Коррекция функциональной активности фагоцитов в очаге поражения при гемотораксе

Вид гемоторакса	Протеолитическая и коагулянтная активность фагоцитов	Коррекция	
		Внутриплевральное введение	Экстракорпоральная инкубация мононуклеаров с последующим введением отмывых фагоцитов в плевральную полость
Инфицированный	Высокая протеолитическая активность нейтрофилов, высокая коагулянтная активность макрофагов лаважа из плевральной полости	Ингибиторы протеолиза	
	Высокая протеолитическая активность нейтрофилов, низкая коагулянтная активность макрофагов лаважа из плевральной полости	Ингибиторы протеолиза	Повышение коагулянтной и метаболической активности моноцитов
Свернувшийся	Умеренная или высокая протеолитическая активность нейтрофилов крови	Аутологичные нейтрофилы	
	Низкая протеолитическая активность нейтрофилов крови		
	а) снижение активности плазминогена в плевральном экссудате	Стрептокиназа со свежемороженой плазмой	
	б) повышение активности плазминогена в плевральном экссудате	Стрептокиназа	

Итак, у пациентов со свернувшимся гемотораксом в лаваже из плевральной полости установлено снижение протеолитической и повышение коагулянтной активности фагоцитов, что, несомненно, способствует повышению процессов фибринообразования на плевральных листках с формированием массивного спаечного процесса. При этом исследуемые стимуляторы не вызывают повышения протеолитической активности фагоцитов как в крови, так и в плевральной полости. Таким образом, повышение протеолитической и фибринолитической активности в плевральной полости у этих пациентов возможно только за счет гуморальных факторов.

На основании результатов проведенных исследований нами разработана схема коррекции функциональной активности фагоцитов при гемотораксе (табл.4).

Выбор ингибиторов и активаторов коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов зависел от установленного их действия в предварительных лабораторных исследованиях (прогнозируемая эффективность). Фагоциты больных для экстракорпоральной стимуляции получали при проведении дискретного плазмафереза с целью детоксикации.

Из 157 больных у 119 ликвидация гемоторакса была достигнута консервативными методами путем введения корригирующих средств пункционно (у 68 больных) или через дренаж в плевральную полость (у 51 пациента). У 38 больных было достигнуто значительное снижение активности воспалительного процесса, что позволило произвести различные оперативные вмешательства: у 10 — удаление организовавшегося свертка крови, у 23 — декорткацию легкого, у 4 — декорткацию легкого с его резекцией, у 1 — удаление организовавшегося свертка крови с зашиванием раны легкого.

В результате проведенного лечения 141 пациент выписан с выздоровлением, 12 — с клиническим выздоровлением, 4 — с улучшением.

## Выводы

1. У больных с инфицированным гемотораксом преобладает высокая коагулянтная активность моноцитов крови, низкий уровень коагулянтной активности макрофагов и высокий уровень протеолитической активности нейтрофилов в плевральной полости.
2. У пациентов со свернувшимся гемотораксом моноциты крови не проявляют коагулянтной активности, а макрофаги сохраняют свой свертывающий потенциал, протеолитическая активность нейтрофилов в очаге воспаления снижается.
3. Дифференцированное применение активаторов и ингибиторов протеолиза, основанное на определении коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в периферической крови и плевральной полости, позволяет повысить эффективность консервативной терапии у больных с гемотораксом и улучшить исходы заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М., 1988.
2. Бисенков Л.Н. Огнестрельные ранения груди // Вестн. хир.— 1992.— № 9—10. С.225.
3. Брюсов П.Г., Шагаев С.А., Чепчерук Г.С. Хирургическая тактика при огнестрельных проникающих ранениях груди // Хирургия.— 1993.— № 4.— С.45—48.
4. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди.— М., 1981.
5. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общепатологическая проблема.— Л., 1989.



6. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М., 1989.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989.
8. Монастырский В.А., Вороняк М.И., Бирка И.И. Механизм действия плазмينا при повреждении миокарда коагуляционного генеза // Врач. дело. — 1988. — № 3. — С.70—73.
9. Пигареский В.Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности // Арх. пат. — 1983. — № 11. — С.14—22.
10. Романенко А.Е., Чухриенко Д.П., Мильков Б.О. Закрытые повреждения органов грудной клетки. — Киев, 1982.
11. Тамарин И.В. Определение продукции моноцитами тканевого тромбопластина в норме и при гнойно-септических процессах // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С.12—16.
12. Шойхет Я.Н., Дедерер Ю.М., Рощев И.П. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса // Хирургия. — 1989. — № 6. — С.58—61.
13. Boyum A. Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages // Scand. J. Immunol. — 1976. — Vol.5, Suppl.5. — P.9—15.
14. Muller A.D., Van Dam Mieras M.C.E., Hemker H.C. Measurement of macrophage cellular procoagulant activity // Haemostasis. — 1985. — Vol.15. — P.108—113.
15. Schmidt M., Brugger E., Maiwald L., Schweisfurth H. Free proteolytic activities in bronchoalveolar lavage fluid // Eur. J. Respir. Dis. — 1986. — Vol.69, Suppl.146. — P.183—188.

Поступила 19.05.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085.234.032.23

*И.Д.Апульцина, А.С.Соколов, Т.Л.Пашкова, А.В.Черняк, Л.В.Кисляк, А.Г.Чучалин*

## ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БЕТА-2-АГОНИСТА САЛЬГИМА В ВИДЕ СУХОЙ ПУДРЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE USE OF NEW RUSSIAN BETA-2-AGONIST SALGIM IN DRY POWDER FORM FOR INHALATIONS IN  
BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

*I.D.Apultsina, A.S.Sokolov, T.L.Pashkova, A.V.Cherniak, L.V.Kisliak, A.G.Chuchalin*

### Summary

Forty patients with mild to moderate bronchial asthma were treated with the new  $\beta_2$ -agonist Salgim. Basic active components of this drug are salbutamol hemisuccinate and natrium benzoate. Salgim was used in dry powder form placed in cyclohaler for inhalations. The drug compared with Salgim was Bricanyl (salbutamol sulfate in powder form), placed in turbuhaler. The data obtained in this study have persuasively demonstrated that this drug form possesses a high broncholytic activity throughout bronchi. Strong expectorative activity of Salgim greatly increases its clinical efficacy in patients with broncho-obstructive syndrome. A treatment course with Salgim allows to control reliably a bronchial passability in mild bronchial asthma patients and combined with other anti-asthmatic drugs — in moderate asthmatic patients. The protective action of Salgim was studied. It was shown that Salgim has broncho-protective activity. The side effects of Salgim do not exceed the limits of selective  $\beta_2$ -agonists. Concerning its clinical efficacy Salgim is not inferior to the foreign selective  $\beta_2$ -agonist Bricanyl ("Astra", Sweden).

### Резюме

Проведено лечение 40 больных бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения новым  $\beta_2$ -агонистом адренергических рецепторов сальгимом. Основными действующими веществами сальгима являются два компонента: салбутамол гемисукцинат и бензоат натрия. Сальгим применялся в виде сухой пудры, помещенной в циклохалер для ингаляций. В качестве препарата сравнения использовали бриканил (сульфат салбутамол в виде пудры), помещенный в турбохалер. Данные, полученные в результате проведенного исследования нового отечественного  $\beta_2$ -агониста, убедительно показали, что эта лекарственная форма обладает выраженной бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов. Выраженное отхаркивающее действие препарата значительно повышает его клиническую эффективность у лиц с бронхообструктивным синдромом. Применение сальгима при курсовом лечении позволяет надежно контролировать бронхиальную проходимость у лиц с бронхиальной астмой легкого течения, а в комбинации с другими противоастматическими препаратами — и средней степени тяжести. Изучено протективное действие сальгима. Показано, что сальгим обладает бронхопротективной активностью. Побочные эффекты не выходят за рамки, характерные для селективных  $\beta_2$ -агонистов. По клинической эффективности сальгим не уступает зарубежному селективному  $\beta_2$ -агонисту бриканилу (фирма "Астра", Швеция).



Изменение коэффициента бронходилатации на фоне приема 1–5 доз сальгима

Параметр, ед. измерения	1 доза	2 дозы	3 дозы	4 дозы	5 доз
FEV <sub>1</sub> , %	22,41±2,64	25,61±3,41	28,21±5,61	29,75±5,34	31,12±6,24
FEF <sub>25</sub> , %	30,42±4,26	34,51±3,69	56,31±7,43	56,20±6,45	62,31±8,23
FEF <sub>50</sub> , %	39,24±4,35	47,60±7,28	52,51±7,45	50,53±5,34	52,52±6,35
FEF <sub>75</sub> , %	34,41±3,61	43,28±8,34	42,42±6,43	43,71±7,34	51,31±7,22
Пульс, уд/мин	-5	0	+5	+9	+12
АД, мм рт.ст.	0\0	0\0	0\0	+16\10	+5\4

Международное соглашение по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) [1] предусматривает поэтапное лечение БА в соответствии с тяжестью ее течения вне зависимости от природы воспалительного процесса. На всех этапах применяются  $\beta_2$ -агонисты адренергических рецепторов вместе с противовоспалительными препаратами. В последнее время важное значение в лечении больных БА занимает ингаляционная терапия препаратами в виде сухой пудры. Порошковые ингаляторы имеют ряд особенностей по сравнению с аэрозольными. Они позволяют решить проблему синхронизации между ингаляцией препарата и вдохом, уменьшить дозу лекарства и они практически лишены системного действия (осаждаются в полости рта и пищеводе). Кроме того, порошковые ингаляторы не содержат фреон, разрушающий озоновый слой атмосферы.

Сальгим — новый отечественный  $\beta_2$ -агонист адренергических рецепторов в виде сухой пудры, помещенной в циклохалер [4]. Основными действующими веществами сальгима являются два компонента — салбутамола гемисукцинат (селективный  $\beta_2$ -агонист) и бензоат натрия, обладающий отхаркивающим, муколитическим, противогрибковым действием [2,3]. Циклохалер содержит 200 ингаляционных доз (1 доза — 250 мкг салбутамола гемисукцината).

Целью нашей работы явилось изучение клинической и бронхолитической эффективности сальгима у больных БА, оценка влияния на гиперреактивность дыхательных путей, отработка режима терапии, выявление и

анализ побочных эффектов, сравнение отечественного препарата с его зарубежными аналогами.

В НИИ пульмонологии МЗ РФ на базе пульмонологического, аллергологического отделений и аллергологического кабинета ГКБ № 57 проведено изучение клинической эффективности отечественного  $\beta_2$ -агониста сальгима в виде сухой пудры, помещенной в циклохалер. Исследование проводили по утвержденной программе. В исследование включали лиц с верифицированной БА легкой и средней степени тяжести по критериям [1].

Обследовано 40 пациентов с БА различного генеза и степени тяжести (19 человек страдали atopической БА, 11 пациентов — инфекционно-зависимой БА и 10 пациентов — БА смешанной формы). Средний возраст группы  $37,0 \pm 5,26$  года, средняя длительность заболевания  $5,26 \pm 2,48$  года, средняя масса тела  $69,68 \pm 2,96$  кг, средний рост  $165,21 \pm 1,49$  см.

Больные получали по 250 мкг пудры сальгима, помещенной в циклохалер, 4 раза в день в виде ингаляции в течение 28 дней. Больные БА легкого течения получали монотерапию. В эту группу вошли 22 человека (1-я группа). Больные, страдающие БА средней степени тяжести, — 18 человек (2-я группа) получали препарат сальгим в сочетании с ингаляционными стероидами или мембраностабилизаторами. В качестве препарата сравнения использовали бриканил (сульфат салбутамола в виде пудры, фирма "Астра" Швеция), помещенный в турбохалер, по 500 мкг 4 раза в день у 19 пациентов. По тяжести и длительности заболевания, по возрасту и полу группы больных, получающих сальгим и бриканил, были сравнимы.

Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинического течения болезни и результатам функционально-инструментальных методов исследования — вентиляционным параметрам (FVC, FEV<sub>1</sub>, isoFEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>25</sub>, PEF) до начала лечения сальгимом, через 20 минут, 1 час и 2 часа после ингаляции, на 14-й, 28-й день курса. Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой поток-объем и показателей спирометрии с использованием оборудования для изучения кардиореспираторной системы и программного обеспечения фирмы *SensorMedics*, установка 2200 (USA). Все измерения газовых объемов регистрировались в системе BTPS. Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам

Таблица 2

Коэффициент бронходилатации после ингаляции 250 мкг сальгима через 20 мин, 1 час и 2 часа

Показатель ФВД	20 мин	1 час	2 часа
FVC, %	13,42±2,51	12,32±2,23	8,10±4,34
FEV <sub>1</sub> , %	22,41±2,64	21,34±5,14	23,21±8,31
FEF <sub>25-75</sub> , %	39,51±4,01	23,63±7,12	6,23±10,21
FEF <sub>25</sub> , %	30,42±4,26	24,93±4,23	26,02±7,71
FEF <sub>50</sub> , %	39,24±4,35	23,15±7,41	21,83±8,34
FEF <sub>75</sub> , %	34,41±3,61	15,63±3,31	33,64±8,52
PEF, %	17,62±4,06	11,61±3,52	16,22±5,20



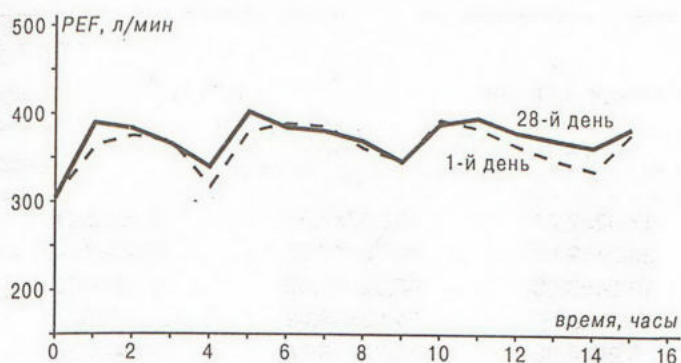


Рис.1. Показатели PEF на фоне приема сальгима (250 мкг 4 раза в день).

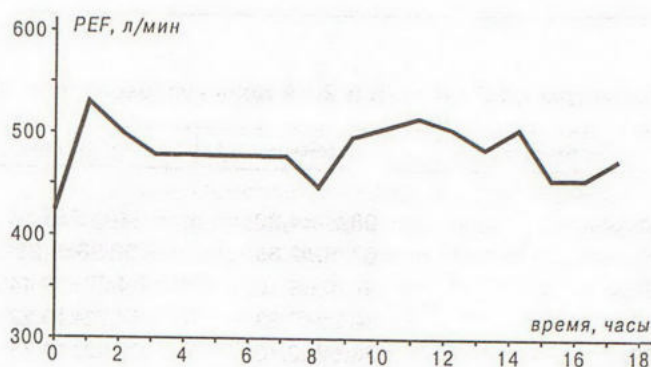


Рис.2. Показатели PEF на фоне приема сальгима (250 мкг 3 раза в день) у пациента М.

Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ). Для интерпретации полученных показателей использовали рекомендации ЕССУ (1993). Больным также проводилось измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и ультразвукового исследования сердца (УЗИ) на аппарате "Аloca 620" (Япония) до начала приема сальгима и на 14-й день курса.

На начальном этапе работы нами была изучена бронхолитическая активность сальгима в зависимости от применяемой дозы препарата. Результаты представлены в табл.1.

Как свидетельствует табл.1, начальный бронхолитический эффект сальгима на всех уровнях бронхов проявляется уже после ингаляции одной дозы — 250 мкг. Бронхолитическая активность возрастает незначительно с увеличением дозы, преимущественно на уровне мелких бронхов, что является характерным для БА. Бронхолитический эффект 2—4 доз практически одинаков. Однако появление побочных эффектов в виде сердцебиения и слабовыраженного тремора рук после ингаляции 4—5 доз у одной из обследованных больных позволяет сделать заключение, что оптимальным является применение 1—2 доз сальгима (250—500 мкг) в качестве разовой дозы.

Для выявления времени наступления и выраженности бронхолитического эффекта мы давали пациентам 250 мкг ингаляционной дозы сальгима и высчитывали коэффициент бронходилатации (КБД) до, через 20 минут, через 1 час и 2 часа после ингаляции. Данные представлены в табл.2.

Из представленных данных видно, что уже через 20 минут отмечается хороший бронходилатирующий эффект препарата (по FEV<sub>1</sub> 22,41%, FEF<sub>25</sub> 30,42%, FEF<sub>75</sub> 34,41%), через 1 час и 2 часа эта тенденция продолжается.

Графический анализ результатов, полученных при почасовой пикфлоуметрии в первые три дня и последние три дня курсового лечения (рис.1), показал, что сальгим начинает действовать уже через несколько минут после вдоха 250 мкг препарата, через час эти показатели нарастают, через 2 часа держатся на том же уровне и через 4 часа средние показатели PEF по всей группе снижаются почти до исходного уровня. Надо отметить, что в конце курсового применения препарата менее выражены колебания пиковой скорости выдоха по сравнению с результатами в первые три дня лечения. Курсовое применение сальгима значительно улучшает бронхиальную проходимость, что подтверждается повышением данных КБД по пикфлоуметрии на 28-й день лечения. В качестве иллюстрации приводим пример применения сальгима по 250 мкг 3 раза в день у пациента М. (рис.2). Продолжительность действия сальгима у пациента М. около 7 часов, что позволяет применять препарат в данном случае 3 раза в день, при более благоприятном течении БА возможно применение препарата и 2 раза в сутки. Коэффициент прироста пиковой скорости выдоха через 20 минут у разных пациентов колебался от 7 до 56%, через 1 час — от 10 до 64%. Длительность действия сальгима по пиковой скорости выдоха колебалась от 4 до 7 часов у разных пациентов.

Таблица 3

Параметры ФВД до начала приема сальгима, на 14-й и 28-й день в 1-й группе

Параметр, % от должного	До лечения	на 14-й день	КБД %	на 28-й день	КБД, %
FVC, %	101,10±5,31	110,71±5,34	11,08±2,70	112,19±10,29	10,10±3,41
FEV <sub>1</sub> , %	76,53±6,58	92,93±6,29	17,85±4,51	98,35±4,17	18,81±5,81
FEF <sub>25-75</sub> , %	39,83±6,14	64,42±10,09	25,31±5,22	52,25±10,23	13,10±7,05
FEF <sub>75</sub> , %	49,41±0,46	54,23±16,44	22,22±4,51	57,89±15,03	27,83±6,12
FEF <sub>50</sub> , %	45,62±6,03	69,62±10,22	24,91±5,07	60,71±15,21	18,47±8,07
FEF <sub>25</sub> , %	35,34±6,11	52,43±10,71	22,77±4,93	39,01±13,87	12,26±6,76
PEF, %	64,81±7,37	73,82±9,29	22,73±4,93	72,01±12,75	17,13±4,61



Параметры ФВД на 14-й и 28-й день курсового приема сальгима (2-я группа)

Параметр, %	До лечения	на 14-й день	КБД, %	на 28-й день	КБД, %
FVC	98,21±4,22	110,72±5,34	17,02±2,21	102,82±9,21	4,69±2,21
FEV <sub>1</sub>	67,10±2,86	92,98±6,28	22,21±2,63	80,75±12,38	20,21±2,63
FEF <sub>75</sub>	44,43±8,10	54,27±16,44	10,24±3,63	48,52±11,52	9,24±3,63
FEF <sub>50</sub>	30,23±3,33	37,73±10,22	9,24±3,31	51,53±19,29	21,12±3,31
FEF <sub>25</sub>	23,62±2,10	32,62±10,71	10,24±4,36	51,75±16,68	8,44±4,36
PEF	64,74±7,39	73,83±9,29	9,52±2,21	86,75±5,97	22,99±2,21

В соответствии с поставленной целью мы изучили влияние сальгима на бронхиальную проходимость при курсовом применении препарата. Данные функции внешнего дыхания у больных 1-й группы до лечения, на 14-й и 28-й день представлены в табл.3.

Данные табл.3 указывают, что на 14-й день курсового приема сальгима отмечается выраженный бронхолитический эффект на всех уровнях бронхов (КБД составил по FEV<sub>1</sub> 17,85±4,52%, по FEF<sub>25-75</sub> 25,31±5,06). Значительный бронхолитический эффект сальгима у больных 1-й группы, получающих монотерапию, отмечен на 28-й день приема (КБД на 28-й день по сравнению с исходными данными составил по FEV<sub>1</sub> 18,81±5,81, по FEF<sub>25-75</sub> 29,10±7,05).

В табл.4 представлены данные ФВД на 14-й и 28-й день курсового лечения больных 2-й группы.

Анализ влияния сальгима на бронхиальную проходимость у больных 2-й группы через 2 недели терапии показал, что сальгим улучшает бронхиальную проходимость на всех уровнях бронхов. Как видно из таблицы, исходные показатели ФВД у пациентов 2-й группы ниже, чем у больных 1-й группы. После курсового лечения сальгимом на 28-й день достоверной разницы показателей ФВД между 1-й и 2-й группой не обнаружено.

Для оценки эффективности препарата использовали также балльную шкалу дневных и ночных симптомов и потребность в дополнительном использовании бронходилататоров.

Балльная шкала дневных симптомов:

- 0 - отсутствие симптомов в течение дня;
- 1 - один короткий период с симптомами в течение дня;
- 2 - два и более коротких периода с симптомами в течение дня;

3 - наличие симптомов в течение большей части дня, которые, однако, не влияют на обычную дневную активность больного;

4 - наличие симптомов в течение дня, которые влияют на обычную дневную активность;

5 - наличие таких тяжелых симптомов, что больной не может ходить на работу или выполнять обычную дневную нагрузку.

Балльная шкала ночных симптомов:

0 - отсутствие ночных симптомов;

1 - симптомы, заставляющие больного просыпаться один раз ночью или просыпаться рано утром;

2 - симптомы, приводящие к пробуждению больного 2 и более раз за ночь (включая раннее пробуждение);

3 - симптомы, мешающие больному спать большую часть ночи;

4 - симптомы такие тяжелые, что больной не может заснуть всю ночь.

Динамика изменения дневных и ночных симптомов в процессе курсового применения сальгима и изменение в потребности дополнительного использования симпатомиметиков короткого действия в обеих группах приведены в табл.5.

Как видно из таблицы, на фоне приема сальгима значительно уменьшилось количество приступов удушья, особенно в дневные часы, изменения достоверны. В ночные часы ситуация изменилась незначительно. Потребность в других симпатомиметиках короткого действия значительно снизилась.

Влияние сальгима на бронхиальную гиперреактивность изучена у 11 больных с легким течением БА. В исследование были включены только пациенты, применяющие ингаляционные селективные симпатомиметики короткого периода действия. Исследование прово-

Таблица 5

Динамика дневных и ночных симптомов у больных

Симптомы		1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
Количество баллов	ночь	4,33±0,86	3,87±1,87	3,41±1,39	3,01±0,68
	день	6,28±0,96	4,66±1,76	4,78±1,35	3,36±0,56
Количество ингаляций других симпатомиметиков	ночь	3,26±0,82	2,93±1,90	2,67±1,06	2,29±0,46
	день	5,48±0,57	3,73±1,90	3,78±1,22	1,93±0,46



Таблица 6

Сократительная и насосная функции сердца до лечения и через 2 недели курсового лечения сальгимом

Параметры	До лечения	После лечения
УО, см	60,66±1,58	58,44±2,91
ФВ, %	67,55±1,69	66,55±1,87
% S, %	37,44±1,25	36,88±1,35
Vcf, см/сек	1,18±0,06	1,13±0,07

дилось двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом. Временной промежуток между исследованием с применением плацебо и исследуемым препаратом был не менее 36 часов, но в течение одной недели. Исходно определяли базовую ПК<sub>20</sub>, после чего пациент принимал сальгим или плацебо. Провокационный тест с гистамином повторялся через 1,5, 3 и 6 часов.

