

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'99



2
1751051



ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

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

*Для пациентов
старше 5 лет*

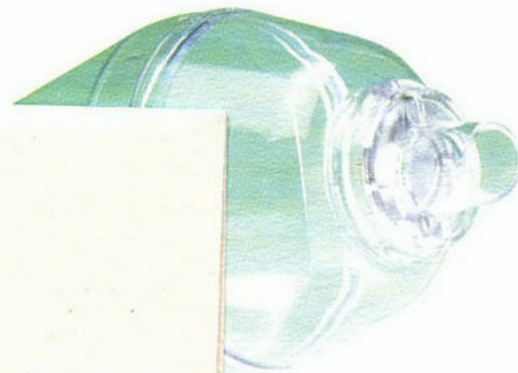
Преимущества
синхронера

▲ Эффективность

▲ Визуальный контроль

▲ Приятный вкус

*Для пациентов
младше 5 лет*



Простой режим дозирования: **2** ингаляции 2-4 раза в день



RHÔNE-POULENC
Rhône-Poulenc Rorer

101000, Москва, Уланский пер., д. 5;
Тел.: (095) 926-57-11/12/13/14/15/16;
Факс: (095) 926-57-10

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'99

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
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 26.04.99. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 87.

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

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1751051

© Пульмонология, 1999

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты 6

Конференция

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Конференция в Институте пульмонологии 28.11.98. 10

Оригинальные исследования

- Лизенко М.В., Петровский В.И., Бахирев А.М. Корректирующее влияние глюкокортикоидов, разгрузочно-диетической терапии на липидный статус эритроцитов больных бронхиальной астмой 24
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Скопичев В.Г. Особенности цитоскелета эритроцитов при бронхиальной астме. 28
- Селихова Л.Г., Кокосов А.Н., Редчиц И.В., Левадная Ю.В. Особенности развития и клинического течения основных форм бронхолегочной патологии у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. 32
- Журавлева Т.А., Клячкин Л.М., Орлова Г.Г. О необходимости оптимизировать реабилитацию больных неспецифическими заболеваниями легких. 36
- Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И., Мурзин Б.А., Шубин С.А. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой 39
- Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири 42
- Болошина Н.А., Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Соколов А.С., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Эффект будесонида на позднюю астматическую реакцию и повышение бронхиальной гиперреактивности после аллергенной провокации. 50
- Нечаев В.И. Эмфизема легких: системные проявления болезни Вишнякова Л.А., Сологуб Т.С., Желенина Л.А. Инфекционный воспалительный процесс при муковисцидозе у детей (этиология и некоторые вопросы патогенеза). 54
- Федоров И.А. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелых формах бронхиальной астмы в фазу ремиссии 59
- Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Голубков М.А., Борохов А.И., Козырев О.А. Опыт реализации антиастматической программы в г. Смоленске. 63
- Цой А.Н., Гафуров М.С. Эффективность и безопасность применения препарата пульмикорт турбухалер 1000 мкг/сутки у больных с обострением бронхиальной астмы, ранее не получавших ингаляционных глюкокортикостероидов. 68

Обзоры

- Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей. 77
- Огородова Л.М. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути. 84

Рецензия

- Зонис Я.М. Рецензия на книгу "Физические методы лечения в пульмонологии". 88

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Chuchalin A.G. Pulmonology in Russia and its development

Conference

- Fibrous alveolitis. The conference in the Pulmonology Research Institute on 28.11.98.

Original studies

- Lizenko M.V., Petrovsky V.I., Bakhirev A.M. Lipid composition changes of red blood cells and its correction by unloading-dietary therapy and glucocorticoid therapy in bronchial asthma patients
- Mineev V.N., Lalaeva T.M., Skopichev V.G. Peculiarities of erythrocytes cytoskeleton in bronchial asthma
- Selikhova L.G., Kokosov A.N., Redchits I.V., Levadnaya Yu.V. Peculiarities of development and clinical course of basic broncho-pulmonary pathology forms in persons participated in liquidation of Chernobyl accident consequences
- Zhuravleva T.A., Kliachkin L.M., Orlova G.G. The necessity of improving rehabilitation of patients with non-specific lung diseases
- Emelianov A.V., Shevelev S.E., Amosov V.I., Mursin B.A., Shubin S.A. Efficacy and safety of inhaled glucocorticoids in bronchial asthma patients
- Chuchalin A.G., Tcherniak B.A., Buinova S.N., Tyarenkova S.V. Prevalence of bronchial asthma and its clinical and allergological features at Eastern Siberia
- Boloshina N.A., Cherniak A.V., Pashkova T.L., Sokolov A.S., Samsonova M.V., Chuchalin A.G. Effect of budesonide on late asthmatic response and associated increase of airway hyper-responsiveness in allergen inhalation test
- Nechaev V.I. Emphysema: systemic manifestations
- Vishniakova L.A., Sologub T.S., Zhelenina L.A. Infectious inflammatory process in children with cystic fibrosis (etiology and some questions of pathogenesis)
- Fedorov I.A. Characterization of inflammatory process in bronchial tree in severe bronchial asthma children in remission
- Punin A.A., Starovoitov V.I., Kovaleva S.V., Golubkov M.A., Borokhov A.I., Kozыrev O.A. The experience of implementation of anti-asthmatic programme in Smolensk
- Tsoy A.N., Gafurov M.S. Efficiency and safety of Pulmicort-turbuhaler treatment in patients with bronchial asthma exacerbations who did not use to receive any inhaled glucocorticosteroids

Reviews

- Orlov S.N., Baranova I.A., Chuchalin A.G. Intracellular signal systems and lung pathology. Ion transport in airway epithelium cells
- Ogorodova L.M. Systems for drugs delivery to airways by inhalation

Book review

- Zonic Ya.M. The monograph "Physical methods of treatment in pulmonology" review

Юбилей

Шустов С.Б., Долматов Д.Г. Н.С.Молчанов и его пульмо-
нологическая школа.

92

Хроника. Информация

Anniversary

Shustov S.B., Dolmatov D.G. "N.S.Molchanov and his school"

Current events. Information

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, знамением особого участия Царицы небесной в судьбах России. Первый священник, который встретил эту икону крестным ходом и принес ее в Николодворский храм Казани, стал впоследствии патриархом Всероссийским Ермогеном, сыгравшим большую роль в победе над Польско-Литовской интервенцией. Молитва и пост перед чудотворным образом Казанской иконы Богоматери принесли России победу. Судьбоносную роль сыграл этот образ и в войне с Наполеоном, что отмечено в Казанском соборе в Санкт-Петербурге. Хроники второй мировой войны свидетельствуют о том, что маршал Жуков молился этому образу и возил его с собой. Много милости и донныне получает православный народ от этого чудесного образа. Икона сия была принесена в дар и молитвенное благословение Святой обители Иоанна Предтечи в г.Казани Святейшим Патриархом Всероссийским Алексием Вторым в 1997 году.

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

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

Редакционная колонка

Уважаемый читатель!

У Вас в руках первый номер журнала "Пульмонология" за 1999 год, посвященный как теоретическим, так, в большей степени, и практическим вопросам ряда респираторных заболеваний.

Как это стало уже хорошей традицией, которую не могут нарушить внешние обстоятельства, в начале ноября 1999 года планируется проведение очередного 9-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Важной задачей Конгресса явится обсуждение и совершенствование национальных Консенсусов по бронхиальной астме, пневмонии, хроническим обструктивным болезням легких и другим наиболее часто встречающимся заболеваниям.

Работа, проводимая руководством общества пульмонологов по знакомству практических врачей и внедрению документа ВОЗ и Национального Института Здоровья США "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия", приносит свои результаты. Журнал продолжает публикации на эту тему. В данном номере публикуется статья *А.А.Пунина и соавт.* "Опыт реализации антиастматической программы в г.Смоленске". Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что с 1992 по 1997 г. произошло изменение стратегии в антиастматической терапии в пользу применения препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, что дало значимые медицинский, социальный и экономический эффекты и в конечном счете привело к улучшению качества жизни пациентов.

Правление научного общества пульмонологов и редакция журнала "Пульмонология" обратились к ряду участников предшествующего конгресса, сделавших наиболее интересные сообщения, с просьбой предоставить материалы для публикации их на страницах журнала. Часть из полученных материалов включены в настоящий номер. Редакция планирует к 2000 году подготовить специальный выпуск, содержащий наиболее интересные материалы, представленные в рамках национальных конгрессов.

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

© ЧУЧАЛИН А.Г., 1999

УДК 615.25-092

А.Г. Чучалин

ПЛЕВРА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Европейское респираторное общество проводит интенсивную и важную для практического здравоохранения работу по разработке консенсусов наиболее распространенных болезней органов дыхания. Журнал "Пульмонология" в предыдущие годы печатал обзорные статьи по пневмониям, бронхиальной астме и хроническим обструктивным болезням органов дыхания. Вниманию читателей предлагается обзор по теме, относящейся к патофизиологии плевры и клиническому значению новых данных, полученных в этой области. *H.Hamm, R.W.Light* справедливо замечают, что накопленные новые научные данные существенно повлияли на диагностические программы и схемы лечения при болезнях плевры у человека.

В учебниках для студентов медицинских вузов и врачей приводится концепция возникновения плевритов, описанная *E.H.Starling and A.H.Tubby* (1894) и дополненная *K. von Neergard* (1927). Действительно, эти работы носили пионерский характер и многие положения, касающиеся некоторых механизмов образования плевральной жидкости, подтверждаются современными научными данными. За более чем столетний период изучения этой проблемы накоплены научные факты, которые повлияли на представления о механизмах, лежащих в основе возникновения плеврита. Изначальная модель, объясняющая процесс образования жидкости в плевральной полости, рассматривала величину давления как результирующую силу, направленную на инспирацию, и эластическую силу легких, направленную на экспирацию. В процессе формирования давления жидкости в плевральной полости принимает участие также капиллярное и онкотическое давление в мембранах висцерального и париетального листков плевры и онкотическое давление самой плевральной жидкости. Эта гипотетическая модель первично предполагала, что фактор давления обеспечивает движение жидкости в плевральной полости от париетального к висцеральному листку, далее — в легочный интерстиций. Подобная схема строилась на экспериментальных данных, полученных на животных, у которых тонкая мембрана висцеральной плевры и пониженное давление в капиллярах, так как они входят в систему легочной артерии. Позже были получены данные о том, что у человека толщина висцерального листка плевры значительно превышает толщину париетального листка и капиллярное давление достаточно высоко, так как в этой

части легких осуществляется системное кровообращение. Возникли серьезные противоречия, которые не могли объяснить физические константы плевральной жидкости и ее движение в плевральной полости. Иначе говоря, механизм контроля объема жидкости в плевральной полости оставался до конца неясным. *E.H.Starling and A.H.Tubby* образование микроваскулярной жидкости и растворенных химических соединений интерпретировали как баланс между гидравлическим и коллоидноосмотическим давлением. Это положение сохраняет свою силу и по настоящее время, особенно оно касается обмена воды, которая проникает через биологические мембраны значительно проще, чем растворенные химические соединения, такие, как белки плазмы. Настоящая обучающая модель транскapиллярного движения жидкости основана на фильтрации жидкости в конечной части артериол, переходящих в капиллярное ложе; реабсорбция жидкости осуществляется в конечной части венул. Подобная схема значительно упрощает физиологические процессы образования и движения жидкости в плевральной полости. Если исходить из старой гипотезы, то можно было ожидать увеличения концентрации протеинов в интерстиции легких, что не получило подтверждения как экспериментально, так и при исследовании аутопсийного материала. Исходя из теории Старлинга (плевральная жидкость фильтруется на уровне париетальной плевры и ее реабсорбция происходит через висцеральный листок плевры) можно было бы предполагать увели-

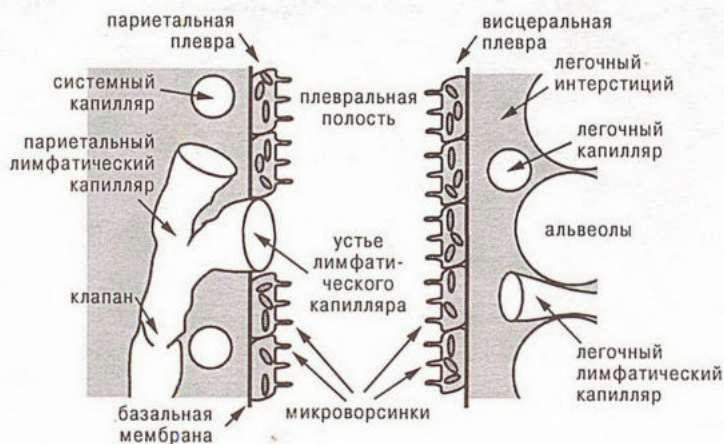


Рисунок.

чение с возрастом человека интерстициальных белков. Однако этого не происходит. Необходимо отметить, что авторы понимали несовершенство выдвинутой ими теории и полагали, что большую роль в физиологическом процессе образования плевральной жидкости играет лимфатическая система.

В настоящее время установлено, что у человека в нормальных условиях плевральная жидкость образуется в апикальной части париетальной плевры; дренирование жидкости происходит посредством лимфатических стоматов (пор). Они описаны исключительно на поверхности париетальной плевры и местом их наибольшей концентрации являются медиастинальная и диафрагмальная части плевральной полости. Таким образом, фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости является функцией париетальной плевры (рис.). В физиологических условиях висцеральная плева в фильтрации плевральной жидкости не участвует. Однако следует подчеркнуть, что взаимоотношение между давлением в плевральной полости, движением жидкости и анатомической структурой легких изучается и, видимо, скоро ожидаются результаты.

Для клиницистов научная информация о механизмах образования плевральной жидкости проливает свет на целый ряд синдромов. Так, практический опыт свидетельствует о том, что у больных с легочной гипертензией, с признаками правожелудочковой недостаточности скопления жидкости в плевральной полости не происходит; к такой же категории относятся больные с хроническим легочным сердцем в стадии правожелудочковой недостаточности. Скопление транссудата в плевральной полости ассоциирует с дисфункцией левого желудочка и развитием клинических признаков застойной сердечной недостаточности. Возникновение этого клинического феномена связывают с повышением давления в легочных капиллярах, что и приводит к пропитыванию транссудата через поверхность висцеральной плевры в ее полость. Удаление транссудата посредством торакоцентеза снижает объем циркулирующей крови и давление в легочных капиллярах, поэтому в современные терапевтические рекомендации эта процедура включена как обязательная при ведении больных с застойной сердечной недостаточностью. Экспериментальным путем (*R.W.Light*) было установлено, что при введении искусственным путем в плевральную полость жидкости в объеме нескольких сот миллилитров она дренируется достаточно быстро через лимфатическую дренажную систему париетальной плевры. Если эти физиологические данные перенести на патологический процесс, который развивается при застойной сердечной недостаточности, то возникает картина выраженного имбаланса между функциональными возможностями дренажной системы плевральной полости и количеством жидкости, фильтрующейся под действием высокого давления легочной капиллярной системы в плевральную полость. Патологические закономерности в возникновении транссудата при застойной сердечной недостаточности обусловлены большим объемом крови в системе малого круга кровообращения; возникает эффект объем—давление—транс-

судат. Другие закономерности лежат в основе развития экссудативного плеврита, при котором основным патофизиологическим процессом является возрастающий поток белков и форменных элементов крови.

Плевральная полость относится к числу серозных и может рассматриваться как увеличенное в объеме тканевое пространство. В плевральной полости в физиологических условиях находится небольшое количество жидкости (0,3 мл/кг массы тела человека) с низкой концентрацией белка ~ 1 г/дл.; давление определено как субатмосферное. Если интерстициальная ткань легких находится под действием субатмосферного давления, то происходит накопление белковых образований. В плевральной полости определяется в физиологических условиях достаточно стабильное состояние белка и других химических соединений. Существует пять плевропульмональных образований (*compartments*), которые рассматривает *G.Miserocchi* с позиции их анатомической организации: париетальная система микроциркуляции, париетальное интерстициальное пространство, сама плевральная полость, легочный интерстиций и, наконец, микроциркуляция висцеральной плевры (или из системы легочной артерии, или из бронхиальных артерий). Плевропульмональные образования разделены мембранами: капиллярный эндотелий (на париетальной и висцеральной стороне) и париетальный и висцеральный мезотелий. Лимфатическая система обеспечивает дренаж экстраплеврального париетального интерстиция, но также и плевральной полости, в которую открыты лимфатические стоматы. Они могут собираться группами, образуя кластеры и располагаясь субмезотелиально в виде лакун. Плотность лимфатических стоматов колеблется от 100 в интеркостальной области до 8000 в диафрагмальной, в пересчете на один кв.см.; их диаметр колеблется от 1 до 40 микрон. Схожая анатомическая структура лимфатической системы и их стомата наблюдается в перитонеальной полости.

Мезотелиальные клетки толщиной в 4 микрона связаны между собой у поверхности висцеральной и париетальной плевры плотными соединениями и у базальной части клеток они соединены в виде адгезивного межклеточного контакта (*desmosome*), таким образом осуществлена связь между мезотелиальными клетками, выстилающими висцеральную и париетальную плевру. Описывая мезотелиальные клетки, необходимо указать на морфофункциональные особенности микроворсинок этих клеток, некоторые свойства которых были описаны в последнее время. Микроворсинки в длину составляют 1—3 микрона, их плотность на поверхности мезотелиальных клеток колеблется от 2 до 30 микрон/м². Ворсинки концентрируют большое количество гликопротеинов и гиалуроновой кислоты. *H.Hamm* совсем недавно описал феномен образования сурфактанта на поверхности микроворсинок. Они окружены фосфолипидами, которые собраны в кольцевую форму, т.е. по своей морфологической характеристике напоминают альвеолярный сурфактант. Эти новые открытия проливают свет на взаимодействие обеих листов плевры, объясняя легкость скольжения по-

верхностей париетального и висцерального листков плевры. Внимание привлечено также к исследованию иммунобиологических свойств плевральной жидкости. Мезотелиальные клетки относятся к числу тех, которые вовлекаются в воспалительный процесс, особенно если он переходит на поверхность плевры. Миграция нейтрофилов в плевральную полость осуществляется под действием некоторых хемокинов, к которым, в частности, относится интерлейкин-8. Высокая концентрация интерлейкина-8 наблюдается у больных с эмпиемой плевры. Местом синтеза этого цитокина являются вовлеченные в воспалительный процесс мезотелиальные клетки и их ворсинки. Интерлейкин-8 оказался чувствительным тестом в проведении химиотерапии и оценке ее эффективности у больных с мезотелиомой; его рассматривают как биомаркер в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных плевритов.

Толщина субмезотелиального интерстиция как париетального, так и висцерального листков плевры составляет приблизительно 20 микрон, однако толщина самих листков плевры значительно отличается. Так, париетальный листок в пять раз тоньше, чем висцеральный листок плевры. Эта особенность присуща человеческому организму и некоторым животным, как уже выше обсуждалось, висцеральная плевро в процессе реабсорбции плевральной жидкости практически не участвуют. Согласно уравнению Старлинга, плевральная жидкость фильтруется из системного кровообращения в экстраплевральный интерстиций и из него уже непосредственно в плевральную полость. Процесс образования фильтрата происходит в апикальных отделах париетальной плевры, омывая плевральную полость, жидкость достигает диафрагмальной и медиастинальной части париетальной плевры, т.е. мест, где происходит ее реабсорбция. Необходимы два физиологических условия в этом процессе. Во-первых, небольшой объем жидкости, который фильтруется и поступает в плевральную полость. Второе условие, которое необходимо для выполнения дренажной функции лимфатической системы париетальной плевры, — субатмосферное давление (–10 см.вод.ст.). При таких физиологических параметрах лимфатическая дренажная система работает по типу “пылесоса”. В процессе реабсорбции существует разница в зависимости от природы компонентов, входящих в состав плевральной жидкости. Вода и ее путь обмена происходит по схеме, которая описана выше. Белковые соединения реабсорбируются через поры мезотелиального покрова париетального листка плевры. Биофизический процесс генерации субатмосферного давления достигается за счет функционирования лимфатической системы и играет одну из ключевых позиций во всем процессе обмена плевральной жидкости. Эта система обладает большими резервными возможностями, так как способна увеличить реабсорбирующую способность более чем в двадцать раз в ответ на возрастающий объем жидкости, поступающей в плевральную полость. Лимфатическая активность носит пульсирующий характер и обусловлена ритмом сокращения гладких мышц

лимфатических сосудов (внутренняя активность) и частично зависит от осцилляционного давления тканей грудной клетки в период респираторного цикла (внешняя активность). Эти два механизма лежат в основе физиологического движения лимфы в плевре. Таким образом, фильтрация и абсорбция жидкости в плевральной полости являются двумя разными процессами. Жидкость фильтруется в апикальной части, и основным механизмом является разница, практически в пять раз, в гидравлической резистивности экстраплеврального интерстиция и плевральной полости. Из апикальной части жидкость каудально достигает диафрагмальной или медиастинальной частей париетальной плевры. В противоположность этому процессу, лимфатический поток возрастает каудально, создавая необходимую физиологическую предпосылку для реабсорбции плевральной жидкости. Наличие сурфактанта на поверхности микроворсинок мезотелиальных клеток позволяет двигаться двум листкам плевры при минимальном сопротивлении без особого препятствия, хотя их площадь соприкосновения достаточно велика.

Следует упомянуть, что появляются данные (*G. Miserocchi*), которые свидетельствуют о том, что висцеральная плевро участвует в реабсорбции жидкости в небольшом объеме из плевральной полости. Эти условия возникают при определенных параметрах кровообращения в системе малого круга кровообращения. Однако этот путь обмена плевральной жидкости не является основным.

Большой интерес вызывают иммунобиологические исследования плевральной жидкости, транссудата и экссудата. Выше были приведены данные о месте выработки интерлейкина-8, его роли в миграции нейтрофилов в плевральную полость, особенно при эмпиеме плевры и в период проведения химиотерапии больным, страдающим мезотелиомой. Количество нейтрофилов, которые мигрировали в плевральную полость, коррелирует с активностью интерлейкина-8. В экспериментальных условиях были использованы антитела против интерлейкина-8, что привело к ингибирующему эффекту на процесс миграции нейтрофилов в плевральную полость. В физиологических условиях ингибирующим эффектом на действие хемоаттрактанта обладает интерлейкин-10. В настоящее время интенсивно исследуются другие интерлейкины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и др.). Необходимо исследовать их роль в физиологических процессах образования плевральной жидкости и ее реабсорбции.

Бесспорно, большой интерес вызывает иммунобиологическая характеристика туберкулезного экссудативного плеврита. В отличие от эмпиемы плевры, в генезе которой центральная роль отводится миграции нейтрофилов и активности соответствующих хемоаттрактантов, при туберкулезном плеврите характерно скопление лимфоцитов в плевральном экссудате. Появление лимфоцитов в плевральной полости связывают с процессом гиперчувствительности замедленного типа серозных оболочек плевры к белкам микобактерий. Эта гипотеза подтверждается многими факторами: туберкулезный экссудат в значительном проценте слу-

чаев стерилен, возможно воспроизведение феномена пассивной анафилаксии. В процессе формирования гиперчувствительности возрастает активность фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, с которыми связывают накопление лимфоцитов в плевральной полости. Клетками продуцентами указанных цитокинов являются макрофаги. Лимфоциты плеврального экссудата у больных туберкулезом относятся к числу Т-лимфоцитов и главным образом являются CD4+, с соотношением CD4:CD8 как 4,3, в то время как в периферической крови это соотношение составляет 1,6 (*J.Ferrer*). Недавние исследования механизмов формирования туберкулезного плеврита позволили глубже понять некоторые иммунные процессы. После фагоцитоза микобактерий макрофагами они становятся клетками, несущими антиген, эта информация считывается Т-лимфоцитами. Взаимодействие макрофагов с Т-лимфоцитами — важное звено в формировании гранулемы. Некоторые компоненты клеточной стенки микобактерий, такие как протеин-протеогликановый комплекс и липоарабидоманнан, способны стимулировать продукцию макрофагами фактора некроза опухоли, регулирующего образование гранулемы. Активированные плевральные макрофаги продуцируют интерлейкин-1, который совместно с фактором некроза опухоли оказывает влияние на процесс активации лимфоцитов. Лимфоциты, в свою очередь, под действием антигенов микобактерий продуцируют значительное количество гамма-интерферона. Этот цитокин повышает киллерную функцию макрофагов. Под действием интерлейкина-2 происходит процесс пролиферации лимфоцитов, что имеет большое значение в формировании гранулемы. В формировании гранулемы большое место отводится также активации популяризации CDW29⁺-Тлимфоцитов. Таким образом, иммунологическая картина при туберкулезном экссудативном плеврите имеет целый ряд особенностей. В плевральном экссудате скапливается большое количество лимфоцитов с цитотоксическим действием, происходит повышенная продукция гамма-интерферона, который может быть рассмотрен как биомаркер туберкулезного плеврита. В воспалительном процессе принимают участие такие интерлейкины, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и -2, упомянутый гамма-интерферон. Описанная иммунологическая картина существенно отличается от той, которая наблюдается при эмпиеме плевры: другой клеточный репертуар и другая активность цитокинов. При эмпиеме в плевральную полость мигрирует большое количество нейтрофилов, определяется высокая активность тромбоцит-активирующего фактора, интерлейкина-8; в период реконвалесценции — интерлейкина-10. С иммунологических позиций особое место занимают плевриты при неопластических процессах. Эта область в настоящее время является предметом интенсивных научных исследований.