На втором этапе при определении протективного действия 500 мкг сальгима на аденозин-5-монофосфат (АМФ) индуцированную бронхоконстрикцию исследование проводили также двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом у 5 больных БА легкого течения. Исходно определяли базовую провокационную концентрацию АМФ, вызывающую падение FEV<sub>1</sub> на 30% (ПК<sub>30</sub>). На следующий день за 30 минут до ингаляции АМФ с концентрацией ПК<sub>30</sub> пациент ингалировал сальгим или плацебо. Временной промежуток между днями исследования с применением плацебо и сальгима был не менее 36 часов, но в течение одной недели.

Фармакологические ингаляционные провокационные пробы проводили методом непрерывного нормального дыхания. Аэрозоли генерировались струйным распылителем *Provocations Test I* с производительностью 0,12 мл/мин. FEV<sub>1</sub> измеряли перед провокацией, через 30 и 90 сек после ингаляции. Тест прекращали, когда FEV<sub>1</sub> снижался на 20% или более от исходного значения.

В результате проведенного исследования отмечалось достоверное увеличение среднего значения FEV<sub>1</sub> после ингаляции сальгима через 1,5 и 3 часа по сравнению с изменениями после плацебо (после ингаляции сальгима увеличилось на 10±2,4%,  $p<0,005$ ; на 6,7±2,3%,  $p<0,01$ ; после ингаляции плацебо на 1,8±1,5% и на 0,4±2,1% соответственно). Через 6 часов достоверных отличий не наблюдали. После ингаляции сальгима log ПК<sub>20</sub> к гистамину через 1,5 часа достоверно увеличился на 0,62±0,15 мг/мл, после плацебо на 0,22±0,13 мг/мл ( $p<0,05$ ), это соответствует увеличению среднего значения ПК<sub>20</sub> к гистамину в 2,1 раза после ингаляции сальгима. В других точках кривой время — эффект достоверных отличий между плацебо и сальгимом не наблюдали.

На втором этапе было показано, что максимальное падение FEV<sub>1</sub> после ингаляции АМФ наблюдалось в течение 30 минут. На фоне сальгима отмечалось менее

выраженное падение среднего значения FEV<sub>1</sub> после ингаляции АМФ; на фоне сальгима оно было на 65% меньше, чем на фоне плацебо: на фоне сальгима коэффициент бронхоконстрикции после ингаляции АМФ составил 4,2±1,3%, на фоне плацебо 12±2,2%.

Оценка безопасности препарата проводилась в течение всего периода лечения, при этом учитывались следующие показатели: неблагоприятные явления (по дневникам самонаблюдения), влияние на функцию сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС, ЭКГ и УЗИ сердца). Частота сердечных сокращений в минуту составила соответственно до приема сальгима 75,4±1,7, через 14 дней 74,5±1,91 и через 28 дней 68,9±1,79. Артериальное давление практически не изменилось на фоне применения сальгима. Надо отметить, что при оценке состояния у 4 пациентов до ингаляции сальгима отмечалось повышение АД, однако через час после ингаляции АД снизилось, что, по-видимому, связано с улучшением бронхиальной проходимости.

По данным ЭКГ до ингаляции сальгима у 2 больных зарегистрирована синусовая аритмия, которая у 1 больного после ингаляции препарата исчезла. Других нарушений ритма при курсовом лечении сальгимом на обнаружено.

В табл.6 представлены данные сократительной и насосной функции сердца до лечения, через 2 недели курсового применения сальгима в дозе 250 мкг 4 раза в сутки.

Эти данные указывают, что при применении сальгима нами не выявлено достоверного изменения показателей насосной и сократительной функции миокарда и, следовательно, в примененных дозах препарат не обладает кардиостимулирующим и кардиотоксическим влиянием.

Со стороны клинических анализов крови существенных изменений в результате курсового применения сальгима на обнаружено.

Приведенные выше данные убедительно свидетельствуют, что сальгим, применяемый по вышеуказанной схеме, практически не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы, не вызывает каких-либо неблагоприятных явлений и, следовательно, является безопасным препаратом из группы β<sub>2</sub>-агонистов адренергических рецепторов.

Сальгим сравнивали с бриканилом в виде пудры в турбохалере. При курсовом применении пудры бриканила в дозе 500 мкг 4 раза в сутки нами получены результаты, представленные в табл.7 и 8.

Таблица 7

Данные КБД до, через 20 минут и через 1 час после ингаляции бриканила

Параметр	КБД через 20 мин	КБД через час
FEV	9,07±3,24	14,21±4,28
FEV <sub>1</sub> , %	14,79±2,23	20,22±3,25
FEF <sub>25</sub> , %	16,89±3,01	45,17±7,25
FEF <sub>50</sub> , %	6,89±3,23	8,77±2,11
FEF <sub>75</sub> , %	13,05±3,02	17,79±2,54



Таблица 8

Параметры ФВД до лечения и на 7-й день курсового применения бриканила

Параметр, % должн.	До приема бриканила	7-й день терапии
FVC	89,59±4,89	89,24±5,95
FEV <sub>1</sub>	75,38±5,39	75,20±6,23
FEF <sub>50</sub>	51,95±6,52	54,06±8,58
FEF <sub>25</sub>	41,51±6,49	47,72±8,17
FEF <sub>75</sub> *	60,32±6,27	63,29±7,45

Развитие бронхолитического эффекта препарата во времени мы изучали по данным пикфлоуметрии. Обнаружено, что после ингаляции 500 мкг бриканила бронхолитический эффект отмечается через 15 минут (КБД — 14,4%) и сохраняется в течение 4—5 часов.

Как видно из полученных результатов, отечественный препарат сальгим по бронхолитической активности не уступает своему зарубежному аналогу — бриканилу.

Отмечалась хорошая переносимость как сальгима, так и бриканила в сочетании с препаратами других фармакологических групп: инталом, ингаляционными глюкокортикостероидными гормонами, антигистаминными, отхаркивающими средствами, муколитиками, ксантинами, что позволяло значительно снижать потребность в ингаляционных бронхолитиках. Однако количество ночных приступов удушья на фоне терапии бриканилом достоверно не изменялось.

На фоне приема сальгима побочные эффекты зарегистрированы у 4 пациентов: головная боль после ингаляции у 2 человек, нарушение сна — у 1 человека и у 1 пациента аллергическая реакция в виде аллергического ринита, что потребовало отмены препарата. После отмены препарата эти симптомы быстро прекратились.

Во время терапии бриканилом побочные эффекты зарегистрированы у 5 пациентов: тремор рук — у 3 больных возник на 2—3-й день и исчез через 2—3 дня, у одной больной аллергическая реакция в виде ринита, бронхоспазма, что потребовало отмены препарата на 3-й день, после которой побочные реакции регрессировали. У одной больной во время теста с физической нагрузкой зарегистрировано появление предсердных экстрасистол (2—3 в минуту). Таким образом, по частоте, выраженности и спектру побочных эффектов мы не обнаружили существенной разницы между препаратами — сальгимом и бриканилом.

По данным опроса пациентов, получавших сальгим, 37,5% (15 человек) обследованных признали лечение очень эффективным, 50% (20 человек) — эффективным, 12,5% (5 чел.) — удовлетворительным. Оценка эффективности терапии, данная врачами и пациентами, совпала, что подтверждается также результатами объективных исследований. Аналогичные результаты получены нами при анализе эффективности терапии пудрой бриканила. 35,7% обследованных признали лечение очень эффективным, 42,9% — эффективным, 14,3%

— удовлетворительным, 7% — неудовлетворительным. Ряд больных отметили лучшую переносимость сальгима и бриканила в виде сухой ингаляции по сравнению с аэрозольными бронхолитиками в виде ингаляций. Скорость наступления эффекта была практически одинакова у пудры сальгима и аэрозольных бронходилататоров.

Увеличение эффективности сальгима достигается тем, что в препарат входят два компонента: бронходилататор сальбутамол гемисукцинат и бензоат натрия, обладающий отхаркивающим эффектом. На 2—3-й день курса больные отмечали выраженное развитие отхаркивающего эффекта: улучшение отхождения мокроты, увеличение ее количества за сутки, уменьшение субъективного ощущения одышки. При этом в данной лекарственной форме нами не было отмечено раздражающего действия бензоата натрия на слизистую верхних дыхательных путей. Наличие отхаркивающего действия у сальгима выгодно отличает его от бриканила.

Таким образом, в результате исследования нами обнаружено, что отечественный бета-2-агонист сальгим, примененный при курсовом лечении по 250 мкг 4 раза в сутки, обладает высокой бронхолитической активностью, не уступает своему зарубежному аналогу, хорошо переносится пациентами, вызывает незначительные побочные эффекты и при курсовом применении способен контролировать течение БА, преимущественно легкой степени тяжести, а в комбинации с препаратами других фармакологических групп — течение БА средней степени тяжести и может значительно повысить качество их жизни.

### Заключение

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании нового отечественного  $\beta_2$ -агониста адренергических рецепторов сальгима, убедительно показали, что данная лекарственная форма обладает выраженной бронхолитической активностью (КБД в остром тесте на уровне мелких бронхов —  $34,41 \pm 3,61\%$ , на уровне средних бронхов —  $39,24 \pm 4,35\%$  и по FEV<sub>1</sub> —  $22,41 \pm 2,64\%$ ) и достоверной бронхопротективной активностью, о чем свидетельствует снижение гиперреактивности дыхательных путей (увеличение ПК<sub>20</sub> к гистамину более чем в 2 раза). Выраженное отхаркивающее действие препарата значительно повышает его клиническую эффективность у лиц с бронхообструктивным синдромом. Применение сальгима при курсовой терапии позволяет надежно контролировать бронхиальную проходимость у лиц с БА легкой и средней степени тяжести. Препарат хорошо сочетается с лекарственными средствами различных фармакологических групп, применяемых для лечения бронхиальной обструкции. Побочные эффекты не выходят за рамки, характерные для селективных  $\beta_2$ -агонистов адренергических рецепторов. Применение сальгима не выявило достоверного снижения насосной и сократительной функции миокарда и, следовательно, в примененных дозах препарат не обладает кардиостимулирующим и кардиотоксическим влиянием, что согласуется с литературными данными по влиянию сальбутамол на



миокард [5,6,7]. Сальгим не уступает по клинической эффективности зарубежному селективному  $\beta_2$ -агонисту адренергических рецепторов бриканилу (фирма "Астра", Швеция).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства.— М.: Медицина, 1978.— С.331.
3. Овчаренко С.И., Красносельская О.В., Ласкутова С.Н., Маколкин В.И. О результатах применения отечественного препарата сальбен в терапии бронхиальной астмы // Российский

национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й.— М., 1995.— С.112.

4. Скачилова С.Я., Петругова Н.П., Чучалин А.Г. и др. Новый ингаляционный состав для лечения бронхиальной астмы: 2054932 РФ Пат. 1992.
5. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гиреева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов.— Екатеринбург, 1994.— С.172—173.
6. Чучалин А.Г., Хамида И. Сальбутамол.— М.: Фармединфо, 1992.— С.171.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.— С.269—302.

Поступила 03.12.98.

© ВИКУЛИНА И.Н., 1999

УДК 616.233-056.3-053.2-085.31:546.33

*И.Н.Викулина*

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ ПРИ СОСТОЯНИИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 3 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; Муниципальная детская поликлиника № 72 г. Санкт-Петербурга

#### CLINICAL EFFICIENCY OF NEDOCROMIL SODIUM IN TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL HYPERREACTIVITY

*I.N.Vikulina*

#### Summary

Clinical efficiency of nedocromil sodium in treatment of mild bronchial asthmatic children with bronchial hyperreactivity and children who are sick often and long. The bronchial hyperreactivity was confirmed by a physical exercise test with control measurements of spiographic lung function parameters over 12 weeks. A comparative group consisted of children who were treated with sodium cromoglicate, and a control group included children who did not receive any medication. Results of the study performed have proved the clinical efficiency of nedocromil sodium. This fact allows recommending the drug for treatment of mild bronchial asthma children with bronchial hyperreactivity due to allergic or infectious inflammation and non-asthmatic children with bronchial hyperreactivity on a background of atopic dermatitis and passed viral and bacterial infections as well.

#### Резюме

Исследовалась клиническая эффективность недокромила натрия при лечении состояния бронхиальной гиперреактивности (БГР) у детей с бронхиальной астмой (БА) легкого течения и детей из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ). БГР подтверждалась тестом физической нагрузки с контрольными измерениями спирографических показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в течение 12 недель. В группе сравнения наблюдались дети, применявшие кромогликат натрия, контрольная группа включала детей, не получавших лекарственных препаратов. В результате проведенных исследований доказана клиническая эффективность недокромила натрия, что позволяет рекомендовать его применение для лечения у детей с БГР, возникающей вследствие аллергического или инфекционного воспаления при БА легкого течения, а также у детей без БА при состоянии БГР, возникающей на фоне атопического дерматита и после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.

Недокромил натрия (тайлед) обладает выраженной противовоспалительной активностью, так как препятству-

ет высвобождению гистамина, образованию и высвобождению лейкотриена  $C_4$ , простагландина  $D_2$  и прочих



биологических активных веществ (БАВ), образующихся при активации тучных клеток, эозинофилов, лейкоцитов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов. По противовоспалительной активности тайлед значительно (в 4—10 раз) превосходит своего предшественника кромогликат натрия (интал).

Из-за способности эффективно снижать интенсивность немедленной и поздней аллергической реакций [16] недокромил натрия широко применяется в лечении бронхиальной астмы (БА) различной степени тяжести у детей.

Одним из ценных фармакологических свойств препарата является предотвращение бронхоспазма и кашля при действии различных неспецифических стимулов, таких как физическая нагрузка [23], холодный, сухой воздух [20], влажная погода [22], диоксид серы, и других атмосферных загрязнителей [17].

Доказана способность тайледа ингибировать бронхиальную гиперреактивность (БГР), возникающую вследствие нейрогенного воспаления воздухоносных путей [18,19,24], а также обусловленную раздражением ирритантных чувствительных рецепторов блуждающего нерва [21].

Бронхиальная гиперреактивность определяется как повышенная реакция бронхов на действие различных внешних и внутренних факторов и выражается в изменении их диаметра и находит отражение как в клинических, так и в функциональных проявлениях [14]. Основной причиной формирования БГР является воспаление, которое может быть вызвано аллергическими, инфекционными, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Неспецифическая БГР выявлена не только у больных БА, но и при других аллергических заболеваниях (поллинозах, атопическом дерматите), хронических неспецифических заболеваниях легких, острой вирусной, бактериальной инфекциях, ваготонической дисфункции [11].

Эозинофильное воспаление является патогномичным признаком для астмы и составляет основу БГР — ведущего симптома заболевания. БГР у больных БА хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания: чем тяжелее протекает астма, тем более выражены изменения показателей, характеризующих чувствительность и реактивность бронхов. Признаки воспаления стенки дыхательных путей в детском возрасте выявляются в ранние сроки заболевания астмой, в том числе и в периоде клинического благополучия [10,11]. Нормальная функция легких в период ремиссии БА не означает отсутствие БГР [14].

Для определения БГР применяют различные методы, включающие фармакологические и нефармакологические воздействия. Среди нефармакологических провокационных проб тесты с физической нагрузкой заслуживают наибольшего внимания вследствие их физиологичности, простоты, доступности и высокой информативности [14,11]. Реакции на физическую нагрузку хорошо коррелируют с ответами на неспецифические стимулы (холод, ветер, табачный дым и др.), так как отражают увеличенную чувствительность воз-

духоносных путей к ирритантам [11]. Имеется прямая зависимость реактивности бронхов к ацетилхолину и степени бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой [1].

Цель исследования — определить клиническую эффективность недокромил натрия при состоянии БГР у детей с плохой переносимостью физической нагрузки.

В группу наблюдения были включены 56 детей (24 мальчика и 32 девочки, в возрасте от 6 до 14 лет, средний возраст 9,2 года), которые жаловались на кашель и/или одышку при физической нагрузке и были освобождены от уроков физкультуры в школе.

47 детей страдали БА легкой формы (интермиттирующее и персистирующее течение). Диагноз был установлен в специализированных аллергологических отделениях ведущих стационаров города согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике и лечению астмы в детском возрасте (1992) [9,15]. 9 детей были из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ), которые переносили острые респираторные вирусные инфекции до 6 и более раз в году, из них 5 детей перенесли в прошедшем году коклюш. При проведении исследования все дети были клинически здоровы и лекарственных препаратов не получали.

Для подтверждения БГР проводился тест с физической нагрузкой на велоэргометре по стандартной методике (ступенеобразное возрастание мощности физической нагрузки в течение 6 минут из расчета 1,5—2 Вт/кг при педалировании 60 об/мин). Тест выполнялся в одни и те же часы (с 12 до 14 часов) одним и тем же исследователем при приблизительно одинаковых условиях внешней среды.

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по показателям кривой поток-объем с помощью компьютерного спироанализатора *Microspiro HI* — 198 (*Chest M.I.Incorporated, Japan*) до проведения теста и через 5 минут после прекращения нагрузки. Показатели оценивались в процентах от должных величин, разработанных в отделении функциональной диагностики НИИ педиатрии РАМН [11].

Для получения воспроизводимых результатов достоверными считались полученные после трехкратных измерений в течение двух недель [6] изменения таких показателей, как объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой скорости потока воздуха на выдохе (ПСВ), максимальные объемные скорости потока в точках, соответствующих объему легких 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>) и возникновение кашля. Выраженность кашля оценивалась в баллах, при условии его продолжительности не менее чем в течение 5 минут, по международно принятой шкале оценки симптомов дневника самоконтроля БА: 0 — кашля нет, 1 — 1—2 кашлевых толчка в минуту, 2 — до 4 кашлевых толчков в минуту, 3 — до 10 кашлевых толчков в минуту, 4 — непрерывный кашель.

До и после выполнения физической нагрузки дети осматривались врачом, учитывались субъективные реакции и клиническая оценка общего состояния (выражен-



Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, получавших лечение тайледом  $p < 0,05$

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	86,43±3,89	86,03±2,24	87,03±3,85	87,43±2,72	89,40±3,65	86,20±2,65	85,83±2,90	84,57±3,89
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	87,12±1,49	85,62±2,06	87,84±1,36	86,16±2,11	88,60±2,67	87,40±3,93	86,90±1,13	85,28±1,80
	3	86,06±3,83	67,75±3,52	86,70±1,18	74,75±2,75	87,23±1,91	78,55±2,50	87,58±2,68	82,13±3,19	86,35±1,70	80,90±2,21
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	77,80±3,50	77,17±2,14	77,87±2,76	77,53±3,27	78,07±1,59	77,87±3,52	77,57±1,24	77,13±3,77
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,50±3,38	74,54±2,58	78,10±3,17	76,08±3,84	78,60±2,66	76,38±3,84	77,34±2,77	74,96±2,59
	3	77,22±3,48	69,44±2,15	77,33±3,78	74,07±3,42	77,85±2,59	76,13±2,26	78,18±2,53	77,05±2,11	77,50±2,54	77,28±3,09
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	78,07±1,25	77,70±2,08	78,40±2,86	78,33±3,22	78,77±2,98	78,53±3,76	77,93±1,27	77,47±3,03
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	77,04±1,49	71,08±2,27	77,58±3,62	73,84±2,28	78,26±1,21	76,18±2,33	76,76±2,97	74,18±3,19
	3	75,89±3,87	57,30±3,98	76,68±2,33	66,23±3,93	77,83±3,81	72,13±2,43	78,28±2,80	75,43±1,94	76,98±2,88	71,05±2,86
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	72,93±1,76	65,53±2,76	73,27±2,52	68,40±3,35	73,60±3,50	70,87±3,72	72,80±3,50	67,80±2,20
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	71,26±1,30	60,82±1,75	72,28±3,95	65,92±3,01	72,84±1,19	71,74±1,71	71,22±2,02	65,22±2,88
	3	60,38±2,87	43,34±3,01	64,92±3,11	50,03±2,70	66,62±2,77	55,90±2,87	71,90±1,68	64,87±2,43	65,57±2,31	55,48±2,67
Кашель, баллы		0	2,14	0	1	0	0,4	0	0	0	0,4

Примечание. \* —  $p < 0,01$  здесь и в табл. 2, 3.

ность одышки, внешние признаки утомления, вегетативные реакции, длительность необходимого отдыха и пр.).

Статистическая обработка данных проводилась на ЭВМ с использованием пакета *Statgraphics Vers.7.0*.

После проведения теста с физической нагрузкой у всех детей была выявлена БГР различной степени выраженности. Только кашлем отреагировали 18 человек, включая 9 детей из группы ЧДБ. Эти дети составили 1-ю группу наблюдения.

Во 2-ю группу наблюдения были включены дети, у которых клиническая реакция на физическую нагрузку выражалась кашлем, но по спирометрическим показателям был зарегистрирован посленагрузочный бронхоспазм (ПНБП), у 10 человек отмечалось снижение на 10—15% только показателя МОС<sub>75</sub> (2 а группа), у 14 человек — снижение показателей МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> (2 б группа), что свидетельствовало о локали-

зации ответа на нагрузку преимущественно в периферических дыхательных путях. Особенности проявлений ПНБП в этой группе детей характерны для больных с исходно нормальными показателями бронхиальной проходимости [13,14] и отражали умеренную пороговую чувствительность рецепторного аппарата бронхов [7].

Группа 3 состояла из 14 человек, у которых после выполнения нагрузочного теста клинически отмечался приступ затрудненного дыхания, а спирографические показатели подтвердили выраженное снижение (более 10%) показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>, при этом у 79% (11 человек) исходные данные ФВД регистрировали умеренное снижение проходимости периферических бронхов на уровне МОС<sub>75</sub>. Результаты генерализованного характера нарушений бронхиальной проходимости с участием периферических и центральных бронхов у детей этой группы не противоречили данным

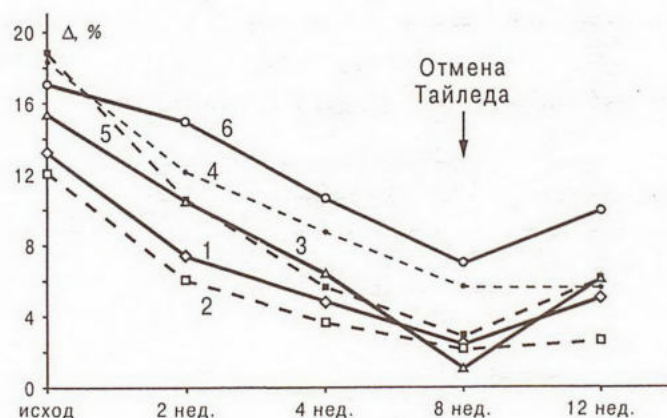


Рис.1. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки —  $\Delta$  на фоне лечения Тайледом.

1 — МОС<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — МОС<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — МОС<sub>75</sub> 2 б гр.; 4 — ОФВ<sub>1</sub> 3 гр.; 5 — МОС<sub>50</sub> 3 гр.; 6 — МОС<sub>75</sub> 3 гр.

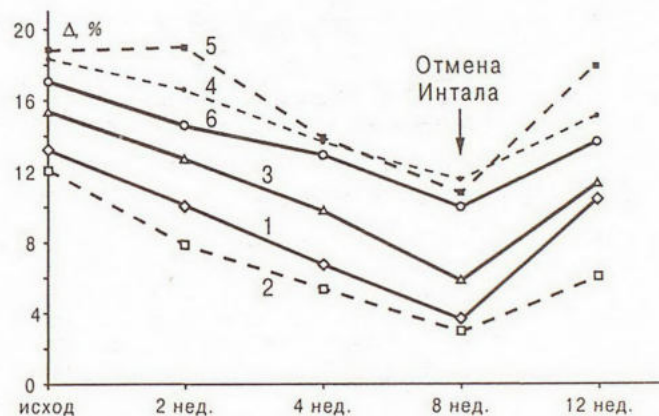


Рис.2. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки —  $\Delta$  на фоне лечения Инталом.

1 — МОС<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — МОС<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — МОС<sub>75</sub> 2 б гр.; 4 — ОФВ<sub>1</sub> 3 гр.; 5 — МОС<sub>50</sub> 3 гр.; 6 — МОС<sub>75</sub> 3 гр.



**Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, получавших лечение инталом при  $p < 0,05$**

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	84,67±3,72	86,47±2,55	84,47±2,55	83,77±1,28	84,50±2,60	83,87±2,45	83,80±3,02	83,10±3,65
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	86,78±2,21	83,12±3,20	87,80±2,00	85,54±2,25	88,70±2,01	87,40±3,12	86,60±2,25	84,52±2,83
	3	86,06±3,83	67,75±3,52	85,51±2,17	69,00±3,27	85,46±2,10	71,81±3,44	86,21±2,30	74,83±2,94	85,05±2,52	70,08±3,04
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	78,35±1,83	77,47±2,00	78,10±1,08	77,40±2,29	78,23±2,37	77,83±3,52	77,87±2,57	77,40±3,79
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,48±2,69	73,96±3,46	78,10±2,75	76,28±3,79	78,60±2,92	76,98±3,57	77,96±2,81	75,24±3,36
	3	77,22±3,48	69,44±2,15	76,84±2,58	71,44±3,63	77,31±2,60	74,28±3,27	77,61±2,56	75,68±3,06	76,79±2,39	71,99±3,43
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	78,03±2,38	77,63±3,62	78,10±2,25	77,80±3,50	78,27±2,29	77,90±3,50	77,57±2,17	76,77±3,87
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	76,84±2,57	69,00±2,47	77,44±2,48	72,00±3,83	78,04±2,54	75,14±3,17	76,36±2,01	70,16±3,90
	3	75,89±3,87	57,30±3,98	76,64±2,90	57,74±3,26	76,71±2,14	62,88±3,03	77,09±2,88	66,49±3,15	75,83±2,17	57,85±3,24
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	71,93±2,03	61,47±3,03	72,47±2,36	65,67±3,43	73,03±2,52	69,57±3,88	71,37±2,53	60,90±2,12
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	70,18±2,12	57,56±3,42	71,22±2,16	61,42±2,21	72,80±2,17	66,98±3,37	69,96±2,04	58,68±3,19
	3	60,38±2,87	43,34±3,01	61,91±3,84	47,40±2,33	64,80±2,88	51,95±2,32	66,95±1,94	57,05±2,35	60,90±3,75	47,25±2,68
Кашель, баллы		0	2,4	0	2,4	0	1,5	0	0,75	0	1,9

других исследований, где ПНБП чаще развивался после выполнения теста с физической нагрузкой при исходных нарушениях бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов, выявляемых только спирографически [13,14].

Клинические проявления БГР у всех детей купировались самостоятельно через 10—20 минут отдыха, как и спирографические показатели детей 2-й группы. У 79% детей 3-й группы улучшалась только проходимость центральных бронхов, в то время как обструктивные изменения в периферических бронхах сохранялись.

Субъективные ощущения одышки, повышенной усталости отметили 6 (33%) человек из 1-й группы, 10 (71%) человек из 2 б группы и 10 (71%) человек из 3-й группы. Реакции со стороны вегетативной нервной системы (тахикардия, повышенная потливость, холодные конечности) выявлены у 4 человек 1 группы (22%), 8 человек 2 б группы (57%) и 10 детей 3 группы (71%).

Для изучения клинической эффективности недокромила натрия методом случайной выборки детям с различной степенью выраженности БГР (20 человек) был назначен тайлед в дозе 2 мг (1 ингаляция) 2 раза в сутки в течение 8 недель. В группу сравнения были включены дети (22 человека), которые получали интал в дозе 5 мг 3 раза в сутки также в течение 8 недель, контрольную группу составили дети (14 человек), не получавшие лечения. Осмотр врача, тест с физической нагрузкой и измерение показателей ФВД проводились через 2, 4, 8 недель и через 4 недели после отмены тайледа и интала.

Результаты проведенных исследований показали, что на фоне применения тайледа (табл.1, рис.1) спирометрические признаки ПНБП на уровне периферических бронхов (МОС<sub>75</sub>) после проведения теста с физической нагрузкой детей 2 а группы не выявлялись уже через 2 недели, как и показатели МОС<sub>50</sub> детей 2 б

Таблица 3

**Динамика показателей ФВД до и после проведения теста с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой легкого течения, не получавших лечение при  $p < 0,05$**

Показатели ФВД	Группы детей	Исходные данные		Через 2 недели		Через 4 недели		Через 8 недель		Через 4 недели после отмены препарата	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
ОФВ <sub>1</sub>	2 а	85,57±2,43*	84,43±2,06*	84,30±2,04	84,08±1,52	84,00±1,37	83,48±2,72	82,75±3,12	79,65±2,05	79,40±2,70	70,33±2,86
	2 б	86,20±3,93	81,11±2,40	84,87±1,83	82,40±2,81	83,80±1,68	78,98±3,12	81,00±2,25	75,68±2,94	78,00±2,64	68,20±3,15
МОС <sub>25</sub>	2 а	77,82±1,94*	77,68±3,69*	84,30±2,04	84,08±1,52	84,00±1,37	83,48±2,32	82,75±3,12	79,65±2,05	79,40±2,70	70,33±3,86
	2 б	77,34±2,35	71,99±2,24	77,28±1,47	76,67±3,63	76,98±1,67	74,50±2,07	76,58±2,64	70,00±3,94	75,63±2,88	68,30±3,37
МОС <sub>50</sub>	2 а	78,05±2,59*	77,76±1,62*	77,73±1,56	76,38±2,49	76,98±2,78	74,28±3,55	73,85±2,08	69,40±3,96	68,98±1,56	65,13±3,92
	2 б	76,54±3,58	64,55±2,33	75,63±1,94	66,13±2,61	73,10±1,95	61,68±3,94	69,98±2,15	57,50±3,93	69,45±2,40	54,30±3,78
МОС <sub>75</sub>	2 а	72,16±1,45*	58,92±4,3*	71,70±1,82	61,33±2,91	67,98±2,93	55,38±3,43	66,68±2,41	53,70±2,49	61,48±2,47	47,40±3,98
	2 б	70,25±1,02	54,88±1,62	70,08±2,21	54,85±3,69	67,48±3,23	51,45±3,30	62,00±3,20	48,65±2,86	57,93±3,92	39,53±32,81
Кашель, баллы		0	2,0	0	2,0	0	2,0	0	2,4	0	2,6



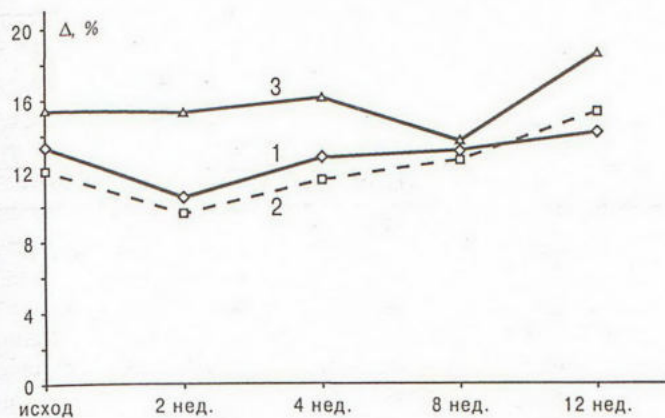


Рис. 3. Динамика разности показателей ФВД (в % к должным величинам) до и после физической нагрузки у группы детей, не получавших лечение.

1 — МОС<sub>75</sub> 2 а гр.; 2 — МОС<sub>50</sub> 2 б гр.; 3 — МОС<sub>75</sub> 2 б гр.

группы. Нормализация показателей МОС<sub>75</sub> у детей 2 б группы отмечалась через 4 недели. У детей 3-й группы значительное улучшение переносимости физической нагрузки по показателям ОФВ<sub>1</sub> и МОС<sub>50</sub> было через 4 недели, тогда как показатели МОС<sub>75</sub> улучшились только через 8 недель. Через 4 недели после отмены тайледа спирометрические признаки ПНБП после физической нагрузки у детей 2 а и 2 б группы не выявлялись, в то время как показатели МОС<sub>75</sub> детей 3-й группы ухудшились.

В группе сравнения на фоне применения интала (табл. 2, рис. 2) нормализация спирометрических показателей после физической нагрузки детей 2-й группы отмечалась на 2—4 недели позже, чем у детей, получавших тайлед. Спирометрические показатели детей 3-й группы улучшились через 8 недель, но нормальных значений получено не было. После отмены интала

через 4 недели спирометрические показатели подтвердили ПНБП у детей 2 б и 3-й групп.

Дети 2 а и 2 б групп, не получавшие лечение (табл. 3, рис. 3), достоверно ухудшились по спирометрическим показателям уже через 8 недель, а через 12 недель у 6 (43%) человек отмечался клинически выраженный ПНБП с генерализованной бронхообструкцией.

Динамика выраженности кашля у детей 2-й и 3-й групп соответствовала динамике изменений спирометрических показателей (рис. 4).

Результаты наблюдения детей 1-й группы (рис. 5) также свидетельствовали о большей эффективности тайледа, противокашлевое действие которого опережало действие интала на 4 недели.

У детей из группы ЧДБ, не получавших лечение, повышенная чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей нормализовалась через 8 недель, что также отмечено в литературе [8, 11, 14], но на фоне лечения тайледом симптомы БГР купировались значительно быстрее — через 2 недели, а при использовании интала — через 4 недели. У детей с БА из 1-й группы, не получавших лечения, выраженность кашля уменьшилась незначительно.

Сравнение эффективности тайледа и интала было проведено с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Обрабатывались спирометрические показатели (ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), полученные после выполнения теста с физической нагрузкой до и после окончания курсов лечения тайледом и инталом. Из объема выборки 15 пар положительных разностей было 13 против 2 отрицательных, что доказывает большую эффективность тайледа по сравнению с инталом.

Таким образом, получены данные о различной степени выраженности БГР у детей с БА легкой формы,

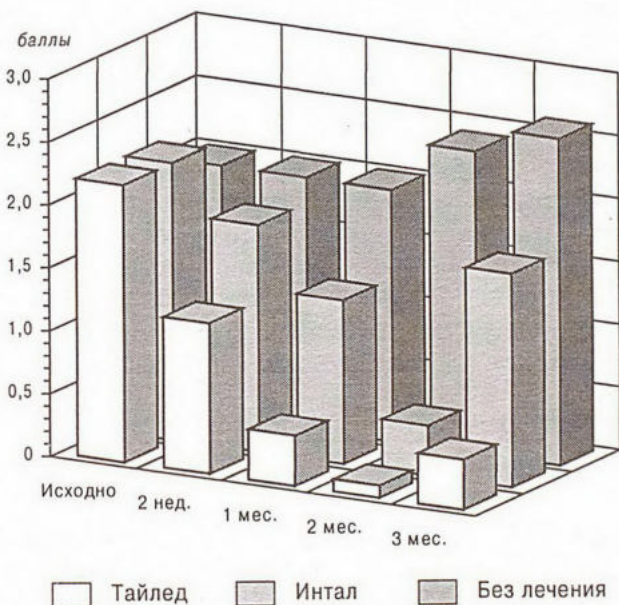


Рис. 4. Динамика выраженности кашля (в баллах) после физической нагрузки у детей с БГР 2-й и 3-й групп на фоне лечения тайледом, инталом и не получавших лечения.

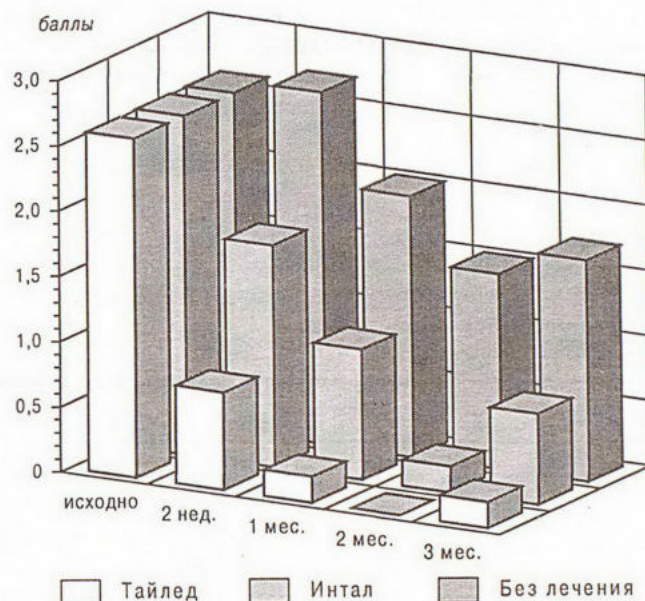


Рис. 5. Динамика выраженности кашля (в баллах) после физической нагрузки у детей с БГР 1-й группы на фоне лечения тайледом, инталом и не получавших лечения.



## Анамнестические данные детей с БГР (%)

Признаки	Группы больных			
	1 (n=18)	2 а (n=10)	2 б (n=14)	3 (n=14)
Аллергические заболевания у близких родственников	38,8	80	71	64,2
Перинатальный период				
1) Патологическое течение беременности	100	40	58	79
2) Роды:				
— быстрые роды	20	60	7	29
— крупный плод	20	30	36	29
— асфиксия в родах	17	20	14	36
— слабость родовой деятельности	17	10	21	21
— дети с малой массой тела	17	20	7	29
Клиника перинатальной энцефалопатии при рождении	15	70	64	86
Естественное вскармливание:				
— до 1 месяца	—	25	7	14
— до 3 месяцев	28	21	28	36
— до 6 месяцев	50	8	14	21
— до 1 года	28	33	43	29
Проявления атопического дерматита				
— не было	50	—	—	14
— на фоне естественного вскармливания	—	46	36	43
— после перевода на искусственное вскармливание до 1 года	33	38	50	43
— после 1 года	17	16	14	—
Частые ОРВИ (до 6—8 раз в год), впервые				
— до 1 года	17	20	50	72
— с 1 года до 3 лет	83	50	36	14
— старше 3 лет	—	10	7	7
— болели редко	—	20	7	7
Сочетание частых вирусных и бактериальных инфекций	—	50	36	36
Длительность БА к моменту обследования, лет	3,3	2,3	5,7	5,7
Содержание иммуноглобулина Е, кЕ/л				
— более 100	—	90	71	71
— до 100	33	10	23	—
— низкое	67	—	—	28
Эозинофилия периферической крови, %				
— более 10	—	20	29	29
— до 10	22	80	64	62
— норма	78	—	7	7
Скарификационные кожные пробы с аллергенами:				
— резко положительные	—	60	57	50
— положительные	—	20	29	36
— слабо положительные	33	20	7	14
— отрицательные	67	—	7	—
Сенсибилизация выявлена:				
— к бытовым аллергенам	100	100	85	93
— к бытовым и пищевым аллергенам	—	—	15	7
Сопутствующие заболевания:				
— заболевания нервной системы на резидуально-органическом фоне	83	—	64	71
— астеноневротический синдром, неврозы	28	20	57	21
Хронический гастродуоденит	56	60	50	50
Заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, вазомоторный ринит, аденоидит)	89	30	29	29
Наличие домашних животных в квартире	—	—	43	36

детей клинически здоровых, не получавших базисную терапию, а также доказана БГР у детей из группы ЧДБ, также клинически здоровых на момент проведения исследования. Для более полной интерпретации полученных результатов был проведен анализ анамнестических данных детей трех групп (см. табл.2).

У детей 1-й группы (табл.4) преобладали неблагоприятные факторы антенатального периода, частые респираторные заболевания с 1-го года жизни, сопутствующие заболевания ЛОР-органов (вазомоторный ринит, хронические тонзиллит, аденоидит), резидуально-органические поражения нервной системы и



слабо выраженные признаки атопии, причем у детей из группы ЧДБ признаки атопии отсутствовали. Сопоставляя особенности реакции рецепторного аппарата дыхательных путей детей 1-й группы на физическую нагрузку с анамнестическими данными, можно думать о неиммунологическом механизме БГР. Это предположение основывается на том, что в кашлевом рефлекс ведущую роль играют ирритантные рецепторы блуждающего нерва, особо чувствительные к действию гистамина и других БАВ. Участие вирусной и бактериальной инфекции в возникновении вагусного рефлекса с ирритантных рецепторов возможно из-за: повышения проницаемости эпителиального барьера бронхов; изменения реактивности тучных клеток, что способствует увеличенному выбросу БАВ; снижения порога чувствительности ирритантных рецепторов к действию гистамина [11]. Существенное значение в поддержании БГР этой группы детей, по-видимому, имеет и наличие ринобронхиального рефлекса, который повышен не только при БА, но выявлен и у больных вазомоторным ринитом без патологии легких [11,3].

У детей 2-й и 3-й групп (см. табл.4) данные анамнеза и реакции рецепторного аппарата бронхов на физическую нагрузку совпадали и свидетельствовали об участии аллергического воспаления в формировании БГР. Но более выраженные клинические и спирографические признаки ПНБП детей 3-й группы, которые проявлялись в генерализованной бронхообструкции с достаточно быстрой обратимостью бронхоспазма центральных дыхательных путей могли быть связаны и с рефлекторным механизмом [11].

По данным литературы [4, 11] существует доказанная связь между БГР, характером поражения центральной нервной системы и ваготонической дисфункцией. Существенная роль принадлежит диэнцефалическим механизмам в регуляции дыхания, которые осуществляют координацию функции дыхания с другими вегетативными процессами в организме и поведенческими реакциями организма [2]. Влияние на БГР дисбаланса функционального состояния вегетативной нервной системы с преобладанием влияний парасимпатической нервной системы может осуществляться: вследствие непосредственного воздействия медиаторов вегетативной нервной системы на гладкие мышцы бронхов; из-за выделения БАВ тучными клетками, которые снабжены фармакологическими рецепторами к ацетилхолину и адреналину.

Предположение об определенном влиянии вегетативной дисфункции на состояние БГР детей 3-й группы может быть обосновано следующими данными: в анамнезе у 64% детей 2 б группы и 71% детей 3-й группы отмечались различные сопутствующие заболевания нервной системы, преимущественно на резидуально-органическом фоне. Все дети наблюдались невропатологом с диагнозом вегетососудистая дистония, которая была подтверждена в профильных стационарах. Объективная оценка вегетативной нервной системы проводилась методом кардиоинтервалографии с последующим

анализом структуры синусового сердечного ритма с определением вегетативной реактивности. По результатам обследования у 80% детей при исходной ваготонии определялся гиперсимпатический тип вегетативной реактивности, у 20% выявлена исходная симпатикотония и асимпатический тип реагирования. У 50% детей выявлен астеноневротический синдром, у 30% неврозоподобные состояния (страхи, заикания, тики, энурез, логоневроз). У 14 (50%) человек отмечались электроэнцефалографические признаки диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга ирритантного характера с вовлечением диэнцефальных отделов. У 5 человек обнаружены признаки внутричерепной гипертензии.

Наиболее распространенные жалобы, с которыми наблюдаемые дети обращались к невропатологу, были: повышенная возбудимость и утомляемость, плаксивость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, головокружения, повышенная потливость, укачивание в транспорте. Именно эти дети указывали на одышку и утомляемость после выполнения теста физической нагрузки, которые не всегда совпадали с объективными критериями ПНБП. Одышка чаще возникала из-за гипервентиляционного синдрома, который в свою очередь мог способствовать развитию утомления и слабости дыхательных мышц [11], что отмечали и другие исследователи при вегетативных дисфункциях у детей как компенсаторную реакцию системы дыхания на нагрузку [5]. Ощущение одышки могло быть связано и с утомлением из-за повышенной механической нагрузки на вентиляционный аппарат, что приводило к энергетически невыгодному режиму работы дыхательных мышц [2] вследствие малой общей физической тренированности детей и психологической установки на щадящий охранительный режим на уменьшение физической активности [6].

Доказанная клиническая эффективность недокромила натрия в лечении БГР у детей 1, 2 и 3-й групп позволяет сделать следующие выводы.

1. Недокромил натрия является высокоэффективным лекарственным препаратом, который может использоваться для лечения у детей с БГР, возникающей вследствие аллергического, инфекционного и нейrogenного воспаления.
2. После окончания курса лечения недокромилом натрия противовоспалительный эффект сохраняется дольше, чем после прекращения курса лечения кромогликатом натрия.
3. Недокромил натрия как базисный препарат рекомендуется назначать детям с БА легкого течения при имеющейся БГР, наличии в анамнезе вегетативной дисфункции, сопутствующих заболеваниях ЛОР-органов, при проведении комплексного своевременного лечения этих сопутствующих заболеваний.
4. Недокромил натрия может использоваться у детей без БА для лечения состояний БГР, возникающих после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.



# ЛИТЕРАТУРА

1. Бобко Я.Н., Зисельсон А.Д. Бронхоспазм у детей с бронхиальной астмой, вызываемый физической нагрузкой // Вопр. охр. мат.— 1983.— №2.— С.72
2. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология.— Л.: Наука, 1984.
3. Гавалов С.И., Кухтинова Н.В. Особенности циркадных ритмов назальной и бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия.— 1998.— № 3.— С.12—14.
4. Елкина Т.Н. Особенности вегетативного гомеостаза и чувствительности рецепторного аппарата бронхов у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1992.
5. Жбанкова Н.Ю., Молдовану И.В. Гипервентиляционный синдром у детей с бронхиальной астмой // Вопр. охр. мат.— 1989.— № 5.— С.14—17.
6. Канаев Н.Н. Особенности реакции дыхания на физическую нагрузку // Руководство по клинической физиологии дыхания.— Л.: Медицина, 1980.— С.233—260.
7. Кондюрина Е.Г. Особенности течения рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей в зависимости от состояния рецепторного аппарата бронхов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
8. Крутилин Ф.Г. Бронхиальная гиперреактивность у детей с острыми пневмониями // Вопр. охр. мат. дет.—1989.— № 5.— С.22—25.
9. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика".— М.: Артинфо Паблишинг, 1997.
10. Резник И.Б., Щербина А.Ю., Кулак Ю.В. и др. Особенности воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.—1997.— № 2.— С.9—14.
11. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— СПб.: Мед. информ. агенство, 1995.
12. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей. Метод. рекомендации / Ширяева И.С., Лукина О.Ф., Реутова В.С. и др.— М., 1990.— 36 с.
13. Ширяева И.С., Савельев Б.П., Реутова В.С., Переверзева Н.Ю. О функциональной диагностике бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной лабильности у детей, больных бронхиальной астмой // Педиатрия.— 1991.— № 8.— С.43—47.
14. Ширяева И.С., Савельев Б.П., Лукина О.Ф. Функциональная диагностика дыхательной недостаточности у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат.— 1997.— № 4.— С.24—31.
15. Aalbers R. et al. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction to allergen — induced bronchial hyperresponsiveness // J. Allergy clin. Immunol.— 1991.— Vol.87, № 5.— P.993—1001.
16. Asthma a follow-up statement from an international pediatric asthma consensus group // Arch. Dis. Childh.— 1992.— Vol.67, № 2.— P.240—248.
17. Dixon C.M.S. et al. Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction // Thorax.—1987.— Vol.42, № 6.— P.462—465.
18. Dixon C.M.S., Barnes P.J. Bradykinin-induced bronchoconstriction: inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // Brit. J. clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.27, № 6.— P.831—836.
19. Joos G.F. The role of sensory neuropeptides in the pathogenesis of bronchial asthma // Clin. exp. Allergy.— 1989.— Vol.19.— Suppl.1.— P.9—13.
20. Juniper E.F. et al. Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 6.— P.523—528.
21. Orefice U. et al. Changes in bronchial reactivity to methacholine induced by nedocromil sodium // Abstracts of the 6-th Congress of the European Society of Pneumology: The Lung and the Environment / Eds J. Stam et al.— Den Haag.— 1987.— P.49.
22. Robushi M. et al. Prevention of fog-induced bronchospasm by nedocromil sodium // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 1.— P.69—74.
23. Shaw R.J., Kay A.B. Nedocromil, a mucosal and connective tissue mast cell stabilizer, inhibits exercise-induced asthma // Brit. J. Dis. Chest.— 1985.— Vol.79, № 4.— P.385—389.
24. Verleden G.M. et al. Nedocromil sodium modulates nonadrenergic, noncholinergic bronchoconstrictor nerves in guinea pig airways *in vitro* // Amer. Rev. respir. Dis.— 1991.— Vol.143, № 1.— P.114—118.

Поступила 02.06.99.