Перед клиницистами всегда возникает вопрос о дифференциальной диагностике выпота в плевральную полость. Диагностическая программа основана на определенных принципах, исходящих, в первую очередь, из того, что плевральный выпот — определенный

симптомокомплекс, указывающий на осложнение в течении основной болезни; во-вторых, необходимо определить характер самого выпота — транссудат или экссудат. Определение характера выпота значительно упрощает решение нозологической принадлежности плеврального процесса. Однако следует указать на тот факт, что при использовании современных методов диагностики не всегда удается поставить этиологический диагноз. По оценке некоторых авторов доля этиологически неустановленного плеврита порой составляет 20%. В дифференциальной диагностике необходимо исходить из определенных постулатов. Так, транссудат встречается у человека при следующих заболеваниях и синдромах: застойная сердечная недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца или пороками сердца, нефротический синдром и уремия, цирроз печени, микседема, у больных, которым проводится перитонеальный диализ, синдром верхней полой вены и тромбоэмболия в систему легочной артерии. Каждая перечисленная патология у человека имеет большое клиническое многообразие, их объединяет характер жидкости, скопившейся в плевральной полости, который определен как транссудат. Необходимо подчеркнуть, что и динамика реабсорбции жидкости из плевральной полости вариабельна в зависимости от вида патологического процесса. Так, у больных с признаками застойной сердечной недостаточности транссудат сохраняется длительно, особенно если используются диуретические средства. Хронический транссудат у больных с застойной сердечной недостаточностью имеет целый ряд особенностей, в частности, может происходить его коагуляция после торакоцентеза. У больных с инфарктной пневмонией довольно часто выявляется выпот в плевральную полость, но редко диагностируется, возможно, потому, что быстро подвергается реабсорбции (в течение трех-пяти дней). Другие закономерности лежат в основе появления плеврального выпота у больных с заболеваниями легких. Транссудат выявляется при разных заболеваниях почек: нефротическом синдроме, уремии и в период проведения перитонеального диализа, у больных с терминальной почечной недостаточностью. Появление транссудата у этой категории больных прогностически всегда рассматривается как неблагоприятный признак; может быть, в какой-то степени исключение составляют больные с нефротическим синдромом. Порой возникают непростые дифференциально-диагностические проблемы, как, например, у больных с волчаночным нефритом. У них плевральный выпот может быть экссудатом вследствие развития волчаночных висцеритов или транссудатом при волчаночном нефрите, осложненном почечной недостаточностью.

При циррозе печени выпот изначально появляется в брюшной полости, при прогрессировании печеночной декомпенсации жидкость начинает скапливаться в плевральных полостях, больше справа. Механизм скопления жидкости в плевральных полостях при асцитах у больных с циррозом печени связывают с процессом шунтирования и поступлением транссудата из брюшной полости в плевральную.

Дифференциальный диагноз между транссудатом и экссудатом традиционно строится на определении уровня белка: при экссудате он превышает 0,5 г/л. В последние годы значение в дифференциально-диагностическом плане придается измерению уровня активности фермента лактатдегидрогеназы, который в экссудатах превышает 60 Е/л или составляет две трети от уровня активности фермента в периферической крови. Прогностически неблагоприятными признаками гнойного экссудата являются: рН ниже 7,0, глюкоза ниже 50 г/л и при торакоцентезе обнаружение гноя; перечисленные изменения являются показаниями к проведению торакостомии. Некоторые другие биохимические показатели позволяют более четко определить диагностический поиск. Так, повышенное содержание амилазы в плевральном экссудате, особенно при левосторонней локализации, характерно для больных панкреатитом; содержание триглицеридов (110 мг/л) встречается у больных с травмой грудного лимфатического протока и у больных с лимфоангиоматозом. В последние несколько лет внимание привлечено к себе холестерин, который рассматривается также как один

из параметров, лежащих в основе дифференциальной диагностики транссудата и экссудата.

Изменения произошли в лечебных программах. Основная тактика при транссудатах состоит в их эвакуации из плевральной полости и проведении патогенетического лечения основного заболевания. У больных, которые наблюдаются по поводу экссудативного плеврита, сохраняется тактика торакоцентеза и назначение противовоспалительных или химиотерапевтических средств. Распространение получил в последние годы плевродез, который достигается введением в полость плевры талька (5 г очищенного от асбеста). Применяются с этой целью при плевритах, возникших у онкологических больных, и другие химические соединения (доксикалин 500 мг, тетрациклин и др). — *F.Rodriguez-Panadero, V.B. Fntony.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Light R.W.* Pleural disease, 3-rd Edn. Williams a Wilkins, 1995.

Поступила 22.02.99.

Конференция

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Конференция в НИИ пульмонологии 28.11.98.

ЧУЧАЛИН А.Г. На нашей конференции речь пойдет об идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Это заболевание является проблемой, которая очень динамично развивается. Практически каждые 3 месяца поступает новая информация. Наверно, нужна небольшая историческая справка. Два исследователя описали так называемую атипичную пневмонию. Заслуга их в том, что они описали болезнь, где известные возбудители — микробы, грибы, вирусы — казалось бы, не играют никакой роли. За период 1994—1998 гг., исторически небольшой период, появилась принципиально новая информация по трактовке и пониманию этой болезни. Были определены новый подход к лечению этих больных, принципиально новые механизмы развития, которые не были известны раньше. Например, определенная роль нейтрофилов, эозинофилов. Сейчас весь интерес ученых сводится к определению межклеточного взаимодействия. И, наконец, когда информация накапливается так бурно, всегда возникает потребность притормозить, еще раз осмотреться и взглянуть на проблему как бы со стороны.

Итак, сегодняшняя конференция посвящена вопросу трактовки идиопатического фиброзирующего альвеолита с современных позиций.

Участники сегодняшней конференции — врачи, которые имеют большой опыт работы, и молодые ученые. Я думаю, это удачное сочетание.

АВДЕЕВА О.Е. На долю интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) приходится до 10—15% всех заболеваний легких. В эту группу входят более 130 заболеваний известной и неизвестной этиологии (табл.1,2). Одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний из группы ИЗЛ является идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). ИФА характеризуется воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, что приводит к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности, и в конечном итоге к гибели больного.

Считается, что первые упоминания о заболевании относятся к 1935 г., когда *Hamman* и *Rich* описали

четырех больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 6 месяцев от начала возникновения болезни. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание "острый диффузный интерстициальный фиброз легких" (*acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs*). Длительное время синдромом *Hamman-Rich* назывались и заболевания с хроническим течением, однако в последнее десятилетие данный синдром относят лишь к одной из форм ИФА — быстро прогрессирующей или острой интерстициальной пневмонии.

Термин "фиброзирующий альвеолит", предложенный *Scadding* в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания — воспаление и фиброз. В нашей стране наибольшее употребление имеет термин идиопатический фиброзирующий альвеолит, в котором также отражены первичность и неясная природа заболевания. Синонимами ИФА являются "идиопатический легочный фиброз" (*idiopathic pulmonary fibrosis*) — термин, чаще всего используемый в американской литературе, и "криптогенный фиброзирующий альвеолит" (*cryptogenic fibrosing alveolitis*), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании.

Данные о распространенности заболевания значительно варьируют. По данным *Coutltas* распространенность заболевания в США составляет у мужчин 31,5 случая на 100 тысяч населения в год и 26,1 — у женщин. В Великобритании заболеваемость значительно ниже — 6 случаев на 100 тысяч населения в год. За период с 1979 по 1988 гг. в Англии и Уэльсе летальность от криптогенного фиброзирующего альвеолита возросла в два раза (336 и 702 случая/год, соответственно). Подобные тенденции прослеживаются

в Австралии, Шотландии и Канаде, в то же время летальность от ИФА практически не изменилась в Новой Зеландии, США и Германии.

Этиология и патогенез. Несмотря на наличие в названии заболевания термина идиопатический или криптогенный, в настоящее время предпринимаются активные попытки поиска причины ИФА. Заболевание рассматривается как процесс, протекающий в несколько этапов: 1) первичное повреждение эпителиальных и/или эндотелиальных клеток легочной паренхимы с развитием воспалительной реакции; 2) восстановление структуры поврежденной ткани с накоплением мезенхимальных клеток и избыточным развитием экстрацеллюлярного матрикса/фиброза.

Многими авторами ИФА рассматривается как аутоиммунное заболевание с развитием персистирующих иммунных реакций в легочном интерстиции. Гистологические паттерны при фиброзирующих альвеолитах на фоне ДЗСТ и при ИФА практически идентичны. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют частое присутствие гипергаммаглобулинемии, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного и антинуклеарного факторов. Доказана местная продукция иммуноглобулина и образование иммунных комплексов в легких.

Развитие реакций к аутоантигенам может быть следствием повышения их экспрессии из-за действия неизвестных повреждающих агентов — органической и неорганической пыли, лекарств, вирусной инфекции. На роль вирусов, принимающих участие в патогенезе ИФА, претендуют латентные, "медленные" вирусы. Обсуждается роль вирусов гепатита С, аденовирусов, вируса Эпштейна-Барра.

Другая теория рассматривает в качестве причины заболевания экспозицию к экологическим и профес-

Таблица 1

Основные группы ИЗЛ

Системные заболевания соединительной ткани

Системная склеродермия
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Дерматомиозит/полимиозит
Синдром Шегрена
Синдром Шарпа

Заболевания от воздействия неорганической пыли

Силикозы и силикатозы
Асбестоз
Бериллиоз
Болезнь "тяжелых металлов"

Заболевания от воздействия органической пыли

Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)

Заболевания неизвестной природы

Идиопатический фиброзирующий альвеолит
Саркоидоз
Криптогенный организующийся пневмонит
Альвеолярный протеиноз
Лимфангиолейомиоматоз
Гистиоцитоз X

Заболевания лекарственного генеза, вызванные

Антибиотиками,
Амиодароном,
Противоопухолевыми препаратами,
Нитрофурантоином

Наследственные заболевания

Семейный фиброзирующий альвеолит
Туберозный склероз
Нейрофиброматоз
Болезнь Гоше

Дифференциальный диагноз ИФЛ

Заболевания	Особенности клинической картины	Особенности рентгенографии и КТ
Диффузные заболевания соединительной ткани: СКВ, РА, системная склеродермия, с-м Шарпа, анкилозирующий спондилоартрит, с-м Бехчета, дерматомиозит-полимиозит	Внелегочные проявления: поражение кожи, суставов; аутоантитела	Картина, как при ИФА
Лекарственные поражения легких противоопухолевыми препаратами, антибиотиками, амиодароном, нитрофурантоином.	Лекарственный анамнез, проявления первичного заболевания	Картина может напоминать ИФА
Пневмокониозы (неорганическая пыль) Асбестоз	Профессиональный анамнез, часто крепитация и "барабанные палочки"	Поражение плевры
Гиперчувствительный пневмонит (органическая пыль), легкое фермера, легкое голубевода и др.	Экспозиция к виновному антигену, системные симптомы, часто крепитация	Узелковый паттерн, при КТ: нет субплевральной локализации, частое поражение верхних и средних отделов
Саркоидоз	Внелегочные проявления: реже крепитация и "барабанные палочки", одышка не соответствует выраженности Rø-картины	Внутригрудная лимфаденопатия
Лангергансоклеточный гистиоцитоз (Гистиоцитоз X)	Спонтанные пневмотораксы	Кистозные и узелковые изменения преимущественно в верхних и средних отделах
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	Женщины репродуктивного периода; спонтанные пневмотораксы	Тонкостенные кисты во всех отделах легких, повышение легочных объемов
Туберозный склероз	Поражение почек и головного мозга; спонтанные пневмотораксы	Картина, как при ЛАМ
Карциноматозный лимфангиит	Симптомы первичного заболевания	Линии Керли В
Эозинофильная пневмония	Эозинофилия периферической крови	Участки двусторонней периферической консолидации
Криптогенный организирующийся пневмонит (облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией)	Системные симптомы	Участки пятнистой одно- или двусторонней консолидации, часто перибронхиальное и субплевральное распространение

сиональным факторам. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь ИФА с профессиональным контактом с металлической и древесной пылью. В исследовании *Hubbard et al.* заболевание часто развивалось у лиц, имевших профессиональный анамнез работы с латушью, свинцом, сталью, древесиной сосны.

Существует также точка зрения, что имеется генетическая предрасположенность к развитию избыточного фиброобразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия. В пользу данной гипотезы говорит наличие семейных форм заболевания.

Современная классификация ИФА была разработана совсем недавно, в 1994—1998 гг. (*A.-L.A. Katzenstein*) и включает в себя четыре основных формы. Классификация основана на морфологическом подразделении форм ИФА, однако данная классификация позволяет предсказать особенности клинической картины, ответ на противовоспалительную терапию и прогноз заболевания (табл.3).

Наиболее частой формой ИФА является обычная интерстициальная пневмония — UIP (синонимы: муральная форма или смешанный фиброзно-воспалительный вариант ИФА), на долю которой приходится

до 90% всех случаев ИФА. Данный тип ИФА характеризуется плохим прогнозом, летальность в течение пяти лет превышает 60%.

На долю десквамативной интерстициальной пневмонии — DIP (синоним — клеточный паттерн) приходится около 5% ИФА. В настоящее время так до конца и не решен вопрос, является ли десквамативная пневмония самостоятельным заболеванием или ранним проявлением ИФА. Данная форма ИФА отличается чувствительностью к кортикостероидам и хорошим прогнозом, однако иногда возможно прогрессирование болезни до стадии "сотового легкого". Летальность при десквамативной пневмонии не превышает 25%.

Острая интерстициальная пневмония была впервые описана *Hamman u Rich* в 1935 г., однако в самостоятельную форму была выделена лишь в 1986 г. В настоящее время только данная форма ИФА может обозначаться как синдром Хаммена-Рича. Заболевание характеризуется fulminantным течением, прогноз плохой, летальность достигает 90%, хотя в некоторых наблюдениях отмечалась репарация паренхимы легких без остаточных явлений, летальность была ниже 60%.

В 1994 г. *Katzenstein* и *Fiorell* описали так называемую неспецифическую интерстициальную пневмонию/

фиброз (синоним — неклассифицируемая пневмония). Морфологическая картина отлична от всех известных вариантов фиброзирующего альвеолита. Данная форма занимает в структуре ИФА до 5%. Данная форма ИФА характеризуется подострым течением, более чем в 80% при NSIP наблюдается регрессия или стабилизация воспалительного процесса, летальность не превышает 11—17%.

Клиническая картина ИФА не имеет патогномоничных признаков. Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов в наиболее крупных исследованиях составляло в среднем 1,7: 1 в пользу мужчин. Основными жалобами больных являются одышка и непродуктивный кашель. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя. Начало болезни, как правило, незаметное, хотя в ряде случаев (до 20%) ИФА может начинаться острыми симптомами, что указывает на возможную роль вирусной инфекции в генезе заболевания. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1—3 лет. Иногда отмечается продуктивный кашель (до 20,4%), даже признаки гиперсекреции мокроты, причем данный признак ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом заболевания. Лихорадка не характерна для ИФА. Другими симптомами может быть общая слабость, артралгии, миалгии, снижение веса, изменение ногтевых фаланг в виде “барабанных палочек”. Артриты и артралгии, по данным исследований BTS, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (в 23,7 и 16,6% случаев соответственно). Симптом “барабанных палочек”, наоборот, преобладает у мужчин и встречается в 40—72%.

Характерным аускультативным феноменом при ИФА является крепитация, которую сравнивают с “треском целлофана” или обозначают как хрипы “*velcro*”. Наи-

более часто хрипы выслушиваются в заднебазальных отделах, хотя в 1/5 всех случаев крепитация может выслушиваться и в верхних отделах. По сравнению с крепитацией при других заболеваниях (пневмония, бронхоэктазы, застойные процессы в легких), крепитация при ИФА более нежная (*fine crackles*): менее громкая и более высокая по частоте, выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечно-инспираторный период. Иногда выслушивается и экспираторная крепитация (чаще во вторую треть выдоха), что может являться признаком прогрессирования заболевания. Сухие хрипы могут быть слышны у 5—10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. До 50% всех пациентов имеют тахипноэ. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца: диффузный серопепельный цианоз, усиление 2-го тона над легочной артерией, тахикардия, S₃, ритм галопа, набухание шейных вен, периферические отеки. Основные данные о клинической картине больных представлены в табл.4.

Средняя выживаемость пациентов с момента постановки диагноза 3—5 лет. В исследовании Британского Торакального Общества (1998) в течение 5 лет умерло 50% всех больных ИФА.

Лабораторные тесты при ИФА обычно не несут какой-либо ценной информации. До 90% больных имеют повышение СОЭ (в среднем 38 мм/час). У большинства обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, у 30% пациентов — повышение общего уровня иммуноглобулинов, довольно часто (до 41%) обнаруживают криоглобулины. 20—40% больных ИФА без сопутствующих ДЗСТ имеют повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного фактора.

Рентгенография грудной клетки является важнейшим диагностическим методом при ИФА. Наиболее частым признаком заболевания являются двусторонние диссеминированные изменения ретикулярного или ретикуломулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу “матового стекла”, данные изменения особенно заметны при сравнении серийных рентгенограмм. При

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика форм ИФА (по Katzenstein A.-L.A., 1998)

Клинические особенности	Обычная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония	Острая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Средний возраст, лет	57	42	49	49
Развитие в детском возрасте	Нет	Редко	Редко	Иногда
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое	Подострое, постепенное
Летальность, %	68	27	62	11
Средняя выживаемость	5—6 лет	12 лет	1—2 месяца	?
Ответ на стероиды	Плохой	Хороший	Плохой	Хороший
Возможно полное выздоровление	Нет	Да	Да	Да

Таблица 4

Клиническая картина пациентов ИФА в % (British Thoracic Society Study, 1997)

Симптомы	Мужчины (n=373)	Женщины (n=215)	Все больные (n=588)
Одышка	86,9	91,6	88,6
Кашель	72,9	77,2	74,5
Хронический бронхит	20,4	16,7	19,0
Артрит/артралгии	16,6	23,7	19,2
Нет симптомов	5,4	4,2	4,9
"Барабанные палочки"	54,4	40,0	49,1
Острое начало	17,2	20,0	18,2

прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления размерами 0,5—2 см, отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов. На поздних стадиях ИФА рентгенологическая картина часто выявляет девиацию трахеи вправо, трахеомегалию. Необходимо обратить внимание, что до 16% пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизмененную рентгенологическую картину.

Более ценную информацию можно получить при помощи рентгенологической компьютерной томографии (КТ), особенно КТ высокого разрешения (*high-resolution computed tomography*). Характерными находками при КТ являются нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу "матового стекла" и кистозные просветления размерами от 2 до 20 мм в диаметре. Признаки "сотового легкого" выявляют в 90% при КТ, по сравнению с 15—30% при обзорной рентгенографии. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких. КТ-паттерн и распределение изменений в большинстве случаев являются патогномоничными для ИФА. При сочетании ИФА с эмфиземой КТ является единственным методом, позволяющим оценить выраженность эмфиземы, которая преимущественно локализуется в верхних отделах, и разграничить ее с кистозными изменениями, характеризующими "сотовое легкое" (табл.5).

Лечение. Целью терапии ИФА являются улучшение или стабилизация функциональных нарушений, предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Успех терапии зависит от стадии заболевания, от соотношения процессов воспаления и фиброза, т.к. пока возможно воздействовать только на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания и практически не существует эффективных препаратов, способных вызвать обратное развитие фиброза.

Основой медикаментозной терапии ИФА по-прежнему остаются пероральные глюкокортикостероиды (ГКС). Доза и длительность терапии значительно варьируют. Обычно начальная доза преднизолона составляет 1,0—1,5 мг/кг (идеальной массы), до 100 мг. Чаще

всего всю суточную дозу назначают в один прием после завтрака. Через 2—3 недели проводится оценка переносимости такой терапии. Начальная доза обычно назначается на период до 12 недель. Если, несмотря на терапию высокими дозами ГКС, произошло ухудшение функциональных показателей (принято считать значимыми изменениями снижение DLCO на 20%, FVC на 15% — ATS, 1991, увеличение P (A-a) O₂ на 5 мм рт.ст.), рассматривается вопрос о назначении цитостатических препаратов. Если же произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона уменьшают до 0,5 мг/кг. В течение дальнейших 6 месяцев при улучшении или стабилизации течения заболевания дозу преднизолона постепенно уменьшают до 0,25 мг/кг/сутки. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15—20% больных ИФА.

Цитостатические препараты относятся к терапии второй линии. Наиболее часто используются два препарата: циклофосфамид и азатиоприн.

Циклофосфамид относится к цитотоксическим алкилирующим препаратам, иммуносупрессивное действие опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Обычно препарат назначается по 2 мг/кг/сутки, максимальная доза не должна превышать 200 мг/сутки. Оптимальной считается доза, при которой происходит снижение общего числа лейкоцитов до 3×10^9 /л, или числа лимфоцитов в два раза. Кроме лейкопении, на фоне терапии циклофосфамидом могут развиваться такие побочные эффекты, как геморрагический цистит, стоматит, диарея, повышенная чувствительность организма к инфекциям. Эффективность терапии обычно оценивается через 3—6 месяцев от начала лечения.

Более выраженный положительный эффект циклофосфамида наблюдается у пациентов с фиброзирующими альвеолитами на фоне ДЗСТ.

Таблица 5

Признаки ИФА

Рентгенографические признаки ИФА	Признаки ИФА по данным КТ (HRCT)
Ro изменения в 90—95% всех случаев	Пятнистые интерстициальные инфильтраты
Уменьшение легочных объемов	Фокальные признаки "матового стекла"
Диффузные ретикулярные интерстициальные инфильтраты	Воздушные бронхограммы Кистозные просветления
Изменения двусторонние, симметричные, преимущественно в базальных отделах	Утолщение и иррегулярность бронхиальных стенок Тракционные бронхоэктазы
Синдром "матового стекла" (ранние этапы)	Дезорганизация легочной паренхимы
Кистозные просветления 5—20 мм (поздние стадии)	Наибольшие изменения в субплевральных и базальных отделах легких

Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, снижает число натуральных киллеров (NK). По сравнению с циклофосфамидом азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает противовоспалительным действием: блокада синтеза простагландинов, снижение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления. Препарат назначается *per os* в дозе 1—3 мг/кг/сутки. Начальная доза 50—100 мг/сутки, с последующим повышением на 25—50 мг через каждые 2—4 недели до оптимальной (максимальная доза не должна превышать 250 мг/сутки). Основными побочными эффектами являются панцитопения (при снижении числа лейкоцитов ниже 3×10^9 /л или тромбоцитов ниже 100×10^9 /л, доза препарата должна быть снижена), желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность.

Перспективным препаратом для терапии ИФА может оказаться колхицин. Колхицин способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. В ретроспективном исследовании *S.G. Peters et al.* колхицин в дозе 0,6—1,2 мг/сутки в комбинации с преднизолоном приводил к клиническому улучшению в 22% и стабилизации функциональных показателей в 39%, и у 39% больных ИФА наблюдалось прогрессирование заболевания. Побочными эффектами при терапии колхицином могут быть диарея, миопатия, однако побочные эффекты при терапии колхицином возникают более редко, чем при терапии стероидами.

Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используется терапия кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких. Кислородотерапия способна уменьшить диспноэ, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ИФА (*A.O. Harris-Eze et al.*, 1994). Однако выживаемость пациентов с ИФА, находящихся на длительной оксигенотерапии, очень низка — 50% в течение 1-го года.

Трансплантация легких является на сегодняшний день наиболее значимым достижением в области терапии ИФА. Около 15% всех трансплантаций легких в мире выполняются у пациентов с ИФА. Показаниями к трансплантации легких являются: диспноэ — III класс по NYHA; снижение VC или FVC ниже 65%; гипоксемия при физической нагрузке; снижение DLCO менее 30%. Среди пациентов с ИФА, находящихся на листе ожидания трансплантации, отмечается наибольшая летальность по сравнению с пациентами из других групп (6-месячная выживаемость при ИФА — 38%).

Какое количество больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом прошло в клинике за последние 3 года?

Мы специально занимались интерстициальными заболеваниями в течение 3 лет. За это время у нас прошло с четким идиопатическим фиброзирующим альвеолитом 22 пациента.

Какая часть из них длительно болеет? И какой части впервые поставлен диагноз?

У всех 22 пациентов с интерстициальным заболеванием легких диагноз был поставлен впервые в нашей клинике. До этого пациенты наблюдались в поликлиниках или в других стационарах с диагнозом двусторонняя пневмония.

Какая летальность?

У нас умерли 4 больных. Самый первый пациент с аллергическим альвеолитом, дыхательной недостаточностью. Одна пациентка с тяжелым идиопатическим фиброзирующим альвеолитом на фоне вторичного туберкулеза. Еще одна пациентка с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — рак легкого и дыхательная недостаточность. В настоящее время у нас находятся под наблюдением 2 пациента с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, которые в стабильно тяжелом состоянии. Они получают кислородную терапию в домашних условиях.

Как быстро развивается “легочное сердце” у людей, которые живут от месяца до трех? За два—три месяца они уже имеют гипертрофию правого желудочка?

Дело в том, что эти пациенты имеют острое начало, и они погибают за два месяца, т.е. может не развиться еще “легочное сердце”, а пациенты погибают от дыхательной недостаточности.

Вообще не описано развитие “легочного сердца” в два—три месяца?

Нет. Во-первых, “легочное сердце” встречается очень редко — у менее 5% всех пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Когда выставляют диагноз, обычно пишут: давление на “легочное сердце”. Это неправильно. Это может быть только подозрение на идиопатический фиброзирующий альвеолит, т.е. это морфологическая классификация.

Я имею в виду то, что у нас погибали уже такие больные.

В редких случаях наступает полное выздоровление. С чем это связано, пока еще не описано, над этим еще многие ученые работают.

Скажите, пожалуйста, для того, чтобы поставить диагноз идиопатический фиброзирующий альвеолит, вы пользовались всеми теми методами, о которых говорили, в частности, меня интересует вопрос об открытой биопсии легкого.

Мы не проводили открытую биопсию легкого, наша клиника не располагает такими средствами. Мы неоднократно проводим обследование, и пока у нас другого выбора нет.

Известны ли случаи трансплантации легких при идиопатическом фиброзирующем альвеолите и каков результат?

У нас в России трансплантация не проводилась, за рубежом очень редко.

Симптом “матового стекла” — это начало? Обычным рентгеновским методом он плохо выявляется, для этого нужна компьютерная томография? На самом деле при рентгеновском обследовании “матовое стекло” очень хорошо видно.

Проведите параллели физической и морфологической картины у людей, которые уже умерли? Сопоставления мы не делали.