А.Н.Цой

## ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что при бронхиальной астме (БА) в слизистой дыхательных путей имеется хронический воспалительный процесс, в формировании которого участвуют очень сложные и не до конца выясненные патофизиологические механизмы [4]. В соответствии с этим, в опубликованных руководствах по диагностике и лечению астмы [1,10,14] однозначно подчеркивается, что наиболее важной целью лечения должно быть предотвращение обострений БА и поддержание качества жизни больных, достигаемое адекватным контролем за симптомами заболевания при помощи длительной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

ИГКС признаны средствами первой линии в ступенчатой терапии больных БА, их применяют, начиная уже с легкой персистирующей астмы, причем первоначальная доза должна быть в пределах 800 мкг/сутки или более в зависимости от тяжести течения заболевания. В случае тяжелого течения суточная доза может превышать 2 мг/сутки или же рекомендуют дополнить лечение длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами ( $\beta_2$ АС) — салметеролом, формотеролом при среднем и тяжелом течении БА [3,14,27].

Обоснованием для длительного применения ИГКС является наблюдаемое на фоне терапии улучшение функции легких, снижение вариабельности в дневном колебании пикового объема форсированного выдоха, снижение потребности в пероральном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) [4]. Более того, при длительном применении ИГКС предотвращается антигениндуцированный бронхоспазм, снижается частота обострений, госпитализаций, смертности больных, а также предотвращается развитие необратимой обструкции дыхательных путей [2].

Выраженность проявлений местных (легочных) эффектов зависит не только от активности самой молекулы ГКС, степени сродства ГКС к рецептору, силы противовоспалительной активности, определяемой на кожном тестом побледнения (вазоконстрикторный тест *Mc Kenzie* [22]), но и от локальных фармакокинетических свойств препарата в органах и клетках мишенях. Про-

тивовоспалительная (местная) активность ИГКС определяется такими свойствами препаратов, как: 1) липофильность; 2) способность препарата задерживаться в тканях; 3) неспецифическое (не рецепторное), тканевое сродство; 4) сродство к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР); 5) высокий первичный эффект инактивации в печени; 6) длительность связи с клетками мишени [11,20,26].

Модификация и галогенизация стероидной структуры привела к синтезу ГКС с высокой противовоспалительной и минимальной минералокортикоидной активностью (дексаметазон), а главное, к изменению фармакокинетических свойств — увеличению липофильности, быстрой инактивации препаратов после абсорбции с укорочением периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови, что обеспечивает максимально выраженный местный противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных эффектов [11,20,26].

К препаратам местного ингаляционного применения относятся флунизолид (ингакорт), триамсинолон ацетонид — ТАА (азмакорт), беклометазон дипропионат — БДП (бекотид, бекломет) и современной генерации препараты будесонид (пульмикорт, бенакорт) и флутиказон пропионат — ФП (фликсотид). Для ингаляционного применения препараты выпускаются в виде аэрозолей, сухой пудры с соответствующими устройствами для их употребления, а также растворы или суспензии для применения с помощью небулайзеров.

В связи с разнообразием устройств для ингаляций ИГКС и из-за недостаточного умения больных пользоваться ингаляторами необходимо учесть, что количество ИГКС, доставляемого в дыхательные пути в виде аэрозолей или сухой пудры, определяется не только номинальной дозой ГКС, но и характеристикой устройства для доставки препарата — типом ингалятора, а также техникой ингаляции больного.

Несмотря на местное воздействие ИГКС на дыхательные пути, существуют разноречивые сведения о проявлении системных нежелательных эффектов (НЭ) ИГКС, начиная от их отсутствия и вплоть до выраженных, представляющих риск для больных, особенно у детей [31]. К такого рода НЭ необходимо отнести



Таблица 1

## Селективность ИГКС

Препарат	Местная активность	Системная активность	Отношение местной/системной активности
Будесонид	1,0	1,0	1,0
БДП	0,4	3,5	0,1
Флунизолид	0,7	12,8	0,05
ТАА	0,3	5,8	0,05

подавление функции коры надпочечников, воздействие на метаболизм костной ткани, кровоподтеки и утончение кожи, образование катаракты [2].

Проявления же системных эффектов преимущественно определяется фармакокинетикой препарата и зависят от общего количества ГКС, поступающего в системный кровоток (системная биодоступность, F) и величины клиренса ГКС. Исходя из этого, можно предполагать, что выраженность проявлений тех или иных НЭ зависят не только от больших доз, но больше — от фармакокинетических свойств препаратов.

Поэтому основным фактором, определяющим эффективность и безопасность ИГКС является селективность препарата по отношению к дыхательным путям — наличие высокой местной противовоспалительной активности и низкой системной активности (табл.1).

В клинической практике ИГКС отличаются между собой величиной терапевтического индекса, представляющего отношение между выраженностью клинических (желательных) эффектов и системных (нежелательных) эффектов [4], поэтому при высоком терапевтическом индексе имеется лучшее соотношение выгода/риск.

**Биодоступность.** ИГКС быстро всасываются с клеточных мембран желудочно-кишечного тракта и дыха-

тельных путей. На абсорбцию ГКС из легких могут оказывать влияние размеры ингалируемых частиц, так как частицы размером менее 0,3 мкм откладываются в альвеолах и всасываются в легочный кровоток [18].

При вдыхании аэрозолей из дозированных ингаляторов через спейсер с большим объемом (0,75 л — 0,8 л) увеличивается процент доставки препарата в периферические дыхательные пути [5,21]. При использовании дозированных ингаляторов с аэрозолями или сухой пудры ГКС через дискахалер, турбухалер и др. устройства только 10—20% ингалированной дозы откладывается в дыхательных путях, а до 90% дозы откладывается в ротоглоточной области и проглатывается [11]. Далее эта часть ИГКС, абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта, попадает в печеночный кровоток, где большая часть препарата (до 80% и более) инактивируется, т.е. ИГКС подвергаются первичному эффекту прохождения через печень [26]. В системный кровоток препараты поступают преимущественно в виде неактивных метаболитов, за исключением активного метаболита БДП — беклометазона 17- монопропионата (17-БМП) и только незначительная часть (от 23% ТАА до менее 1% ФП) в виде неизмененного, интактного препарата. Поэтому системная оральная биодоступность ( $F_{oral}$ ) у ИГКС очень низкая, почти «0» в случае ФП.

Однако следует учесть, что часть дозы ИГКС, примерно 20% от номинально принятой, поступая в дыхательные пути и быстро абсорбируясь, также поступает в системный кровоток, представляя собой ингаляционную биодоступность ( $F_{inh}$ ). Более того, эта часть дозы также может оказывать внелегочные системные НЭ, особенно при назначении высоких доз ИГКС, причем здесь немаловажное значение может иметь тип используемого ингалятора с ИГКС, так как при вдыхании сухой пудры будесонида через турбухалер легочное отложение препарата увеличивалось в 2 раза и более по сравнению с ингаляцией из дозированных аэрозолей [28].

Таблица 2

## Фармакокинетические параметры ИГКС

Параметры	Будесонид	Флунизолид	ТАА	БДП/17МП	ФП
Биодоступность, %					
пероральная	11 (6—13)	21	23	15/нд	<1
ингаляционная	25 (28—38)	39	22	25/нд	20 (16—30)
общая	36 (34—51)	60	45	40/нд	16—30
Свободные фракции в плазме, %	12	20	29	13/нд	10
Tmax, час	0,5—1	0,03—1	1—2	0,08/3,0	0,7
Vdss, л/кг	4,8	1,8	1,3	нд/нд	12,1
CL, л/мин	1,4	1,0	0,7	3,8/нд	0,9—1,3
T <sub>1/2</sub> , час	2,8	1,6	1,5	0,1/6,5	8—14
Сродство к рецептору (DEX=100)	935	180	233	53/1345	1800
T <sub>1/2</sub> ГКС+Рецептор, час	5,1	3,5	3,9	7,5/нд	10,5

Примечание. нд — нет данных.



Таким образом, высокий процент отложения препарата во внутрилегочных дыхательных путях в норме приведет к лучшему терапевтическому индексу для тех ИГКС, которые имеют низкую системную биодоступность при оральном пути введения. Это относится, например, к БДП, имеющему системную биодоступность за счет кишечной абсорбции, в отличие от будесонида, имеющего системную биодоступность преимущественно за счет легочной абсорбции [32].

Для ИГКС с «0» биодоступностью после пероральной дозы (флютиказон), характер устройства и техника ингаляции больного определяет только эффективность лечения и не влияет на терапевтический индекс [7].

Поэтому при оценке системной биодоступности необходимо учитывать общую биодоступность, т.е. не только низкую оральную биодоступность (почти «0» у флютиказона и 6—13% у будесонида), но и ингаляционную, колебания средних величин которых составляют в пределах от 20 (ФП) до 39% (флунизолид) [11] — табл.2.

Для ИГКС с высокой фракцией ингаляционной биодоступности (будесонид, ФП) может отмечаться увеличение системной биодоступности при наличии воспалительных процессов в слизистой бронхиального дерева. Это было продемонстрировано при сравнительном исследовании системных эффектов по уровню снижения кортизола в плазме крови после однократного назначения будесонида и БДП в дозе 2 мг в 22 час у здоровых курящих и некурящих лиц [32]. Только после ингаляции будесонида было выявлено на 28% большее снижение уровня кортизола у курящих лиц по сравнению с некурящими.

Авторами сделан вывод о том, что наличие воспалительных процессов в слизистой дыхательных путей при астме и хроническом обструктивном бронхите может изменить системную биодоступность тех ИГКС, которые имеют легочную абсорбцию, в данном исследовании будесонид, но не БДП, имеющий кишечную абсорбцию.

Таким образом, системная биодоступность ИГКС представляет собой сумму ингаляционной и оральной биодоступности, т.е. общее количество препарата, попадающего в системный кровоток путем абсорбции из легких и проглоченной части из желудочно-кишечного тракта после эффекта первого прохождения через печень. У флунизолида системная биодоступность примерно составляет 60%, что несколько превышает сумму оральной и ингаляционной биодоступности других ИГКС.

**Связь с белками плазмы крови.** ИГКС имеют довольно высокую связь с белками плазмы (см.табл.2), у будесонида и флютиказона она несколько выше (88 и 90%) по сравнению с флунизолидом и триамсинолоном — 80 и 71%, соответственно. Обычно для проявления фармакологической активности лекарственных средств большую роль играет уровень свободной фракции препарата в плазме крови. У современных более активных ИГКС будесонида и ФП она составляет 12—10%, что несколько ниже, чем у флунизолида и ТАА — 20 и 29%, соответственно, и эти данные

могут свидетельствовать о том, что в проявлении активности будесонида и ФП кроме уровня свободной фракции препаратов большое значение имеют другие фармакокинетические свойства препаратов.

**Объем распределения.** Объем распределения (Vd) ИГКС указывает на степень внелегочного тканевого распределения препарата. Большой Vd свидетельствует о том, что более значительная часть препарата распределена в периферических тканях. Однако большой Vd не может служить показателем высокой системной фармакологической активности ИГКС, так как последняя зависит от количества свободной фракции препарата, способной вступать в связь с ГКР. На уровне равновесной концентрации наибольший Vdss выявлен у ФП (12,1 л/кг) — см.табл.2, который во много раз превышает значение других ИГКС и в данном случае это может указывать на высокую липофильность ФП

**Липофильность.** Фармакокинетические свойства ИГКС на уровне тканей преимущественно определяются их липофильностью, являющейся ключевым компонентом для проявления селективности и времени задержки препарата в тканях. Липофильность способствует откладыванию ИГКС в дыхательных путях, замедляет их высвобождение из тканей, увеличивает сродство и удлиняет связь с ГКР, хотя до сих пор не определена грань оптимальной липофильности ИГКС [9].

В наибольшей степени липофильность проявляется у ФП, далее у БДП, будесонида, а ТАА и флунизолид являются водорастворимыми препаратами [15]. Высоколипфильные - ФП, будесонид и БДП быстрее и лучше захватываются из респираторных просветов и дольше задерживаются в тканях дыхательных путей по сравнению с неингаляционными ГКС — гидрокортизоном и дексаметазоном, назначенными ингаляционно, что, возможно, объясняет относительно неудовлетворительную антиастматическую активность и селективность последних [25]. О проявлении высокой селективности будесонида свидетельствуют данные, что его концентрация в дыхательных путях через 1,5 часа после ингаляции 1,6 мг препарата в 8 раз превышала значения в плазме крови и это соотношение удерживалось на протяжении от 1,5 до 4 час после ингаляции [34]. В другом исследовании [17] было выявлено большое распределение ФП в легких, так как через 6,5 час после приема 1 мг обнаруживалась высокая концентрация ФП в ткани легких и низкая в плазме и соотношение легкие/плазма ФП колебалось от 70:1 до 165:1. Таким образом, ФП имеет более чем в 10 раз превышающее отложение в легких, чем системное отложение.

Поэтому логично предположить, что более липофильные ИГКС могут откладываться на слизистой дыхательных путей в виде “микродепо” препаратов и удлинять продолжительность проявления местных противовоспалительных эффектов так, как время растворения кристаллов БДП и ФП в бронхиальной слизи более продолжительно и превышало 5—8 час по сравнению с будесонидом и флунизолидом, имеющих быструю растворимость — 6 мин или менее 2 мин соответственно [15]. Было показано, что водораство-



Таблица 3

## Липофильность ИГКС и конъюгатов будесонида

ИГКС и конъюгаты будесонида	Липофильность
Будесонид	1
Будесонид — 21олеат	3000—4000
Будесонид — 21стереат	8000—10000
Будесонид — 21пальмитат	2000—2500
Будесонид — 21 пальмитолеат	500—600
Флютиказон пропионат	6,3—7,9
Беклометазон дипропионат	39,8

Примечание. Липофильность будесонида принята за 1,0.

римость кристаллов, обеспечивающая растворимость ГКС в бронхиальной слизи, является важным свойством в проявлении местной активности ИГКС [15].

Другим ключевым компонентом для проявления противовоспалительной активности ИГКС является **способность препаратов задерживаться в тканях дыхательных путей**. В исследованиях *in vitro*, проведенных на препаратах легочной ткани, показано, что способность ИГКС задерживаться в тканях довольно тесно коррелирует с липофильностью. У ФП и беклометазона она выше, чем у будесонида, флунизолида и гидрокортизона [15]. В то же время в исследованиях *in vivo* на трахее крыс будесонид и ФП задерживались дольше по сравнению с БДП [12,24], а при сравнении ФП и будесонида последний задерживался более длительно [23]. В первые 2 часа после инкубации будесонидом, ФП, БДП и гидрокортизоном высвобождение радиоактивной метки (Ра-метки) из трахеи было замедленным у будесонида, составляя 40% против 80% ФП и БДП и 100% у гидрокортизона. В последующие 6 час наблюдалось дальнейшее увеличение высвобождения будесонида на 25% и БДП на 15%, в то время как у ФП не отмечалось дальнейшего увеличения Ра-метки [25].

Эти результаты как бы противоречат общему положению о наличии корреляции между липофильностью ИГКС и их способностью к тканевой связи, так как менее липофильный будесонид задерживается дольше, чем ФП и БДП. Данный факт следует объяснить тем, что под действием ацетил-коэнзима А и аденозин трифосфата гидроксильная группа будесонида у атома углерода в положении 21 (С-21) замещается сложным эфиром жирных кислот, т.е. происходит эстерификация будесонида с образованием конъюгатов будесонида с жирными кислотами [23,24,25] подобно холестеролу или эстерогенам [8]. Этот процесс происходит внутриклеточно в тканях легких и дыхательных путей у человека и печеночных микросомах, где идентифицированы эфиры жирных кислот (олеаты, пальмитаты и др.) [33]. Конъюгация будесонида в дыхательных путях и легких происходит быстро, так как уже через 20 мин после применения препарата 70—80% Ра-метки определялось в виде конъюгатов и 20—30% в виде

интактного будесонида, а через 24 часа определялось только 3,2% конъюгатов от уровня 20 мин, причем в одинаковой пропорции в трахее и легких, свидетельствуя об отсутствии неопределенных метаболитов [25]. Конъюгаты будесонида имеют очень низкое сродство к ГКР и поэтому они не обладают фармакологической активностью [36].

Внутриклеточная конъюгация будесонида с жирными кислотами может происходить во многих типах клеток и будесонид может быть запасен в неактивной, но обратимой форме. Липофильные конъюгаты будесонида образуются в легких в тех же пропорциях, что и трахее, это указывает на отсутствие неидентифицированных метаболитов [35]. Конъюгаты будесонида не определяются в плазме и в периферических тканях.

Конъюгированный будесонид гидролизруется внутриклеточными липазами, постепенно высвобождая свободный и фармакологически активный будесонид, что может удлинить сатурацию рецептора и удлинить глюкокортикоидную активность препарата.

Если будесонид приблизительно в 6—8 и 40 раз менее липофилен, чем ФП и БДП, то липофильность конъюгатов будесонида с жирными кислотами во много десятков раз превышает липофильность интактного будесонида (табл.3), чем и объясняется длительность пребывания будесонида в тканях дыхательных путей [25].

Это подтверждаются результатами исследований, показавших, что эстерификация жирной кислотой будесонида приводит к удлинению его противовоспалительной активности. При пульсирующем назначении будесонида, имитирующим легочный кровоток, было удлинение ГКС-эффекта, в отличие от ФП. В то же время при постоянной инкубации ФП был в 6 раз сильнее будесонида в исследовании *in vitro* [35]. Возможно, это объясняется тем, что ФП более легко и быстрее извлекается из клеток, чем в большей степени конъюгированный будесонид, в результате чего примерно в 50 раз снижается концентрация ФП и соответственно и его активность [35].

Таким образом, после ингаляции будесонида в дыхательных путях и легких образуется депо неактивного препарата в виде обратимых конъюгатов с жирными кислотами, что может удлинить противовоспалительную активность препарата и это, несомненно, имеет огромное значение при лечении больных БА. Что касается БДП, более липофильного, чем ФП (табл.4), то время его задержки в тканях дыхательных путей короче по сравнению с ФП и одинаково с таковым дексаметазона, что является, по-видимому, результатом гидролиза БДП до 17-БМН и беклометазона, липофильность последнего одинакова с липофильностью дексаметазона [25]. Более того, в исследовании *in vitro* [25] длительность пребывания Ра-метки в трахее после ингаляции БДП была длительнее, чем после его перфузии, что связано с очень медленным растворением кристаллов БДП, откладываемых в респираторных просветах во время ингаляции [15].

Связь ГКС с рецептором и образование комплекса ГКС+ГКР приводит к проявлению продолжительного фармакологического и терапевтического действия ИГКС.



Начало связи будесонида с ГКР происходит медленнее, по сравнению с ФП, но быстрее, чем с дексаметазоном, однако через 4 часа не обнаруживалась разница в общем количестве связи с ГКР между будесонидом и ФП, в то время как у дексаметазона она составляла только 1/3 от связанной фракции ФП и будесонида.

Диссоциация рецептора из комплекса ГКС+ГКР отличалась после будесонида и ФП, будесонид по сравнению ФП диссоциируется быстрее из комплекса, подчиняясь 1 порядку кинетики. Длительность комплекса будесонид+рецептор *in vitro* составляет 5—6 час и короче по сравнению в ФП (10 час) и 17 БМП (8 час) [16], но более стоек по сравнению с дексаметазоном [25]. Из этого следует, что различия в местной тканевой связи будесонида, ФП, БДП не определяются на уровне рецепторов, а преимущественное влияние оказывает различия в степени неспецифической связи ГКС с клеточными и субклеточными мембранами, т.е. прямо соотносится к липофильности, к главной форме запаса ГКС.

Как было показано выше, в табл.2, наибольшее сродство к ГКР имеет ФП, приблизительно 20 раз превышающее сродство дексаметазона, 1,5 раза — 17-БМП и 2 раза — будесонида [11]. На сродство ИГКС к ГКС-рецептору может оказать влияние и конфигурация молекулы ГКС. Например, у будесонида его право- и левовращающие изомеры (22R и 22S) имеют не только различное сродство к ГКР, но и различие в силе противовоспалительной активности [20] (см.табл.4).

Сродство 22R к ГКР более чем в 2 раза превосходит сродство 22S, а будесонид (22R/22S) занимает промежуточное положение, имея сродство к рецептору, равное 7,8 и силу подавления отека 9,3 (параметры дексаметазона приняты за 1,0) (см.табл.4). Соответственно и противовоспалительная сила более выражена у 22R, чем у будесонида и 22S.

**Метаболизм.** БДП быстро в течение 10 мин метаболизируется в печени с образованием одного активного метаболита — 17 БМП и двух неактивных — беклометазона — 21 монопропионата (21-БМН) и беклометазона.

Таблица 4

Корреляция между сродством ГКС и их метаболитов к ГКР и степенью подавления отека (параметры дексаметазона приняты за 1,0)

ГКС, метаболиты	Сродство к ГКР	Степень подавления отека
Дексаметазон	1,0	1,0
ТАА	3,8	2,4
Будесонид (22R,22S)	7,8	9,3
22R-будесонид	11,2	13,2
22S-будесонид	4,2	6,2
6-ОН-будесонид	0,06	0,06
16α — гидроксипреднизолон	0,03	0,005

В легких из-за низкой растворимости БДП, являющейся определяющим фактором в степени образования 17-БМП из БДП, может быть замедлено образование активного метаболита. Метаболизм 17-БМП в печени происходит в 2—3 раза медленнее, чем, например, метаболизм будесонида, что может быть лимитирующим фактором перехода БДП в 17-БМН.

ТАА метаболизируется с образованием 3 неактивных метаболитов: 6-бета-триокситриамсинолон ацетонида, 21-карбокситриамсинолон ацетонида и 21-карбокси-6-бета-гидрокситриамсинолон ацетонида.

Флунизолит образует главный метаболит 6-бета-гидроксифлунизолит, фармакологическая активность которого в 3 раза превосходит активность гидрокортизона и имеет  $T_{1/2}$  равную 4 час.

ФП быстро и полностью инактивируется в печени с образованием одного частично активного (1% от активности ФП) метаболита — 17-бета-карбоксильной кислоты.

Будесонид быстро и полностью метаболизируется в печени при участии цитохрома Р 450 3А (СYP3А) с образованием двух главных метаболитов: 6-бета-гидроксбудесонид (образуют оба изомера) и 16-альфа-гидроксипреднизолон (образует только 22R). Оба метаболита обладают слабой фармакологической активностью.

Кетоконазол и циметидин могут увеличить уровень будесонида в плазме после перорально принятой дозы в результате блокады СYP3А.

**Клиренс и период полувыведения.** ИГКС имеют быстрый клиренс (CL), его величина примерно одинакова с величиной печеночного кровотока, и это является одной из причин минимальных проявлений системных НЭ. С другой стороны, быстрый клиренс обеспечивает ИГКС высокий терапевтический индекс. Колебания клиренса ИГКС находятся в пределах от 0,7 л/мин (ТАА) до 0,9—1,4 л/мин (ФП и будесонид, в случае последнего имеется зависимость от принятой дозы). Системный клиренс для 22R составляет 1,4 л/мин и для 22S — 1,0 л/мин. Наиболее быстрый клиренс обнаружен у БДП (3,8 л/мин, или 230 л/час) — см.табл.2, превышающий скорость печеночного кровотока, что дает основание предполагать о наличии внепеченочного метаболизма БДП, в данном случае в легких, приводящего к образованию активного метаболита 17-БМП. [19] Сведения о клиренсе 17-БМП в литературе отсутствуют.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови зависит от объема распределения и величины системного клиренса и указывает на изменение концентрации препарата во времени. У ИГКС  $T_{1/2}$  из плазмы крови колеблется в широких пределах — от 10 мин (БДП) до 8—14 час (ФП) (см.табл.2).  $T_{1/2}$  других ИГКС довольно короткий — от 1,5 до 2,8 час (ТАА, флунизолит и будесонид) и более длительный — 6,5 часа у 17-БМН [13]. У флютикасона  $T_{1/2}$  после внутривенного введения составляет 7-8 час, в то время как после ингаляции  $T_{1/2}$  из периферической камеры равняется 10 час [11]. Имеются и другие данные, например, если  $T_{1/2}$  из плазмы крови после внутривенного введения



был равен 2,7 (1,4—5,4) часа, то  $T_{1/2}$  из периферической камеры, рассчитанный по трифазовой модели, составлял в среднем 14,4 час (12,5 — 16,7 час), что связано с относительно быстрой абсорбцией препарата из легких  $T_{1/2}$  2 (1,6—2,5) часа по сравнению с медленной системной элиминацией препарата [29]. Последняя может привести к аккумуляции препарата при длительном его применении, что было показано после 7-дневного назначения ФП через дискахалер в дозе 1000 мкг 2 раза в день 12 здоровым добровольцам, у которых концентрация ФП в плазме крови увеличилась в 1,7 раза по сравнению с концентрацией после однократной дозы 1000 мкг. Аккумуляция сопровождалась увеличением подавления уровня кортизола в плазме крови (95 против 47%) [30].

### Заключение

Таким образом, при местном назначении ИГКС происходит значительно лучший захват препаратов из дыхательных путей, они более длительно удерживаются в тканях дыхательных путей, обеспечивается высокая селективность препаратов, особенно флютиказона пропионата и будесонида, лучшее соотношение выгода/риск и высокий терапевтический индекс препаратов. Внутриклеточная эстерификация будесонида жирными кислотами в тканях дыхательных путей приводит к местной задержке и формированию депо неактивного, но медленно регенерирующего свободного будесонида. Более того, большой внутриклеточный запас конъюгированного будесонида и постепенное высвобождение свободного будесонида из конъюгированной формы может удлинить сатурацию рецептора и удлинить противовоспалительную активность будесонида, несмотря на его меньшее, по сравнению с флютиказоном пропионатом и беклометазоном монопропионатом, сродство к ГКС-рецептору [24].

Длительная экспозиция и замедленная сатурация рецептора обеспечивает удлинение противовоспалительной активности будесонида в дыхательных путях и этот факт может служить основанием для однократного назначения препарата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина // Пульмонология.— 1996.— Прилож.— С.1—157.
2. Barnes N.C. Advances in inhaled steroid therapy // Eur. Respir. Rev.— 1994.— Vol.4, № 21.— P.295—300.
3. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the asthma management guidelines // Respir. Med.— 1990.— Vol.9.— P.379—384.
4. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157.— P.S51—S53.
5. Barry P.W., Callaghan C.O. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices // Thorax.— 1996.— Vol.51.— P.835—840.
6. Billheimer J.T., Gillies P.J. Intracellular cholesterol esterification // Advances in Cholesterol Research // Eds M.Esfahani, J.B.Swaney.— New York: The Telford Press, 1990.— P.7—145.

7. Borgstrom L.E., Derom E., Stahl E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.1636—1640.
8. Brattsand R., Axelsson B. New inhaled glucocorticosteroids // New Drugs for Asthma / Ed. P.J.Barnes.— London, 1992.— Vol.2.— P.193—208.
9. Brattsand R. What factors determine antiinflammatory activity and selectivity of inhaled steroids // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7.— P.356—361.
10. British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management // Thorax.— 1997.— Vol.52.— Suppl.1.— P.S1—S21.
11. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // Respir. Med.— 1997.— Vol.91.— Suppl.A.— P.22—28.
12. Esmailpour N., Hogger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo* // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1496—1499.
13. Falcoz C., Kirby S.M., Smith J. et al. Pharmacokinetic and systemic exposure of inhaled beclomethasone dipropionate (abstract) // Ibid.— 1996.— Vol.9.— Suppl.23.— P.162s.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report № 2. National Institutes of Health, Bethesda, MD. (NIP Publication № 97—4051).— Bethesda, 1997.
15. Hogger P., Ravert J., Rohdewald P. Dissolution, tissue binding and kinetics of receptor binding of inhaled glucocorticoids // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.584s.
16. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // Steroids.— 1994.— Vol.59.— P.597—602.
17. Hogger P., Erpenstein U., Sorg C. et al. Receptor affinity, protein expression and clinical efficacy of inhaled glucocorticoids // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— № A336.
18. Jackson W.F. Nebulised budesonide therapy // Asthma: Scientific and Practical Review.— Oxford, 1995.— P.1—64.
19. Jenner W.N., Kirkham D.J. Immunoassay of beclomethasone 17, 21-dipropionate and metabolites // Bioanalysis of Drugs and Metabolites / Eds E.Reid et al.— New York, 1988.— P.77—86.
20. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids // J. Allergy. clin. Immunol.— 1996.— Vol.97.— P.169—176.
21. Kenyon C.J., Thorsson L., Borgstrom L. Reduction in lung deposition of budesonide pressurized aerosol resulting from static change? In plastic spacer devices // Drug Delivery Lungs.— 1996.— Vol.7.— P.17—18.
22. McKenzie A.W., Stroughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // Arch. Derm.— 1962.— Vol.86.— P.608—610.
23. Miller-Larsson A., Maltson R.H., Ohlsson D. et al. Prolonged release from the airway tissue of glucocorticoids budesonide and fluticasone propionate as compared to beclomethasone dipropionate and hydrocortisone (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— № A466.
24. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide results in a prolonged topical anti-inflammatory activity in airways as compared to fluticasone propionate (abstract) // Ibid.— 1997.— Vol.155.— № A353.
25. Miller-Larsson A., Maltson R.H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue // Drug Metab. Dispos.— 1998.— Vol.26, № 7.— P.623—630.
26. Pedersen S., Byrne P.O. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // Eur. J. Allergy clin. Immunol.— 1997.— Vol.52.— Suppl.39.— P.1—34.
27. Selroos O., Pietinalho A., Lofroos A.B., Riska A. High-dose is more effective than low-dose inhaled corticosteroids when starting medication in patients with moderately severe asthma (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155.— № A349.
28. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressured metered-dose-inhaler p-MDI // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1839—1844.
29. Thorsson L., Kallen A., Wiren J.E., Paulson J. Pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate (abstract) // Ibid.— 1996.— Vol.9.— Suppl.23.— P.164s.



30. Thorsson L., Dahlstrom K., Edsbacker S. et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects // Br. J. clin. Pharmacol.— 1997.— Vol.43.— P.155—161.
31. Todd G., Danlop K., Carson D., Shields M. Adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155, № 4, Pt 2.— № A356.
32. Trescoli-Serrano C., Ward W.J., Garcia-Zarco M. et al. Gastrointestinal absorption of inhaled budesonide and beclomethasone: has it any significant systemic effect? // Ibid.— 1995.— Vol.151, № 4, Pt 2.— № A375.
33. Tunec A., Sjodin K., Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an anti-asthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes // Drug Metab. Dispos.— 1997.— Vol.25.— P.1311—1317.
34. Van den Bosch J.M., Westermann C.J.J., Edsbacker J. et al. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide // Biopharm. Drug Dispos.— 1993.— Vol.14.— P.455—459.
35. Wieslander E., Delander E.L., Jarkelid L. et al. Pharmacological importance of the reversible fatty acid conjugation of budesonide studied in a rat cell line in vitro // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1998.— Vol.19.— P.1—9.
36. Wurthwein G., Render S., Rodewald P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids // Pharm. Ztg, Wiss.— 1992.— Bd 137.— S.161—167.

Поступила 26.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.148-092

В.И.Немцов, Г.Б.Федосеев

## ФОРМИРОВАНИЕ И РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ЧАСТЬ I

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

В 1992 году исполнилось 100 лет с момента первого четкого определения бронхиальной астмы (БА) как воспалительного заболевания: W.Osler назвал БА особой формой воспаления мелких бронхов ("a special form of inflammation of the smaller bronchioles") в своей изданной в Нью-Йорке в 1892 году книге "The principles and practice of medicine". За прошедшие 100 лет появилось много новых данных о патофизиологии и биохимии воспаления вообще и при БА в частности. Но даже созданный в 1993 году текст "Global Strategy for Asthma Management", включающий определение БА как хронического персистирующего воспаления бронхов, содержит указания на неясность многих звеньев патогенетической цепи феноменов, которая приводит к тому особому, как писал еще W.Osler, воспалению бронхов, клинически реализующемуся в симптомокомплекс, известный под названием БА *sui generis*.

Известно большое количество факторов внешней среды (животные, растительные и пищевые аллергены, домашняя пыль, лекарства, различные irritants, в том числе табачный дым и другие поллютанты, физические воздействия, инфекционные агенты — вирусы, бактерии, грибы), которые являются для больных БА причиннозначимыми и приводят у них к воспалительным изменениям бронхов и нарушению бронхиальной проходимости. Со всеми этими факторами каждый человек встречается постоянно или эпизодически, но чаще всего они либо не оказывают на него никакого клинически явного воздействия, либо приводят к развитию острого или хронического воспаления бронхов (инфекционные агенты, поллютанты), но без формирования БА, либо вызывают острую бронхоспастическую реакцию (сильные irritants в большой

концентрации, некоторые химические соединения, специфически действующие на определенные рецепторы бронхов, например, фосфорорганические вещества), сравнительно быстро и бесследно проходящую после удаления пациента из зоны действия или (и) нейтрализации вызывающего патологическую реакцию химиката. БА является уделом 4—8% лиц из всей популяции, и совершенно очевидно, что для того, чтобы безвредные (или вызывающие другие патологические состояния) для большинства людей факторы оказались у определенной группы лиц патогенными, необходима извращенная реакция на воздействие этих факторов. Иными словами, необходимо наличие у этих людей различных биологических дефектов (БД). Под БД мы понимаем не проявляющиеся клинически (до определенного времени) нарушения функционирования различных органов и систем на разных уровнях: субклеточном, клеточном, органном и организменном. Они могут быть выявлены до развития клинически явного заболевания и у практически здоровых людей при применении нагрузочных методов исследования, а на клеточном и субклеточном уровнях — путем специальных лабораторных тестов.

БД могут быть врожденными и приобретенными, возникая в разные периоды жизни человека.

Врожденные	Приобретенные
Генетически детерминированные БД	БД, формирующиеся в ранний постнатальный период и в первый год жизни
БД, формирующиеся в процессе беременности и родов	БД, формирующиеся в течение жизни



В настоящее время никто не сомневается в значимости генетической предрасположенности для развития БА, и вопрос заключается в выяснении характера генетического дефекта. Сейчас известно около 80 000 человеческих генов и около 3000 моногенных болезней, которые наследуются по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. БА к подобным заболеваниям не относится, и вместе с такими распространенными болезнями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, ревматизм, шизофрения и ряд других формирует группу "комплексных генетических болезней" ("*Complex genetic disorders*"), в развитии которых участвуют нарушения различных групп генов (полигенное наследование). При этом зачастую необходимым условием проявления патологического состояния является воздействие тех или иных факторов внешней среды [43].

В основе аллергического воспаления бронхов при atopической БА находится IgE-опосредованный воспалительный ответ на различные экзоаллергены, связанный с привлечением в дыхательные пути клеток воспаления и выделением ими биологически активных веществ (БАВ). Сейчас стало ясно, что не только эта форма БА, но также и неатопическая ("*intrinsic*") БА имеет явную генетическую предрасположенность [34]. В 1988 году группа исследователей во главе с J. Hopkin [12] предположила, что состояние атопии наследуется по аутосомно-доминантному типу и генетический дефект локализуется в коротком плече 11 хромосомы, близко к центромеру — locus q 13, который кодирует синтез  $\beta$ -цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcER1). При этом манифестация болезни проходит при наследовании по материнской линии [44]. Однако при всей значимости нарушений в локусе 11 q 13 в настоящее время очевидно, что atopические болезни не являются моногенными, в их развитии участвуют различные группы генов и это сейчас постулируется также и авторами открытия вышеуказанного локуса [29]. Так, показано, что в локусе q 31 5-й хромосомы находится кластер генов, кодирующих синтез различных цитокинов, и с геном, кодирующим синтез интерлейкина 4, сцеплен ген, ответственный за уровень суммарного IgE [28]. В свою очередь установлена связь этой группы генов с соседней группой генов, ответственной за возникновение бронхиальной гиперреактивности [35]. Есть основания считать, что вблизи кластера цитокиновых генов на 5-й хромосоме находится ген, кодирующий синтез  $\beta_2$ -адренорецептора. Выявлено 9 мутаций этого гена, в результате которых происходят замены единичных аминокислот в белковой цепи  $\beta_2$ -адренорецептора, но большинство этих мутаций у больных БА встречается не чаще, чем во всей популяции [37]. Все же одна мутация, приводящая к замене аргинина глицином в 16-м положении, коррелирует с более тяжелым течением БА, с возникновением ночных приступов удушья, что связывают с пониженной экспрессией  $\beta_2$ -адренорецепторов при этой мутации [51]. Сейчас считается, что кластер цитокиновых генов на 5-й хромосоме, включающий локусы, кодирующие интерлейкины 4, 13, 5, интерферонрегулирующий фактор и

ряд других цитокинов, сцеплен с локусами, ответственными за синтез IgE, фенотипическое развитие бронхиальной гиперчувствительности и нарушения  $\beta_2$ -адренорецепторов. Выдвинуто предположение о роли в этом сцеплении отличающейся генетическим полиморфизмом регуляторной зоны (промотора) интерлейкина 4 [9]. Поскольку выявлено сцепление между  $\alpha$ -зоной локуса, ответственного за синтез рецепторов Т-лимфоцитов (TCR locus), и локусом, кодирующим синтез специфических IgE [30], предполагается, что генетический полиморфизм TCR-генов может объяснить индивидуальные особенности ответов различных больных БА на разные экзоаллергены [43]. У здоровых людей антигенспецифичные Т-лимфоциты проявляют черты, свойственные как Th 1-, так и Th 2-фенотипу, а у больных БА четко показано преобладание Th 2-фенотипа [38]. В связи с этим, по мнению S. Holgate (1993), ключевой вопрос в том, как различные генетические факторы и факторы внешней среды взаимодействуют, направляя развитие Т-лимфоцитов в сторону преобладания Th 2-клеток, синтезирующих активные провоспалительные медиаторы и стимулирующих синтез IgE, что и приводит к аллергической реакции у некоторых больных на одни, а у других больных на иные аллергены? Не исключается, что преобладание Th 2-клеток у больных аллергическими заболеваниями связано со специфическим микроокружением при аллергии, в частности, с повышенным синтезом стимулирующего образование Th 2-лимфоцитов интерлейкина 4, о кодировании которого одним из локусов 5-й хромосомы говорилось выше. Высказано также мнение о наследственно обусловленной гиперпродукции молекул адгезии, что способствует повышенному образованию Th 2-клеток у больных с атопией [23].

Наряду с аллергическим воспалением, гиперреактивность бронхов (ГРБ) — важнейший признак БА, и уже указывалось на возможность генетической предрасположенности к ее формированию. Однако однозначное постулирование наследования ГРБ по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [25] в последнее время отвергается. Получены многочисленные данные о наследовании atopического состояния и вторичного возникновения ГРБ на основе их аллергического воспаления. Скорее всего существуют две группы причин, приводящих к ГРБ: генетически детерминированная компонента этого патологического состояния, возможно, с доминантным типом наследования и невысокой степенью пенетрантности и приобретенная компонента, зависящая от развития аллергического воспаления бронхов, на фоне которого этот генетический дефект проявляется [44].

Наследственная предрасположенность к развитию ГРБ подтверждается сравнительными исследованиями бронхиальной реактивности здоровых родственников в семьях, где есть страдающие аллергическими заболеваниями члены и где таких заболеваний нет. Выявлена большая степень реактивности бронхов у людей первой группы. При этом установлена существенная роль возраста, пола, вирусных респираторных инфекций и курения в развитии ГРБ в обеих исследуемых группах,



что подчеркивает мультифакторность формирования ГРБ [50]. Предполагается, что клинически бессимптомная ГРБ, по некоторым данным выявляемая у 30% людей при случайной выборке, является фактором риска развития обструктивной патологии легких [54]. Вероятно, наибольшая прогностическая значимость бессимптомной ГРБ, детерминированной генетически, имеется у тех, кто болеет различными аллергическими заболеваниями [11], а в некоторых случаях ГРБ является маркером существующего до определенного времени без клинических проявлений персистирующего аллергического воспаления бронхов [31].

Уже многие годы при изучении генетических БД при комплексных генетических болезнях используют связь различных антигенов тканевой совместимости у человека (*HLA — Human Leukocyte A-System*) и определенных патологических состояний: вероятно, имеет значение сцепление HLA-комплекса с некоторыми генами, важными для развития тех или иных болезней, а также не исключается включение антигенных детерминант системы в патогенез определенных заболеваний через биохимическую структуру своих молекул. В первые годы активно изучались антигены I класса HLA-системы, и теперь хорошо известна ассоциация HLAB8-антигена с аутоиммунными болезнями [48]. Сейчас считается, что этот антиген играет определенную роль в патогенезе atopического состояния: показано, что лимфоциты людей с гаплотипом B8/DR 3 выделяют больше провоспалительного цитокина — интерлейкина 4, стимулирующего синтез IgE, и меньше тормозящего его синтез  $\gamma$ -интерферона [10]. В последнее время больший интерес вызывают антигены II класса HLA-системы, которые играют ключевую роль в презентации антигена и тем самым влияют на иммунный ответ. Имеется большое количество публикаций, которые описывают связь тех или иных антигенов II класса HLA-комплекса с аллергией и тем или иным аллергеном. Так, например, показано, что 95% больных, реагирующих на антиген "aV" амброзии, являются носителями фенотипа HLA DR2/DW2 [27], а среди больных детей с аллергией к клещам домашней пыли преобладает фенотип HLA DQW2 [21]. Однако полной ясности в этом вопросе нет: фундаментальное исследование *R. Young et al.* [56], изучивших реакцию у 31 человека на 6 самых распространенных аэроаллергенов, не показало достоверной связи антигенов HLA-системы и аллергических реакций. В настоящее время следует считать, что присутствие определенных HLA-аллелей необходимо для развития болезни, в частности, из-за роли антигенов II класса в презентации антигенов и привлечении Т-лимфоцитов. Но этого само по себе недостаточно, и для клинического проявления заболевания нужна комбинация соответствующего аллеля HLA-системы с одним или несколькими генами, в частности в TCR-локусе [43]. При этом следует подчеркнуть, что наследуется не только и даже не столько предрасположенность к atopической реакции как таковой, но и ее характер: у родителей, больных БА, потомство достоверно чаще болеет БА, а не другими аллергическими болезнями, например, экземой или

аллергическим ринитом, и *vice versa* [14], но вполне возможно, что генетическая предрасположенность к определенному аллергическому заболеванию наследуется независимо от генетической предрасположенности к atopическому статусу [44].

Генетически обусловленные БД могут быть и не связаны с нарушением иммунного гомеостатизма и бронхиальной реактивности непосредственно, а проявляться на ином уровне, отягощая наследственную предрасположенность к atopии и ГРБ. Высказываются предположения о роли мутации гена, кодирующего синтез глюкокортикоидного рецептора, в развитии atopии. Такая мутация найдена у больных с семейным нарушением тканевой чувствительности к глюкокортикоидам [22], однако изучение группы кортикостероид-резистентных больных БА не выявило у них этой мутации [24], поэтому вопрос о том, является ли резистентность к кортикостероидам у больных БА генетически детерминированной, требует дальнейшего изучения. Генетические БД могут лежать в основе нарушения ряда БАВ, оказывающих провоспалительное действие. Так, существует наследственная предрасположенность к дисбалансу калликреин-кининовой системы, состоящей из кининов, кининообразующих и кининазразрушающих ферментов. Есть люди, обладающие генетически более мощным потенциалом биосинтеза калликреина, а другие — его ингибиторов [5]. Повышенное накопление кининов приводит к воспалительным реакциям, бронхоспазму, нарушению микроциркуляции и нередко определяется у больных БА, возникшая, конечно, по разным причинам, но у некоторых больных не исключается генетический дефект выделения кининазразрушающих ферментов. У больных БА встречается также генетически обусловленное нарушение антипротеазной активности, что играет существенную роль в патогенезе заболевания. Обнаружена неспецифическая ГРБ, астматический бронхит и БА у лиц с генетическим дефектом  $\alpha_1$ -ингибитора протеаз, в частности, у гетерозиготных носителей гена дефицита  $\alpha_1$ -ингибитора протеаз [45]. Выделено два главных аллеля, связанных с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина: "S" и "Z". Гомозиготное состояние по этим аллелям приводит к развитию первичной эмфиземы легких, но у гетерозигот также часто развивается патологическое состояние. Установлено достоверно более частое носительство гетерозиготного "Z"-аллеля гена  $\alpha_1$ -антитрипсина у детей, больных БА [26]. Другие авторы показали, что в семьях больных БА среди кровных родственников чаще встречаются "S"-гетерозиготы и это коррелирует с развитием ГРБ [49]. Дефицит других антипротеазных ферментов также может играть роль: установлена связь БА с низким уровнем  $\alpha_1$ -антитрипсина [26].

Определенные генетические БД могут способствовать развитию инфекционно-зависимой БА. Считается, что существуют больные, склонные к развитию хронической инфекции в бронхах ("*infectionprone*"). Это может быть связано с первичными иммунными дефектами местной защиты, а также с повышенной экспрессией рецепторов адгезии бактерий на эпителиаль-



ных клетках [55]. Протеазы и оксидазы, генерируемые активированными под действием бактериальных токсинов нейтрофилами и альвеолярными макрофагами, как сейчас считается, не способны различать микробные клетки и собственные клетки макроорганизма, что в условиях нарушения регуляторных механизмов, ограничивающих воспалительную реакцию, приводит к повреждению тканей, прежде всего за счет нейтрофильной эластазы и активных форм кислорода [16]. Повреждение эпителия приводит к появлению новых мест для адгезии бактерий [32], что замыкает "порочный круг". Тем более такой механизм возможен при генетически обусловленном дефиците антиоксидантных систем, что приводит к нарушению регуляции активности воспаления и накоплению свободных радикалов [2]. Накопление активных форм кислорода может играть роль в формировании аутоиммунного процесса, поскольку одна из таких форм — пероксид водорода — относительно устойчива, способна к длительной диффузии и модификации эндогенных макромолекул, что приводит к появлению тканевых структур со свойствами аутоантигенов [1]. Кроме этого, некоторые бактерии, а также вирусы благодаря молекулярной мимикрии не только способны противостоять антителным реакциям хозяина за счет блокирования образования антител, но также провоцировать аутоиммунные реакции, нарушая толерантность к собственным антигенам [4]. Таким образом, ряд генетических БД, последствия которых накладываются и взаимно отягощают друг друга, могут в итоге привести к клинической манифестации инфекционно-зависимой БА, в том числе с включением аутоиммунного механизма патогенеза.

Общеизвестна роль вирусов в развитии обострений БА, хотя не исключено их значение в формировании самой болезни [17], тем более интересными представляются данные о роли генетических факторов в персистенции и распространении вирусов по бронхиальному дереву. Для реализации этих процессов необходима активность эпителиальных протеаз, расщепляющих гемагглютининовый гликопротеин вируса (в частности, различные типы вируса гриппа), что усиливает тканевую тропизм, патогенность вируса и играет решающую роль в распространении инфекции. Если клетки бронхиального дерева не содержат необходимого для активации данного типа вируса протеаз, вирусная инфекция остается локализованной, и не исключается, что этот процесс в ряде случаев определяется генетически детерминированным клеточным биохимическим профилем [41]. Воздействие инфекционных агентов, а также поллютантов приводит к повреждению цилиарного эпителия и ослаблению его связи с базальными клетками и базальной мембраной, что способствует проникновению в подслизистую аллергенов и других стимуляторов воспаления и чаще всего является вторичным. Но не исключено, что у некоторых больных БА структурные изменения эпителия, ослабление связи эпителия с базальными клетками, нарушения десмосом возникают как первичный генетический дефект.

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных о различных генетически

детерминированных биологических дефектах, которые лежат в основе формирования БА путем нарушения функции прежде всего иммунной системы и органов дыхания.