При статистической обработке историй болезни такие случаи зашифрованы как пневмония? Дело в том, что в связи с этим кодовым названием мы не можем четко отследить по России сколько у нас больных.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Я хотел бы сделать небольшой комментарий, о какой группе больных идет речь. Как вы поняли, речь идет о людях, которые страдают одышкой. Одышка, которая особенно себя проявляет при физической нагрузке, и эту одышку нельзя побороть с помощью лекарственных препаратов. Назначают и β_2 -агонисты, другие комбинированные препараты — совокупность этих препаратов больному не помогает. Одышка прогрессирует. Как правило, от врача “уходит” начало болезни, т.е. все больные приходят и обращаются в лечебные учреждения уже с очень выраженными симптомами одышки. Вот это и является серьезной проблемой. Что же это за болезнь? Почему все это происходит у человека? Какая здесь логика, что развивается в организме у человека, чтобы у него пришла и так интенсивно нарастала одышка? Конечно, должно быть повреждение легочной ткани и мы пытаемся найти это повреждение извне, т.е. всегда внимание уделяется болезням, которые человек уже перенес. У этих людей часто бывают гриппоподобные симптомы. Врачи думают, что человек перенес грипп, респираторное заболевание, хотя более детальный анализ не подтверждает, что действительно у человека были внешние факторы, повреждающие легочную структуру. Иногда этого уловить не удастся и кажется, что эндогенные факторы определяют те события, которые разыгрываются дальше. Суть этой болезни сводится к тому, что после повреждения, чаще всего альвеолярных и эпителиальных клеток, происходит большая миграция в альвеолярное пространство нейтрофилов. Нейтрофилы скапливаются в альвеолярных перегородках, непосредственно в самих альвеолах и поэтому из существующих биологических маркеров, а их очень много, большое значение придается поведению клеток. Одна из последних опубликованных работ раскрывает как раз одну из важных составляющих миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство, в ней отмечается очень высокое содержание нейтрофильной эластазы, отражающей как раз этот процесс. А дальнейшие события предопределены межклеточным взаимодействием, т.е. нейтрофил-лимфоцит, нейтрофил-моноцит, нейтрофил-эозинофил. Одним из самых последних исследований, которое проведено в этой области, как раз подчеркивается, что наиболее тяжело протекающие случаи — это острая интерстициальная

пневмония, описанная Hamman и Rich, где прогноз чрезвычайно неблагоприятный. Заболевание у этих больных часто протекает быстро, возрастает одышка, и они погибают в течение двух-трех месяцев. Считается, что показателем такого течения является нахождение эозинофилов, т.е. нейтрофилы плюс большое содержание эозинофилов, но эти эозинофилы у больного с фиброзирующим альвеолитом существенно отличаются в своем поведении в очаге воспаления от эозинофилов у больных с бронхиальной астмой. Этому фактору придается большое значение. Почему эта проблема стала так активно изучаться? Во-первых, это трансплантация легких. Когда стали больше заниматься селекцией больных для трансплантации легких, встретились с осложнениями, природа которых заставила более глубоко изучать эту проблему. Во-вторых, СПИД и некоторые интерстициальные заболевания легких, особенно лимфоидные инфильтрации. На первых этапах, когда проводилась дифференциальная диагностика, так и выделяли: лимфоидный тип интерстициального фиброзирующего альвеолита и нейтрофильный. Лимфоидный тип на сегодняшний день связывают с лицами, у которых иммунодефицитное состояние, в частности, СПИД.

Еще раз хочу сказать, что мы не располагаем инструментом эффективного лечения. Это на самом деле так, потому, что рассчитывать на успех стероидов при такой нейтрофильной инфильтрации не стоит. Стероиды, наоборот, в очаг воспаления еще добавляют нейтрофилов. Попытка идти на комбинированные режимы терапии, скажем, циклофосфамид, колхицин и некоторые другие препараты, вот это и явилось основой той классификации 1998 г., о которой уже говорилось. Как видите, прогноз существенно будет зависеть от того, какой ответ дадут морфологи. И поэтому очень важно понять эту проблему уже с позиции морфологов. Морфология, как видите, может быть определена по биопсии, по бронхоальвеолярному лаважу. Ольга Евгеньевна, конечно, права, что очень мало времени отводится врачу для того, чтобы правильно назначить лечение и добиться эффекта. Кому из врачей мира удалось спасти человека с болезнью Хаммана—Рича? Никто сегодня не может привести абсолютно достоверных данных об излечении такого больного. Тем не менее, стали появляться мнения, что если рано поставить диагноз, назначить агрессивное лечение, то можно достичь эффекта. Было указано на очень высокие дозы стероидов — 1 мг на 1 кг массы тела. Это очень важно, потому что мы иногда теряем время, начинаем рассуждать, а у этих больных должна быть очень агрессивная терапия. И второе, обратите внимание на сроки — 3 месяца должна проводиться эта терапия супервысокими дозами. Как защитить человека от высоких доз стероидных препаратов? Оказывается, такой подход сегодня появился — это назначение высоких доз ацетилцистеина как мощного антирадикального препарата. При идиопатическом фиброзирующем альвеолите показано определение одного из биомаркеров, которым является очень низкое, предельно низкое содержание глюцитиона — как одного

из важных защитных частей системы антиоксидантов. На поверхности легких содержание глюкоцитона в 100 раз больше, чем в крови, т.е. легкие обладают уникальной способностью локально вырабатывать и концентрировать в таком большом количестве глюкоцитон. То есть ситуация в целом меняется и по выбору терапии и по тактике ведения. Давайте теперь послушаем Андрея Львовича Черняева, он расскажет об этой болезни уже с позиции морфологического анализа.

А.Л.ЧЕРНЯЕВ. На самом деле проблема очень сложная — сложная не только для клиницистов, но и для морфологов, потому что, начиная с 1935 года, когда был описан первый случай острой интерстициальной пневмонии, и в последующем, когда стал накапливаться материал перехода из острых в подострые и в хронические стадии заболевания, все время решался вопрос — в чем же дело, почему все это происходит и каким же образом это, так или иначе, можно оценить? Для того, чтобы было понятно, о чем мы с вами будем говорить, необходимо ознакомиться со схемой *I.A.McDonald* (1991), предложившего рассматривать всю ситуацию, которая разыгрывается именно при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. В своем выступлении я буду говорить в основном про это заболевание и в конце, если останется время, о других интерстициальных болезнях. Если в норме альвеола построена таким образом, что здесь имеется множество капилляров, базальная мембрана, на базальной мембране лежат альвеоциты первого типа, рядом с ними достаточно редко встречающиеся альвеоциты второго типа и в углу всегда лежат интерстициальные макрофаги. При острой ситуации, когда возникает то или иное повреждение, два момента играют роль. При интерстициальных заболеваниях, и прежде всего при фиброзирующем альвеолите, показано, что прежде всего это реакция эндотелия капилляров и массивная нейтрофильная инфильтрация. Сначала происходящая в стенку альвеолы, а потом проявляющаяся в просвете, т.е. в данном случае специфичности нет. При обычной острой пневмонии реакция на морфологическом уровне практически такая же. В последующем наблюдается приход в район воспаления альвеолярных макрофагов. Этот вопрос остается не очень ясен, играют ли здесь роль интерстициальные альвеолярные макрофаги или приходящие моноциты из крови. А также возникает пролиферация альвеоцитов второго типа, которые начинают выстилать стенку, замещая альвеоциты первого типа. В дальнейшем происходит развитие грануляционной ткани, что связано с повышением роли капилляров межальвеолярных перегородок. Идет продукция или пролиферация фибробластов, начинается развиваться грануляционная ткань, а просвет альвеолы фактически на 3/4 или иногда целиком выстилается альвеоцитами второго типа. Они дефектные, не производят того сурфактанта, который должен быть в норме, производят достаточно большое количество секрета, который не помогает натяжению в альвеолах. В последующем происходит пролиферация фибробластов, что значительно изменяет структуру альвеолы и легкого в целом. В настоящее время считается, что патогенез

идиопатического фиброзирующего альвеолита, а в последующем интерстициального фиброза легких, основан на реакции эндотелиальных клеток капилляров, нейтрофилов при действии цитокинов.

В дальнейшем альвеолярный макрофаг становится ключевой клеткой, которая и определяет в последующем фибропластические процессы, происходящие в ткани легких. Прежде всего за счет активных форм кислорода, протеиназ, фактора некроза опухоли. Происходит повреждение межальвеолярных перегородок и развитие фиброза. С другой стороны, фактор роста и онкобелки способствуют прогрессированию склероза. По имеющимся в настоящее время данным 14% идиопатических фиброзирующих альвеолитов переходят в периферические раки легких, прежде всего бронхоальвеолярные раки. Я остановлюсь на системе классификации, которая существовала в морфологии. И на самом деле морфологическая классификация, которая приводится в статье 1998 года *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*, основана на классификации *A.A.Liebow* и *D.Smith* (1968 г.). В чем суть этой классификации? Обычно выделялась десквамативная интерстициальная пневмония, облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией, лимфоидная интерстициальная пневмония, о которой говорил Александр Григорьевич, и гигантоклеточная. Последние две градации были очень хорошо оценены и на морфологическом, и на молекулярно-биологическом уровне. Принято считать, что именно лимфоидная и гигантоклеточная пневмонии имеют свой фактор повреждения. При лимфоидной — иммунодефицит, при гигантоклеточной — действие металлов и/или неорганической пыли. С другой стороны, чуть раньше, *A.Liebow* сформулировал свою классификацию, *J.Livingstone* (1964), разделил интерстициальный фиброзирующий альвеолит по стадиям. На первой или острой стадии отмечается утолщение межальвеолярных перегородок и клеточная инфильтрация. Это ни что иное, как острая интерстициальная пневмония по классификации *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Инфильтрация межальвеолярных перегородок, появление в просвете и лейкоцитов, и макрофагов, и альвеоцитов второго типа, и появление гиалиновых мембран. То, что я здесь вам демонстрирую, было совершенно случайно обнаружено, т.е. все заболевание продлилось в течение двух месяцев. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, и она умерла от дыхательной недостаточности — этот случай мне привезли на консультацию и, практически, то, что я вам демонстрирую, — классическое описание острой интерстициальной пневмонии. На втором этапе обнаруживают фибринозный секрет в полости альвеол. Он может проявляться даже на первом этапе. На втором этапе отмечается появление макрофагов и при этом структура альвеол интактна. Идет накопление секрета, межальвеолярные перегородки уже утолщились, есть лимфоидная инфильтрация, но нет еще никакого фиброза. В просвете альвеол накапливаются альвеолярные макрофаги, причем они здесь, как правило, пенистого вида, что свидетельствует о нарушении продукции сурфактанта.

Третья стадия — утрата нормальной структуры альвеол и изменение бронхиол, что характерно для идиопатических фиброзирующих альвеолитов. Видно резкое утолщение, начало фиброза, появляются волокна, практически структура уже не определяется, хотя можно увидеть и альвеолы, и десквамацию отдельных альвеолярных макрофагов, резкое полнокровие сосудов, но фактически видеть нормальную структуру легких уже невозможно. Четвертая и пятая стадии являются нарушением архитектуры легких, с формированием “сотового легкого”. Видно разрастание фиброзной ткани с выраженной лимфоидной инфильтрацией, одновременно здесь есть и грануляционная ткань, резкое утолщение межалвеолярных перегородок. До последнего времени в России практически во всех и в значительном числе зарубежных публикаций использована классификация по стадиям: острая, подострая и хроническая. Так вот, если мы возьмем по этой классификации нарушение архитектуры и формирование “сотового легкого”, то это хронизация процесса. Если мы встречаем утрату структуры и изменение бронхиол, то это вариант необратимый, но на этом этапе, по всей видимости, лечение еще возможно. В первой стадии (острой), естественно, терапия может быть эффективна. Фактически вся суть идиопатического фиброзирующего альвеолита строится на трех основных процессах: интерстициальный отек, интерстициальное и внутриальвеолярное воспаление с исходом в интерстициальный фиброз.

Теперь позвольте обратиться к той статье, о которой говорилось раньше, и к той последней классификации, которая не является изобретением *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Эту классификацию приводят *D.H.Dail* и *S.P.Hammer* (1994) в своей монографии, за исключением выделения неспецифической интерстициальной пневмонии. Что же выделяется? Если вы сравните с первой классификацией, то эта обычная банальная интерстициальная пневмония остается как есть. Десквамативная интерстициальная пневмония с бронхиолитом остается также, как и была. Острая интерстициальная пневмония в классификации *A.A.Leibow* и *D.Smith* не присутствовала, но, по всей видимости, сейчас появилась потребность выделить эту форму для адекватного лечения. И четвертое — это неспецифическая интерстициальная пневмония. А теперь я постараюсь продемонстрировать типы ИФА, которые приведены в классификации *A.-L.A.Katzenstein* и *I.L.Myers*. Какие же морфологические характеристики? Обычная интерстициальная пневмония — альвеолы сохранены, есть очаги десквамации, есть выраженный фиброз, разрастание фиброзной ткани, врастание грануляционной ткани в просветы. Интерстициальное воспаление, как вы видели, здесь слабо выражено. Фиброз носит очаговый характер. И все это заканчивается “сотами”. Вот типичное “сотовое легкое”, во что превращаются, здесь уже трудно сказать, альвеолы ли это; разрастание фиброзной ткани, появление больших пространств и начало выстилки этих образований, т.е. здесь идут небольшие репаративные процессы. Но, если вы посмотрите на сосуды, то увидите,

что сосуды достаточно большие, но нет признаков артериальной гипертензии. Почему? Потому что при обычной интерстициальной пневмонии лишь в 54% наблюдений обнаруживается легочное сердце. Следующий тип ИФА — это десквамативная пневмония. Вы видите все признаки: резко выраженная десквамация эпителия, начало пролиферации альвеоцитов второго типа, выстилка альвеол, резкое утолщение межалвеолярных перегородок и умеренно выраженная инфильтрация. Кроме того, происходит огрубение, и фрагментация эластических волокон межалвеолярных перегородок. В просветах есть еще дескваматированные альвеолярные макрофаги. Такие структурные изменения межалвеолярных перегородок определяют нарушения диффузной способности легких.

Встречаются респираторные бронхиолы в которые врастает грануляционная ткань, происходит пролиферация миофибробластов. Возникает обструкция мышечных бронхов и респираторных бронхиол. При этой форме ИФА функционально возможно развитие обструктивно-рестриктивного типа дыхания. Инфильтрация межалвеолярных перегородок лимфоидными элементами минимальная, встречаются лейкоциты и отдельные гиалиновые мембраны. По аналогии, например, с синдромом Гутпасчера, когда появляются такие же гиалиновые мембраны в альвеолах и в клубочках почек, считается, что происходит отложение иммунных комплексов. Они окрашиваются шик-положительно, что свидетельствует о наличии кислых мукополисахаридов. При неспецифической интерстициальной пневмонии, большое число лимфоидных элементов, резкая инфильтрация ими межалвеолярных перегородок слабо выраженная пролиферация альвеоцитов 2 типа, утолщение межалвеолярных перегородок, за счет отека и в меньшей степени за счет фиброза, при этом бронхиолы не вовлекаются в процесс.

Позвольте коснуться результатов собственных исследований. Готовясь к этой конференции, мы провели анализ того материала, который у нас накопился. Всего 22 собственных наблюдения и 21 наблюдение — консультационный материал, который поступает из разных лечебных учреждений (открытые и трансбронхиальные биопсии). Мировая статистика по биопсиям сейчас такова, что при пункционной биопсии морфологические изменения не противоречат клиническому диагнозу лишь в 20%. При трансбронхиальных биопсиях колебания составляют от 27 до 53%, в среднем — 35%. Если вы посмотрите последние работы, то во всех руководствах, касающихся морфологии, любое исследование предваряется такой фразой: для полной идентификации и подтверждения клинического диагноза подходит только открытая биопсия легких, все остальные виды биопсии могут подтверждать либо не отрицать клинический диагноз. Поэтому в наших диагнозах присутствует термин фиброзирующий альвеолит, т.е. последние стадии ИФА. Из 43 наблюдений только в трех попадались “соты” при открытой биопсии, во всех остальных биопсиях — выраженный фиброз и нарушение структуры легочной ткани, поэтому их сложно разделить по 4 грациям ИФА. Кроме того,

были выявлены саркоидоподобные гранулемы в 6 наблюдениях, экзогенный аллергический альвеолит — в 4, гистиоцитоз, доказанный с помощью электронной микроскопии, — в 1. Клинический диагноз экзогенный аллергический альвеолит превалировал над всеми остальными. Фиброзирующий альвеолит реально обнаружен в 12 наблюдениях, но нам трудно исключить исход экзогенного аллергического альвеолита, саркоидоза или любого другого процесса. В конечном счете все морфологические диагнозы должны быть направлены на то, чтобы в клинике можно было решить, возможно ли лечение и каков эффект этого лечения. В конечном счете, этим и определяются все наши морфологические заключения, если они возможны. Группа ученых под руководством *R.M.Cherniack* (1991), который давно занимается фиброзирующими альвеолитами, предложила систему полуколичественной оценки изменений, которые происходят в ткани. Суть оценки — это степень выраженности клеточности и фиброза. Если преобладает клеточная реакция, а фиброз еще минимальный, то в данном случае адекватная терапия будет более эффективна. Нельзя сказать, что человека можно вылечить, но помочь можно эффективно. Если будет превалировать фиброз, то прогноз болезни будет неблагоприятным. На слайде перечислены все факторы, которые просчитываются при таком полуколичественном анализе. Это сделано на нашем материале. Биопсии составили 13%, в данном случае мы не разделяли ИФА, а выделяли как единую группу фиброзирующего альвеолита. Во всех наблюдениях, в нашем материале фиброзирование превалирует над клеточностью. В то же время необходимо понять, адекватны ли трансбронхиальные биопсии, могут ли они в какой-то мере служить основой для постановки диагноза. В случаях, когда есть уже выраженное фиброзирование, можно в 15% опираться на трансбронхиальную биопсию. В случаях с превалированием клеточности это сделать, как правило, невозможно. В 32 наблюдениях были сделаны бронхоальвеолярные лаважи и выявлен нейтрофилез. В 4 наблюдениях удалось обнаружить увеличение числа тучных клеток в бронхоальвеолярном лаваже — это считается не очень хорошим прогнозом для развития фиброзирующих альвеолитов. При сопоставлении результатов биопсии и бронхоальвеолярного лаважа полной корреляции нет, есть только корреляция по отдельным клеточным элементам.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Андрей Львович, я хочу поставить такой вопрос, вы его, наверное, специально опустили, чтобы дискуссию провести. На всех этапах развития, скажем, десквамация, отек интерстициальной гиалиновой мембраны, резкая активация фибробластов, одним из субстратов является муцин. Как вы считаете, какую роль играет муцин на всех этих этапах?

А.Л.ЧЕРНЯЕВ. В некоторых случаях была повышенная концентрация муцина в бронхоальвеолярных лаважах, но не такое, как в сыворотке. Перед нами стояли следующие вопросы: есть ли такой муциноподобный фактор, какие клетки могут производить муциноподобный фактор в легких? Посмотрев ту литературу, которая была нам доступна, можно предположить, что

муцин могут производить альвеоциты второго типа, вместо сурфактанта. Второй клеткой, производящей муциноподобный фактор, может быть бокаловидная клетка эпителия бронха. Третьей клеткой может быть секреторная клетка желез подслизистого слоя. Ни при бронхиальной астме, ни при хроническом бронхите не было получено идентичных изменений. Здесь следует задуматься.

В этих статьях показано, что в клетках, которые остаются, организация происходит за счет склеивания муцина. Какие ваши соображения?

Ю.С.ЛЕБЕДИН. Хотел бы немного сказать по поводу муцинов. Что это на самом деле химически и зачем это нужно. Муцины — это поверхностные гликопротеины, которые обеспечивают “склеивание” клеток и, по-видимому, частью — их взаимное распознавание. Если для лимфоцитов и нейтрофилов участки распознавания известны, то для альвеолоцитов и всех эпителиальных клеток таким способом друг друга увидеть и почувствовать и организовать монослой являются муцины. Муцинов много и тот, который мы измеряем, имеет номер 1 (муцин 1, или MUC 1). Он хорошо известен как структура, способствующая объединению эпителиальных клеток. Любых эпителиальных клеток — от щитовидной железы до прямой кишки. В этом плане альвеолоциты второго типа не являются уникальными. С этим же связаны и детали, которые могут появляться при использовании лабораторного теста, на который часто ссылались, в дальнейшей клинической практике. Он называется сейчас по составным антигенам (ЗЕГ5). Название, конечно, не очень красивое. Сейчас в целях упрощения мы придумали название — альвеомуцин. Этот альвеомуцин может вырабатываться и при других случаях гиперпродукции муцинов в кровь. Самым простым случаем, который сразу приходит в голову, является любая аденокарцинома. Не все аденокарциномы способны продуцировать именно этот альвеомуцин, но если мы видим повышенную концентрацию альвеомуцина в крови, то у нас выбор неширокий. Или это интерстициальное заболевание легких, или это рак молочной железы. Чтобы была понятна фракция муцина в онкологии, почему здесь возникает склеивание клеток, растущих клеток, развитие солидной опухоли и, когда солидная опухоль начинает метастазировать, как раз этого муцина не становится меньше. Это как бы позитивный фактор в онкологии, который удерживает клетки в месте метастазирования. Еще какой может быть роль муцинов в интерстициальных заболеваниях легких помимо того, что это просто маркер? Это может быть аутоантиген. Есть много экзогенных факторов для развития интерстициальных заболеваний легких — грибковые антигены, актиномицеты, органические пыли, в которых обнаруживаются антигены. Есть среди интерстициальных заболеваний легких и заболевания, где известны аутоантигены. Есть группа заболеваний, где аутоантигенами служат антигены лейкоцитов. Это антитела к цитоплазме нейтрофилов — так жаргонно их сейчас называют, хотя совершенно конкретные вещества внутри лейкоцитов являются аутоантигенами. Они уже опи-

саны: это протеиназа 3, миелопероксидаза и др. протеолитические ферменты. Муцины могут быть добавочными аутоантигенами у ряда больных. Это у нас уже показано, но в систему не вошло. Приблизительно, по моим оценкам, 10—20% больных интерстициальными заболеваниями легких имеют аутоантитела к муциновым аутоантигенам. Это можно сейчас назвать независимым фактором риска для развития интерстициального заболевания легких. Более интересными наблюдениями являются те, которые здесь не прозвучали, хотя о них известно давно. Практически у 100% больных с интерстициальными заболеваниями легких выявляются высокие титры антител к глиадину. Если вы вспоминаете другие области медицины, то обнаружение антител к глиадину является диагностическим для целиакии. Эти антитела появляются также при одном из кожных заболеваний — дерматите Дюринга. Случайно было обнаружено, что больные с интерстициальными заболеваниями легких на 100% позитивны по антителам к глиадину. Это нельзя считать признаком того, что эти больные “наедают” свою болезнь с помощью потребления в пищу макарон. Такой лобовой подход мы проверили, даже один больной сел героически на безглюиновую диету, и это не дало никакого результата. Эти антитела, по-видимому, являются маркерами и свидетельствуют они только о том, что интерстициальное заболевание легких развивается в группе больных, для которых характерна конституциональная, наследственная выработка определенного спектра антител, в том числе антител к глиадину. Таким образом, у нас складывается впечатление, что интерстициальные заболевания легких с целиакией и дерматитом Дюринга является одним суперсемейством заболеваний с разной тканевой локализацией, но с общим генетическим субстратом. Этот генетический субстрат на целиакии и дерматите Дюринга очень хорошо изучен — это совершенно определенный гаплотип (набор из локусов DR, DP и DQ), т.е. уже родившийся человек может быть условно занесен в группу риска по всем этим заболеваниям и по целиакии, и по дерматиту Дюринга (к счастью, это редкое заболевание), и по интерстициальным заболеваниям легких.

Почему все эти больные не заболевают интерстициальными заболеваниями легких, почему часть из них заболевает другими заболеваниями?

У них отсутствует экспозиция, они не пришли на свой антиген, они не работали на ткацкой фабрике, они не попали под взрыв ракетного топлива и поэтому у них не развилась такая реакция. Ответ второй. Недостаточная “доза гена”. В изучении целиакии существует уже такое понятие, как “доза гена”. У мамы есть 20% от дозы, от папы еще 30%, всего 50% перешли — развивается клиническая целиакия, если 49% — клиническая целиакия не развивается. По-видимому, такая ситуация может возникнуть при легочных заболеваниях, так как здесь нет четкости и часто признаки интерстициального фиброза могут сопровождать и другие легочные заболевания, в том числе банальную бронхиальную астму. И последнее замечание

по источнику альвеомуцина и о том, почему можно дифференцировать другие легочные заболевания по этому параметру. Дело в том, что на 100% доказано, что источником альвеомуцина являются альвеоциты второго типа. Это доказано гистохимически, берутся альвеолоциты, красятся этими антителами и они позитивны, все остальные клетки легких отрицательны и не содержат этого гена. Альвеолоциты второго типа функционируют в легких до пубертатного возраста. И именно с этим связано, что повышенный уровень альвеомуцина можно наблюдать при детской астме, но не при взрослой. При взрослой астме наличие альвеомуцина является признаком того, что у такого индивида есть доза гена, отвечающая за идиопатический фиброз и за экзогенный альвеолит. Вот такие замечания по лабораторным работам.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Уважаемые коллеги, мы продолжаем нашу тему. Думаю, что вам становится более понятно, насколько сложная картина складывается у больных. Думаю, что теперь будет интересно посмотреть с позиции функциональных методов изменения, которые были описаны, ведь они находят свое функциональное подтверждение, т.е. под каждым функциональным нарушением есть определенный морфологический субстрат. Любому функциональному нарушению можно найти соответствующее объяснение. Еще раз хотел бы подчеркнуть, что нет каких-то специфических изменений респираторной функции для какой-то формы, входящей в интерстициальную легочную характеристику.

А.В.ЧЕРНЯК. В настоящее время в Институте пульмонологии стоят на учете 19 больных (7 мужчин, 12 женщин, средний возраст $56,5 \pm 2,3$ года) с идиопатическим фиброзом легких.