Врожденные БД, помимо генетически детерминированных, могут формироваться в процессе беременности и родов. В настоящее время можно считать доказанным роль курения матери во время беременности в развитии у младенцев так называемого "синдрома плохих бронхов" [3]. Если такой ребенок живет в хороших условиях, то длительное время может сохраняться состояние компенсации, однако любое воздействие неблагоприятных факторов внешней среды (поллютанты, инфекционные агенты, аллергены) может вызвать развитие воспаления (инфекционного или аллергического) и манифестацию болезни. Показано также, что дети курящих во время беременности матерей имеют более высокий уровень IgE по сравнению с детьми некурящих матерей [40]. Более высокий уровень IgE коррелирует также с большим размером окружности головы новорожденного и низким весом при рождении, что может быть связано не только с курением беременных, но и с особенностями их питания, влияющими на рост и созревание тимуса плода — важнейшего органа иммунной системы. Предполагается, что размеры головки новорожденного являются маркером развития у него иммунной системы [20]. По мнению *J. Warner et al.* (1996), большая значимость передачи аллергии по материнской линии объясняется тем, что цитокины Th 2-лимфоцитов проходят плацентарный барьер и влияют на плод, стимулируя его Th 0-лимфоциты дифференцироваться в Th 2. Это происходит в основном во 2-м триместре беременности. Матери, страдающие атопией, уже имеют в циркуляции повышенный уровень цитокинов Th 2-клеток, и тем самым у их детей во внутриутробном периоде развивается дисбаланс Th 2- и Th 1-клеток, что приводит к повышению уровня IgE. Авторы считают, что большая частота в популяции аллергических заболеваний связана с большой фертильностью женщин с атопией, так как при дисбалансе Th 2- и Th 1-лимфоцитов у них снижено количество цитокинов Th 1-лимфоцитов, некоторые из которых (интерлейкин 2, γ-интерферон) играют роль в возникновении спонтанных аборт. Некоторые вирусные инфекции у женщин в период беременности также могут способствовать возникновению у плода БД, в частности, влияющих на функционирование иммунной системы и нормальное развитие бронхиального дерева.

Помимо врожденных, БД могут быть приобретенными, и здесь особую роль играет ранний постнатальный период, первый год жизни младенца. Показано, что степень инфицированности помещения, где живет новорожденный в первый год жизни, клещами домашней пыли коррелирует с развитием ГРБ и БА к 11 годам, независимо от того, страдали родители аллергическими заболеваниями или нет [46]. Получены доказательства того, что элиминация из диеты детей первого года жизни яиц и коровьего молока приводит к достоверному снижению частоты экземы и бронхи-



альной обструкции у детей, рожденных матерями, страдавшими atopическими болезнями [8]. Большую роль играют перенесенные в раннем детстве вирусные инфекции. Показано, что перенесенная в раннем детстве респираторно-синцитиальная вирусная инфекция предрасполагает к развитию опосредованной IgE ГРБ и БА [42]. Это во многом связано со способностью вирусных белков вызывать избирательную пролиферацию Th 2-лимфоцитов и связанное с этим аллергическое воспаление бронхов [6]. Другой механизм воздействия вирусов — повреждение эпителия бронхов, что способствует проникновению в подслизистую ингаляционных аллергенов и провоцирует развитие болезни. Таким образом, прослеживается связь между двумя факторами внешней среды (вирусы и аллергены, или поллютанты и аллергены), которые, взаимодействуя друг с другом, приводят к БА [39]. Имеются сведения о том, что значительный процент детей, перенесших в раннем детстве бронхиолит — вирусное заболевание нижних дыхательных путей, проявляющееся воспалительной их обструкцией, впоследствии заболевают БА [33]. Впрочем, не исключено, что некоторые из этих детей имеют генетическую предрасположенность к развитию бронхиолита и повышенную реактивность бронхов еще до инфицирования вирусом [47]. Нарушение активности сурфактанта, играющего важнейшую роль в маскировке рецепторов эпителия бронхов, что предотвращает воздействие ирритантов на эпителий [18], может быть связано с питанием в раннем детстве. Показано, что у детей, страдающих БА, достоверно реже в диете использовался рыбий жир или (и) жирные сорта рыбы, содержащие фосфолипиды, необходимые для синтеза сурфактанта [19].

Многие факторы внешней среды, прежде всего поллютанты, могут вызывать формирование БД в разном возрасте на протяжении всей жизни. В экспериментальных моделях на животных показана роль предшествующей экспозиции таких поллютантов, как озон, двуокись серы, нитроокиси, и последующей за их воздействием сенсibilизации нижних дыхательных путей к различным аллергенам (*Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes*, 1991). Важным фактором, способствующим развитию БД, остается курение: показано, что у многих курящих повышен уровень IgE, и это изменение играет самостоятельную роль в ухудшении с возрастом бронхиальной проходимости, наряду с нарушениями ФВД, свойственными курению как таковому [15]. Доказано влияние продуктов табачного дыма в развитии сенсibilизации бронхиального дерева [52]. Во многих исследованиях показано, что неспецифическая ГРБ, которая встречается в популяции значительно чаще, чем БА, и, в частности, определяется в клинически бессимптомных случаях, изменяется с возрастом: она весьма часто регистрируется у детей, затем снижается и достигает самого низкого уровня в течение пятого десятилетия, а потом вновь нарастает с 60 лет, однако у курильщиков ГРБ с годами наоборот нарастает [31]. Обнаружена корреляция этого показателя с эозинофилией периферической крови [13]. Такие изменения

регистрируются как у людей с признаками атопии (без клиники БА), так и у клинически здоровых людей [13], что может рассматриваться как БД, при определенных условиях приводящих к развитию БА. Возникающие в течение жизни нарушения функционирования различных систем (иммунной, эндокринной, нервной), прежде всего на регуляторном уровне, могут выступать в качестве вторичных (приобретенных) БД, декомпенсация которых вызывает клиническую манифестацию заболевания. Хотя и в этих случаях скорее всего развитие именно БА возможно лишь при наличии соответствующего врожденного (первичного) БД, проявлению которого (или которых) способствуют новоприобретенные дефекты.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают, что БА относится к числу хронических заболеваний, возникновение которых возможно только в результате клинической манифестации биологических дефектов, а их разнообразные сочетания определяют особенности течения клинко-патогенетических вариантов болезни.

Во второй части статьи будут представлены результаты многолетних исследований нарушения функции различных органов и систем у больных БА и их здоровых кровных родственников и трактовка этих нарушений в рамках разрабатываемой концепции биологических дефектов, проведенных на кафедре госпитальной терапии им.акад.М.В.Черноруцкого СПб Медицинского Университета и в Государственном научном центре пульмонологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.6—17.
2. Кубышкин А.В. Значение свободнорадикального окисления в развитии бронхолегочных заболеваний // Сов. мед. — 1989. — № 6. — С.26—30.
3. Куммер Ф. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх. — 1995. — № 12. — С.66—71.
4. Пинчук А.М. Молекулярная мимикрия как фактор патогенности микроорганизмов // Успехи соврем. биол. — 1992. — Т.112, № 2. — С.225—257.
5. Рябов С.И., Кучер А.Г., Котовой Ю.О., Касонов И.Г. Роль калликреин-кининовой системы в формировании гипертензии при гломерулонефрите // Клин. мед. — 1990. — № 12. — С.22—25.
6. Alwan W., Record F., Openshaw P. Phenotypic and functional characterization of T-cell lines specific to individual respiratory syncytial virus proteins // J. Immunol. — 1993. — Vol.15. — P.S211—S218.
7. Annema J., Sparou D., O'Connor G. et al. Chronic respiratory symptoms and increased airways responsiveness to methacholine are connected with peripheral blood eosinophilia in older men // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol.6, Suppl.1. — P.394.
8. Arshad J., Matthews S., Gant C., Hide D. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy // Lancet. — 1993. — Vol.339. — P.1493—1497.
9. Boyer S., Pereira L., Palmer P. et al. Confirmation of the presence of a polymorphism in the interleukin 4 promoter in an asthmatic cohort (abstract) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.A.470.
10. Candore G., Colucci M., Modica M., Caruso C. HLA-B8, DR3 T cell impairment is completely restored by in vitro treatment with interleukin-2 // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1991. — Vol.13. — P.551—561.



11. Clini E., Fogazzi G., Foglio K. et al. Bronchial hyperresponsiveness in chronic nasal obstruction // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, Suppl.18.— P.85 S.
12. Cookson W., Hopkin J. Dominant inheritance of atopic immunoglobulin E responsiveness // *Lancet.*— 1988.— Vol.1.— P.86—88.
13. de Diego A., Perpina M., Pellicer G. et al. Bronchial responsiveness in asthmatic and nonasthmatic individuals are important eosinophilis? // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.328 S.
14. Dold S., Wjst E., von Mutius P. et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis // *Arch. Dis. Child.*— 1992.— Vol.67.— P.1018—1022.
15. Dow L., Coggon D., Campbell M. et al. The interaction between immunoglobulin E and smoking in airflow obstruction in the elderly // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.402—407.
16. Feldman C., Anderson R., Kanthakumar K. et al. Oxidant-mediated ciliary dysfunction in human respiratory epithelium // *Free Radic. Biol. Med.*— 1994.— Vol.17.— P.1—10.
17. Gern J., Busse W. The effects of rhinovirus infections on allergic airway responses // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.S40—S45.
18. Hills B. Asthma: is there an airway receptor barrier? // *Thorax.*— 1996.— Vol.51.— P.773—776.
19. Hodge L., Salome C., Peat J. et al. Oily fish consumption reduces the risk of childhood asthma // *Australian and New Zealand. Annual Scientific Meeting: Proceedings.*— Hobart, 1995.— № 38.
20. Holgate S. Asthma: past, present and future // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1507—1520.
21. Hsieh K.-H., Shien C.-C., Hsien R.-P., Liu W.-J. Association of HLA-DQw2 with Chinese childhood asthma // *Tissue Antigens.*— 1991.— Vol.38.— P.181—182.
22. Hurley D., Accili C., Stratakis C. et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance // *J. Clin. Invest.*— 1991.— Vol.38.— P.181—182.
23. Jung K., Linse F. et al. Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM-1 and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin // *Allergy.*— 1996.— Vol.51.— P.452—460.
24. Lane S., Arm D., Staynov D., Lee T. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11.— P.42—48.
25. Longo G., Strinati R., Poli F., Fumi F. Genetic factors in non-specific bronchial hyperreactivity // *Am. J. Biol. Child.*— 1987.— Vol.14.— P.331—334.
26. Lindmark B., Svenonius E., Eriksson S. Heterozygotes antichymotrypsin and PiZ #a1 antitrypsin deficiency: prevalence clinical spectrum in asthmatic children // *Allergy.*— 1990.— Vol.45.— P.197—203.
27. Marsh D., Huang S. Molecular genetics of human immune responsiveness to pollen allergens // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.21, Suppl.1.— P.168—172.
28. Marsh D., Neely J., Breazcale D. et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31 markers and total serum immunoglobulin E concentrations // *Science.*— 1994.— Vol.264.— P.1152—1156.
29. Moffat M., Sharp P., Faux J. et al. Factors confounding genetic linkage between atopy and chromosome 11q // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.22.— P.1046—1051.
30. Moffat M., Hill M., Cornelis F. et al. Genetic linkage of T-cell receptor #a/b complex to specific responses // *Lancet.*— 1994.— Vol.343.— P.1597—1600.
31. Neijens H. Determinant and regulating processes in bronchial hyperreactivity // *Lung.*— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.268—277.
32. Niederman M. The pathogenesis of airway colonisation: lessons learned from the study of bacterial adherence // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.1737—1740.
33. Pifferi M., Bertelloni C., Viegi et al. Airway response to a bronchodilator in healthy parents of infant with bronchiolitis // *Chest.*— 1994.— Vol.105.— P.706—709.
34. Pirson F., Charpin D., Sansonetti A. et al. Is intrinsic asthma a hereditary disease? // *Allergy.*— 1991.— Vol.46.— P.367—371.
35. Postma D., Bleecker E., Ameling P. et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol.333.— P.894—900.
36. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy // *Allergy.*— 1992.— Vol.47.— P.450—455.
37. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett B. Notions in the gene encoding for the  $\beta_2$ -adrenergic receptor in non- and asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1993.— Vol.8.— P.334—339.
38. Robinson D., Hamid Q., Ying S. et al. Evidence for a predominant "Th2 type" bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol.326.— P.298—304.
39. Rose R., Pinkston P., Skornik W. Altered susceptibility to viral respiratory infection during short-term exposure to nitrogen dioxide // *Health Eff. Int. Respir. Rep.*— 1989.— Vol.24.— P.1—24.
40. Royal College of Physicians // *Smoking and the Young.*— London, 1992.— P.1—23.
41. Rott R., Klenk H.-D., Nagai Y., Tashiro M. Influenza viruses, cell enzymes and pathogenicity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152, Suppl.— P.16—19.
42. Russi J., Delfraro A., Borthagaray M. et al. Evaluation of immunoglobulin E-specific antibodies and viral antigens in nasopharyngeal secretions of children with respiratory syncytial virus infections // *J. Clin. Microbiol.*— 1993.— Vol.31.— P.819—823.
43. Sandford A., Shirakawa T., Moffat M. et al. Localisation of atopy and #B subunit of highaffinity IgE receptor (Fc#eR1) on chromosome 11q // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.332—334.
44. Sandford A., Weir T., Pare P. The genetics of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153.— P.1749—1765.
45. Silverman E., Pierce J., Province M. et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates // *Ann. Intern. Med.*— 1989.— Vol.111.— P.982—991.
46. Sporic R., Holgate S., Platts-Mills T., Cogswell J. Exposure to house dust mite allergen (Der pt) and development of asthma in childhood // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.502—507.
47. Le Souef P., Gcelhoed G., Turner B. et al. Response of normal infants to inhaled histamin // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139.— P.62—66.
48. Tiwari J., Terasaki P. HLA and Disease Associations.— New York: Springer Verlag, 1985.
49. Townley R., Bewtra A., Wilson A. et al. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.77.— P.101—107.
50. Townley R., Southard J., Radford P. et al. Association of MS Pi phenotype with airway hyperresponsiveness // *Chest.*— 1990.— Vol.98.— P.591—599.
51. Turki J., Pak J., Green S. et al. Genetic polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol.95.— P.1635—1641.
52. Venables K., Topping M., Howe W. et al. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol.290.— P.201—204.
53. Warner J., Jones A., Miles E. et al. Maternofetal interaction and allergy // *Allergy.*— 1996.— Vol.51.— P.447—451.
54. Weiss S.T., Ta Gek J., Weiss S.W. et al. Airways hyperresponsiveness in a population sample of adults and children // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol.129.— P.898—902.
55. Wilson R. Outcome predictors in bronchitis // *Chest.*— 1995.— Vol.108, Suppl.— P.53—57.
56. Young R., Dekker J., Wordsworth B. et al. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens // *Clin. Exp. Allergy.*— 1994.— Vol.24.— P.411—416.

Поступила 14.05.97.



Ю.Б.Белоусов, Ж.А.Галеева, О.В.Ефременкова

# ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Антибактериальная терапия пневмоний в подавляющем большинстве случаев эмпирическая, требует применения препаратов с широким спектром антимикробной активности. Фторхинолоны, благодаря уникальной структуре и механизму действия, обладают высокой бактерицидной активностью в отношении как грамположительных и грамотрицательных, так и атипичных микроорганизмов (табл.1) [2,6,16,24,25].

Сывороточные концентрации фторхинолонов во много раз превышают МПК для грамотрицательных респираторных патогенов, препараты также не чувствительны к бета-лактамазам *H.influenzae* и *M.catarrhalis*. В отношении *P.aeruginosa* наибольшую активность проявляет цiproфлоксацин, сравнимую с ним активность показывает новый хинолон trovафлоксацин [6,9,16].

Широкое применение монофторированных хинолонов при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) ограничивалось данными о пограничной активности *in vitro* в отношении *S.pneumoniae*. Однако высокие тканевые концентрации, создаваемые этими препаратами, позволяют достигать адекватной противопневмококковой активности. Это подтверждается клинико-бактериологической эффективностью цiproфлоксацина и офлоксацина при лечении ИНДП, не уступающей

стандартной терапии бета-лактамами антибиотиками [4,7,14].

Новые хинолоны, такие как левофлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин, гатифлоксацин, trovафлоксацин, моксифлоксацин (ВАУ 12—8039) обладают значительно большей активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе пневмококков, МПК<sub>90</sub> для которых, включая как пенициллинчувствительные, так и пенициллинрезистентные штаммы, составляет менее 0,25 мкг/мл. Также важным преимуществом фторхинолонов при пневмококковой инфекции является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками [2,6,24,25].

Все фторхинолоны показывают удовлетворительную активность в отношении атипичных возбудителей ИНДП, таких как *M.pneumonia*, *C.pneumonia* и *L.pneumophila*, причем новые препараты несколько превосходят монофторированные соединения [9,21].

Тровафлоксацин и моксифлоксацин обладают также антианаэробной активностью (МПК для *B.fragilis* ≤0,5 мкг/мл) [9,15].

Определение антимикробной активности в виде коэффициента  $C_{max}/MPC_{90}$  показывает во сколько раз минимальная ингибирующая концентрация превосхо-

Таблица 1

Антибактериальная активность хинолонов *in vitro* в отношении возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (МПК<sub>90</sub>, мкг/мл)

Патоген	Цipro- флоксацин	Офлоксацин	Ломе- флоксацин	Спар- флоксацин	Грепа- флоксацин	Гати- флоксацин	Трова- флоксацин	ВАУ 12-8039
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1—4	4—16	0,5	0,25	0,39	0,12	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	0,4	0,25—2	0,12	0,12	0,1—3	0,03	0,03—0,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,015	0,03	0,06—0,12	<0,01	0,03	0,01—0,03	0,01	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,25	<0,01	0,015	0,05	<0,01	0,12
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25	0,5—1	0,25—1	0,5	0,25—0,5	0,1—0,4	0,5—1	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,25	0,12—0,25	0,12—0,5	0,25	0,25—0,5	0,05—0,4	0,05—0,5	0,5—1
<i>Proteus mirabilis</i>	0,06	0,12—0,25	2	0,5	0,5	0,2—0,4	0,25—0,5	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4—4	1—8	2—16	2—8	0,5—4	3—6	1—8	8
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	0,5	≤0,25	0,01—0,06	0,06	0,06	0,01	0,02—0,06
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	2	8	0,25	0,3	0,06—0,13	0,18	0,12
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	1	—	0,01—0,25	0,5	0,13	1	0,12
<i>Bacteroides fragilis</i>	2—16	1—8	8—32	1	8	1,6—3	0,25—0,5	0,25



Таблица 2

Сывороточные концентрации в соотношении с антимикробной активностью новых хинолонов в отношении основных респираторных патогенов

Препарат, доза, мг	$C_{max}$ , мкг/мл	<i>S. pneumoniae</i> ( $C_{max}$ /МПК)	<i>H. influenzae</i> ( $C_{max}$ /МПК)
Левифлоксацин, 500	6,6	6,6	200
Спарфлоксацин, 400	1,6	6,4	80
Грепафлоксацин, 400	1,5	6,0	25
Гатифлоксацин, 400	3,3	6,7	112
Тровафлоксацин, 200	2,9	12,0	240
Моксифлоксацин, 400	3,0	12,0	50

дится единичной дозой антибактериального препарата. Активность новых фторхинолонов, выраженная таким способом, представлена в табл.2 [2].

Фторхинолоны отличает блестящая фармакокинетика, а именно: высокая биодоступность (80—95%), хорошее проникновение в мокроту, респираторные ткани, альвеолярные макрофаги и нейтрофилы и создание там концентраций, превосходящих сывороточные в несколько раз (табл.3) [2,6,16,24].

Все новые фторхинолоны имеют длительный период полувыведения, что обуславливает однократное дозирование в сутки. Основные фармакокинетические характеристики новых препаратов представлены в табл.4 [2,6,24].

Монофторированный хинолон офлоксацин также может применяться однократно в суточной дозе вследствие хорошего удержания терапевтической концентрации в мокроте, что было показано в опубликованном нами ранее исследовании [1].

Активность бактерицидных антибиотиков зависит в большей степени от достигаемой максимальной концентрации, чем от продолжительности периода превышения МПК. Таким образом, оптимальная антибактериальная активность фторхинолонов может быть достигнута при использовании максимальных доз с высокой  $C_{max}$  и AUC при снижении кратности введения. В нескольких исследованиях было показано, что при

соотношении  $AUC/MПК \geq 100$ —125 можно предполагать адекватный клинко-бактериологический эффект и отсутствие развития резистентности при лечении фторхинолонами [11,22].

Препараты также обладают постантибиотическим эффектом в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [17].

Все хинолоны обладают хорошей переносимостью и малым числом побочных эффектов, из которых необходимо упомянуть о фототоксичности, обусловленной фторированностью соединений, и ограничении применения препаратов у больных с судорожными припадками [2,6,16,18,21,24].

Особенности фармакокинетики фторхинолонов у пожилых заключаются в умеренном увеличении  $C_{max}$  и AUC и небольшом снижении клиренса [16]. Это может служить основанием для уменьшения дозы у пожилых больных при сохранении хорошей клинко-бактериологической эффективности и лучшей переносимости препаратов.

#### Внебольничная (амбулаторная) пневмония

Ряд исследований показал клиническую эффективность, превышающую 90%, и эрадикацию возбудителей в 85—95% при использовании ципрофлоксацина и офлоксацина в терапии внебольничных пневмоний среднетяжелого и тяжелого течения, даже при пневмококковой этиологии заболевания [4,7].

В больших клинических исследованиях ципрофлоксацин продемонстрировал равную клинко-бактериологическую эффективность в сравнении с цефтазидимом, цефтриаксоном и имипенемом при лечении амбулаторных пневмоний среднетяжелого и тяжелого течения с использованием комбинированного режима, предусматривающего начальное перентеральное введение препарата в течение 3—4 дней с последующим переводом на оральный прием [10,18,20,23].

Офлоксацин показывает сходную клинко-бактериологическую эффективность при лечении внебольничной пневмонии, в том числе пневмококковой этиологии; препарат также может применяться в комбинированном режиме введения [13,21].

Таблица 3

Концентрация хинолонов в сыворотке и респираторных тканях и жидкостях (после орального приема)

	Ципрофлоксацин 500 мг	Офлоксацин 400 мг	Ломефлоксацин 400 мг	Спарфлоксацин 400 мг	Грепафлоксацин 400 мг	Тровафлоксацин 200 мг
Сыворотка, $C_{max}$ , мкг/мл	2,5	4,0	3,8	1,6	1,7	2,9
Легочная ткань, мкг/г	4,9*	2,2*		1,3	4,9	1,5
Бронхиальный секрет, мкг/мл	1,0	4,5**	2,84	2,11	3,5	5,7
Жидкость БАЛ, мкг/мл			6,5	10,3		6,1
Слизистая бронхов, мкг/мл	6,88	12,9	6,46	5,6	17,8	3,0—10,0
Фагоциты	4—8 × $C_{max}$	4 × $C_{max}$	4 × $C_{max}$	5—9 × $C_{max}$	5—9 × $C_{max}$	10,0—34,0

Примечание. \* — после приема 750 мг; \*\* — после приема 200 мг.



## Фармакокинетические параметры новых фторхинолонов

Препарат	Доза, мг	$C_{max}$ мг/л	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$ ч	Почечная экскреция, %
Левифлоксацин	200	2,0	>90	25	4—6	85—90
Спарфлоксацин	400	1,6	80—90	45	15—20	40
Грепафлоксацин	400	1,5	90	50	12	<10
Гатифлоксацин	400	3,4	80	20	7—8	80—90
Тровафлоксацин	200	2,9	90	70	10	10
Моксифлоксацин	400	3,2	86	30—45	12	30—60

Неудачи в лечении пневмококковых пневмоний отмечались у больных, получавших относительно низкие дозы ципрофлоксацина (менее 1000 мг в сутки). Рекомендуемые дозы ципрофлоксацина составляют 400 мг три раза при парентеральном введении и 750 мг два раза в сутки при оральном приеме [7,12].

Клинико-бактериологическая эффективность новых антипневмококковых хинолонов в лечении внебольничных пневмоний сравнима с эффективностью  $\beta$ -лактамовых антибиотиков и макролидов в монотерапии и при их комбинированном применении.

Спарфлоксацин и грепафлоксацин оказались равными по эффективности в сравнении с амоксициллином, а спарфлоксацин — также с амоксиклавом и эритромицином при лечении нетяжелых пневмоний [6,24].

Левифлоксацин и тровафлоксацин показали лучшую клинико-бактериологическую эффективность по сравнению с комбинированным применением цефтриаксона и эритромицина при лечении внебольничных пневмоний у госпитализированных больных [8,19].

Доказанная эффективность фторхинолонов при ИНДП позволяет определить их место в лечении амбулаторных пневмоний.

У больных моложе 65 лет, не курящих, без серьезных хронических соматических заболеваний возбудителем внебольничной пневмонии в 80% является *S.pneumoniae* и другие стрептококки, реже — внутриклеточные бронхолегочные патогены [3]. Фторхинолоны у этой категории больных являются альтернативными препаратами для лечения среднетяжелых и тяжелых пневмоний, в частности, при аллергических реакциях на пенициллины.

Новые хинолоны являются препаратами выбора при предполагаемой (в определенных географических регионах) или подтвержденной инфекции пенициллин-резистентным пневмококком [3,12].

У больных старше 65 лет, страдающих хроническими соматическими заболеваниями (бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями печени и почек, сахарным диабетом), хроническим алкоголизмом, злостных курильщиков возбудителями пневмонии являются преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, а именно *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella spp.*, в трети случаев — *S.pneumoniae*, часты

атипичные возбудители [16,26]. Фторхинолоны являются препаратами выбора у данной группы больных, особенно при амбулаторном лечении, поскольку могут назначаться в оральной форме при среднетяжелом течении заболевания с идеально подходящим однократным приемом в сутки, что повышает комплаентность пожилых пациентов в амбулаторных условиях.

При лечении пневмоний, потребовавших госпитализации больных, преимуществом фторхинолонов является возможность использования комбинированного режима введения с ранним переводом на оральный прием, что существенно улучшает фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии.

#### Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония

В этиологии нозокомиальной пневмонии преобладает грамотрицательная флора: бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *P.mirabilis*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*), *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, из грамположительных микроорганизмов встречаются *S.aureus*, реже *S.pneumoniae*; часты резистентные (в том числе с множественной резистентностью) штаммы [2,5].

Ципрофлоксацин и офлоксацин давно и успешно используются в лечении внутрибольничных пневмоний в комбинированном режиме введения.

В большом сравнительном исследовании применения ципрофлоксацина и имипенема в лечении тяжелой госпитальной пневмонии получена равная клиническая эффективность препаратов (соответственно 69 и 65%) и лучшая бактериологическая эффективность ципрофлоксацина — 93% по сравнению с 66% для имипенема [10].

Офлоксацин также показывает хорошую эффективность при лечении среднетяжелой госпитальной пневмонии с низкой вероятностью синегнойной инфекции [21].

В настоящее время фторхинолоны рекомендованы для начальной эмпирической монотерапии различными национальными консенсусами по лечению госпитальной пневмонии, при этом ципрофлоксацин является стандартной антибактериальной терапией данной внутрибольничной инфекции.

Однако при подтвержденной или предполагаемой синегнойной инфекции, а именно в случаях госпитальной пневмонии с поздним началом (более 5 дней) или



тяжелым течением с наличием факторов риска (длительная ИВЛ, предшествующая антибактериальная, кортикостероидная терапия), необходимо проведение комбинированной антибактериальной терапии во избежание быстрого развития резистентности к препаратам [4]. Фторхинолоны в этом случае могут применяться в комбинации с антисинегнойными  $\beta$ -лактамными антибиотиками.

Новый хинолон trovafloxacin (парентеральная форма — алатрофлоксацин) в дозе 300 мг показывает равную клиническую (77%) и лучшую бактериологическую эффективность (67 против 55%) в сравнении с ципрофлоксацином в дозе 400 мг три раза в сутки при лечении госпитальной пневмонии [15]. Преимуществом его является однократное применение в сутки, большая антипсевдомонадная активность, а также активность в отношении анаэробных патогенов.

Наличие антианаэробной активности дает возможность использовать trovafloxacin в лечении аспирационных пневмоний.

Учитывая наличие парентеральной формы левофлоксацина и гатифлоксацина, возможно их применение в лечении госпитальной пневмонии, однако опубликованных данных по сравнительным клиническим испытаниям этих препаратов пока не имеется.

Таким образом, применение фторхинолонов в лечении инфекций нижних дыхательных путей, в том числе пневмоний, обусловлено широким спектром бактерицидной активности в сочетании с рядом благоприятных фармакокинетических особенностей. Новые хинолоны отличает большая антипневмококковая активность, в том числе в отношении пенициллинрезистентных штаммов. Тровафлоксацин также характеризуется большей антипсевдомонадной активностью и наличием антианаэробной активности. Большинство фторхинолонов могут назначаться орально однократно в сутки и применяться в комбинированном режиме введения с ранним переводом на оральный прием. Все препараты обладают хорошей переносимостью.

Показанием для назначения фторхинолонов у больных с амбулаторной пневмонией является непереносимость пенициллинов, а также среднетяжелые и тяжелые формы заболевания у пациентов пожилого возраста, с наличием тяжелой сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, почек, печени, сахарного диабета), курильщиков, страдающих хроническим алкоголизмом, возбудителями которых с большой вероятностью является грамотрицательная флора. Новые хинолоны показаны при лечении пневмоний в случаях предполагаемой или подтвержденной инфекции пенициллинрезистентным пневмококком.

У больных с госпитальной пневмонией высокоэффективна монотерапия фторхинолонами с использованием комбинированного режима введения. Однако случаи предполагаемой или подтвержденной инфекции *P.aeruginosa* требуют проведения комбинированной антибактериальной терапии для предупреждения быстрого развития резистентности к препаратам. Фторхинолоны в этом случае могут применяться в комбинации с антисинегнойными бета-лактамными антибиотиками.

Тровафлоксацин, обладающий антианаэробной активностью, может использоваться в терапии как амбулаторных, так и госпитальных аспирационных пневмоний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуткин А.Б., Соколов А.В. и др. Клиническая и фармакокинетическая оценка офлоксацина при разных режимах введения у больных с бронхолегочной инфекцией // Антибиотики и химиотер.— 1996.— Т.41, № 9.— С.47—49.
2. Andriole V.T. The Quinolones.— San Diego, 1998.— P.229—246.
3. Braun P.D., Lerner S.A. Community-acquired pneumonia // Lancet.— 1998.— Vol.352.— P.1295—1302.
4. Byl B., Kaufman L., Jacobs F. et al. Ciprofloxacin versus comparative antibiotics in LRTI. A meta-analysis // Drugs.— 1993.— Vol.45.— Suppl.— P.50—51.
5. Campell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies: a consensus statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.1711—1725.
6. Carbon C., Rubinstein E. Sparfloxacin Monograph.— Chester, 1994.— P.23—27.
7. Cruciani M., Basetti D. The fluoroquinolones as treatment for infection caused by gram-positive bacteria // J. antimicrob. Chemother.— 1994.— Vol.33.— P.403—417.
8. File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia // Antimicrob. Agents Chemother.— 1997.— Vol.41.— P.1965—1972.
9. Finch R. The role of new quinolones in the treatment of respiratory tract infections // Drugs.— 1995.— Vol.49.— Suppl.— P.144—151.
10. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S. et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1994.— Vol.38.— P.547—557.
11. Forrest A., Nix D., Ballou C. et al. Pharmacodynamics of IV ciprofloxacin in seriously ill patients // Ibid.— 1993.— Vol.37.— P.1073—1081.
12. Friedland I.R., McCracken G.H. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumonia // New Engl. J. Med.— 1994.— Vol.331.— P.377—382.
13. Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G., Kohler R.B. et al. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial and community-acquired pneumonia requiring hospitalization // Amer. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.31—35.
14. Giamarellou H. Activity of quinolones against gram-positive cocci: clinical features // Drugs.— 1995.— Vol.49.— Suppl.— P.58—66.
15. Graham D., Klein T. et al. and the Trovan Nosocomial Pneumonia Study Group. A double-blind, randomized, multicenter study in nosocomial pneumonia (NOS) comparing trovafloxacin with ciprofloxacin  $\pm$  clindamycin/metronidazole // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37-th.— Toronto, 1997.— Abstr. LM-74.
16. Guay D.R.P. Quinolones // Antimicrobial Therapy in the Elderly Patient.— New York, 1994.— P.237—310.
17. Hendershot E. Fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. N. Amer.— 1995.— Vol.9.— P.715—730.
18. Khan F., Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs. ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.528—537.
19. Niederman M.S., Traub S.L., Ellison W. et al. A double-blind, randomized, multicenter, global study in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) comparing trovafloxacin with ceftriaxone and erythromycin // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37-th.— Toronto, 1997.— Abstr. LM-72.
20. Johnson R.H., Levine S., Traub S.L. et al. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared to parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia // Infect. Dis. clin. Pract.— 1996.— Vol.5.— P.265—272.



21. *Petermann W.* Ofloxacin in lower respiratory tract infections // *Infection*.— 1991.— Vol.19.— Suppl.— P.5372—5377.
22. *Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M. et al.* Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1998.— Vol.42.— P.521—527.
23. *Trenholme G.M., Schmitt B.A., Spear J. et al.* Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazadime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections // *Amer. J. Med.*— 1989.— Vol.87.— Suppl.5A.— P.116—118.

24. *Wagstaff A.J., Balfour J.A.* Grepafloxacin // *Drugs*.— 1997.— Vol.53.— P.817—824.
25. *Wakabayashi E., Mitsuhashi S.* *In vitro* antibacterial activity of gatifloxacin a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1994.— Vol.38.— P.594—601.
26. *Woodhead M.* *Pneumonia in the elderly* // *J. antimicrob. Chemother.*— 1994.— Vol.34.— Suppl.A.— P.85—92.

Поступила 05.02.99.

## Юбилей

### К 75-ЛЕТИЮ СЕРГЕЯ МИХАЙЛОВИЧА ГАВАЛОВА



10 апреля 1999 года исполняется 75 лет Сергею Михайловичу Гавалову, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой педиатрии ФУВ Новосибирского медицинского университета.

С.М.Гавалов известный специалист, внесший крупный вклад в развитие в нашей стране одной из важных

отраслей современной педиатрии — пульмонологии детского возраста.

В 1948 году закончил I Московский медицинский институт по специальности “врачебное дело”. После окончания института с декабря 1948 года работал зав. терапевтическим отделением городской больницы г.Гурьева и по совместительству заместителем начальника горздравотдела. В 1950 году поступил в аспирантуру II Московского медицинского института, которую завершил, успешно защитив кандидатскую диссертацию на тему “Фракционная РОЭ как показатель реактивности организма ребенка” в 1953 году. С 1953 года ассистент кафедры детских инфекций II ММИ. С 1954 по 1963 год работал ассистентом, доцентом кафедры госпитальной педиатрии, а с 1958 года — зав. кафедрой педиатрии Крымского медицинского института. Докторскую диссертацию на тему “Хронические неспецифические пневмонии у детей и их этапное лечение” защитил на Ученом совете II Московского медицинского института в 1962 году. В 1963 году по приглашению Министра здравоохранения Армянской ССР С.М.Гавалов начал работу в качестве заведующего кафедрой педиатрии и декана педиатрического факультета Ереванского медицинского института. Под руководством С.М.Гавалова в Ереване была создана педиатрическая научная школа, положена основа возникновению и развитию новой отрасли детской пульмонологии — экопатологии. В 1972 году С.М.Гавалов по приглашению президиума СО АН СССР переехал в Новосибирск, работал в Сибирском отделении СО АН СССР в должности заведующего клиническим отделом и заведующего лабораторией педиатрии. Профессор С.М.Гавалов, видный детский пульмонолог, работает в Новосибирском медицинском институте заведующим кафедрой педиатрии с 1977 г. по настоящее время. В 1994 году избран членом-корреспондентом РАМН, в том же году — членом-корреспондентом МАИ, с 1972 года — председатель общества детских врачей, в рамках которого организовал школу педиатров, а позже — председатель Сибирского отделения Союза педиатров



России, член правления Всероссийского пульмонологического общества, член Европейского респираторного общества, председатель научно-плановой комиссии по педиатрии Новосибирского медицинского института, почетный член международного общества по иммунореабилитации, член редколлегии журнала "Аллергология" (Санкт-Петербург), член редакционного совета "Бюллетеня СО РАМН". 14.10.1998 года указом Президента С.М.Гавалову присвоено научное звание "Заслуженный деятель науки РФ".

Труды С.М.Гавалова характеризуются значительной актуальностью, широтой охвата проблем и тесной связью с практикой здравоохранения.

Профессор С.М.Гавалов автор более 240 научных статей, в которых нашел отражение его большой клинический опыт. Фундаментальные исследования отражены в четырех монографиях, ставших на многие годы настольными учебными пособиями: "Хронические неспецифические пневмонии у детей и их этапное лечение" (Москва, 1961); "Хронические неспецифические пневмонии у детей" (Москва, 1968); "Острые пневмонии у детей (избранные вопросы (Новосибирск, 1990); "Часто и длительно болеющие дети" (Новосибирск, 1992), а также С.М.Гавалову принадлежит авторство учебника "Детские болезни" Москва, 1971, 1974 и 1976 гг.

С.М.Гавалов участник 14 международных съездов, симпозиумов и конференций по проблемам детской пульмонологии.

Научные интересы профессора С.М.Гавалова заключаются в изучении патофизиологических основ хронизации бронхолегочных заболеваний у детей, включающих: внутриутробную сенсибилизацию, пассивное курение и другие экопульмонологические аспекты. Впервые в нашей стране и за рубежом С.М.Гаваловым разработаны основные принципы этапного лечения (включая и санаторно-курортное) детей с хроническими пневмониями. Под руководством С.М.Гавалова был вскрыт один из ранее неизвестных патофизиологических механизмов рецидивирования бронхолегочных заболеваний у детей — гиперактивность бронхов.

Профессор С.М.Гавалов является автором перспективного направления профилактической медицины — семейной диспансеризации и реабилитации детей с хроническими и рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями с принципиально новыми подходами к профилактике и лечению с очень высоким эффектом. Разработаны основы и критерии эффективности системной энзимотерапии в детской пульмонологии. Впервые в мировой литературе им дана сравнительная характеристика и критерии идентификации эндокринных клеток желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

С.М.Гавалов являлся одним из координаторов национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" (1997). Под руководством профессора Гавалова выполнены и защищены 6 докторских и 37 кандидатских диссертаций.

Сергей Михайлович Гавалов проводит большую общественную работу. Его отличают высокая требовательность, честность и отзывчивость. Сочетание этих качеств с огромной научной и общей эрудицией, большим клиническим опытом является источником любви и уважения к нему многочисленных учеников, сотрудников кафедр и клиник института, широкой врачебной общественности.

Высокий творческий потенциал, профессионализм, принципиальность помогают ему сплотить коллектив и найти выход из самых сложных рабочих и жизненных ситуаций. Сергей Михайлович прекрасный врач, исключительно внимательный как к больным детям, так и к их родителям. Мудрость, доброжелательность, неизменная корректность и такт отличают его обращение с коллегами по работе, учениками, студентами.

Свой юбилей Сергей Михайлович встречает полным энергией и творческих замыслов. Многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют юбиляра.

Коллективы кафедр педиатрии Новосибирского медицинского университета, детские врачи сердечно поздравляют Сергея Михайловича с юбилеем, желают здоровья, долгих лет жизни и творческих успехов.

Редакционная коллегия журнала "Пульмонология" также присоединяется к поздравлениям юбиляру.



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.248-02:615.121.4]-036.1

Н.П.Княжеская, А.Г.Чучалин

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии п/ф РГМУ

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая частично или полностью обратима спонтанно или под влиянием лечения.

Термин “аспириновая астма” (АА) обозначает определенный клинико-патогенетический вариант, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты.

*История вопроса.* Аспирин внедрен в клиническую практику в 1899 году как анальгетик и жаропонижающий препарат, и уже в 1903 году *dr. Franke* (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде ларингоспазма и шока на прием аспирина. В 1905 году *Barnett* описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания на прием аспирина. В 1919 году *Francis* выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 году *Widal* впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и бронхиальной астмой. В 1968 году *Samter* и *Beers* снова описали этот симптомокомплекс, который назвали “аспириновой триадой”. С этого времени узнали много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных бронхиальной астмой. Ключевым вопросом является, почему только у части больных бронхиальной астмой наблюдается непереносимость НПВП. Открытие цистенил-лейкотриенов и их участие в патогенезе бронхиальной астмы во многом объясняет патогенез аспириновой триады.

*Клиническая картина.* Термин “аспириновая астма” используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются НПВП, в том числе и ацетилсалициловая кислота. АА, как правило, складывается из

триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. Нередко АА сочетается с атопической, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания. АА характеризуется тяжелым упорным течением. Больные с АА довольно часто попадают в реанимационные отделения, по данным ряда авторов, чаще, чем больные другими клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы.

Особо следует отметить течение риносинусита у данной категории больных бронхиальной астмой. Наиболее часто АА дебютирует с длительного ринита, который у 20—25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Проявлениями аспириновой риносинусопатии являются ринорея, заложенность носа, отсутствие восприятия запахов, боли в проекции придаточных пазух носа, головные боли, около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВП. Нередко первые приступы удушья у данной категории больных возникают после хирургических вмешательств, например полипэктомий, радикальных операций на придаточных пазухах носа и т.д. В отдельных случаях полипозом поражаются и другие слизистые — желудка, мочеполовой системы. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены.

Как правило, назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются терапии. Обычно используются топические, а иногда и системные глюкокортикостероиды. Но терапия ими часто является недостаточно эффективной, и больным регулярно проводится хирургическое лечение.

Больные АА не переносят аспирин и другие противовоспалительные препараты и эта непереносимость проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, подъема температуры, диареи, боли в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты является астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок. Следует отметить, что непереносимость различных НПВП различна, что зависит от антицик-



лооксигеназной активности препарата и его дозы, а также от чувствительности больного. К препаратам с высокой циклооксигеназной активностью относятся салицилаты (аспирин, салициловая кислота), полициклические кислоты (индометацин, салидак, толметин), ненасыщенные жирные кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота), эноловые кислоты (пироксикам).

Особый интерес представляет широко применяемый в клинической практике болеутоляющий и жаропонижающий препарат парацетамол. Еще в 1919 году *Francis* отметил, что фенацетин не вызывает побочных реакций у лиц с непереносимостью аспирина. По механизму действия фенацетин сходен с парацетамолом, однако в настоящее время применение фенацетина в клинической практике крайне редко в связи с выраженными побочными эффектами. Парацетамол — анальгетик и антипиретик, обладающий жаропонижающим, анальгезирующим и слабым противовоспалительным действием, которое связано с влиянием препарата на центр терморегуляции в гипоталамусе и способностью ингибировать синтез простагландинов. Парацетамол обладает высокой толерантностью и не вызывает бронхоспастических реакций. Однако, начиная терапию парацетамолом у больных аспириновой астмой, следует назначить больному не более 500 мг (1/2 таблетки) и наблюдать за пациентом в течение 2—3 часов, т.к. у 5% больных этот препарат может вызывать приступ удушья.

**Эпидемиология.** Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к аспириновой астме. Однако исследования в этой области проводятся, т.е. имеются данные нескольких семей о сочетании бронхиальной астмы и непереносимости аспирина. Заболевание возникает в возрасте от 30 до 50 лет. Чаше болеют женщины. Частота встречаемости от 9—22% больных бронхиальной астмой.

**Патогенез.** Клетки, участвующие в воспалении и находящиеся в дыхательных путях, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды и секретирующие слизь клетки, а также посылают “сигналы” другим клеткам, тем самым привлекая и активируя их. Среди различных медиаторов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов, наиболее важное значение имеют цистеиновые лейкотриены. Эти вещества могут оказывать и другие существенные воздействия, например, вызывать отек, гиперреактивность бронхов и изменять секрецию слизи.

Так называемая медленно реагирующая субстанция была открыта *Felberg* и *Kellaway* в 1938 году, когда эти исследователи ввели яд кобры в легкие морских свинок и показали, что при этом наблюдается спазм бронхов, не связанный с действием гистамина, который возникал медленнее и продолжался более длительно. Хотя еще в 1960-х годах *Brockhurst* и др. сделали вывод о том, что вещество МРС-А является исключительно важным медиатором аллергии. *Samuelsson* и его коллегам, установившим структуру МРС-А, пришлось дожидаться появления более качественных ана-

литических методов для ее расшифровки. После того, как выяснилось, что на самом деле МРС-А являются лейкотриенами, были предприняты значительные исследовательские усилия для понимания биологических свойств лейкотриенов и разработки лекарственных препаратов, являющихся их антагонистами или ингибиторами синтеза.

Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической или неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении. Арахидоновая кислота может подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием лейкотриенов). Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназактивирующим белком. Первоначально предполагалось, что этот фермент необходим для связывания с энзимами 5-липоксигеназы, однако теперь считается, что он, по-видимому, является контактным белком для арахидоновой кислоты. Как только 5-липоксигеназа превратит арахидоновую кислоту в лейкотриены, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования системы 5-липоксигеназы является лейкотриен A<sub>4</sub> (ЛТ A<sub>4</sub>) — нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться в неэнзиматическим путем в дигидроксикислый лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТ В<sub>4</sub>) или, соединяясь с глутатионом, — в цистеиновый лейкотриен С<sub>4</sub> (ЛТ С<sub>4</sub>). Лейкотриен С<sub>4</sub>, с помощью гамма-глутамилтрансферазы превращается в ЛТ D<sub>4</sub> и затем, с помощью дипептадаз, — в ЛТ E<sub>4</sub>. ЛТ E<sub>4</sub> подвергается в дальнейшем метаболическим превращениям. У человека, однако, небольшая, но постоянная часть ЛТ E<sub>4</sub> экскретируется в неизменном виде с мочой, это наблюдение оказалось весьма полезным для осуществления контроля за процессом выработки лейкотриенов при бронхиальной астме и других заболеваниях.

Величина соотношения между ЛТ В<sub>4</sub> и цистеиновыми лейкотриенами колеблется от клетки к клетке. Синтезировать ЛТ С<sub>4</sub> способны эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги. Нейтрофилы синтезируют преимущественно ЛТ В<sub>4</sub>.

Рецепторы для лейкотриена В<sub>4</sub> и для цистеиновых лейкотриенов различны. Главные действия ЛТ В<sub>4</sub>, по-видимому, состоят в привлечении и активации клеток, участвующих в воспалении, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. ЛТ В<sub>4</sub>, как считается, играет важную роль в развитии гнойного воспаления, возможно он также имеет существенное значение в развитии воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита. Однако его роль в патогенезе бронхиальной астмы вызывает сомнения и остается неясной. Показано, что антагонисты рецепторов к лейкотриену В<sub>4</sub> не оказывают влияния на функцию дыхания и возникающие во время ранней и отсроченной реакции больных бронхиальной астмой на “провокацию” антигеном.



В патогенезе АА в настоящее время ключевая роль отводится нарушению метаболизма арахидоновой кислоты. В нем принимают участие три группы ферментов — циклооксигеназы (ЦО), липооксигеназы (ЛО) и монооксигеназы. Продуктами 5-липооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, которые считаются наиболее мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии). Лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> играют ключевую роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме. Они не только являются бронхоконстрикторами, но также увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Следует отметить, что, несмотря на то, что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦО), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липооксигеназный путь. Установлено также, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП в значительной степени обусловлена выраженностью циклооксигеназного действия данного препарата.

Подчеркивая роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы, следует отметить повышенное содержание лейкотриенов E<sub>4</sub> (приблизительно в 3—6 раз) в моче и С<sub>4</sub> назальном секрете в сравнении с другими вариантами бронхиальной астмы. Провокация аспирином резко повышает количество лейкотриенов E<sub>4</sub> и С<sub>4</sub> в моче, назальном секрете и в бронхиальном лаваже.