Исследования функции внешнего дыхания играют важную роль как в диагностике интерстициальных заболеваний легких, так и при динамическом наблюдении этих больных. В этом сообщении мы попытаемся обобщить опыт, наработанный ведущими специалистами функциональной диагностики и собственные данные. Однако важно отметить, что для того, чтобы сделать правильное функциональное заключение, необходимо применить комплексное обследование, которое у данной категории больных включает в себя обязательное определение статистических и динамических легочных объемов с измерением общей емкости легких (TLC) и ее составляющих, определение диффузионной способности легких и содержания газов крови. Чтобы составить более полное представление о функции внешнего дыхания желательно также измерить проходимость дыхательных путей, толерантность к физической нагрузке и эластичность легочной ткани. К сожалению, на сегодняшний день такое комплексное обследование можно осуществить лишь в единичных крупных научных и диагностических центрах. В большинстве поликлиник и больниц отделение функциональной диагностики оснащено лишь простыми спирографами и пневмотахометрами. Это может приводить к гиподиагностике такого серьезного заболевания, как идиопатический фиброз легких, поскольку количественный анализ только показателей спирометрии не позволяет с уверенностью

Таблица 6

Показатели респираторной функции у больных ИФА

Показатель	Больные ИФА	Частота отклонения от нормы
VC, % долж.	79,3±4,7	0,53
TLC, % долж.	79,3±5,2	0,63
FRC, % долж.	90,3±9,3	0,39
RV, % долж.	88,8±14,7	0,47
RV/TLC, %	38,5±3,0	—
FVC, % долж.	78,3±5,1	0,53
FEV ₁ , % долж.	72,0±5,3	0,58
FEV ₁ /FVC, %	76,6±3,5	0,32
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	66,6±8,9	0,53
PEF, % долж.	80,4±4,9	0,37

говорить о нарушениях респираторной функции. Так, анализ кривой поток—объем и показателей спирометрии у наших больных показал, что 9 (47%) больных имеют рестриктивный (ограничительный) тип нарушений легочной вентиляции, 4 (21%) больных имели обструктивный тип нарушений, у 2 (11%) больных — смешанный тип нарушений и у 4 (21%) больных нарушений не было выявлено. Однако качественный анализ кривой поток—объем у больных с нормальными показателями кривой позволяет заподозрить наличие рестриктивных нарушений. Они имеют характерную “пикообразную” кривую. Более углубленный анализ выявляет у всех этих больных рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции (TLC менее 84%, остаточный объем — RV от 62 до 75% должн., тогда как жизненная емкость легких — VC колеблется в диапазоне 86—111% должн.). Все эти больные были обследованы в начальной стадии заболевания, и изменение структуры общей емкости легких у этой группы больных, в отличие от больных с длительно текущим заболеванием, происходит за счет снижения остаточного объема легких, который составляет необычно малую величину относительно общей емкости легких. Это находит свое

Таблица 7

Показатели легочного газообмена у больных ИФА

Показатель	Больные ИФА	Частота отклонения от нормы
DLcosb, % долж.	52,6±4,8	0,78
DLcosb/V _A , % долж.	63,6±5,0	0,78
DLcoib*, % долж.	58,3±10,6	0,71
DLcoib*/V _A , % долж.	54,1±10,0	0,57

Примечание. * — определение диффузионной способности методом *intra-breath* проводилось у 7 больных нашей группы.

логическое объяснение. Респираторные структуры при идиопатическом фиброзирующем альвеолите претерпевают существенные изменения, которые приводят к уменьшению воздушности легочной ткани, и легкие становятся ригидными. Это проявляется значительным снижением растяжимости легких, иногда в 3—4 раза по сравнению с нормой, увеличением эластической тяги легких, что препятствует спадению бронхов при выдохе. Более углубленный анализ респираторной функции больных с обструктивными заболеваниями позволяет выявить и у этой группы больных снижение легочных объемов, что не позволяет говорить об изолированных обструктивных нарушениях. Таким образом, наличие ограничительного варианта нарушений является преобладающим отклонением от нормы. Рестриктивные нарушения при идиопатическом фиброзирующем альвеолите проявляются в снижении всех легочных объемов, и если в начальных стадиях жизненная емкость легких практически не изменена, а снижение общей емкости легких определяется за счет выраженного снижения остаточного объема, то в дальнейшем при прогрессировании заболевания нарастает снижение жизненной емкости легких и структура общей емкости легких становится практически неизменной при пропорциональном уменьшении всех ее составляющих. При выраженном снижении VC наблюдается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁). Но это снижение обусловлено тем, что вся VC выдыхается в течение первых секунд, при этом отношение FEV₁/FVC остается неизменным, наблюдается даже его увеличение, в отдельных случаях оно приближается к 100%. Длительное время экспираторные объемные скорости не снижаются. Анализ респираторной функции 19 больных, наблюдаемых в нашем институте, представлен в табл. 6.

Кроме измерения структуры общей емкости легких, обследование у данной группы больных необходимо дополнить исследованиями диффузионной способности легких и газов крови. Для измерения диффузионной способности существует несколько методик, золотым стандартом для ее определения в настоящее время является метод однократного вдоха тест-газа с задержкой дыхания. В то же время с развитием новых технологий и датчиков нового поколения все более широкое распространение получает новая техника — метод *intra-breath* (однократный вдох тест-газа без задержки дыхания с постепенным плавным выдохом). В качестве тест-газа во всех методах в безопасном для человеческого организма количестве используется окись углерода (так, в классическом методе используется 0,3% содержание CO во вдыхаемом воздухе). Окись углерода является наиболее подходящим тест-газом по ряду причин, а именно: очень высокое сродство к гемоглобину (в 210 раз выше, чем у кислорода), хорошая растворимость в крови и низкая незначимая концентрация в венозной крови. И хотя снижение DLco определяется при многих заболеваниях (эмфизема, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, интерстициальные заболевания легких), то есть показатель обладает

низкой специфичностью, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите измерение DL_{CO} дает ценную информацию, особенно для мониторингирования процесса. Так, *G.R.Epler et al.* приводят данные о том, что у больных с интерстициальными заболеваниями легких, подтвержденными на биопсийном материале, и с нормальной рентгенограммой нарушение диффузии определялось в 73% случаев, тогда как снижение VC в 57% случаев, а снижение TLC лишь в 16%. Это согласуется и с данными, полученными в нашем институте: частота отклонения от нормы DL_{CO} была максимальной (табл.7). Снижение DL_{CO} при идиопатическом фиброзе обусловлено несколькими причинами. На ранних этапах снижение обусловлено прежде всего уменьшением легочных объемов и утолщением альвеоларно-капиллярной мембраны. Подтверждением этого служит одновременное падение как самой диффузионной способности легких (DL_{CO}), так и удельной диффузионной способности легких (отношение DL_{CO} к альвеоларному объему — V_A). В дальнейшем при прогрессировании заболевания присоединяются дополнительные механизмы, которые вносят свой весомый вклад в снижение скорости диффузии, а именно: редукция капиллярного ложа и ускорение времени капиллярного кровотока. Анализ диффузионной способности больных, стоящих на учете в нашем институте, представлен в табл.7.

Хочется отметить, что одновременное снижение диффузионной способности и удельной диффузионной способности мы наблюдали в 67% случаев, то есть при идиопатическом фиброзирующем альвеолите снижение диффузионной способности обусловлено не только снижением легочных объемов, а и наличием так называемого альвеоларно-капиллярного блока. У подавляющего числа больных гипоксемия в покое не наблюдается, однако ее можно выявить с помощью нагрузочных тестов уже на ранних стадиях заболевания, причем практически у всех больных уже при минимальной нагрузке.

Таким образом, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите наблюдаются характерные изменения: снижение легочных объемов, нарушение диффузионной способности легких и вентиляционно-перфузионных отношений, снижение толерантности к физической нагрузке и растяжимости легких, изменение паттерна дыхания — частое поверхностное дыхание.

Были у вас больные на динамическом наблюдении? Какие показатели более чувствительны: диффузионная способность или жизненная емкость легких?

Наши больные — это неоднородная по выраженности нарушений функции внешнего дыхания группа. Выраженность рестриктивных нарушений и расстройств газообмена не связаны между собой. Это объясняется, как говорилось ранее, наличием разных патофизиологических механизмов. При десквамативном варианте более характерно снижение жизненной емкости легких вследствие пролиферации клеток в просвет альвеол, при склерозирующем варианте преобладает нарушение газообмена вследствие фиброза альвеоларных перегородок. Поэтому при мониторингировании процесса мы

наблюдаем разную динамику этих показателей, но лишь при длительном лечении. Но, как говорилось ранее, по-видимому, DL_{CO} более чувствительный показатель.

Проводились ли нагрузочные тесты?

Да, проводились. Полученные данные представит Заурбек Рамазанович Айсанов.

З.Р.АЙСАНОВ. Вопрос о том, как реагируют больные интерстициальными заболеваниями легких на физическую нагрузку достаточно хорошо изучен. У нас в клинике также накоплен достаточный материал.

Общим для этой категории является вентиляционный тип ограничения физической работоспособности. Однако наиболее характерным является то, как изменяется дыхательный стереотип (или как его называют дыхательный паттерн) по мере нарастания физической нагрузки. Происходит значительное снижение показателя дыхательного объема и возрастание частоты дыхательных движений по сравнению с нормой и показателями больных другими легочными заболеваниями. Показатель соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему не снижается, как это происходит в норме. Т.е. все изменения отражают то, что эти больные во время нагрузки вырабатывают для себя наиболее энергетически выгодный стереотип.

А.Г.ЧУЧАЛИН. Здесь с разных позиций рассматривали данные вопросы. Я попытаюсь посмотреть с позиции того, кто должен объяснить врачам-терапевтам или более грамотным специалистам из-за чего происходит данное заболевание, и что с чем связано. Здесь совершенно четко прослеживается связь. Клинические проявления в виде одышки, поверхностного дыхания и невозможности дышать глубоко, что вызывает кашель у таких больных, — это морфологически-рентгенологические признаки интерстициального поражения с утолщением базальной мембраны или десквамации в альвеолах. Это морфологический субстрат клинически выявляемой одышки. Физиологический механизм этой одышки верифицируется с помощью функциональных тестов. Прямая зависимость позволяет врачу провести диагностический поиск, но не нозологический по синдрому, и заподозрить, что это заболевание относится к разряду интерстициального фиброза или гранулематоза с исходом в фиброз на той стадии, которую демонстрировал Андрей Львович Черняев — это фаза формирования “сотового легкого” и фиброза. На этой фазе все эти болезни друг от друга неотличимы. То, что говорил Юрий Степанович Лебедин, тоже очень интересно, но в той концепции, которая существует, прозвучало новое в качестве только определения конкретного антигена, потому что вопросами аутоиммунного поражения или аутоиммунного фона, на котором происходит поражение легких, занимается все это время. И Ольга Евгеньевна Авдеева демонстрировала наличие ревматоидного фактора, наличие антимолекулярных антител, т.е. поиск ученых шел в этом направлении. Юрий Степанович, продолжив этот поиск, нашел муцинантген, который, возможно, тоже участвует в процессе формирования данной группы заболеваний. Еще интереснее, и здесь у нас не нашлось специали-

стов, объяснить вопрос, почему все эти заболевания заканчиваются однотипно — формированием фиброза. Так вот есть фибробласты, есть коллаген, есть некоторые типы коллагенов, существует много теорий, объясняющих, что у больных с фиброзирующим альвеолитом преобладает одного типа коллаген, у нормальных людей — другого типа коллаген. Поэтому все предыдущие процессы воспаления, запустив эту реакцию коллагенообразования, уже не позволяют пойти процессу по обратному развитию, а вызывают клинически дыхательную недостаточность. Ну и, конечно, самый интересный случай. Могу привести мнение одного коллеги. Она страдала по клинко-рентгенологическим данным одним из таких заболеваний. Напросилась к нам, но болела уже года 4. И мы у нее выявили интерстициальные фиброзные изменения с выраженным нарушением диффузии. И предложили в тот момент ей открытую биопсию. Она, отказавшись от биопсии, мотивировала это следующим: у меня рака нет? Наверно, нет. У меня туберкулеза нет, ну а все другие болезни лечатся кортикостероидами. Здесь, конечно, самый трудный вопрос — назначение терапии, адекватной тому состоянию, в котором находится данный больной, фазе того или иного воспаления, наличие способов определения активности этого воспаления и подбор терапии. То есть вопросов больше, чем ответов.

Уважаемые коллеги! Вторую конференцию мы посвящаем такой проблеме, как одышка. Если вы помните ту демонстрацию, которую мы делали в прошлый раз — речь шла о мужчине, у которого была военного периода травма правого тазобедренного сустава. Он перенес инфаркт миокарда, был оперирован, а к нам он поступил в связи с одышкой, которая привела его к исследованию, при котором была выявлена хроническая тромбоэмболия легочной артерии. И, если вы вспомните, мы на прошлой конференции подчеркивали ведущий признак — одышка. Далее простой вопрос. У тех больных, о которых мы сегодня говорим, и больных, о которых мы в прошлый раз говорили, — одышка одного типа или нет. Трудно передать словами, но это разная одышка. Как вы помните, и больные тоже реагировали на физические усилия, у них тоже резко обострялась одышка, они об этом сообщали врачу. Эти больные тоже реагируют на физические усилия, но по-другому, у них другой тип одышки. Часто сопровождается кашлем, иногда с этого все начинается. И все клиницисты подчеркивают, что у этих больных при обследовании обязательно выявляется определенный характер влажных хрипов на высоте инспирации. Инспираторные хрипы — конечная стадия инспирации — появляются эти хрипы. Будьте предельно внимательными к больным, которые к вам пришли с одышкой, больным, у которых в базальных отделах слышны эти хрипы — остановитесь и не пропускайте таких больных, потому что время здесь очень дорого.

У этих больных время играет принципиальное значение для того, чтобы решить их судьбу. Следующий этап, который во многом связан с рентгеноморфологией. Если вы знаете, все эти тонкости рентгена, морфологии и функциональных методов исследования, вы существенно продвинетесь вперед. Сейчас, когда пришли современные методы исследования, будьте предельно внимательными. Проблема асбеста. Наши граждане в России живут в домах, где есть асбест. Россия занимает первое место в мире по производству асбеста. Он обязательно попадет в легкие и отложится, он никуда не денется. Так устроен организм человека, что он асбест элиминировать не сможет. При асбестозе одним из проявлений тоже является интерстициальное заболевание органов дыхания. Поэтому дальше уже начинается этап, где требуются очень тонкие знания, особенно среди всех факторов, которые могли бы сыграть роль предшествующих возникновению этих болезней. И прежде чем перенести это в рубрику идиопатических фиброзирующих легочных заболеваний, нужно проделать исключительно напряженную работу. Чаще всего реакция легких такого типа бывает на экзогенные факторы, они поступают в дыхательные пути по разным причинам. И наконец, наступает этап, когда нужно диагноз квалифицировать, и это, как вы поняли, доступно не всем. Мы должны это понять. Есть этапы первичной диагностики, есть этапы, для профессионалов, знающих все эти вещи. У нас в клинике этим занимается Ольга Евгеньевна Авдеева. Несмотря на сложности в целом мы продвинули эту тему и сегодня вы услышали много интересного. Вы сегодня услышали принципиально новую классификацию, диагностические программы и как надо лечить этих больных. Если у вас нет другой возможности, и вы уверены, что ваш пациент страдает этим заболеванием, вы можете назначать преднизалон — 1 мг на 1 кг массы и ацетилцистеин 1800—2400 мг. Это и будет лечение, то, которое ему помогает, и с помощью функциональных методов исследований вы можете очень быстро решить этот вопрос: отвечает он на эту терапию или не отвечает. Если не отвечает, то это сложный больной и требует сложных методов диагностики, о которых сегодня говорили. Куда наука сегодня перенесла свои усилия, где она ищет? Хотелось бы, конечно, разработать неинвазивные методы диагностики. Белок моноцитов, белки моноцитгранулоцитов. Насколько муцин состоит как маркер еще требуются серьезные доказательства, хотя сам факт интересен и заслуживает внимания, и в этом направлении работают очень активно многие школы. В мире насчитывается 5 специалистов по интерстициальному фиброзу легких. К сожалению, в России мало этим занимались и нет школ, которые это бы разрабатывали. Наша конференция, пожалуй, одна из тех, где эта тема обсуждается впервые с позиции клиницистов, морфологов, молекулярных биологов, функционистов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085-07:616-091.8

М.В.Лизенко, В.И.Петровский, А.М.Бахирев

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра факультетской терапии Петрозаводского госуниверситета

LIPID COMPOSITION CHANGES OF RED BLOOD CELLS AND ITS CORRECTION BY UNLOADING-DIETARY
THERAPY AND GLUCOCORTICOID THERAPY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

M.V.Lizenko, V.I.Petrovsky, A.M.Bakhirev

Summary

The results of the experimental study of blood cells (BC) lipid composition in bronchial asthma patients and possible correction of lipid changes by the unloading-dietary therapy (UDT) and glucocorticoid therapy (GCT) are given in this article. It has been shown that content of blood cells' phospholipids, especially of phosphatidylcholine (PTC) which is the main component of cell membranes, is reliably reduced in patients with bronchial asthma. UDT and GCT only partly enable to correct membrane structure by reducing the content of non-specific for cell membrane lipids (triacylglycerides and cholesterol esters). The control of erythrocytes membrane condition and its correction are suggested in certain cases of bronchial asthma therapy.

Резюме

В статье приведены результаты клинко-лабораторного исследования липидного состава форменных элементов крови (ФЭ) у 50 больных бронхиальной астмой (БА) смешанного генеза. Оценивалось влияние на структуру мембран ФЭ двух способов лечения — глюкокортикоидов (ГКТ) и разгрузочно-диетической терапии (РДТ). Показано достоверное снижение содержания фосфолипидов, особенно основного компонента клеточных мембран — фосфатидилхолина (ФХ). Корректирующие эффекты РДТ и ГКТ оказались однотипными и затронули неспецифические для мембран ФЭ липиды: в обоих случаях снижалось содержание триацилглицеринов и эфиров холестерина. Предлагается при проведении РДТ и ГКТ оценивать их корректирующее воздействие на мембраны как критерий изменения врачебной тактики для повышения эффективности лечения.

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, в основе которого лежит хроническое персистирующее воспаление в тканях бронхиального дерева, результатом его является формирование гиперреактивности бронхов, проявляющейся склонностью к развитию бронхоспазма, отека слизистой, дискринии мокроты (синдром бронхиальной обструкции). Такие процессы, как хроническое воспаление и гиперреактивность бронхов, определяются целым рядом тканевых, клеточных и внутриклеточных механизмов (состояние тучных и гладкомышечных клеток, баланс рецепторов, кооперация иммунных клеток и т.д.) [18]. Центральное место в перечисленных механизмах занимают мембраны всех “заинтересованных клеток”. Отсюда вытекает очень важная роль структуры мембран (в том числе

их липидного спектра) для обеспечения функции респираторного тракта в норме и патологии. Провести оценку всех структур достаточно сложно. Определенная идентичность изменений мембран различной патологии [19] позволяет использовать эритроцитарную мембрану в качестве удобной модели “стационарных” клеточных мембран, играющей роль индикатора их состояния. Другим важным мотивом, побудившим нас исследовать липидный состав эритроцитов, явился известный факт активного участия данного форменного элемента крови в патогенезе БА, что заключается не только в переносе кислорода, но и во вкладе в регуляцию реологии, иммунных реакций, переносе биологически активных веществ [11].

Целью данного исследования явилась попытка оценить липидный состав мембран эритроцитов больных БА (в сравнении со здоровыми донорами) и оптимальность его коррекции назначением глюкокортикоидной (ГКТ) и разгрузочно-диетической (РДТ) терапии.

Сравнение влияния двух методов терапии не случайно. ГКТ является важным компонентом в интенсивной противовоспалительной терапии и занимает видное место в патогенетическом лечении, хотя, к сожалению, и не лишена ряда известных побочных эффектов. РДТ представляет достаточно признанный способ терапии, а потому мы пытались оценить эту терапию в качестве возможного метода выбора, учитывая ее большую "естественность". Однако, по литературным источникам, и этот способ таит в себе возможность ряда осложнений, даже при очень тщательном отборе больных к лечению.

Кровь 30 доноров и 50 больных БА забирали натощак, центрифугировали и получали сыворотку, которую использовали для выделения липопротеидов (ЛП). Форменные элементы (ФЭ) в данном исследовании были представлены сгустком, образовавшимся в результате свертывания цельной крови и отделения сыворотки. Основным компонентом ФЭ (более 90%) являлись эритроциты. После многократной отмычки дистиллированной водой ФЭ от гемоглобина полученный осадок эритроцитов и других клеток вместе с белком заливали смесью хлороформа-метанола (2:1 по объему), тщательно растирали в ступке полученную массу, фильтровали и фильтрат отгоняли на ротаторном испарителе [21]. Полученный раствор смеси липидов подвергали анализу методом тонкослойной хроматографии и спектрометрии [13—15,20].

С помощью данных тестов оценивалась эффективность лечения больных БА известными в широкой практике своими положительными результатами РДТ [3,12] и ГКТ в сравнении.

В табл.1 показан липидный спектр (ЛС), определенный в эритроцитах крови больных и доноров. При БА достоверно снижено содержание фосфолипидов, особенно фосфатидилхолина (ФХ) — основного компонента мембран, с одновременным увеличением в фосфолипидах концентрации лизосоединений (лизосфатидилхолина — ЛФХ). Разница по сравнению с контрольными данными особенно четко прослеживалась в отношениях содержания ФХ к содержанию ЛФХ (величина процентного отношения ФХ к сфингомиелину (СФМ) и холестерину, что говорило о пониженном уровне основного структурного компонента относительно других липидов. Перестройка мембранных липидов в ФЭ крови больных была аналогична таковой в сыворотке [14], т.е. в обеих фракциях у пациентов происходил процесс убыли ФХ и соответствующее снижение соотношения его количества к другим фосфолипидам.

Кроме фосфолипидов и холестерина (классические мембранные липиды) в эритроцитах содержался невискозный процент триацилглицеринов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХС), причем у больных БА их относительное количество было достоверно выше, чем у

Таблица 1

Процентный состав фракций липидов эритроцитов больных БА и доноров

Показатели	Доноры (n=30)	Больные БА (n=50)
% от общих липидов		
Фосфолипиды	64,9±1,0*	56,0±0,7*
Триглицериды	2,6±0,2*	6,7±0,2*
Холестерин	30,2±0,5	30,3±0,6
Эфиры холестерина	2,3±0,5*	7,0±0,4
% от фосфолипидов:		
Лизосфатидилхолина (ЛФХ)	1,0±0,2*	3,4±0,3*
Сфингоэтаноламина (СФЭ)	17,5±0,6	17,6±0,4
Фосфатидилхолина (лецитин; ФХ)	32,1±0,9*	21,8±0,6*
Фосфатидилэтаноламина (ФЭА)	14,3±1,0	13,2±0,71
ФХ/ЛФХ	32,1	6,4
ФХ/СФЭ	1,9	1,2
ФХ/ФЭА	2,2	1,7
ФХ/ЭХС	14,0	3,1
ФХ/ТГ	12,5	3,3
ФХ/ХС	1,0	0,7

Примечание. * — здесь и в табл.2 и 3 достоверно.

доноров ($p<0,005$). Весь липидный состав эритроцитов крови больных характеризовался тем, что отношение содержания ФХ к каждому из липидных компонентов (ЛФХ, ТГ, ЭХС) было снижено на большую величину. В процентном выражении нами не найдено разницы между содержанием свободного холестерина у больных и доноров, но отношение содержания ФХ к содержанию холестерина у больных было снижено.

Липидный состав эритроцитов крови больных после РДТ

Для РДТ отбирали больных смешанной формой (инфекционная зависимость, атопия) БА с легким и среднетяжелым течением, в том числе пациентов, ранее лечившихся РДТ с хорошим эффектом. Всего 13 человек, женщины. Возраст больных — от 30 до 59 лет. Средний возраст 35,3 года, длительность заболевания 7,5 года. 14-дневная РДТ проводилась по методике [3,14] с ежедневным контролем субъективного статуса и физикальных данных.

Достоверные изменения в эритроцитарной мембране при РДТ отмечены только в ТГ и ЭХС, концентрация которых снижалась. В остальных же компонентах изменения не достигали уровня достоверности (табл.2). Происходящие в процессе РДТ сдвиги были более ярко выражены в отношениях содержания ФХ к остальным липидам, причем почти неизменными оставались отношения ФХ/СФЭ, ФХ/ФЭА, ФХ/ЛФХ и значительно возрастало отношение ФХ/ТГ и ФХ/ЭХС. Таким образом, РДТ способствовала только снижению запасных липидов: ТГ и ЭХС, тогда как структурные компоненты менялись мало. Убыль запасных липидов

Таблица 2

Процентный состав фракции липидов эритроцитов больных бронхиальной астмой после РДТ

Показатели	До РДТ	После РДТ
% от общих липидов		
Фосфолипиды	57,2±1,2	61,9±2,3
Триглицериды	5,5±0,2*	2,4±0,1*
Холестерин	30,2±1,0	31,1±1,2
Эфиры холестерина	7,1±0,3*	4,6±0,2*
% от фосфолипидов:		
Лизофосфатидилхолина	4,3±0,02	4,1±0,01
Сфингоэтаноламина	16,8±0,4	17,4±0,05
Фосфатидилхолина	23,8±0,9	25,8±1,1
Фосфатидилэтаноламина	12,3±0,6	14,6±0,5
ФХ/ЛФХ	5,5	6,3
ФХ/СФЭ	1,4	1,5
ФХ/ФЭА	1,9	1,8
ФХ/ЭХС	0,7	0,83
ФХ/ТГ	4,3	10,8
ФХ/ХС	3,3	5,2

отличала показатели при БА по сравнению с донорами, что, несомненно, указывало на улучшение общего обмена липидов не только в сыворотке и ЛП, но и в эритроцитах крови [5]. Однако компоненты самой клеточной мембраны (фосфолипиды и холестерин) за период РДТ менялись мало и это свидетельствовало о стойком консерватизме и определенной "памяти" мембран.

Липидный состав эритроцитов крови на фоне ГКТ

Контингентом для данного лечения были мужчины (35 человек) в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст 49,8 года) больные тяжелой и среднетяжелой формами заболевания, с длительностью протекания болезни от 3 до 4 лет. Причем были отобраны для исследования только те из них, у которых не удавалось добиться эффекта всеми остальными методами и наблюдалась тенденция к формированию гормональной зависимости, несмотря на то, что в прошлом отмечалась положительная клиническая динамика при применении ГКТ, подтверждавшаяся улучшением показателей функции внешнего дыхания [8]. В связи с этим нам было важно проследить, сопровождаются ли такие сдвиги аналогичными благоприятными изменениями в липидном составе эритроцитов крови. Все больные получали лечебную дозу преднизолона 35 мг/сутки в течение 5—7 дней с полной отменой препарата в сроки до 16—18 дней, когда и проводился забор крови. Помимо этого осуществлялись аэрозольтерапия, массаж грудной клетки и комплекс дыхательной гимнастики. Наиболее выраженное действие ГКТ оказала на содержание общей фракции фосфолипидов (табл.3). Происходили определенные, но весьма сходные с теми,

которые мы описали при РДТ, изменения липидного состава ФЭ крови. Достоверно снижалось содержание запасных липидов (ТГ, ЭХС) после лечения, тогда как в фосфолипидах была хорошо выражена тенденция к повышению уровня. Повысилось отношение содержания основного компонента фосфолипидов фосфатидилхолина к холестерину и остальным фосфолипидам, ТГ и ЭХС.

У больных БА, вероятнее всего, проявляет наиболее высокую активность фосфолипаза А2, т.к. процесс, при котором происходит увеличение содержания лизосоединений, протекает не только в сыворотке, но и в эритроцитах крови. Это было подтверждено нашими более ранними исследованиями [5—7], в которых при изучении жирнокислотного состава сыворотки и форменных элементов крови при БА достоверно снижалось содержание ненасыщенных жирных кислот (линолевой, докозапентаеновой, докозапентроеновой), преимущественно расположенных во втором положении молекулы фосфатидилхолина (лецитина).

В пользу такого довода свидетельствовали и снижение отношения содержания лецитин/лизолецитин во всех компонентах крови, что совпадало с результатами зарубежных работ, а фактором, повышающим утилизацию фосфолипидов, является усиленное перекисное окисление липидов [1], неотъемлемый компонент патохимического метаболизма, в т.ч. при БА.

В настоящее время имеются сведения о том, что в эритроцитах, тромбоцитах, макрофагах и сыворотке крови человека обнаружены фосфолипазы, причем фосфолипаза А2 особенно активна на наружной эритроцитарной мембране [21].

Таким образом, налицо преобладание катаболических проявлений в обмене фосфолипидов при БА (снижение

Таблица 3

Процентный состав фракции липидов эритроцитов больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикоидами

Показатели	До лечения	После лечения
% от общих липидов		
ФЛ	57,0±1,0*	62,5±1,1*
ТГ	5,4±0,02	2,2±0,1*
ХС	31,0±1,1	31,5±1,1
ЭХС	6,6±0,4*	3,8±0,3*
% от фосфолипидов:		
ЛФЛ	4,6±0,03	4,5±0,02
СФЭ	17,0±0,5	18,2±0,5
ФХ	24,3±0,9	26,5±1,1
ФЭА	11,1±0,7	12,3±0,6
ФХ/ЛФХ	5,3	5,9
ФХ/СФЭ	1,4	1,4
ФХ/ФЭА	2,2	2,2
ФХ/ЭХС	0,8	0,8
ФХ/ТГ	4,5	14,0
ФХ/ХС	3,7	7,0

общего пула, убыль лецитина на фоне выраженного возрастания уровня лизолецитина, значительные изменения соотношений разных липидных компонентов), что не может не изменять структуру мембран.

Несмотря на известный катаболический эффект, ГКТ в первую очередь положительно отразилась на переформировании взаимоотношений фосфолипидов в сторону, приближающую его к физиологической.

Мембранная память, проявленная эритроцитами при РДТ, не позволяла более глубоко повлиять этому виду лечения на структурные липиды, и преобладание катаболических процессов в основном затрагивало набор запасных липидов — ТГ и ЭХС.

Вскрытые изменения в липидном спектре крови, в особенности в качественном и количественном составе эритроцитов, свидетельствуют, на наш взгляд, об одной из важнейших причин нестойкости эффекта от ГКТ и РДТ. Причем если по литературным данным и нашим наблюдениям при повторных курсах лечебного голодания продолжительность ремиссии удлинялась, то после повторного применения глюкокортикоидов закономерно стойкого улучшения течения заболевания не было. Катаболический эффект обоих видов терапии имел различные точки приложения: при РДТ он наступал постепенно, с проявлением фазы эндогенного питания, что и отражалось на включении в расходование в первую очередь запасных липидов — ЭХС и ТГ и происходило на фоне более напряженной работы коры собственных надпочечников.

При ГКТ само непосредственное влияние гормонов было "гуманитарной помощью" надпочечникам, уставшим от хронически напряженного режима работы, а также сказывались прямой эффект на рецепторное звено клеток бронхиального дерева, иммунодепрессантное воздействие на факторы как местного, так и гуморального иммунитета. Катаболический эффект доходил до мембранных структурных липидов, т.е. был, по сути дела, более грубым и не включал естественные механизмы, более бережно влияющие на гомеостаз при лечебном голодании.

Таким образом, 14-дневная ГКТ не привела к существенному улучшению структуры и достаточно глубокой коррекции мембран эритроцитов, изменив, главным образом, количество нейтральных липидов. Так же, как и РДТ, гормонотерапия оставила интактным целый ряд показателей, в чем проявился заметный консерватизм мембранных изменений. Эта "память" может служить морфоструктурной основой для закрепления изменений мембран клеток, и, соответственно, формирования гиперреактивности бронхов при повторных обострениях воспалительного процесса.

Итак, в эритроцитах больных БА снижено содержание фосфолипидов при существенном увеличении лизосомальных соединений (ЛФХ), что является отражением увеличения активности фосфолипазы А₂ и изменения липидного метаболизма в целом. Достоверно увеличившаяся концентрация ТГ и ЭХС в сочетании с повышенным образованием лизосомальных соединений лабилизировала мембрану, увеличивала ее проницаемость и сказывалась на функ-

ции клетки. Важной причиной изменения функции клетки является и существенное увеличение ЭХС в мембране. Рядом авторов [2] установлено, что дополнительное встраивание ЭХС в эритроцитарную мембрану приводит к значительному увеличению ее проницаемости с выходом из эритроцитов ионов калия и гемоглобина. Отклонение в липидном спектре эритроцитарных мембран чревато и существенными переменами в состоянии реологии крови [10,11,16], что немаловажно при БА. Кроме того, известно [9,17,19], что изменения мембран эритроцитов отражают происходящее в мембранах других клеток респираторного тракта (гладкомышечных, тучных), а это является морфологической основой, поддерживающей гиперреактивность. Все перечисленное позволяет считать, что при БА складываются условия для формирования порочного круга: БА — изменения общего липидного статуса — мембранные нарушения — углубление ряда факторов патогенеза БА.

При лечении БА с использованием РДТ и ГКТ отмечены сходные сдвиги в структуре мембран эритроцитов: уменьшение содержания ЭХС и ТГ (хоть и не достигающие уровней контроля). В обоих случаях не произошло существенного улучшения структуры мембран: количество фосфолипидов увеличивалось либо недостоверно (при РДТ), либо достоверное повышение было небольшим и не достигало данных показателей у доноров (при ГКТ). Не удалось поднять уровень ФХ и снизить ЛФХ, а отношение ФХ/ЭХС не пришло к норме ни в том, ни в другом случае.

Влияние РДТ и ГКТ на оздоровление мембран клеток недостаточно, несмотря на то, что эти виды терапии оказывали явный саногенный эффект на липидный состав сыворотки и липопротеидов различных классов [5,6].

Выводы

1. БА — системная мембранная патология, при которой наблюдаются существенные изменения липидного состава мембран, что играет важнейшую патогенетическую роль.
2. ГКТ и РДТ оказывают не радикальный, а лишь частичный оздоровительный эффект на уровне липидного состава мембран.
3. Стойкость мембранных изменений, несмотря на терапию, указывает на то, что они являются морфофункциональной основой для формирования механизмов гиперреактивности бронхов, риск углубления которой мало уменьшается после РДТ и ГКТ.
4. Существует необходимость дополнительных терапевтических мер, направленных на восстановление структуры клеточных мембран, что может уменьшить вероятность усугубления механизмов гиперреактивности бронхов и оказывать определенный противорецидивный эффект.
5. Мембрана эритроцитов может служить индикатором степени выраженности патологии мембран других клеток различных систем и органов, критерием корригирующих мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аматуни В.Г., Казарян К.Г., Сафарян М.Д. // Тер. арх.— 1980.— № 3.— С.96—100.
2. Иванов А.С., Мольнар А.А., Березов А.Г., Халилов Э.М. Модификация проницаемости биологических и модельных мембран эфирами холестерина // Всесоюзный съезд патофизиологов "Нарушение механизмов регуляции и их коррекция", 4-й. Тезисы докладов.— Кишинев, 1989.— С.528.
3. Кокосов А.Н. Методика разгрузочно-диетической терапии и ее особенности у больных бронхиальной астмой.— Л., 1978.— С.17—26.
4. Лизенко М.В., Петровский В.И., Котенко Т.В., Регеранд Т.И., Рипатти П.О. // Организация пульмонологической помощи взрослому населению и подросткам.— Л., 1991.— С.57—63.
5. Лизенко М.В., Петровский В.И., Давыдов С.А., Бахиров А.М. Исследование липидного состава сыворотки и липопротеидов крови с применением биохимических методов у больных бронхиальной астмой при лечебном голодании // Биохимические методы в экологических и токсикологических исследованиях.— Петрозаводск, 1993.— С.145—156.
6. Лизенко М.В. Особенности обмена липидов в сыворотке, липопротеидах и форменных элементах крови больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Петрозаводск, 1994.
7. Лизенко М.В., Петровский В.И., Доршакова Н.В., Бахиров А.М. // Медицина, направление II, программа "Университеты России" — М.: МГУ, 1994.— С.28—33.
8. Масуев И.А. Масуев К.А. Изменение липидного состава клеточных мембран у больных бронхиальной астмой под влиянием ГК-терапии // Клин. мед. 1991.— № 1.— С.86—88.
9. Минеев В.Н., Жихарев С.С., Карпов О.И., Яблонская В.Н. Особенности агрегации эритроцитов при различных формах бронхиальной астмы // Дифференциальная диагностика заболеваний легких / Под ред. А.Н. Кокосова, М.М. Ильковича.— Л., 1986.— С.41—45.
10. Минеев В.Н., Жихарев С.С., Карпов О.И., Яблонская В.Н. Особенности агрегации эритроцитов при различных формах бронхиальной астмы // Врач. дело.— 1989.— № 5.— С.92—94.
11. Минеев В.Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы — нетрадиционные аспекты // Тер. арх.— 1990.— № 12.— С.119—121.
12. Осинин С.Г., Кокосов А.Н. Разгрузочно-диетическая терапия как саногенный метод в реабилитации больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1994.— № 1.— С.28—32.
13. Петровский В.И., Регеранд Т.И., Лизенко Е.И. Экстракция, разделение и количественное определение липидных фракций сыворотки крови // Лаб. дело.— 1986.— № 6.— С.339—341.
14. Разгрузочно-диетическая терапия бронхиальной астмы (Методические рекомендации).— Л., 1984.— С.3—6.
15. Регеранд Т.И., Лизенко Е.И., Петровский В.И., Сидоров В.С. Выделение липопротеидов сыворотки человека методом осаждения и определение их липидного состава // Лаб. дело.— 1990.— № 4.— С.48—52.
16. Соколов Е.М., Заботнов В.И., Подачина С.В., Балуда М.В. Нарушение реологических свойств крови и липидно-фосфолипидного спектра мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом // Кардиология.— 1996.— № 9.— С.67—70.
17. Торховская Т.И., Артемова Л.Г., Ходжакулиев Б.Г. и др. // Бюлл. экспер. биол.— 1980.— № 6.— С.675—678.
18. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.74—77.
19. Халилов Э.М., Ли В.С., Азизова В.А., Саженин Г.И., Алилов М.Г., Арчаков А.И. Структурно-функциональный анализ мембран эритроцитов с различным содержанием холестерина // Вопр. мед. химии.— 1982.— № 1.— С.81—87.
20. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.N. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // J. Biol. Chem.— 1957.— Vol.226, № 1.— P.497.
21. Frank P.B. Lipid exchange and transfer between biological lipid-protein structures // Prog. Lipid Res.— 1978.— Vol.17.— P.207—243.

Поступила 04.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-07:616.155.1-091.8

В.Н.Минеев, Т.М.Лалаева, В.Г.Скопичев

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОСКЕЛЕТА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра госпитальной терапии имени акад.М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад.И.П.Павлова, Физиологический институт им.А.А.Ухтомского Санкт-Петербургского государственного университета

PECULIARITIES OF ERYTHROCYTES CYTOSKELETON IN BRONCHIAL ASTHMA

V.N.Mineev, T.M.Lalaeva, V.G.Skopichev

Summary

The aim of this study was to reveal the peculiarities of erythrocytes skeleton content in bronchial asthma (BA) patients under the modulation of adrenergic agents. The cytoskeleton was studied in 5 healthy men and 13 patients with BA by modified Chentsov's *et al.* method (1982). The integral optic density was evaluated by imaging analyser of "Ista-Videotest" firm (Saint-Petersburg city). It was found that cytoskeleton proteins were decreased in BA especially in endogenous BA (enBA). The cytoskeleton proteins were decreased under the adrenalin influence in healthy men, in exogenous BA (exBA) and in enBA but they were increased under the β -adrenoblockers influence (Obsidan) in the same group except exBA which was characterized by the decreased cytoskeleton content. The

Резюме

С целью выявления особенностей распределения цитоскелета в эритроцитах при бронхиальной астме (БА) в условиях модуляции адренореактивной системы было обследовано 18 человек (5 практически здоровых лиц и 13 больных БА). Цитоскелет выявляли с помощью модифицированного метода Ю.С. Ченцова и соавт. (1982), определяли интегральную оптическую плотность на анализаторе изображений фирмы "Иста-Видеотест" (Санкт-Петербург). Обнаружено, что как при экзогенной БА (ЭкзБА), так и при эндогенной БА (ЭндБА) наблюдается снижение содержания цитоскелетных белков в эритроцитах, наиболее выраженное и существенное у больных ЭндБА. У здоровых лиц, у больных ЭкзБА и ЭндБА под влиянием адреналина происходит уменьшение цитоскелетных белков, а при воздействии β -адреноблокатора (обзидан) — их увеличение, за исключением больных ЭкзБА, у которых отмечается снижение цитоскелетных белков. Полученные данные свидетельствуют не только об особенностях распределения цитоскелета в эритроцитах больных с различными видами БА, но и указывают на тесную связь между адренореактивной системой эритроцита и его цитоскелетом.

Состояние цитоскелета и его роль при аллергической патологии, в том числе при бронхиальной астме (БА), до сих пор не изучены, несмотря на очевидную важность этого пострецепторного звена в трансдукции регуляторного сигнала, прежде всего в аденилатцикласной сигнальной системе, имеющей стратегическое значение в патогенезе БА. Известны экспериментальные данные о роли цитоскелета в организации и осуществлении адекватных адренергических стимулов с позиций влияния на латеральную подвижность рецепторных молекул [8].

Клинические исследования в этой области сдерживаются методическими трудностями, что заставило нас искать адекватный подход к исследованию цитоскелета, пригодный для клиницистов. Подобный подход был разработан нами ранее [6] и позволил выявить при БА суммарное снижение цитоскелетных белков, причем была использована эритроцитарная модель как вполне адекватная для исследований патогенеза этого заболевания [5].

Целью данного исследования явилось выявление особенностей распределения белков цитоскелета в эритроцитах в условиях модуляции адренореактивной системы.

Было обследовано 18 человек: 5 практически здоровых лиц, 13 больных БА, из них 7 больных экзогенной БА (ЭкзБА) и 6 больных эндогенной БА (ЭндБА) преимущественно с течением средней тяжести.

Для исследования цитоскелета эритроцитов в условиях модуляции адренореактивной системы *in vitro* брали из локтевой вены натощак кровь и в объеме 0,2 мл вносили в пробы. Применяли гидрохлорид адреналина и обзидан в эквимолярных конечных концентрациях 4×10^{-5} М, инкубировали 20 мин при температуре 37°C.

После инкубации из каждой пробы брали по 1 капле эритроцезвеси и готовили мазки. Цитоскелет выявляли с помощью метода Ю.С. Ченцова и соавт. [11] в нашей модификации, доказывающей возможность цитоспектрофотометрической оценки [9]. В качестве лизирующего агента для предварительной экстракции цитоскелета использовали тритон X-100 в сочетании с 4М глицерином в течение 1 мин, ополаскивали фосфатным буфером (рН 7,2), фиксировали 1,5% глютаровым альдегидом в течение 20 мин, ополаскивали дистиллированной водой.

Для протравки мазки помещали в 2,5% раствор железозамонийных квасцов на 20 мин при температуре 60°C, тщательно промывали дистиллированной водой и окрашивали железным гематоксилином в течение 20 мин при температуре 60°C, далее тщательно промывали дистиллированной водой, высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Полученные препараты оценивали, определяя интегральную оптическую плотность в относительных единицах в монохроматическом излучении с длиной волны 520 нм на приборе, любезно предоставленном фирмой "Иста-видео-тест" (Санкт-Петербург, директор В.Г.Пантелеев).

Кроме этого, проанализировано распределение клеток по классам в зависимости от содержания цитоскелетных белков под влиянием адреналина и обзидана.

Классы клеток характеризовались определенным интервалом оптической плотности (всего 9 классов) от 0—30 отн. ед. до 240—300 отн. ед.

Исходное распределение цитоскелетных белков согласно интегральной оптической плотности в обследо-

Т а б л и ц а

Содержание цитоскелетных белков в эритроцитах при действии адреналина и обзидана ($M \pm m$, усл. ед.)

	Адреналин	Обзидан	Обзидан + Адреналин
Практически здоровые лица (n=5)	-23,49±10,3	18,0±4,27	26,62±11,4
Больные ЭкзБА (n=7)	-27,36±3,2	-33,1±8,69 $p < 0,01$	-26,65±10,3 $p < 0,01$
Больные ЭндБА (n=6)	-29,9±6,3	23,0±9,83	-18,5±2,28 $p < 0,01$

П р и м е ч а н и е. Значения p — в сравнении со здоровыми лицами, указаны только достоверные различия.

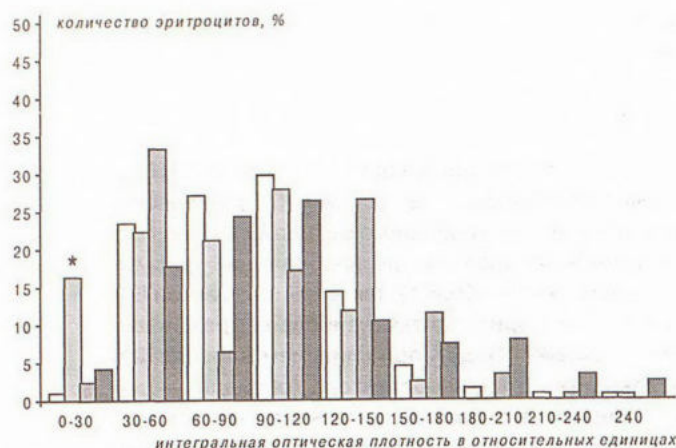


Рис. 1. Распределение эритроцитов по классам в зависимости от оптической плотности под влиянием адреналина и обзидана у практически здоровых лиц

1 — исходно, 2 — адреналин, 3 — обзидан, 4 — обзидан + адреналин.

ванных группах составило (в усл. ед): у практически здоровых лиц ($n=5$) $90,9 \pm 12,8$; у больных ЭкзБА $75,7 \pm 11,3$; у больных ЭндБА $59,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми).

Таким образом, в обеих группах наблюдается снижение содержания в эритроцитах цитоскелетных белков, наиболее выраженное и существенное у больных Энд БА. Аналогичный факт снижения цитоскелетных белков при БА выявлен нами ранее [6].

Результаты оценки влияния адреналина и обзидана на содержание цитоскелетных белков приведены в табл.1.

Из табл.1 видно, что у здоровых лиц, у больных ЭкзБА и ЭндБА под влиянием адреналина происходит уменьшение цитоскелетных белков, а при воздействии β -адреноблокатора (обзидана) — их увеличение, за исключением группы больных ЭкзБА.

Необходимо понять, каким образом адреналин и обзидан индуцируют выявленные нами изменения цитоскелетных белков, представленных в эритроците человека преимущественно спектрин-актиновой сетью. Известно, что актин цитоскелета эритроцитов не существует в виде отдельных глобул, а образует микрофиламенты, в состав которых входит и ряд белков цитоскелета (белки полос 4.1. и 4.9), регулирующих полимеризацию актина [2].

Микрофиламенты и микротрубочки представляют собой сократительный аппарат клетки. Известно до 12 белковых зон цитоскелета с молекулярной массой от 85 до 240 Кда в зависимости от подвижности в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия.

Главными компонентами цитоскелета являются такие белки, как спектрин, актин, белок полосы 4.1, 4.9, анкирин, гликофорин С, расположенные на цитоплазматической стороне мембраны эритроцита и связанные с ней через интегральные белки. Эта система находится в динамическом состоянии в силу способности актина к обратимой ассоциации-диссоциации под влиянием различных факторов и прежде всего Ca^{2+} [2]. Ca^{2+} вызывает диссоциацию (деполимеризацию) микротру-

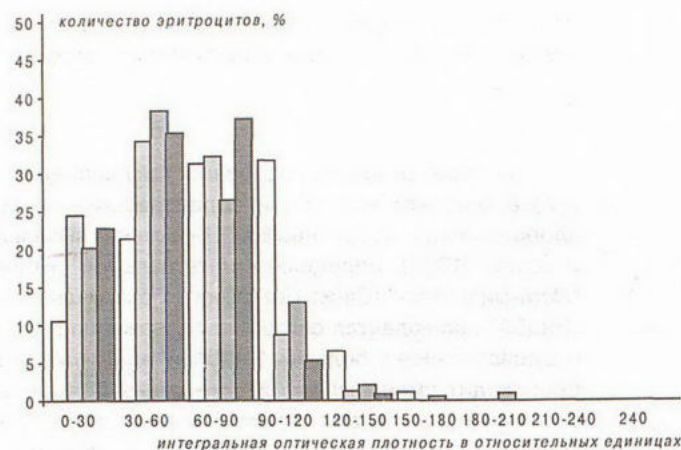


Рис. 2. Распределение эритроцитов по классам в зависимости от оптической плотности под влиянием адреналина и обзидана у больных ЭкзБА

1 — исходно, 2 — адреналин, 3 — обзидан, 4 — обзидан+адреналин

бочек, которые образуются за счет форфорилирования тубулина специфическими протеинкиназами [2]. Однако в эритроцитах отсутствуют микротрубочки, но хорошо представлены микрофиламенты. Можно предположить, что Ca^{2+} вызывает аналогичную диссоциацию микрофиламентов в эритроцитах, принимая во внимание тот факт, что обе системы представляют сократительный аппарат клетки. Таким образом, механизм индуцирования адреналином изменений спектрин-актиновой сети можно представить следующим образом.

Адреналин усиливает ток Ca^{2+} в эритроциты, взаимодействуя с β_2 -адренорецептором, активация которого приводит к повышению внутриклеточного цАМФ, что вызывает активацию протеинкиназы, катализирующей обратимое фосфорилирование Ca^{2+} -каналов. Подчеркнем, что все указанные элементы адренореактивной системы в эритроците имеются.

Увеличение концентрации цАМФ увеличивает проницаемость мембраны для Ca^{2+} (за счет фосфорилирования определенной субъединицы Ca^{2+} -канала) [4].

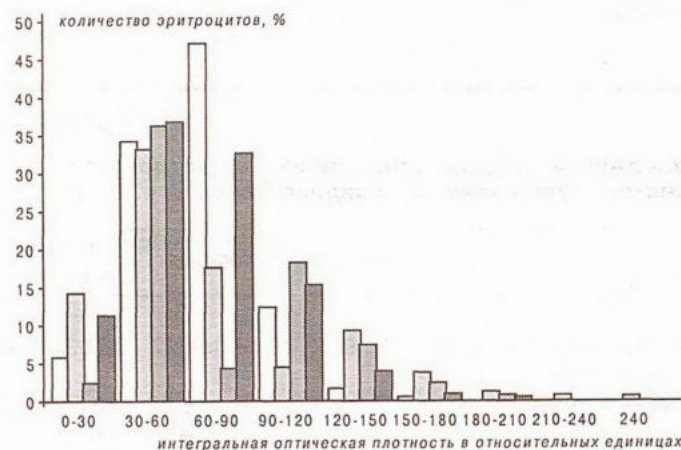


Рис. 3. Распределение эритроцитов по классам в зависимости от оптической плотности под влиянием адреналина и обзидана у больных ЭндБА

1 — исходно, 2 — адреналин, 3 — обзидан, 4 — обзидан+адреналин.

Ca^{2+} вызывает диссоциацию (или распад) микрофиламентов, что приводит, по-видимому, к уменьшению визуализируемых цитоскелетных белков. Любопытно, что некоторое преобладание эффекта адреналина в группе больных ЭндБА по сравнению с группой больных ЭкзБА также может быть объяснено с позиции Ca^{2+} -влияния, учитывая, что именно при ЭндБА наблюдается наибольшее (по сравнению с ЭкзБА) снижение активности Ca^{2+} -АТФазы в эритроцитах [1].

Добавление β -адреноблокатора обзидана в наших исследованиях вызывает увеличение оптической плотности цитоскелета у больных ЭндБА и здоровых лиц, что в условиях блокады эффекта β -агониста (определенное количество эндогенного адреналина присутствует в пробе) и отсутствия поступления ионов Ca^{2+} в клетку может быть связано со сдвигом процесса формирования цитоскелетных белков в сторону ассоциации (сборки) актиновых микрофиламентов.

Обращает внимание, что при ЭкзБА отмечается так называемое парадоксальное влияние обзидана на содержание цитоскелетных белков, а именно — снижение. В связи с этим надо отметить, что подобная феноменология — инверсированность эффекта β -адреноблокатора на эффекторный механизм в аденيلاتциклазной сигнальной системе при атопии является весьма характерной. Аналогичный инверсированный эффект обзидана при атопии наблюдался ранее в исследованиях как на эритроцитарных, так и на лимфоцитарных моделях [3].

Молекулярный механизм этого феномена кроется, по всей видимости, в недавно выявленном полиморфизме генотипа β_2 -адренорецептора. Было показано, в частности, что замена остатка Asp-113 на остаток Glu в молекуле β_2 -адренорецептора, лишь незначительно меняя геометрию "кармана", где утопает лиганд, приводит к тому, что классические антагонисты β_2 -адренорецепторов, альпронолол, пропранолол, начинают активировать рецептор [12].

Нами дополнительно проанализировано распределение клеток по классам в зависимости от содержания белков цитоскелета под влиянием адреналина и обзидана (рис.1,2,3).