Следует, однако, отметить, что представляет также большой интерес тромбоцитарная теория развития АА. Было обнаружено, что тромбоциты больных АА в отличие от тромбоцитов здоровых лиц активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется увеличением хемилюминесценции и дегрануляции клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Другие же клетки периферической крови не активировались под действием НПВП *in vitro*. Как известно, блокада циклооксигеназы, вызванная НПВП приводит к угнетению продукции простагландина (P<sub>g</sub>) H<sub>2</sub>. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных АА.

В подавляющем большинстве работ не было выявлено участие реактивного механизма в развитии аспиринового удушья. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина.

**Диагностика.** Важное значение в постановке диагноза АА имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП. Отсутствие у ряда больных АА указаний на непереносимость НПВП, как правило, обусловлено следующими

причинами: относительно низкой степенью гиперчувствительности к препаратам с антициклооксигеназным действием; одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, например, антигистаминных, препаратов теофиллина, симпатомиметических средств, замедленной реакцией больного на НПВП; редким приемом НПВП.

Следует, однако, указать, что определенная часть больных АА не принимает НПВП, тем не менее приступы удушья у них могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Следует отметить, что значительная часть больных не осведомлена о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как цитрамон, пенталгин, седалгин, баралгин и др.

Важно задать больному бронхиальной астмой вопрос об эффективности применения теофедрина для купирования приступа удушья. Больные с АА обычно указывают на неэффективность теофедрина либо отмечают его двухстадийное действие: вначале наступает некоторое уменьшение бронхоспазма, а затем бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирина и фенацетина.

Интенсивность реакции на НПВП зависит от степени чувствительности больного к препарату, также она тесно коррелирует с антициклооксигеназной активностью данного препарата. По данным ряда авторов наибольшая активность угнетать циклооксигеназу среди НПВП обладает индометацин. Чем сильнее антициклооксигеназное действие НПВП, тем интенсивнее проявляются симптомы непереносимости данной группы препаратов. Интенсивность реакции также коррелирует с дозой принятого медикамента. Важную роль играет и способ применения НПВП. При ингаляционном, внутривенном или внутримышечном пути введения интенсивность реакции обычно максимальная.

Таким образом, в постановке диагноза АА большая роль отводится сбору анамнеза и клиническим проявлениям болезни.

Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут применяться провокационные тесты *in vivo* или же тесты *in vitro*. При выполнении провокационного теста *in vivo* используются или прием аспирина внутрь, или ингаляции в нарастающих концентрациях водорастворимого аспирина — лизин-аспирин (аспизол) с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. В связи с возможностью развития приступа удушья данное исследование может проводиться только специалистом. Необходимо оснащение и наличие обученного персонала, готового оказать экстренную помощь при развитии бронхоспазма. Показанием для провокационного теста с аспирином является необходимость уточнения клинко-патогенетического варианта астмы. К провокационному тесту допускаются больные, у которых показатели ОФВ<sub>1</sub> не менее 65—70% от должных величин. Помимо низких показателей ФВД противопоказанием к провокационным тестам является также необходимость частого приема



симпатомиметиков, деменция, беременность и выраженная кровоточивость. Антигистаминные препараты снижают чувствительность больного к аспирину, поэтому их отменяют не менее чем за 48 часов до начала теста. Симпатомиметики и препараты теофиллина отменяют в зависимости от их фармакокинетических свойств, например, сальметерол следует отменить не менее чем за 24 часа до начала теста.

В настоящее время разрабатывается лабораторная диагностика АА, связанная с определением лейкотриенов Е4 в моче и С4 в назальном лаваже.

Следует отметить, что при проведении провокационных тестов с лизин-аспирином в группе больных АА резко повышается содержание лейкотриена Е4 в моче и С4 в назальном лаваже. По-видимому, в ближайшее время будут рекомендованы определенные стандарты в диагностике данного варианта бронхиальной астмы.

**Лечение.** В настоящее время в лечении бронхиальной астмы, в том числе и аспириновой, основная роль отводится длительному приему противоастматических противовоспалительных лекарств. Для подбора адекватной противовоспалительной терапии важно определить в тяжести течения бронхиальной астмы. Ни один тест не позволит нам точно классифицировать степень тяжести бронхиальной астмы. Однако комбинированные оценки симптомов и показателей функции внешнего дыхания дают характеристику болезни в зависимости от степени тяжести. Было показано, что оценка течения бронхиальной астмы, основанная на клинических проявлениях болезни, связана с показателями степени воспаления дыхательных путей.

Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяет подразделить астму по степени тяжести на интермиттирующую, легкую персистирующую (хронического течения), средней тяжести (умеренную) и тяжелую. При лечении астмы в настоящее время применяют "ступенчатый" подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести астмы. Наиболее часто используемыми препаратами вне обострения бронхиальной астмы являются ингаляционные кортикостероиды, доза которых зависит от степени тяжести астмы, недокромил и кромогликат натрия, теофиллины длительного действия и пролонгированные симпатомиметики.

Обычно больным АА требуются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, необходимо также длительное лечение топическими стероидами назальных симптомов. В данной группе больных часто приходится прибегать к назначению системных стероидов. Поэтому разрабатываются различные патогенетические подходы к терапии АА.

Одним из патогенетических методов лечения АА является проведение десенсилизации аспирином. Метод основан на феномене развития толерантности больного АА к повторному воздействию НПВП в период 24—72 часов после удушья, вызванного приемом НПВП. *Stevenson* показал, что десенсилизация аспирином способна контролировать симптомы риносинусита и бронхиальной астмы. Десенсилизацию аспирином проводят также больным при необходимости назначать НПВП

по поводу других заболеваний (ИБС, ревматические болезни и др.). Десенсилизация проводится по различным схемам, которые подбираются индивидуально. Десенсилизация проводится только в стационаре и только врачом, владеющим данной методикой. Десенсилизация начинается с дозы 5—10 мг и достигает дозы 650 мг и выше. Поддерживающие дозы 325—650 мг в сутки. Противопоказанием к проведению десенсилизации аспирином является обострение бронхиальной астмы, кровоточивость, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания почек и печени, беременность.

Исследования последних лет показали, что механизм десенсилизации связан с нечувствительностью рецепторов воздухоносных путей к биологическим эффектам лейкотриенов.

Поэтому в настоящее время в лечении больных АА большое значение придается антагонистам лейкотриеновых рецепторов. Доказана клиническая эффективность препаратов Сингуляр (монтелукаст) и Аколлат (зафирлукаст) в терапии больных АА. В проведенных исследованиях подключение Сингуляра и Аколлата к терапии бронхиальной астмы оказывает возрастание ОФВ<sub>1</sub>, показателей пиковой скорости выдоха в утренние, вечерние часы, уменьшение ночных приступов удушья в сравнении с плацебо. Проведенные исследования также показали хороший эффект антагонистов лейкотриенов в комбинированном лечении с ингаляционными и пероральными стероидами. Таким образом, в настоящее время мы можем сказать, что появился класс препаратов, который влияет на патогенетическое звено АА и оказывает выраженный клинический эффект.

Следует еще раз отметить, что при необходимости назначения препаратов с целью снижения температуры или обезболивания следует назначать парацетамол в начальной дозе 0,5. Проводя терапию парацетамолом у больных АА, следует контролировать состояние больного (желательно с помощью пикфлоуметра) в течение 2—3 часов. При хорошей переносимости можно при необходимости увеличить дозу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. (Приложение к журн. Пульмонология).— М., 1996.— С.196.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.
3. Bousquet J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // New Engl. J. Med.— 1990.— Vol.323.— P.1033—1039.
4. British Thoracic Society et al. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48.— Suppl.2.— P.S1—S24.
5. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma // Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment / Eds S.T.Holgate et al.— London: Academic Press, 1993.— P.3—35.
6. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // Amer. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.985—998.
7. Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to Leukotrienes.— London: Blackwell Sci., 1997.
8. Speer F. Aspirin allergy: a clinical study // Southern med. J.— 1975.— Vol.68.— P.314—318.
9. Stevenson D.D. Desensitization of aspirin-sensitive asthmatics: a therapeutic alternative? // J. Asthma.— 1983.— Vol.20.— Suppl.1.— P.31—38.



## ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 20.04.99.

Проф. Н. А. Дидковский, канд. мед. наук И. К. Малашенкова, канд. мед. наук Ж. Ш. Сарсания (НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва). **Респираторный хламидиоз: клиническое значение, диагностика и терапия.**

В последние годы значительно увеличилось число больных с непрерывно рецидивирующим течением хронического фарингита (ХФ), при котором общепринятая местная и антибактериальная терапия малоэффективна. При этом в бактериологическом посеве мазков из зева нередко не удается найти патогенную флору, в других случаях периодически выявляется *St. aureus*, реже — другая флора.

Проведенное иммунологическое обследование у больных с ХФ показало наличие у них не только иммунной недостаточности, но также и признаков хронической вирусной или внутриклеточной инфекции. Учитывая это, мы с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучили частоту встречаемости в мазках из зева больных ХФ ряда внутриклеточных возбудителей: *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Cytomegalovirus* (CMV). Обследовано 120 человек в возрасте от 16 до 62 лет, страдающих ХФ.

Было обнаружено, что в 52% случаев у больных в зева определялись *Chlamydia trachomatis*, значительно реже выявлялись другие возбудители (*Mycoplasma hominis* в 11%, *Ureaplasma urealyticum* в 12%, (CMV) в 5% случаев). Нередко обнаруживались 2 или 3 внутриклеточные инфекции, а также сочетание *Chlamydia trachomatis* с *St. aureus*. Характерная картина зева: гиперемия (нередко сладж-феномен), отечность слизистой, на дужках и языке папулезноподобные опалесцирующие элементы округлой формы около 2 мм в диаметре.

Наши дальнейшие исследования показали, что применение антихламидийных антибиотиков (в основном макролидов) на фоне индивидуально подобранной иммунокорригирующей терапии в 92% случаев приводит к иррадикации *Chlamydia trachomatis* и в 70% к ремиссии фарингита.

До недавнего времени хламидиоз считали исключительно генитальной инфекцией. Ранее в литературе описано поражение *Chlamydia trachomatis* респираторного тракта только у новорожденных и детей младшего возраста. Нами впервые показана возможность развития респираторного хламидиоза (чаще фарингита, реже бронхита), у взрослых, причем в большинстве случаев без поражения гениталий (воздушно-капельный и бытовой пути передачи). Также мы наблюдали немало случаев семейного ХФ. Нами впервые выявлена высокая частота (около 60%) встречаемости *Chlamydia trachomatis* при синдроме хронической усталости (Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Синдром хронической усталости. Русский медицинский журнал. Т.5, №12, стр.756—762, 1997). Как оказалось нередко респираторный хламидиоз, может сочетаться с БА и утяжелять ее течение.

Существуют различные методы диагностики хламидийной инфекции, однако в настоящее время обнаружение хламидий с помощью ПЦР является наиболее распространенным и объективным методом.

**В о п р о с:** Какой путь передачи инфекции при респираторном хламидиозе?

**О т в е т:** Учитывая то, что у значительного числа наблюдаемых нами пациентов хламидии в генитальном тракте не обнаруживались, следует сделать предположение, что заражение может происходить воздушно-капельным и бытовым путем.

**В о п р о с:** На чем основывается диагностика респираторного хламидиоза?

**О т в е т:** Наличие симптомов хронического фарингита непрерывно-рецидивирующего течения (реже — трахеита, бронхита) у взрослых, страдающих вторичным иммунодефицитом, заставляет предположить данный диагноз. Оптимальным методом диагностики хламидийного фарингита является определение ДНК *Chlamydia trachomatis* в мазке из зева.

## ПРОТОКОЛ 229-го ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ от 16.02.99.

Председатель — проф. А. А. Вишневецкий, референт — проф. Н. С. Королева.

### Доклады

1. А. А. Гумеров, И. А. Мамлеев, Р. Ш. Хасанов, О. Ф. Гамиров, В. В. Манушкин, В. У. Сатаев (кафедра детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа). **Видеоторакоскопические операции на легких и средостении у детей.**

В клинике детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета на базе Детской республиканской больницы с сентября 1995 года выполнено 74 видеоторакоскопических операции (ВТО). Возраст больных составил от 3 до 14 лет. Виды операций: левосторонняя нижняя лобэктомия — 24, правосторонняя нижняя лобэктомия — 2, пневмонэктомия — 2, резекция язычковых сегментов — 2, биопсия ткани легкого — 19, адгезиолизис — 10, вскрытие и дренирование абсцесса легкого — 5, вскрытие и дренирование средостения при медиастините — 4, эхинококкэктомия — 2, удаление инородного тела из плевральной полости — 2, биопсия лимфоузла корня легкого — 2.

Показания к проведению видеоторакоскопической операции складываются из двух составных моментов: показаний к традиционной операции по поводу данного заболевания и возможности выполнить ее торакоскопическим путем.

Наиболее разработанной и часто выполняемой нами операцией является анатомическая видеоторакоскопическая резекция нижней доли левого легкого, поэтому наши подходы к технике видеотора-

коскопического оперирования мы бы хотели продемонстрировать на ее примере.

Противопоказания к видеоторакоскопической резекции те же, что и при традиционной торакотомии, но к ним добавляются специфические, характерные только для торакоскопических операций. Таковыми являются: во-первых — невозможность проведения односторонней вентилизации, во-вторых — индивидуальные особенности пациента, выявляемые лишь интраоперационно, а именно: облитерация плевральной полости, невыраженность или отсутствие междолевой борозды, аномалия сосудов оперируемой доли. Залогом успешного проведения ВТО является адекватное одностороннее анестезиологическое обеспечение.

Операция — торакоскопическая лобэктомия — включает в себя 5 последовательных этапов: 1) введение первого торакопорта, наложение пневмоторакса и ревизия плевральной полости; 2) установление рабочих торакопортов; 3) резекция доли; 4) удаление резецированной доли, проверка на аэро- и гемостаз; 5) установка дренажной трубки, ушивание торакарных отверстий.

Таким образом, наш опыт позволяет выделить ряд преимуществ ВТО перед традиционными торакотомиями: 1) отсутствие большого травматического доступа и быстрый подход к месту операции; 2) применение сшивающих аппаратов повышает надежность и предупреждает возникновение осложнений, связанных с несостоятельностью швов; 3) минимальная травма грудной стенки и легочной ткани обуславливает купирование болевого синдрома, раннее восстановление нормальной экскурсии грудной клетки и нормального дыхания; 4) следует отметить исключительно хороший косметический эффект, что очень



важно для растущего организма, особенно для девочек, у которых достаточно часто при некорректной боковой торакотомии отмечается недоразвитие молочной железы.

Таким образом, применение видеоторакоскопических операций в детской хирургии представляется перспективным и весьма полезным, т.к. они соответствуют основному принципу детской хирургии — щадящему отношению к органам и тканям.

На 74 операции осложнений не было. Продолжительность пребывания больного в стационаре составляла 7—8 дней. Лобэктомии выполнены, в основном, по поводу бронхоэктазов. Трижды пришлось перейти к открытым операциям. Кровопотеря была минимальной, кровь ни одному больному не переливалась, средняя продолжительность операции — около 3 часов.

2. А. Я. Самохин, О. Н. Отс, А. В. Белостоцкий, Я. В. Лазарева, В. С. Соколова, М. И. Перельман (НИИ фтизиопульмонологии ММА им.И.М.Сеченова). **Видеотехнологии в диагностике и лечении плевритов.**

В НИИ фтизиопульмонологии ММА им.И.М.Сеченова видеоторакоскопия произведена 66 больным с плевритом неясной этиологии. Среди них было 49 мужчин и 17 женщин в возрасте от 17 до 70 лет. Справа процесс локализовался у 23 больных, слева у 41, у 2 больных — с обеих сторон. Продолжительность заболевания до поступления варьировала от 2 до 9 недель. Показанием к операции явилось наличие плеврита, не поддающегося консервативному и пункционному лечению при неустановленной причине. Для видеоторакоскопических операций использовали аппаратуру фирмы "Dufner" с монитором "Sony" и набором инструментов и сшивающих аппаратов ("Dufner" и "Auto Suture"). Для плевродеза применяли АИГ-лазер фирмы "Шарплан".

Видеоторакоскопические операции, как правило, проводят под общим наркозом с раздельной вентиляцией легких. До операции пневмоторакс не накладывают. Больного укладывают на здоровый бок, как в случае выполнения стандартной торакотомии. После введения видеокамеры и осмотра плевральной полости аспирируют экссудат и намечают дополнительные места для введения торакотомии (от 1 до 3). Торакоскопическую картину надо оценивать по следующим основным признакам: 1) характер и количество экссудата; 2) состояние париетальной плевры (цвет, наличие образований, толщина); 3) состояние висцеральной плевры (цвет, податливость); 4) состояние легкого (цвет, подвижность при дыхании); 5) сращения и их вид.

Характер патологии у больных с плевритами распределился следующим образом; у 34 — установлен туберкулез, у 16 — неспецифическое воспаление, у 9 — мезотелиома, у 5 — метастазы рака, у 1 — хилоторакс вследствие лимфангиоматоза и у 1 — свернувшийся гемоторакс.

Современные возможности видеоторакоскопической техники позволяют выполнить не только диагностическую биопсию и морфологи-

чески верифицировать диагноз, но и провести лечебные оперативные манипуляции.

Только осмотр плевральной полости и биопсия легкого или плевры произведены у 32 больных. У 22 человек произвели разрушение множественных спаек с освобождением легкого, у 8 из них дополнили его частичной плеврэктомией. У 3 больных при опухолевых плевритах произведен лазерный плевродез, а у 9 больных посчитали целесообразным перейти к торакотомии.

Раннее использование видеоторакоскопии при экссудативном плеврите неясной этиологии позволяет добиться быстрого восстановления дыхательной функции и проводить патогенетическое лечение.

#### Ответы на вопросы

Опыта химического плевродеза не было. Перед видеоторакоскопией пытались поставить диагноз путем плевральной пункции.

#### Прения

А. Ф. Дронов. Доклад, представленный детскими хирургами из Уфы, очень интересен. Проблем еще много. Не удовлетворяет продолжительность операции, связанная с трудностями развертывания аппаратов в плевральной полости ребенка. Аппараты нужно совершенствовать.

В. А. Тимошенко. Представлен очень интересный опыт использования видеоторакоскопической техники у детей. В последние годы число детей с ХНЗЛ значительно уменьшилось, но они еще есть и их нужно лечить.

М. И. Перельман. Это первое заседание, на котором обсуждается видеотехнология в хирургии. Эта технология прогрессивна. Сегодня необходимо подчеркнуть важность эндоскопической хирургии, для которой появилась материальная база. Внедрение этой техники идет без существенных потерь для больных, которые сопряжены в первую очередь с опасностями кровотечения. Но прогресс очевиден. Важны дополнительные технические средства — лазер, низкочастотный ультразвук. Видеотехнология и видеохирургия оказали существенное влияние на открытую хирургию. Доступы стали менее обширными. Преимущество видеоторакоскопических операций — меньшая болезненность, на которую стали обращать особое внимание при открытых операциях. Сроки пребывания больных в стационаре уменьшились и после открытых хирургических операций. Особо эффективно сочетание видеоторакоскопических и открытых операций. Аппаратура пока импортная, что ограничивает развитие видеотехнологий. Нужно разрабатывать отечественную технику.

Следует поздравить уфимских коллег. Торакальная хирургия ушла вперед. Развивать видеоторакоскопию должна молодежь.

А. А. Витневский (Заключительное слово председателя). Доклады хорошие и правдивые. Видеоторакоскопическую технологию и хирургию нужно развивать.

Уважаемые читатели!

В предыдущем выпуске нашего журнала была допущена ошибка. В статье Емельянова А.В., Шевелева С.Э. и др. на странице 41 таблица 2 должна выглядеть следующим образом. Редакция приносит Вам свои извинения.

Таблица 2

**Концентрация кортизола в плазме крови у больных астмой в процессе лечения ингаляционными глюкокортикоидами**

Показатель ( $M \pm m$ )	Исходно (1)	Через 3 мес (2)	$p_{1-2}$	Через 6 мес (3)	$p_{1-3}$	Через 9 мес (4)	$p_{1-4}$
Кортизол плазмы (нмоль/л)	407,8 $\pm$ 24,9	410,5 $\pm$ 21,1	>0,05	481,6 $\pm$ 60,3	>0,05	392,6 $\pm$ 21,5	>0,05



Л Е Г К О !

**ДЫШАТЬ**

# Серевент

САЛЬМЕТЕРОЛА КСИНАФОАТ

## Наилучший КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уникальный механизм действия

Пролонгированный бронхолитический эффект

Устранение симптомов астмы и улучшение качества сна

Удобство применения  
(2 раза в день)

Снижение дозы ингаляционных стероидов при совместном применении

**Улучшение качества жизни**

**СЕРЕВЕНТ (сальметерола ксинафоат)** — **Формы выпуска:** Препарат выпускается в виде двух ингаляционных систем доставки: круглых блистеров (ротадисков) из фольги и аэрозольного ингалятора. Каждый ротадиск содержит 4 равномерно расположенных по окружности ячеек с порошком. В каждой ячейке находится 50 мкг сальметерола и лактоза. Серевент Ротадиск предназначен для использования только со специальным устройством, которое называется "Серевент Дискхалер". Дозирующий ингалятор, подающий под давлением по 25 мкг сальметерола при каждом приведении его в действие. Каждый ингалятор рассчитан на подачу 60 или 120 доз. **Показания:** Длительный контроль симптомов бронхоспазма у пациентов с ежедневными симптомами и ночными симптомами бронхиальной астмы. Серевент так же может применяться для профилактики астмы вызванной физической нагрузкой и холодным воздухом, а так же для симптоматического лечения хронического бронхита. Серевент является высокоселективным бета-2-симпатомиметиком и в терапевтических дозах не оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Серевент обеспечивает длительный (в течение 12 часов) бронхолитический эффект. У большинства пациентов сальметерол снижает потребность в использовании других симптоматических средств. **Дозировка и введение:** *Взрослые:* содержимое одного блистера (50 мкг сальметерола) или две ингаляции (2x25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Если необходимо дозу препарата можно увеличить до двух ингаляций по 50 мкг или четырех ингаляций по 25 мкг два раза в сутки. *Дети с 4-х лет:* по 25 - 50 мкг 2 раза в сутки. Бронхолитический эффект сальметерола длится 12 часов, начало действия отмечается спустя 5-10 минут с момента ингаляции. У большинства пациентов потребность в дополнительном использовании коротко-действующих симпатомиметиков обычно снижается. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Меры предосторожности:** имеется возможность возникновения гипокалиемии. Этот эффект может быть потенцирован одновременным использованием производных ксантинов, диуретиками, стероидами, а так же при гипоксии. **Побочные эффекты:** имеются редкие сообщения о возникновении тремора, обычно это проходящее явление, уменьшающееся в процессе лечения. **Беременность:** при применении препарата у беременных необходимо оценить ожидаемую пользу для матери и риск для плода.



GlaxoWellcome

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





# ТАЙЛЕД®

16842

*а теперь и новый*

# ТАЙЛЕД® МИНТ

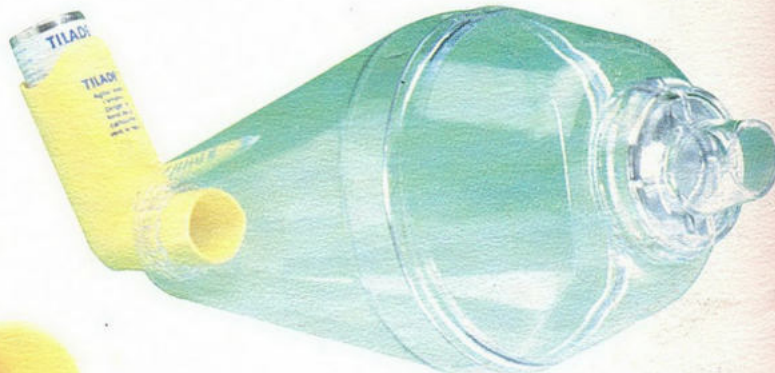
ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ  
ТЕРАПИИ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ  
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*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