Из рис.1,2,3 видно, что характер сдвигов между классами клеток с различной оптической плотностью соответствует сдвигам, выявленным с помощью оценки интегральной оптической плотности. Однако, по-видимому, наблюдается определенная гетерогенность субпопуляции эритроцитов по отношению к выраженности влияния β -адренергического агониста на содержание цитоскелетных белков. Так, если у практически здоровых лиц и у больных ЭндБА такой субпопуляцией, вероятно, являются эритроциты III класса, то при ЭкзБА — IV класса.

Пока мало экспериментальных данных, чтобы обобщать эти факты с позиции полиморфизма β_2 -адренорецепторов, который наблюдается как у здоровых лиц, так и у больных ЭкзБА [12]. Однако хорошо известны данные о феномене микроцитоза (нарастание субпопуляции эритроцитов с диаметром менее 6,5 мкм), характерном для атопического состояния [3]. Это тем

более заслуживает внимания, учитывая выявленную ранее корреляцию между уровнем микроцитоза и количеством эритроцитов с малым содержанием цитоскелетных белков [6].

При анализе эффекта сочетанного применения обзидана и адреналина видно, что как у практически здоровых лиц, так и у больных ЭкзБА проявляется эффект обзидана, в то время как при ЭндБА — адреналина, что вполне объяснимо, учитывая хорошо известный перmissive эффект глюкокортикоидов, используемых у ряда больных этой группы с лечебной целью.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют не только об особенностях распределения цитоскелетных белков в эритроцитах больных с различными видами БА, но и указывают на тесную связь между адренореактивной системой эритроцита и цитоскелетом.

Предстоит выяснить роль адренозависимых изменений цитоскелетных белков как одного из важнейших пострецепторных звеньев трансмембранного проведения регуляторного сигнала в патогенезе различных патофизиологических синдромов при БА, в частности, бронхоспазма, гиперсекреции, нарушений гемореологии и т.п. Подчеркнем, что в качестве адекватной модели для исследований подобного рода с успехом могут быть использованы эритроциты, оказавшиеся удобной моделью при изучении различных заболеваний полигенной природы [1,6,7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова И.А., Орлов С.Н., Петруняк В.В. и др. АТФ-азная активность эритроцитов больных бронхиальной астмой: влияние кальцитрина // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.53—56.
2. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 219 с.
3. Жихарев С.С., Минеев В.Н., Яблонская В.Н. и др. Атопическая бронхиальная астма как патология мембранорецепторного комплекса // Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 2. — С.9—14.
4. Крутецкая З.И., Лонский А.В. Биофизика мембран: Учеб. пособие. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 1994. — 288 с.
5. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — 688 с.
6. Минеев В.Н. Патогенетические и клинические аспекты нарушений мембранорецепторного комплекса эритроцитов при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1993.
7. Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И. и др. Транспорт одновалентных ионов и кальция в эритроцитах больных бронхиальной астмой // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 3. — С.43—49.
8. Перцева М.Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. — Л.: Наука, 1989. — 251 с.
9. Скопичева В.И., Скопичев В.Г., Виноградова Н.А. и др. Изменение цитоскелета клеток А-431 при действии эпидермального фактора роста // Цитология. — 1991. — Т.33, № 4. — С.60—64.
10. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: Мед. информ., 1995. — 336 с.
11. Ченцов Ю.С., Воробьев И.А., Надежнина Е.С. Простой способ выявления центриолей и цитоскелета в клетках культуры ткани с помощью светового микроскопа // Цитология. — 1982. — Т.24, № 3. — С.243—247.
12. Strader C.D., Candelore M.R., Hill W.S. et al. A single amino acid substitution in the beta-adrenergic receptor promotes partial agonist activity from antagonists // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol.264, № 28. — P.16470—16477.

Л.Г.Селихова, А.Н.Кокосов, И.В.Редчиц, Ю.В.Левадная

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ОСНОВНЫХ ФОРМ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ,
УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

Украинская медицинская стоматологическая академия (г.Полтава) и Государственный научный
центр пульмонологии МЗ РФ (Санкт-Петербург).

PECULIARITIES OF DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF BASIC BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY
FORMS IN PERSONS PARTICIPATED IN LIQUIDATION OF CHERNOBYL ACCIDENT CONSEQUENCES

L.G.Selikhova, A.N.Kokosov, I.V.Redchits, Yu.V.Levadnaya

S u m m a r y

Multiplanned clinical and laboratory study of patients who had taken part in the liquidation of the Chernobyl accident consequences before development the disease and had received the mean irradiation dose 25 R was carried out. Those patients suffered from main broncho-pulmonary pathology forms: 33 persons — from pneumonia, 44 persons — from chronic bronchitis, 34 persons — from bronchial asthma. The results of this study were compared with the similar parameters of the control patients' group corresponding to the basic one at the nosology, gender and age. It was revealed that the pathology in the ex-liquidators was characterized by disorders of the main homeostasis systems such as immunological, hormonal, antioxidative and coagulative systems accompanied the basic disease. This fact apparently determines the torpid course of the diseases independently on the nosology character.

Р е з ю м е

Проведено разноплановое клинко-лабораторное исследование группы больных с основными формами бронхолегочной патологии (пневмония — 32, хронический бронхит — 44, бронхиальная астма — 34), принимавших участие в прошлом (до болезни) в ликвидации аварии на ЧАЭС и получивших облучение в средней дозе 25 Р. Результаты исследования сопоставлены с аналогичными показателями контрольной группы больных, идентичных больным основной группы по нозологии, полу и возрасту. Выявлено, что патология у больных — бывших ликвидаторов аварии на ЧАЭС отличалась сопутствующими основной болезни нарушениями функционального состояния основных систем гомеостаза — иммунологической, гормональной, антиоксидантной, свертывания крови, что, по-видимому, определяло ее вялое, прогредиентное течение независимо от характера нозологии.

Чернобыльская трагедия, с момента которой прошло более 10 лет, остается наибольшей эколого-техногенной катастрофой современности. Последствия ее продолжают влиять на жизнь и здоровье людей не только на радиационно-загрязненных территориях, но и в прилегающих к ним регионах Украины, России, Белоруссии [4,5,6,7]. За прошедшее время все больше говорят о себе медико-биологические последствия облучения. Его особенностью явилось заметное преобладание последствий ингаляционного пути попадания в организм радионуклидов и поражение органов дыхания на фоне снижения адаптационных возможностей организма [14,18]. Между тем изучению особенностей течения бронхолегочных заболеваний, обусловленных возможным нарушением иммунологической реактивности, антиоксидантной обеспеченности, свертывающей системы крови, гормонального статуса, при таком

характере поражения до сих пор не уделялось достаточного внимания.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможных клинических особенностей течения основных форм бронхолегочной патологии с учетом иммунологического, антиоксидантного и гормонального статуса, а также состояние гомеостаза у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, для определения путей оптимизации их лечения. Представляло интерес изучение особенностей течения пневмонии, хронического бронхита (ХБ), бронхиальной астмы (БА) у лиц, подвергшихся воздействию радионуклидов. Это приобретает актуальность в связи с тем, что в настоящее время выявлена повреждающая роль так называемых горячих аэрозольных частиц, образующихся в большом количестве при катастрофах на объектах ядерной энергетики [1—3, 9,11—13,16—18].

Эреспал®

фенспирид

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

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

**2 - 3 таблетки
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

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

Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



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

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 гипопункцию надпочечников, зависящую от величины принимаемой дозы, длительности воздействия или сопутствующего или предшествующего приема стероидов, а также индивидуальной чувствительности.

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

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

Следует с осторожностью назначать Пульмикорт пациентам с туберкулезом.

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

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

Бриканил Турбухалер®

тербуталина сульфат 0,5 мг/доза

Лекарственная форма. Многодозовый ингалятор сухого порошка

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

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

Противопоказания. Повышенная чувствительность к тербуталину.

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

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

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

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

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

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

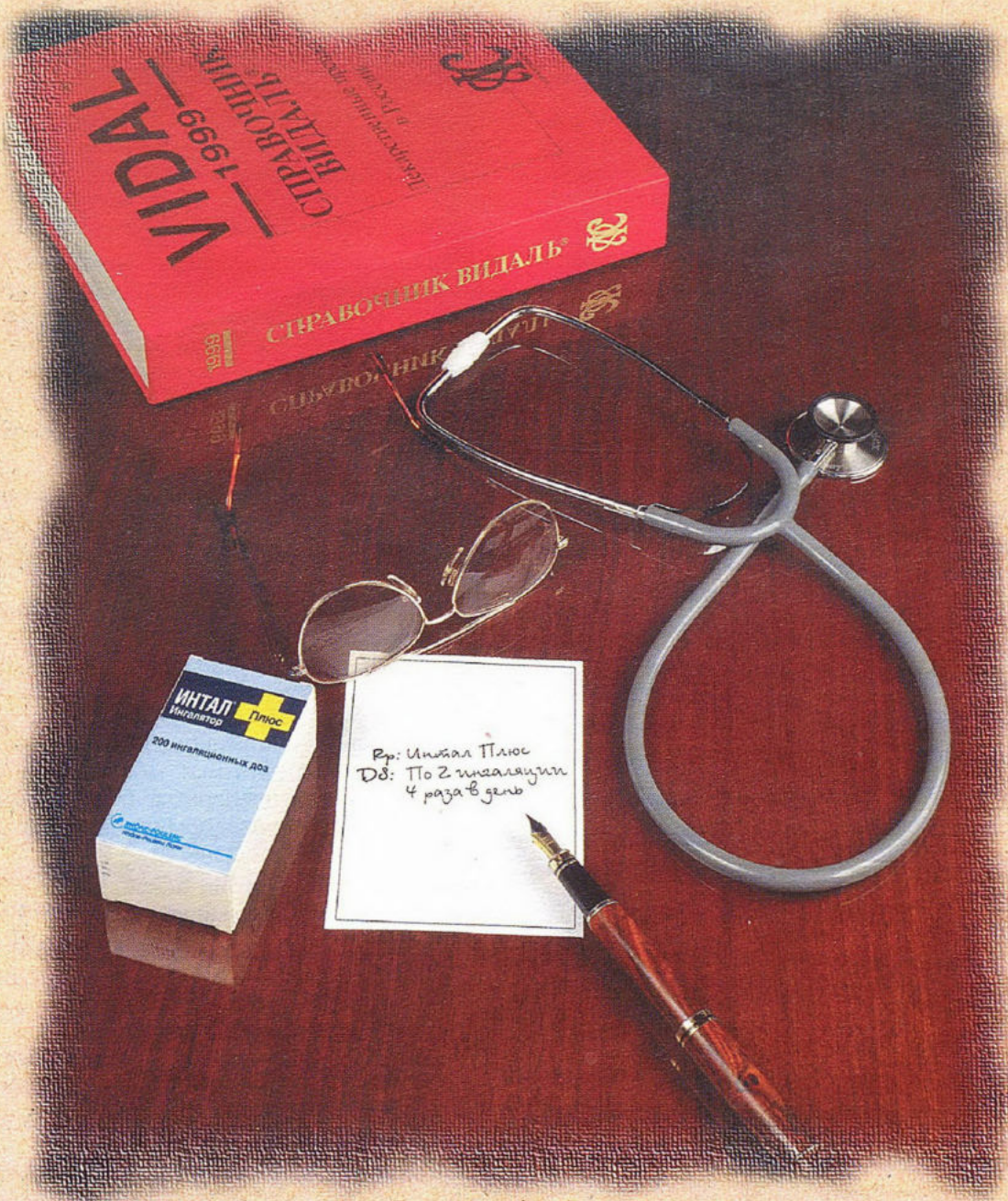
Передозировка. Возможные симптомы и признаки передозировки: головная боль, чувство тревоги, судороги, тремор, сердцебиение, аритмия. В случае возникновения передозировки доза снижается, а затем осуществляют плавный подбор оптимальной терапевтической дозы.

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

Хранение. Хранить при температуре ниже 30°C.

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

Интал Плюс™



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

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, триазоломом, дигоксином, эрготамином, циклоспорином, т.к. макролидные антибиотики могут усиливать эффект вышеуказанных препаратов (к настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдались).

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

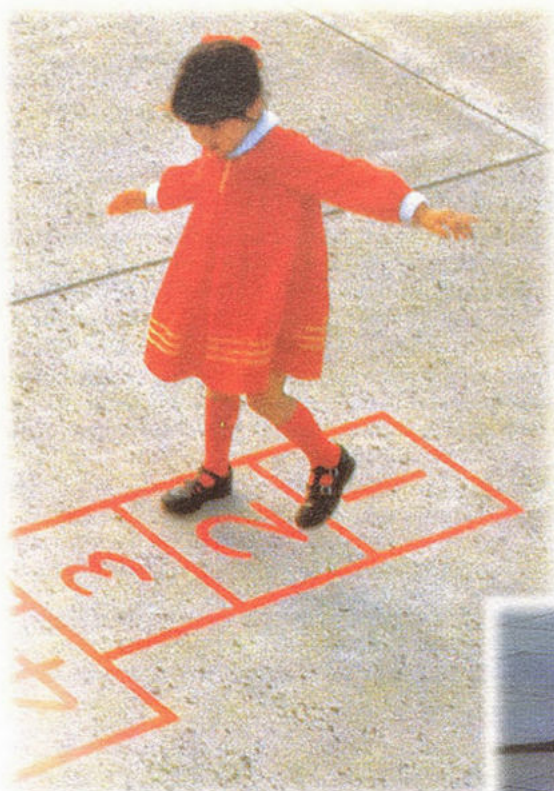
Побочное действие. Побочные реакции встречаются редко (со стороны ЖКТ — вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе и кожные высыпания; обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и в редких случаях нейтрофилия и эозинофилия. Измененные показатели возвращаются к границам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

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

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



P L I V A



Сумамед®

азитромицин

1 - 2 - 3 Три легких шага

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



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ

 **PLIVA**

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

Вентолин Легкое Дыхание сальбутамол

ФОРМА ВЫПУСКА:

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

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

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

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

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

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

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

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

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

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

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

Бекотид Легкое Дыхание беклометазона дипропионат

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

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

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

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

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

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

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

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

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

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к препарату.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

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

Больные, получающие таблетированные кортикостероиды: пациентам, получающим не более 10 мг преднизолона или его эквивалента ежедневно, рекомендуется 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.

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

ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Назонекс

(мометазона фуроат)

ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
НОВОЕ СРЕДСТВО
для профилактики и лечения
аллергических ринитов



Действует
быстро - уже
через 7-12 часов

Не вызывает атрофии
слизистой оболочки носа
при длительном использовании

Не обладает системным действием
даже при 20-кратном
увеличении дозы

 Шеринг-Плау / США

Россия, 121069, Москва, Хлебный пер., 19,
тел.: (095) 916 7100, 916 7101, факс: (095) 916 7094

В процессе исследования было изучено клиническое течение пневмонии у 32, ХБ у 44 и БА у 34 больных, которые в прошлом принимали участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, где получили облучение в среднем по 25 Р (основная группа). До 1986 года бронхолегочной патологией эти обследуемые люди не страдали, заболевания у них возникли в течение последних 10 лет. В качестве контроля проведено идентичное клинко-лабораторное исследование у не связанных с радионуклидной агрессией 75 больных пневмонией, 66 — ХБ, 63 — БА, имевших эти болезни в период с 1 мая 1986 года по настоящее время. Средний возраст составил в основной группе наблюдения 46,9 года, в контрольной — 47,6 года. Основная и контрольная группы были идентичны также и по половому признаку.

Мы, как и А.Р.Татарский с соавт. (1993), разделили больных основной группы на две подгруппы по времени возникновения клинических признаков заболевания.

Первую подгруппу составили 68 (61,8%) человек, у которых первые жалобы, такие как сухой кашель, першение в горле, слабость, осиплость голоса, возникли в течение первого месяца пребывания на ЧАЭС. Эти жалобы продолжали сохраняться после эвакуации из зоны, а в последующем у них были диагностированы заболевания органов дыхания. У 42 (38,2%) человек (вторая подгруппа) бронхолегочная патология возникла "отсроченно" в период от 1 месяца до 10 лет с момента участия в ликвидации аварии.

У больных пневмонией, подвергшихся в прошлом ионизирующему облучению, более часто наблюдались боли в грудной клетке и кашель с наличием мокроты, реже выявлялась температурная реакция (62,5% по сравнению с 96% в контрольной группе), что, по-видимому, свидетельствует о снижении общей реактивности их организма.

При обследовании больных ХБ основной группы хронический обструктивный бронхит (ХОБ) диагностирован у 33 (75%), хронический необструктивный бронхит (ХНБ) — у 11 (25%) больных основной группы, в контрольной группе соответственно — 42 (63,6%) и у 24 (36,4%) больных. У больных ХБ (ХНБ и ХОБ) ведущей жалобой был кашель, чаще сухой [8], у 88,6% больных ХБ (преимущественно ХОБ) основной группы имела место одышка, в 59% экспираторного характера, тогда как в контрольной группе одышка наблюдалась у 72,7%, а экспираторная — у 16,6%. Больные основной группы чаще жаловались на наличие хрипов в грудной клетке (72,7%), в контрольной — 45,45%.

Приступы удушья отмечались у всех больных БА основной и контрольной групп. Однако у больных основной группы приступы удушья протекали более тяжело, как днем, так и ночью; им недостаточно помогали общепринятые бронхолитические средства, тогда как в контрольной группе приступы удушья чаще отмечались ночью, были менее интенсивны, резистентности к фармпрепаратам не отмечено. У больных БА основной группы, наряду с приступами удушья, чаще наблюдался кашель с трудно-отделяе-

мой мокротой, одышка и хрипы в грудной клетке, что, по-видимому, свидетельствовало о сопутствующем ХБ. При обследовании 97 больных БА (основная и контрольная группа) у абсолютного большинства их (в обеих группах) была диагностирована инфекционно-аллергическая форма заболевания.

У всех больных пневмонией, ХБ, БА (основная группа) отмечались жалобы общего характера, как слабость, головная боль, потливость, плохой сон, боли в области сердца и др., что Н.Н.Грицай (1993) объясняет наличием нейрциркуляторной дистонии у больных, в прошлом ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

При объективном обследовании у больных пневмонией основной группы сравнительно чаще наблюдалось учащение числа дыханий (68,7%); выслушивалось локально жесткое дыхание (25%); чаще определялось притупление легочного звука (100%) и наличие участка влажных хрипов (59,4%).

У больных ХБ (ХОБ) основной группы, как и у больных БА, отмечался коробочный оттенок перкуторного звука (65,9 и 61,8%), ослабленное везикулярное дыхание (59 и 41,2%), наличие кроме низкотональных, сухих, свистящих хрипов (59 и 100%), что свидетельствовало о выраженном поражении мелких бронхов и могло способствовать сравнительно раннему формированию эмфиземы.

При лабораторном исследовании у больных пневмонией основной группы сравнительно чаще наблюдалась анемизация (эритроциты $3,87 \pm 0,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобин $110 \pm 0,3$ г/л; в контрольной группе — $4,0 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$ эритроцитов и $120,6 \pm 0,4$ г/л гемоглобина). В основной группе больных пневмонией отмечено уменьшение числа лейкоцитов на $1,4 \times 10^9/л$, возможно, как результат влияния радиации. У них же чаще были констатированы нейтрофильный сдвиг в формуле крови влево, уменьшение числа лимфоцитов, моноцитов; СОЭ в среднем составила $20,3 \pm 0,4$ мм/час; в контрольной группе — $26,2 \pm 0,4$ мм/час. У больных ХБ (ХОБ) основной группы выявлено увеличение числа эритроцитов и гемоглобина по сравнению с контрольной группой (соответственно $4,8 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, $148,3 \pm 0,5$ г/л и $4,1 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$, $128,5 \pm 0,8$ г/л; $p < 0,001$), по-видимому, как результат сравнительно большей выраженности гипоксии. У этих больных также имело место сравнительное уменьшение числа лейкоцитов и снижение СОЭ. У больных БА изменения со стороны красной крови были идентичны таковым у больных ХБ (ХОБ). Выявлялось снижение числа лейкоцитов $3,8 \pm 0,4 \times 10^9/л$ в основной группе, в контрольной группе — $7,6 \pm 0,6 \times 10^9/л$. Приведенные результаты лабораторных показателей крови свидетельствуют об отрицательном влиянии радиации на гемопоэз, что наблюдали также И.П.Данилов, А.Э.Макаревич (1989) и И.И.Гончарик (1991, 1992, 1993).

При рентгенологическом исследовании у всех больных пневмонией основной и контрольной группы имела инфильтрация легочной ткани. Однако у больных пневмонией основной группы чаще наблюдалось одно-временное расширение теней корней легких (30%), наличие плеврального выпота (10%). У больных ХБ

и БА основной группы также чаще констатировано усиление и деформация прикорневого рисунка, ограничение подвижности диафрагмы.

У больных пневмонией основной группы наблюдалось также нарушение вентиляции легких: увеличение минутного объема дыхания (МОД) за счет частоты дыхания (ЧД) и дыхательного объема (ДО). Тогда как в контрольной группе только за счет ЧД. В основной группе больных пневмонией в большей мере снижалась жизненная емкость легких (ЖЕЛ), которая составила $2,0 \pm 0,3$ л, в контрольной — $2,4 \pm 0,6$ л. Отмечено также сравнительно большее снижение показателя максимальной вентиляции легких (МВЛ).

Функция внешнего дыхания у больных ХБ основной группы была изменена в большей мере, чем в контрольной. Так, показатель МОД составил $22 \pm 0,3$ л, в контрольной — $14,5 \pm 1,0$ л; показатель МВЛ у больных ХБ основной группы — $39,6 \pm 6,1$ л, в контрольной — $59,1 \pm 5,4$ л; показатель ЖЕЛ соответственно — $1,9 \pm 0,3$ и $2,8 \pm 0,2$ л; ОФВ₁ соответственно — $1,7 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 0,3$ л/сек. Данные спирографии у больных БА основной группы свидетельствовали о выраженной гипервентиляции легких за счет ЧД, по-видимому, как результат дыхательной недостаточности и кислородной задолженности. У этих больных в большей мере были снижены показатели ОФВ₁, ЖЕЛ, МВЛ. В целом, у больных пневмонией, ХБ, БА, подвергшихся радиации, изменения ФВД были выражены в большей мере, чем в контрольной группе.

У всех обследуемых больных, подвергшихся радиации, были констатированы изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, что, по-видимому, свидетельствует о влиянии радиации на функцию миокарда.

При исследовании антиоксидантной обеспеченности организма больных пневмонией, ХБ, БА основной и контрольной групп было выявлено снижение содержания аскорбата по лингвальному тесту. У больных пневмонией основной группы лингвальный тест составил $21,6 \pm 1,2$ сек, у больных ХБ — $21,1 \pm 0,8$ сек, у больных БА — $20,7 \pm 0,8$ сек (у здоровых $13,4 \pm 0,9$ сек). Одновременно у всех обследованных больных основной группы, особенно у больных пневмонией и ХБ, отмечено снижение показателя содержания токоферола по перекисному гемолизу эритроцитов, который составил $2,7 \pm 0,08$ и $2,69 \pm 0,02\%$. У больных БА показатель перекисного гемолиза эритроцитов составил $2,53 \pm 0,45\%$, у здоровых — $2,43 \pm 0,05\%$. В контрольной группе больных содержание аскорбата и токоферола было также снижено.

У больных бронхолегочной патологией основной группы до лечения в большей мере наблюдалось увеличение начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Так, диеновых конъюгатов у больных пневмонией было на $11,92 \pm 1,2$ мкмоль/л больше, чем в группе здоровых лиц, и на $7,66 \pm 1,1$ мкмоль/л больше, чем в контрольной группе; МДА соответственно на $2,1 \pm 0,6$ и на $0,26 \pm 0,06$ мкмоль/л. У больных ХБ основной группы, по сравнению с контрольной, наблюдалось увеличение показателя диеновых конъюгатов на $3,4 \pm 1,3$ мкмоль/л и МДА — на $1,1 \pm 0,2$

мкмоль/л; у больных БА, соответственно, на $3,0 \pm 0,8$ мкмоль/л. У всех больных бронхолегочной патологией основной группы было снижено содержание супероксиддисмутазы и каталазы, а уровень церулоплазмينا был повышен [14].

Указанные фактические данные свидетельствуют о том, что на эффект радиации реагирует антиоксидантная система, так как ее изменения у больных основной группы были более выражены, чем в контрольной.

Представляют интерес и изменения системы свертывания крови у больных бронхолегочной патологией основной и контрольной группы. У больных пневмонией основной группы (по сравнению с контрольной) в начальном периоде болезни резко (в 2—3 раза) увеличилось содержание фибриногена в плазме крови, особенно при более обширной пневмонической инфильтрации. Выявлено также ускорение времени рекальцификации, торможение фибринолиза, снижение каолинового времени, увеличение скорости агрегации тромбоцитов, повышение продуктов паракоагуляции. У больных ХБ основной группы сравнительно чаще выявлялся латентный ДВС-синдром, о чем свидетельствовало достоверное увеличение скорости агрегации тромбоцитов, уменьшение на 1,83 сек протромбинового времени. Гемореологические расстройства у больных БА зависели в основном от тяжести течения заболевания, наличия гипоксии и дыхательной недостаточности, числа тромбоцитов, повышения времени рекальцификации [14]. Таким образом, у больных бронхолегочной патологией, особенно основной группы, бывших “ликвидаторов” аварии на ЧАЭС, наблюдалось усиление гемореологических расстройств независимо от нозологических особенностей их патологии, что, по-видимому, требует корректирующей терапии.

У больных заболеваниями легких, по литературным данным [10], наблюдаются изменения клеточного и гуморального иммунитета.

У больных пневмонией, получивших в прошлом радиационное облучение, содержание Т- и В-лимфоцитов, в сравнении с контрольной группой и особенно со здоровыми людьми, было снижено. Нами установлено у большинства больных пневмонией снижение активности Т-супрессоров и Т-хелперов. У здоровых лиц содержание Т-хелперов составило $20,6 \pm 1,3\%$, у больных пневмонией основной группы — $11,5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) и в контрольной группе $12,5 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$). В основной группе больных пневмонией было снижено содержание Т-супрессоров $6,0 \pm 0,6\%$; в контрольной — $8,13 \pm 0,3\%$; у здоровых $20,5 \pm 1,48\%$. Это привело к повышению соотношения Тх/Тс, которое составило соответственно $1,9 \pm 0,12$ и $1,6 \pm 0,2$, в основной и контрольной группах больных.

Исследования содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови показали в основной группе больных пневмонией значительное снижение содержания иммуноглобулинов А и М и повышение почти в 2 раза IgG. В контрольной группе отмечались подобные изменения, но они были выражены менее, чем в основной группе.

В основной группе наблюдалось увеличение в 2 раза нулевых клеток, что составило $47,6 \pm 2,3\%$; в

контрольной — $36,3 \pm 0,8\%$; у здоровых — $24,5 \pm 0,8\%$. В большей мере у больных пневмонией основной группы выявлялся повышенный индекс нагрузки, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня иммунных комплексов. В острой стадии болезни в сыворотке больных пневмонией в обеих группах снижалось содержание комплемента.

У больных ХБ, особенно основной группы, как и у больных пневмонией, было снижено содержание Т- и В-лимфоцитов за счет Т-хелперов и Т-супрессоров. Содержание IgA оказалось в 2 раза ниже у больных ХБ основной группы в сравнении со здоровыми лицами; содержание IgM, IgG как в основной, так и в контрольной группе было повышено. Выявлены сниженные: фагоцитарная активность нейтрофилов, показатели системы комплемента, содержание иммунных комплексов, в то же время как содержание нулевых клеток было повышено.

У больных БА основной группы было особенно снижено содержание Т-лимфоцитов, IgA, IgM; снижены показатели системы комплемента и количество иммунных комплексов, в то же время количество нулевых клеток было повышено и составило $48,4 \pm 0,9\%$.

У больных бронхолегочной патологией, подтвердившихся ранее действию радиации, изменения иммунологической реактивности были выражены в большей мере, чем в контрольной группе.

В целом, анализ клинической картины бронхолегочной патологии у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС, выявил вялое, но прогрессирующее течение заболевания на фоне нарушений иммунологического, гормонального статуса и антиоксидантной обеспеченности организма при нарастании продуктов ПОЛ и нарушении функционального состояния свертывающей системы крови. Эти больные нуждаются в постоянном клиническом наблюдении и лечении не только основного заболевания, то также и определенной коррекции нарушений основных систем гомеостаза, что, несомненно, может способствовать оптимизации результатов лечения и терапевтического прогноза этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриллиант М.Д., Воробьев А.И., Гогин Е.Е. Отдаленные последствия действия малых доз ионизирующей радиации на человека // Тер. арх.— 1987.— № 6.— С.3—8.

2. Быховский А.В., Зараев О.М. Горячие аэрозольные частицы при техническом использовании атомной энергии.— М.: Атомиздат, 1974.— 256 с.
3. Ганджа И.М., Мякая, Сахарчук В.М. и др. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов.— Киев: Здоров'я, 1985.— 118 с.
4. Гончарик И.И. Хронический дуоденит у ликвидаторов и у людей, проживающих в районах, загрязненных радионуклидами // Здравоохр. Белоруссии.— 1991.— № 11.— С.53—55.
5. Гончарик И.И. Особенности течения хронического гастрита на фоне радиационного воздействия // Там же.— 1992.— № 4.— С.4—6.
6. Гончарик И.И. Синдром Жильбера у людей причернобыльской зоны // Там же.— № 5.— С.11—14.
7. Грицай Н.Н. Начальные нарушения мозгового кровообращения у лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза.— Полтава, 1993.— С.47.
8. Данилов И.П., Макаревич А.Э. Хронический бронхит.— Минск: Беларусь, 1989.— 207 с.
9. Косенко М.М. Анализ патологии органов дыхания у населения облучившегося на Южном Урале // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.7—77.
10. Походзей И.В., Романова Р.Ю. Иммунология и иммунодиагностика пневмоний и хронических бронхитов // Иммунологические аспекты легочной патологии.— М.: Медицина, 1980.— С.115—144.
11. Рева Ю.П., Портянко Н.П. Научно-производственный экологический центр "ЭТНОС" института химической физики РАН, Москва. Оценка рисков от Чернобыльских "горячих частиц" и защитных механизмов в организме человека // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 980.
12. Романова А.Ф., Зверкова А.С., Комиссаренко В.Г. и др. Диспансеризация населения, подвергшегося влиянию повышенных доз ионизирующего излучения.— Киев, 1993.— 10 с.
13. Степанова Е.И., Чаяло П.П., Колпаков И.Е. и др. Эффекты воздействия последствий Чернобыльской аварии на детский организм // Педиатрия.— 1991.— № 12.— С.13.
14. Селихова Л.Г. Особенности течения основных клинических форм бронхолегочной патологии у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, и коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— СПб., 1996.— 33 с.
15. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.20—23.
16. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии // Там же.— С.6—10.
17. Чучалин А.Г., Грובה О.М., Черников В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Там же.— С.27—32.
18. Down I.D. The nature and relevance of late lung pathology following localised irradiation of the thorax in mice and rats // Br. J. Cancer.— 1986.— Vol.53, Suppl.7.— P.330—333.

Поступила 14.05.97.

Т.А.Журавлева, Л.М.Клячкин, Г.Г.Орлова

О НЕОБХОДИМОСТИ ОПТИМИЗИРОВАТЬ РЕАБИЛИТАЦИЮ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Саратов — Москва

THE NECESSITY OF IMPROVING REHABILITATION OF PATIENTS WITH NON-SPECIFIC LUNG DISEASES

T.A.Zhuravleva, L.M.Kliachkin, G.G.Orlova

S u m m a r y

The respiratory diseases are characterized by mass spreading and great loss of ability to work. The permanent tendency to increase of morbidity and number of disabled people is noted in Saratov region. Thus, the main problem for health care agencies becomes the improving of quality of management for patients with respiratory diseases and the most attention should be paid to health centers and outpatients departments. We observed 360 patients with respiratory diseases during their preventing examination. Screening of these patients in outpatients department permitted to form three streams of patients: 1) having a high risk for the disease; 2) for whom the pathology was first detected; 3) for whom the diagnose was reached before. Differentiated and extremely individualized rehabilitation programmes allow to organize an effective medical and rehabilitative process in outpatients departments which has on the foreground non-medicinal physiotherapeutic methods, physical training and climatic methods combined with medicinal oligotherapy. The treatment should be based on the continual dynamic and objective evaluation of the gained results.

Р е з ю м е

Болезни органов дыхания (БОД) отличаются массовым распространением и большими трудопотерями. По Саратовской области отмечается постоянная тенденция к росту заболеваемости и выхода на инвалидность. Первостепенной задачей органов здравоохранения становится совершенствование качества ведения больных БОД, причем акцент их лечения и реабилитации должен быть перенесен на диспансерно-поликлинический этап. Нами проведены наблюдения в ходе диспансеризации над 360 больными БОД. При их скрининге в поликлинике сформировались три потока пациентов: 1) с установленными диагнозом; 2) с впервые выявленной патологией; 3) с ранее установленным диагнозом. Дифференцированное и максимально индивидуализированное программирование их реабилитации позволяет организовать в поликлинических условиях эффективный лечебно-реабилитационный процесс, в котором на первый план выдвигаются нелекарственные методы: физиотерапия, лечебная физкультура, климатолечение — при медикаментозной олиготерапии. Системообразующим фактором должна быть постоянная динамическая и объективная оценка достигаемого результата.

В сложных условиях, в которых находится наше здравоохранение, решающее значение приобретает управление качеством медицинской помощи и обеспечение эффективности восстановления утраченных функций организма. Среди различных заболеваний в настоящее время все большее медико-социальное значение приобретают болезни органов дыхания. Об этом свидетельствует статистическая информация о восьми основных проблемах сохранения здоровья, по которым общество несет наибольшие потери. Среди них седьмое место занимает проблема пневмонии. Показатели смертности от пневмонии и острых респираторных инфекций за период с 1990 по 1993 год выросли более чем в два раза, причем наибольший их рост имел место с 1992 по 1993 год [6]. Рост смертности среди мужчин значительно превысил таковой у женщин; к 1993 году

смертность от пневмонии и ОРВИ среди мужчин в четыре раза превысила значение такого же показателя для женского населения.

Стандартизованный показатель смертности по пневмониям и гриппу в 1993 году вырос по сравнению с 1992 годом с 9,0 до 15,4; по хроническим обструктивным заболеваниям легких с 33,3 до 39,5 (у мужчин с 65,2 до 78,6; у женщин с 18,8 до 20,8). Эти же показатели в США были гораздо выше в 1992 году по сравнению с РФ: по пневмониям и гриппу превысил в 2,5 раза (у мужчин в 2 раза, у женщин в 4,9 раза). Более высокие стандартизованные показатели смертности в США говорят скорее всего о недостаточности выявляемости и диагностики данной патологии в России. Сравнение стандартизованных показателей смертности по этим годам у городских и сельских жителей свидетельству-

ет о более выраженном росте у городских жителей в 1993 году (по пневмониям в 1,8 раза; по хроническим обструктивным болезням легких в 1,1 раза). Различия у мужчин и женщин отсутствовали.

Взросшее медико-социальное значение болезней органов дыхания в России заставило нас провести медико-социологическое исследование в Саратовской области как региона со сложившейся системой оказания пульмонологической помощи населению.

В области в течение 30 лет внедряется планомерная работа по пульмонологии. В начале 60-х годов по инициативе профессора *Л.С.Шварца* был организован первый пульмонологический кабинет в одной из поликлиник в городе Саратове. В середине 60-х годов на базе 8-й клинической больницы в Саратове профессором *Л.М.Клячкиным* было организовано пульмонологическое отделение, которое быстро переросло в областной пульмонологический центр. Большой вклад в подготовку научных работников пульмонологического профиля оказали сотрудники центра — профессор *М.М.Кириллов*, д.м.н. *В.А.Савинов*, к.м.н. *А.М.Косыгина* и др. С 1986 года в условиях базовых поликлиник кафедры поликлинической терапии осуществляется пульмонологический скрининг и поэтапное лечение пульмонологических больных профессором *Г.Г.Орловой* и доцентом *Т.А.Журавлевой* [7].

Нашему социологическому исследованию предшествовало исследование сотрудника Поволжского филиала "Медсоцэкономинформ" *Э.В.Воскобая* [1], который отметил более благоприятную картину в отношении болезней органов дыхания (БОД) по Саратовской области, чем в других регионах (4-е ранговое место в номерах классов причин смертности, в России — 1-е место). Это побудило нас провести более углубленное половозрастное исследование у городских и сельских жителей.

В данной статье мы приводим результаты сравнительного анализа смертности от БОД по Саратовской области в 1984 и 1994 годах, поскольку именно на эти годы приходится пик смертности, в т.ч. и от БОД [1].

В 1994 году стандартизованные показатели смертности при БОД снизились по сравнению с 1984 годом как у мужчин, так и у женщин, но увеличилась разница в показателях между мужчинами и женщинами с 3,4 до 4,2. Мы также отметили рост в соотношении показателей городских и сельских жителей. В 1994 году был отмечен рост стандартизованного показателя у женщин города и села и мужчин села при вирусной, пневмококковой и других формах пневмонии, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни, застойных и других БОД, абсцессах.

Снижение показателя смертности произошло у городских и сельских жителей при ОРВИ, гриппе, хроническом бронхите. В этот же период времени наряду с ростом показателей смертности (от пневмонии, бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни и т.д.) наблюдался рост болезненности и заболеваемости населения. Определенная специфика роста болезненности и заболеваемости была типичной в определенных возрастных группах. В период с 1994 по 1996 год

наблюдалась постоянная тенденция к росту у детей и подростков по пневмониям, хроническому бронхиту, бронхиальной астме. У взрослого населения в эти годы отмечен рост по другим БОД. Болезненность и заболеваемость городских жителей превышала аналогичные показатели для сельского населения. Причем самые высокие показатели среди подростков и взрослого населения города и села зарегистрированы в 1994 году. Особенно высокие детская болезненность и заболеваемость были отмечены в городе в 1995 году, а в области в 1996 году.

При изучении показателей первичного выхода на инвалидность в период с 1991 по 1995 год нами был отмечен постоянный рост показателей первичного выхода на инвалидность. В 1992 году самыми высокими были показатели у сельских жителей по выходу на I группу инвалидности и городских жителей по выходу на II группу. В 1994 году вырос показатель первичного выхода на I группу среди жителей города и на III среди всего населения. В 1995 году выросли показатели по выходу на II группу среди сельского населения. Самый высокий выход на инвалидность во всех изучаемых нами годах приходился на старшую возрастную группу: женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше.

Вторая важная проблема связана с качеством оказания пульмонологической помощи населению области. Мы провели углубленный анализ амбулаторных карт пульмонологических больных по специально разработанной карте-схеме экспертной оценки. Были проанализированы 204 амбулаторные карты лиц с неспецифическими заболеваниями легких, состоящих на диспансерном учете в одной из поликлиник. В 68% случаев амбулаторные карты велись неудовлетворительно. Одним из основных недостатков ведения пульмонологических больных явилось недостаточно четкое описание анамнеза заболевания больного (89,7%), особенно плохо описывается анамнез больных, страдающих хроническим бронхитом и бронхиальной астмой (78,4%). Второе место по дефектуре занимает описание реабилитационных мероприятий (53%), третье — дополнительные обследования (52%), четвертое — данные осмотра (49,64%), пятое — лечение (43%), шестое — описание жалоб (33%), седьмое — формулировка диагноза (29%).

Очевидно, что совершенствование пульмонологической помощи должно быть связано с повышением качества ведения пульмонологических больных.

И, наконец, третья проблема состоит в разработке новых концептуальных подходов к развитию пульмонологической помощи с учетом региональных особенностей эпидемиологии БОД. Во-первых, совершенствование пульмонологической помощи населению должно проводиться с учетом не только традиционной, но и потенциальной демографии. Во-вторых, акцент лечения и реабилитации пульмонологических больных должен быть перенесен со стационарного на диспансерно-поликлинический этап. Успешное развитие пульмонологической помощи связано с совершенствованием диспансеризации, в том числе с проведением в условиях поликлиники скринингового отбора пациентов, угро-

жаемых по хроническим неспецифическим заболеваниям легких (ХНЗЛ) с последующей верификацией диагноза [3]. Проведение узкоспецифического пульмонологического скрининга представляется недостаточным, необходимо использовать скрининг многофакторной оценки здоровья в связи с полиморбидностью патологии.

В результате скрининга формируется три потока пациентов, нуждающихся в разных объемах клинико-лабораторного и инструментального исследований, в разных затратах времени и финансовых средств:

I — с высокой степенью риска ХНЗЛ;

II — больные с впервые выявленной патологией;

III — хронические легочные больные с ранее установленным и верифицированным диагнозом.

Выделение указанных потоков, согласно нашему опыту, позволяет повысить эффективность восстановительного лечения. Чрезвычайно важно максимально индивидуализировать реабилитационные программы, различные для трех потоков пациентов, а также провести формирование среди потоков однородных групп (по возрасту, по отношению к курению, по функциональному состоянию системы внешнего дыхания и других систем). Это позволяет в условиях поликлиники при относительно малых финансовых затратах осуществлять обучение пациентов методам самопомощи и "самолечения" под контролем и по указаниям врача-пульмонолога.

Эффективность реабилитационных мероприятий возможна без продолжительного клиникофункционального мониторинга за больными (принцип диспансеризации).

Восстановительное лечение у большинства пульмонологических больных включает продолжительную медикаментозную терапию. У пожилых больных и пациентов с аллергическим анамнезом должен соблюдаться принцип олиготерапии. Физиотерапевтические и кинезитерапевтические методы реабилитации остаются наиболее важными [4,5]. Вполне оправдал себя и заслуживает распространения опыт респираторной реабилитации больных с дыхательной недостаточностью в условиях поликлиники [2]. В связи с нарушениями гомеостаза и микроциркуляции у больных ХНЗЛ с выраженными иммунными сдвигами нами широко используются антиагреганты, иммуномодуляторы, нестероидные противовоспалительные гормоны, антиоксиданты.

Считаем необходимым привлечь внимание к возрастным аспектам пульмонологии. Установленный нами факт роста смертности и других неблагоприятных демографических показателей в старших возрастных группах заставил нас проводить специальную подготовку врачей поликлиник по вопросам гериатрической пульмонологии. Актуально создание пульмонологических кабинетов в гериатрических центрах.

Повышение эффективности реабилитации связано с новыми организационными формами пульмонологической службы. В нашей практике широко используются стационары на дому, дневные стационары поликлиник. Обязательно проведение оценки качества пульмонологической помощи и оценки эффективности реабилитационных мероприятий как основного системообразующего фактора.

Перспективы развития пульмонологической помощи в сложных социально-экономических условиях в нашей стране теснейшим образом связаны с совершенствованием медико-социальной помощи и требуют повышения эффективности реабилитационных мероприятий в условиях поликлиники, особенно в группах людей с повышенным риском ХНЗЛ и с активной впервые выявленной патологией легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскобой Э.В. Медико-демографический анализ различий в смертности городского и сельского населения Саратовской области и факторов, ее определяющих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 21 с.
2. Жилин Ю.Н., Колесников В.И., Лихачева Р.Я. и др. Амбулаторная респираторная терапия больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С.29—35.
3. Клячкин Л.М., Зорина С.А., Ивановский Г.И. Диспансеризация больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в производстве технического стекла: Метод. рекомендации. — Саратов, 1984.
4. Клячкин Л.М. Реабилитация в пульмонологии // Пульмонология. — 1994. — № 1. — С.6—9.
5. Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М. и др. — СПб., — 1997. — 315 с.
6. Комаров Ю.М. Статистика здоровья и здравоохранения. — 1995. — № 9. — 43 с.
7. Орлова Г.Г. и др. Новые подходы к решению вопросов поликлинической реабилитации больных с наиболее распространенными терапевтическими заболеваниями // Тер. арх. — 1991. — № 1. — С.99—101.

А.В.Емельянов, С.Э.Шевелев, В.И.Амосов, Б.А.Мурзин, С.А.Шубин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии; Кафедра рентгенологии и радиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED GLUCOCORTICOIDS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.V.Emelianov, S.E.Shevelev, V.I.Amosov, B.A.Mursin, S.A.Shubin

Summary

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of inhaled glucocorticoids (budesonide and beclometazone dipropionate) in bronchial asthma (BA) patients. Nineteen patients (8 males and 11 females) with moderate BA were observed. They have received these drugs for 9 months. The patients demonstrated significant reduction in asthmatic attacks frequency and in need for short-acting β_2 -agonists inhalations during the treatment. The reliable increase of bronchial passability parameters was registered only over 3 months after the starting of the therapy and was maintained up to the end of the observation period. Cortisol blood level, magnesium, calcium and potassium concentrations in serum, erythrocytes and in daily urine, serum osteocalcin content, lumbar vertebra density (L2-L4) did not differ significantly after 3, 6 and 9 months of treatment compared with the initial parameters.

Thus, the inhaled glucocorticoids possess high clinical activity in asthmatic patients' treatment. These drugs should be prescribed for at least 3 months. The inhaled glucocorticoids used in average therapeutic doses do not effect negatively on cortisol blood level, mineral metabolism and osseous tissue.

Резюме

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикоидов (будесонида и беклометазона дипропионата) у больных бронхиальной астмой (БА). Под наблюдением находилось 19 пациентов (8 мужчин, 11 женщин) с БА средней тяжести течения, получавших эти препараты в течение 9 месяцев. В процессе лечения у обследованных отмечалось существенное снижение частоты приступов удушья и потребности в ингаляциях β_2 -адреномиметиков короткого действия. Достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости отмечался лишь через 3 месяца после начала терапии и сохранялся до конца периода наблюдения. Уровень кортизола в крови, концентрация магния, кальция и калия в сыворотке крови, эритроцитах и суточной моче, содержание остеокальцина в сыворотке, плотность костной ткани поясничных позвонков (L2-L4) через 3, 6 и 9 месяцев лечения существенно не отличались от исходных.

Таким образом, ингаляционные глюкокортикоиды обладают высокой клинической эффективностью при лечении больных БА. Их следует назначать больным в течение как минимум 3 месяцев. Используемые топические стероиды в средних терапевтических дозах не обладают отрицательным влиянием на уровень кортизола, минеральный обмен и костную ткань.

Ингаляционные кортикостероиды относятся к числу базисных лекарственных средств, позволяющих надежно контролировать течение бронхиальной астмы (БА) [4]. Они обладают выраженным противовоспалительным эффектом, снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам, гистамину, метахолину, физической нагрузке, холодному воздуху и поллютантам. Эти препараты уменьшают образование трахеобронхиального секрета, предупреждают развитие ремоделирования дыхательных путей и восстанавливают их чувствительность к β_2 -адреноагонистам [3]. Вместе с тем эффективность продолжительного использования то-

пических стероидов и возможность развития при их приеме системных побочных эффектов изучены пока недостаточно.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния ингаляционных глюкокортикоидов (будесонида и беклометазона дипропионата), применяемых в течение 9 месяцев, на клинико-функциональное состояние, концентрацию кортизола в крови, показатели минерального обмена, уровень остеокальцина и плотность костной ткани у больных БА.

Под наблюдением находились 19 пациентов (8 мужчин, 11 женщин) с атопической БА средней тяжести тече-



Рис. Динамика симптомов у больных в процессе лечения ингаляционными глюкокортикоидами.

ния в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст 38 лет). Длительность течения заболевания составляла от 1 до 6 лет. Диагностику астмы осуществляли на основании критериев, предложенных международными согласительными документами [4], и классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969), дополненной Г.Б.Федосеевым (1984).

Больные наблюдались в течение 9 месяцев. Первые 6 месяцев пациенты получали будесонид (пульмикорт, дозированный аэрозоль), затем в течение 3 месяцев — беклометазон дипропионат (бекломет-изихейлер) в суточной дозе 600—800 мкг (средняя доза 750 мкг). Доза ингаляционных глюкокортикоидов, полученная обследованными за весь период наблюдения, составила от 162 до 216 мг (в среднем 203 мг).

Кроме стероидов пациенты использовали β₂-адреномиметики короткого действия (сальбутамол, беротек, бриканил) в режиме “по требованию”. Больные включались в исследование в фазу ремиссии или затихающего обострения основного заболевания.

Весь период наблюдения пациенты вели дневники самонаблюдения, в которых отмечали частоту приступов удушья и кратность использования β₂-адреноагонистов, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии (индивидуальный пикфлоуметр “Ferraris medical”). Оценку бронхиальной проходимости проводили также путем регистрации ОФВ₁ (“Pneumoscreen II” фирмы E.Jaeger, Германия) исходно, через 3, 6 и 9 месяцев лечения.

Концентрации калия, кальция и магния в сыворотке крови, эритроцитах и суточной моче определяли методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии (AAS-1, Германия). Содержание ионизированного кальция (Ca²⁺) в сыворотке измеряли методом селективной ионометрии (“Microlyte, Kone, Финляндия”). Уровень кортизола в плазме крови утром натощак определяли с помощью иммуноферментного анализа. Концентрацию остеокальцина в сыворотке изучали радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы “Biomedical Technologies, Inc” (США). Плотность костной ткани на уровне поясничных позвонков (L₂-L₄) оценивали методом компьютерной томографии (компьютерный томограф “Toshiba XPEED”). Исследование осуществляли исходно и через 3, 6 и 9 месяцев проводимого лечения.

Для обработки результатов исследования использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при *p* < 0,05.

В процессе лечения ингаляционными глюкокортикоидами у больных отмечалось достоверное снижение частоты приступов удушья и сокращалась потребность в ингаляциях β₂-адреномиметиков (рис.1). Следует отметить, что положительная клиническая динамика по времени опережала прирост показателей пикфлоуметрии, которые достоверно отличались от исходных лишь через 3 месяца проводимой терапии (табл.1). Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение выраженности симптомов астмы не должно являться основанием для отмены топических стероидов. Курс лечения ими следует продолжать не менее 3 месяцев. Аналогичные рекомендации содержатся в работах зарубежных авторов [3].

В процессе проводимой терапии у больных не было зарегистрировано местных побочных эффектов, наблюдаемых при использовании ингаляционных глюкокортикоидов [3]. Следует подчеркнуть, что пациенты использовали 2-разовый прием препаратов и после каждой ингаляции полоскали рот водой.

Концентрация кортизола в сыворотке крови в утренние часы, измеренная через 3, 6 и 9 месяцев, существенно не отличалась от исходной (табл.2). Это свидетельствует об отсутствии у изучаемых препаратов угнетающего действия на продукцию эндогенного кортизола надпочечниками.

Не выявлено достоверного влияния пульмикорта и беклометаизихейлера на показатели обмена калия,

Таблица 1

Влияние ингаляционных глюкокортикоидов на показатели бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой

Показатель (M±m)	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	9 мес
ОФВ ₁	2,17±0,16	—	—	2,68±0,15*	2,70±0,16*	3,06±0,15*
ПОС (л/мин)	355,5±25,6	362,1±22,2	369,3±17,8	430,7±21,3*	427,3±19,8*	424,7±20,1*
% ПОС	12,8±3,9	7,29±1,9	7,7±1,4	4,2±0,8*	3,9±0,9*	3,4±0,6*

Примечание: ПОС — пиковая объемная скорость выдоха в утренние часы, % ПОС — суточная вариабельность пиковой объемной скорости выдоха, * — показатели, достоверно (*p* < 0,05) отличающиеся от исходных.

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}
--------------------------	-------------	-----------------	-----------	-----------------	-----------	-----------------	-----------

Таблица 3

Плотность костной ткани у больных астмой в процессе лечения ингаляционными стероидами

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}
Плотность костной ткани (мг/см^3)	$184,2 \pm 9,0$	$184,6 \pm 8,8$	$>0,05$	$181,8 \pm 7,9$	$>0,05$	$185,3 \pm 8,8$	$>0,05$

кальция и магния, концентрацию остеокальцина (исходно: $18,47 \pm 3,28$ нг/мл; через 9 мес: $14,74 \pm 2,52$; $p > 0,05$) и плотность поясничных позвонков (табл. 3, 4). Полученные данные подтверждают, что ингаляционные глюкокортикоиды не оказывают отрицательного действия на минеральный обмен и активность остеобластов. Их назначение в течение 9 месяцев не сопровождается развитием остеопенического синдрома, который, как правило, начинается с центральных отделов скелета. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, наблюдавшими больных астмой, получавших беклометазон дипропионат и будесонид в средней суточной дозе менее 800 мкг, в течение 1—6 лет [1, 7, 8]. Следует отметить, что в более высоких дозах (800—2000 мкг/сутки) ингаляционные глюкокортикоиды способны вызывать изменения показателей, характеризующих костную резорбцию (гидроксипролин, кальций в моче) и костеобразование (остеокальцин, щелочная фосфатаза, карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа) [2, 6, 9]. Необходимы дальнейшие

исследования, уточняющие клиническое значение этих нарушений и возможность развития остеопороза при длительном использовании высоких доз топических стероидов.

Выводы

1. Ингаляционные глюкокортикоиды (пульмикорт, бекломет-изихейлер) эффективны при лечении больных бронхиальной астмой средней тяжести течения. Эти препараты следует назначать пациентам не менее 3 месяцев.
2. Будесонид и беклометазон дипропионат, используемые в средних терапевтических дозах (600—800 мкг/сутки) в течение 9 месяцев, не оказывают отрицательного влияния на концентрацию кортизола в крови, показатели минерального обмена, уровень остеокальцина и плотность костной ткани у пациентов.

Таблица 4

Показатели минерального обмена у больных БА в процессе лечения ингаляционными стероидами

Показатели	Исходно (1)	Через 3 мес (2)	P_{1-2}	Через 6 мес (3)	P_{1-3}	Через 9 мес (4)	P_{1-4}
Сыворотка крови, (ммоль/л)							
К	$4,07 \pm 0,09$	$3,92 \pm 0,09$	$>0,05$	$4,06 \pm 0,09$	$>0,05$	$4,03 \pm 0,09$	$>0,05$
Mg	$0,86 \pm 0,22$	$0,87 \pm 0,02$	$>0,05$	$0,88 \pm 0,01$	$>0,05$	$0,9 \pm 0,02$	$>0,05$
Ca	$2,19 \pm 0,03$	$2,19 \pm 0,03$	$>0,05$	$2,17 \pm 0,02$	$>0,05$	$2,18 \pm 0,03$	$>0,05$
Эритроциты, (ммоль/ 10^{13} кл)							
К	$78,45 \pm 2,17$	$76,42 \pm 2,1$	$>0,05$	$77,47 \pm 1,76$	$>0,05$	$78,8 \pm 1,71$	$>0,05$
Mg	$1,87 \pm 0,08$	$1,79 \pm 0,03$	$>0,05$	$1,85 \pm 0,05$	$>0,05$	$1,89 \pm 0,22$	$>0,05$
Ca	$0,041 \pm 0,002$	$0,04 \pm 0,001$	$>0,05$	$0,04 \pm 0,002$	$>0,05$	$0,055 \pm 0,002$	$>0,05$
Суточная моча, (ммоль/сутки)							
К	$48,0 \pm 4,7$	$46,05 \pm 3,86$	$>0,05$	$50,11 \pm 4,42$	$>0,05$	$46,11 \pm 3,67$	$>0,05$
Mg	$3,92 \pm 0,25$	$4,2 \pm 0,43$	$>0,05$	$3,99 \pm 0,22$	$>0,05$	$3,89 \pm 0,22$	$>0,05$
Ca	$3,92 \pm 0,25$	$3,68 \pm 0,19$	$>0,05$	$3,07 \pm 0,24$	$>0,05$	$3,08 \pm 0,19$	$>0,05$
Ca ²⁺ сыворотки, ммоль/л	$1,11 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,01$	$>0,05$	$1,09 \pm 0,01$	$>0,05$	$1,08 \pm 0,01$	$>0,05$

ЛИТЕРАТУРА

1. Agertoff L., Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol.157.— P.178—183.
2. Ali N.J., Capewell S., Ward M.J. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.160—164.
3. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety on inhaled corticosteroids. New developments // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol.157, Suppl.— P.S.1—53.
4. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95-3659, 1995.— 176 P.
5. Kerstjens H.A.M., Postma D.S., van Doornaal J.J. et al. Effects of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airway obstruction // *Thorax.*— 1994.— Vol.49.— P.652—656.
6. Kimberg K.A., Hopp R.J., Biven R.E., Gallagher J.C. Bone mineral density in normal and asthmatic children // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.94.— P.490—497.
7. Le Bourgeois M., Cormier C., Kindermans C. et al. Inhaled beclomethasone and bone metabolism in young asthmatic children: A six-month study // *Ibid.*— 1995.— Vol.96.— P.565—567.
8. Luengo M., del Rio L., Pons F., Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled steroids: a case control study // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.2110—2113.
9. Sorva R., Turpeinen M., Juntunen-Backman K. et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.90.— P.808—815.

Поступила 18.12.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-036.2 (571)

А.Г.Чучалин, Б.А.Черняк, С.Н.Буйнова, С.В.Тяренкова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; Иркутский институт усовершенствования врачей МЗ РФ

PREVALENCE OF BRONCHIAL ASTHMA (BA) AND ITS CLINICAL AND ALLERGOLOGICAL FEATURES AT EASTERN SIBERIA

A.G.Chuchalin, B.A.Tcherniak, S.N.Buinova, S.V.Tyarenkova

Summary

The paper reports the data of a two-stage research conducted in random groups of schoolchildren ($n=8247$) aged 7—8 and 13—14 years and adults ($n=5395$) aged 20—59 years living at an industrial city (Irkutsk) and in a rural area. The first stage included a questionnaire screening (using the ISAAC and ECRHS questionnaires). During the second stage clinical and allergological as well as functional examinations were carried out in the subjects who reported asthma-like symptoms. The BA prevalence was 4.6—8.3% for children and teenagers and 3.1—5.6% for adults according to the investigation results. These results are considerably higher than statistical data given by medical institutions. The highest prevalence index was registered among the population of the industrial city, that is likely to be connected with a high level of industrial air pollution. An atopic type of the disease predominates in the etiological structure of BA and constitutes 68—73% and 89—92% among adults and children respectively. The analysis of the obtained results evidences that late diagnostics of BA takes place at the region, that is the reason of high proportion of patients with severe and complicated course of the disease.

Резюме

Приводятся результаты двухэтапного эпидемиологического исследования в случайных выборках школьников 7—8 и 13—14 летнего возраста (8247 чел.) и взрослых 20—59 лет (5395 чел.) в промышленно развитом городе Иркутске и в сельском районе. Первый этап включал в себя анкетный скрининг (вопросники ISAAC и ECRHS). На втором этапе лицам с астмоподобными симптомами (1753 чел.) проведено клинико-аллергологическое и функциональное исследование. По результатам исследования распространенность бронхиальной астмы (БА) составила среди детей 4,6—8,3% и среди взрослых — 3,1—5,6%, что значительно превышает показатели статистической отчетности медицинских учреждений. Наибольшие показатели распространенности БА отмечены среди населения промышленно развитого города, что связывается с высоким уровнем техногенного загрязнения его воздушной среды. В этиологической структуре БА преобладает атопическая форма заболевания, составляющая среди взрослых больных 68—73% и среди детей — 89—92%. Анализ результатов проведенного исследования позволяет сделать вывод о поздней диагностике заболевания в регионе, что обуславливает высокий удельный вес больных с тяжелым и осложненным течением БА.

Бронхиальная астма (БА), являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, которому подвержены люди всех возрастных групп, рассматривается в современном обществе не только как крупная медицинская, но и социально значимая проблема [2,13]. Как отмечается в Национальном Консенсусе [3], помимо высокой распространенности (при этом заболеваемость у детей опережает таковую у взрослых) и утяжеления болезни, характеризующейся прогрессирующим, а нередко инвалидизирующим течением, участились эпидемические вспышки БА, что является принципиально новым качеством в эволюции болезни. Поэтому вопросы профилактики, эффективного лечения и повышения качества жизни больных БА являются актуальными для большинства стран мира, в том числе и России.

Вместе с тем организация высококачественной помощи больным и профилактика БА невозможны без знания истинной распространенности заболевания, его этиологии и факторов риска, для чего необходимы современные стандартизованные эпидемиологические исследования, позволяющие получать сравнимые результаты [1,2,16]. Наиболее крупными подобного рода исследованиями являются международные программы ISAAC (*International Study Asthma and Allergies in Childhood*) [21] и ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) [17]. Опубликованные в последнее время их результаты, обобщающие данные о распространенности симптомов БА среди детей в 56 и взрослых в 22 странах [17,21] подтвердили два широко обсуждающихся в настоящее время обстоятельства. Во-первых, высокую распространенность БА как среди детей (табл.1), так и взрослых (табл.2), а, во-вторых, очень большую вариабельность частоты

симптомов заболевания не только в различных странах, но и среди отдельных их регионов, что связано, по мнению исследователей, с внешнесредовыми, социально-экономическими и этническими различиями. Так, распространенность БА среди детских популяций варьирует в пределах 15-кратных [21], а среди взрослых — 8-кратных значений [16].

В нашей стране с ее огромной территорией и резко различающимися климатогеографическими и экологическими условиями в разных зонах анализ распространенности БА затруднен, так как к настоящему времени проведены единичные стандартизованные эпидемиологические исследования, касающиеся популяции Москвы и Новосибирска [1,5,8]. Эти исследования показали, что распространенность БА в России как среди детского, так и взрослого населения, по крайней мере на территории таких мегаполисов, как Москва и Новосибирск, значительно превышает показатели официальной медицинской статистики и вполне сопоставима с результатами проводимых международных исследований.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности БА среди населения различных возрастных групп, проживающего в Восточной Сибири (Иркутская область), в городе с высоким уровнем техногенного загрязнения воздушной среды (Иркутск) и в сельской местности, где источники промышленного загрязнения воздушной среды отсутствуют.

Проведено двухэтапное обследование 8247 школьников 7—8 и 13—14 лет и 5395 взрослых в возрасте 20—59 лет в случайных выборках Иркутска — индустриально развитого города с высоким уровнем загрязнения воздушной среды промышленными поллютантами [4], а также в сельском районе Иркутской области, не имеющем крупных промышленных предприятий и удаленном от ближайших городов не менее чем на 75 км. Первый этап исследования включал анкетный скрининг с использованием вопросника ISAAC для детей и вопросника ECRHS для взрослых. Вопросники для 7—8-летних детей заполняли их родители,

Таблица 1

Распространенность симптомов БА у детей по обобщенным данным мультицентрового исследования ISAAC (%) [21]

Симптомы за 12 месяцев	Дети 6—7 лет (91 центр, 38 стран) n=257 800	Дети 13—14 лет (155 центров, 56 стран) n= 463 801
Свистящее дыхание	11,8 (0,8—27,2)	13,8 (1,6—36,7)
ф 4 приступов	3,1 (0,1—10,2)	3,7 (0,3—12,8)
Одышка, нарушающая сон	1,8 (0,3—10,0)	1,7 (0,1—6,3)
Тяжелая одышка, ограничивающая речь	2,4 (0,3—11,3)	3,8 (0,4—13,5)
Свистящее дыхание при физических нагрузках	6,2 (1,0—19,2)	18,8 (1,0—43,3)
Ночной кашель	19,1 (5,7—39,5)	22,3 (2,0—47,1)
Когда-либо диагностированная БА	10,2 (1,0—30,8)	11,3 (1,4—30,4)

Примечание. Здесь и в табл.2 в скобках приведены минимальные и максимальные показатели.

Таблица 2

Распространенность симптомов БА у взрослых 20—44 лет по данным исследований ECRHS [17]

Симптомы за 12 месяцев	Частота, % (48 центров в 22 странах)
Свистящее дыхание	27,0 (4,1—32,0)
Свистящее дыхание без предшествующей простуды	12,7 (2,0—21,6)
Пробуждение с чувством стеснения в груди	13,5 (6,2—17,5)
Пробуждение от затрудненного дыхания	7,3 (1,5—11,4)
Пробуждение из-за кашля	27,9 (6,0—42,6)
Приступы удушья	3,1 (1,3—9,7)
Прием противоастматических препаратов	3,5 (0,6—9,8)

13—14-летние школьники на вопросы анкеты отвечали самостоятельно.

Для второго этапа — клинико-функционального и аллергологического исследования — были отобраны 1753 человека, отметивших в вопросниках по меньшей мере 1 из астмоподобных симптомов (АПС) за последние 12 месяцев. Дополнительное обследование проведено 92,2% (1616 человек) из числа лиц, имеющих АПС. Исследование на данном этапе включало врачебный осмотр со стандартизованным сбором анамнеза, спирометрию (портативный вентилометр VM-1, Англия, или спироанализатор ST-300, Япония) с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводили функционально-фармакологическую пробу с вентолином (ингаляция 100 мкг аэрозоля для детей и 200 мкг для взрослых). При отсутствии признаков обратимой бронхиальной обструкции по данным исследования ФВД и пробы с бронхолитиком проводился 2-недельный

пикфлоуметрический мониторинг утренних и вечерних показателей ПСВ (пикфлоуметр *Clement Clark*, Англия) для оценки коэффициента ее вариабельности, значения которого выше 20% свидетельствуют о наличии бронхиальной обструкции (БГР) [12]. Наконец, в тех случаях, когда у пациентов с АПС на основании проведенных исследований не определялись признаки обратимой бронхиальной обструкции или БРГ, использовался гистаминовый провокационный тест (ГПТ). Его оценивали как положительный (доказательство БГР) при снижении ОФВ₁ ≥ 20% от исходного значения в диапазоне концентраций гистамина 0,025—8,0 мг/мл. ГПТ проводили по стандартам, рекомендованным Европейским респираторным обществом [7].

Для аллергенодиагностики использовался prick-тест со стандартным набором аллергенов: домашней пыли (ДП), клещей ДП (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) и амбарно-зернового комплекса (*Tyrophagus putrescentiae*), таракана (*Blattella germanica*), эпидермальных (шерсти кошки, собаки), плесневых грибов (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicil-*

Таблица 3

Частота астмоподобных симптомов по вопроснику ISAAC и клинически диагностированной БА у 7—8- и 13—14-летних городских и сельских школьников (±%)

Признаки	7—14 лет			7—8 лет			13—14 лет		
	Иркутск n=6098	p	Сельский район n=2149	Иркутск n=3037	p	Сельский район n=1096	Иркутск n=3061	p	Сельский район n=1053
Свистящее дыхание когда-либо	25,0±0,6	<0,001	15,7±0,8	24,3±0,8	<0,001	16,5±1,1	25,7±0,8	<0,001	14,9±1,1
Свистящее дыхание за 12 месяцев	11,4±0,4	<0,001	7,6±0,6	10,6±0,6	<0,01	7,1±0,8	12,1±0,6	<0,001	8,1±0,8
Частота приступов свистящего дыхания:									
φ1	10,4±0,4	<0,001	6,2±0,5	9,4±0,5	<0,001	5,8±0,7	11,5±0,6**	<0,001	6,6±0,8
1—3	8,1±0,3	<0,001	5,0±0,5	7,4±0,5	<0,01	4,7±0,6	8,8±0,5	<0,001	5,2±0,7
4—12	1,7±0,2	>0,05	1,0±0,5	1,5±0,2	<0,05	0,7±0,3	2,0±0,3	>0,05	1,2±0,3
>12	0,6±0,1	>0,05	0,3±0,1	0,5±0,1	>0,05	0,3±0,2	0,7±0,2	<0,05	0,2±0,1
Нарушение сна из-за свистящего дыхания:									
общая частота пробуждений	4,1±0,3	<0,05	2,9±0,4	4,9±0,4	<0,01	3,0±0,5	3,3±0,3**	>0,05	2,8±0,5
<1 в неделю	2,5±0,2	>0,05	2,3±0,3	2,7±0,3	>0,05	2,2±0,4	2,3±0,3	>0,05	2,4±0,4
φ1 в неделю	1,6±0,2	<0,01	0,6±0,2	2,2±0,3	<0,01	0,8±0,3	0,9±0,2**	>0,05	0,4±0,2
Одышка, ограничивающая речь	1,5±0,2	>0,05	1,0±0,2	0,7±0,2	>0,05	0,9±0,3	2,4±0,3**	<0,05	1,1±0,3
Свистящее дыхание при физических нагрузках	11,1±0,4	<0,001	7,7±0,6	5,1±0,4	<0,05	3,6±0,6	17,1±0,7***	<0,001	12,0±1,0***
Ночной кашель	10,1±0,4	<0,01	7,8±0,6	7,8±0,5	<0,05	6,0±0,7	12,3±0,6***	<0,05	9,6±0,9**
БА, диагностированная когда-либо	2,3±0,2	>0,05	2,1±0,5	1,6±0,3	>0,05	1,3±0,3	3,1±0,3**	>0,05	2,9±0,5*
Клинически диагностированная БА	7,6±0,5	<0,001	4,8±0,5	8,3±0,7	<0,001	4,6±0,6	7,0±0,5	<0,05	4,9±0,7

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при сравнении между возрастными группами 7—8 и 13—14 лет в пределах одного населенного пункта.

lium, Aspergillum), пыльцевых (березы, луговых трав, полыни и лебеды). При обследовании сельских школьников дополнительно применялись аллергены шерсти козы и овцы. Использованы отечественные аллергены производства НИИВС им. И.И.Мечникова, ГП "Аллерген" (г.Ставрополь), фирм *Hal* (Голландия) и *Sevac* (Чехия). Тест считали положительным при наличии волдыря диаметром не менее 3 мм. В сомнительных случаях или при наличии противопоказаний к кожному тестированию определялись аллергенспецифические IgE-антитела в сыворотке крови с помощью полуколичественного экспресс-метода *Quidel* или флюороаллергосорбентного теста (*FluoroFAST*, США). По показаниям проводилась назальная провокационная проба.

Диагностика БА осуществлялась в соответствии с современными рекомендациями, согласно которым ранними диагностическими критериями являются сочетание клинических признаков с обратимой бронхиальной обструкцией при БГР [2,14]. Этиологическая характеристика БА основывалась на результатах аллергологического исследования.

Полученные данные обработаны статистически, достоверность различий анализировалась с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок и определялась доверительным интервалом более 95%.

Результаты анкетного скрининга детей представлены в табл.3. Из нее видно, что в обследованных популяциях симптомы БА носят распространенный характер, а их частота варьирует в зависимости от места жительства. Для иркутских школьников характерна достоверно большая распространенность АПС по сравнению с детьми, живущими в сельском районе. Наиболее значимыми являются различия, касающиеся частоты таких симптомов, как затрудненное свистящее дыхание, приступы удушья, нарушающие ночной сон, свистящее дыхание, вызванное физической нагрузкой. Необходимо подчеркнуть и большую частоту рецидивирования симптомов БА среди городских школьников. Так, приступы затрудненного свистящего дыхания ≥ 1 раза в год и ночные эпизоды астмы больше 1 раза в неделю у детей в Иркутске отмечаются почти в 2 раза чаще, чем у школьников, живущих в сельской местности. Необходимо подчеркнуть, что отмеченные различия между городскими и сельскими школьниками сохраняются в обеих возрастных группах: 7—8 и 13—14-летних детей.

Сопоставление показателей распространенности симптомов и частоты ранее диагностированной БА, полученных с помощью анкетного скрининга, свидетельствует об их выраженном несоответствии. Напротив,

Таблица 4

Частота астмоподобных симптомов по вопроснику ISAAC и клинически диагностированной БА у 7—8- и 13—14-летних городских и сельских школьников в зависимости от пола ($\pm\%$)

Признаки	Иркутск						Сельский район					
	7—8 лет			13—14 лет			7—8 лет			13—14 лет		
	М	р	Д	М	р	Д	М	р	Д	М	р	Д
Свистящее дыхание когда-либо	26,1 $\pm$ 1,1	<0,05	22,6 $\pm$ 1,1	22,7 $\pm$ 1,1*	<0,001	28,4 $\pm$ 1,1***	18,2 $\pm$ 1,6	>0,05	15,0 $\pm$ 1,4	12,6 $\pm$ 1,5**	<0,05	17,1 $\pm$ 1,6
Свистящее дыхание за 12 месяцев	11,9 $\pm$ 0,8	<0,05	9,4 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 0,8	<0,01	13,8 $\pm$ 0,9***	8,5 $\pm$ 1,2	<0,05	5,8 $\pm$ 0,9	6,5 $\pm$ 1,4	<0,05	9,5 $\pm$ 1,2*
Частота приступов свистящего дыхания:												
>1	10,8 $\pm$ 0,8	<0,01	7,9 $\pm$ 0,7	9,8 $\pm$ 0,8	<0,01	13,0 $\pm$ 0,8***	6,4 $\pm$ 1,0	>0,05	5,3 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 0,9	<0,05	8,1 $\pm$ 1,2
1—3	8,1 $\pm$ 0,7	>0,05	6,7 $\pm$ 0,6	7,6 $\pm$ 0,7	<0,05	9,9 $\pm$ 0,8**	5,4 $\pm$ 0,9	>0,05	4,1 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,8	>0,05	6,1 $\pm$ 1,0
4—12	2,1 $\pm$ 0,4	<0,01	0,9 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,4	>0,05	2,3 $\pm$ 0,4**	0,8 $\pm$ 0,4	>0,05	0,7 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,4	>0,05	1,8 $\pm$ 0,6
>12	0,7 $\pm$ 0,3	>0,05	0,3 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	>0,05	0,8 $\pm$ 0,2*	0,1 $\pm$ 0,1	>0,05	0,5 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,2	>0,05	0,3 $\pm$ 0,2
Нарушение сна из-за свистящего дыхания:												
общая частота пробуждений	5,5 $\pm$ 0,6	>0,05	4,3 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,4**	>0,05	3,6 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,8	>0,05	2,5 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,6	>0,05	3,3 $\pm$ 0,7
<1 в неделю	3,1 $\pm$ 0,4	>0,05	2,4 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,4*	>0,05	2,6 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,7	>0,05	1,8 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,6	>0,05	2,9 $\pm$ 0,7
≥ 1 в неделю	2,4 $\pm$ 0,4	>0,05	2,0 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,3**	>0,05	1,0 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,4	>0,05	0,7 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,3	>0,05	0,4 $\pm$ 0,2
Одышка, ограничивающая речь	0,9 $\pm$ 0,3	>0,05	0,5 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,4	>0,05	2,6 $\pm$ 0,4**	0,8 $\pm$ 0,4	>0,05	0,8 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,4	>0,05	1,3 $\pm$ 0,4
Свистящее дыхание при физических нагрузках	5,5 $\pm$ 0,6	>0,05	4,8 $\pm$ 0,6	14,3 $\pm$ 0,9***	<0,001	19,6 $\pm$ 1,0***	4,0 $\pm$ 0,8	>0,05	3,2 $\pm$ 0,7	11,2 $\pm$ 0,4***	>0,05	12,7 $\pm$ 1,4***
Ночной кашель	7,6 $\pm$ 0,7	>0,05	8,0 $\pm$ 0,7	11,6 $\pm$ 0,8***	>0,05	12,9 $\pm$ 0,8***	5,3 $\pm$ 0,9	>0,05	6,7 $\pm$ 1,0	7,7 $\pm$ 1,2	<0,05	11,4 $\pm$ 1,3**
БА, диагностированная когда-либо	2,2 $\pm$ 0,4	<0,05	1,0 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,4	>0,05	3,4 $\pm$ 0,5***	1,7 $\pm$ 0,4	>0,05	0,9 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,7	>0,05	3,3 $\pm$ 0,7**
Клинически диагностированная БА	9,1 $\pm$ 0,7	>0,05	7,5 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,6**	>0,05	7,7 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 1,0	>0,05	3,7 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,8	>0,05	5,5 $\pm$ 0,9

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при сравнении между возрастными группами 7—8 и 13—14 лет в пределах одного населенного пункта; М — мальчики, Д — девочки.

Частота астмоподобных симптомов по вопроснику ECRHS и клинически диагностированной астмы у взрослых ($\pm$)

Симптом за 12 месяцев	20—59 лет			20—44 лет			45—59 лет		
	Иркутск n=2992	p	Сельский район n=2403	Иркутск n=2105	p	Сельский район n=1532	Иркутск n=887	p	Сельский район n=871
Затрудненное свистящее дыхание	19,3 $\pm$ 0,7	<0,001	14,8 $\pm$ 0,7	15,1 $\pm$ 0,8	<0,01	11,1 $\pm$ 0,8	29,1 $\pm$ 1,5***	<0,01	21,4 $\pm$ 1,4***
Нарушение сна из-за затрудненного дыхания	8,0 $\pm$ 0,5	<0,05	6,3 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,5	<0,05	4,6 $\pm$ 0,5	12,5 $\pm$ 1,1***	<0,05	9,3 $\pm$ 0,9***
Ночной кашель	14,9 $\pm$ 0,6	>0,05	13,4 $\pm$ 0,7	13,6 $\pm$ 0,7	<0,05	11,2 $\pm$ 0,8	17,9 $\pm$ 1,3**	>0,05	17,2 $\pm$ 1,2***
Приступы удушья	3,1 $\pm$ 0,3	>0,05	2,8 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,3	>0,05	2,1 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 0,7**	>0,05	4,0 $\pm$ 0,6*
Прием противоастматических препаратов	2,5 $\pm$ 0,3	>0,05	2,3 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,3	>0,05	1,9 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,6	>0,05	3,0 $\pm$ 0,6
Клинически диагностированная БА	5,6 $\pm$ 0,5	<0,001	3,1 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,5	<0,001	3,2 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,8	<0,01	2,8 $\pm$ 0,6

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при сравнении между возрастными группами 20—44 и 45—59 лет в пределах одного населенного пункта.

объективное исследование школьников с самосообщенными АПС подтверждает высокую распространенность БА среди детей в регионе и показывает достаточно хорошее соответствие частоты симптомов и клинически диагностированной БА (КДБА) (см. табл.3). В частности, распространенность КДБА среди детей в сельском районе (4,6 и 4,9%) ниже таковой среди школьников Иркутска (8,3 и 7,0%) в обеих возрастных группах в 1,4—1,8 раза ($p < 0,05$ —0,001).

Касаясь возрастных особенностей БА у детей, следует отметить несколько большую частоту в старшей возрастной группе свистящего дыхания, в том числе связанного с физической нагрузкой. В то же время нарушение сна, обусловленное одышкой, у 13—14-летних школьников отмечалось реже по сравнению с детьми 7—8 лет. В целом же, частота КДБА у детей 7—8 и 13—14 лет существенно не различалась (8,3 и 7,0% в Иркутске и 4,6 и 4,9% в сельском районе), хотя заметна тенденция к снижению частоты БА среди городских школьников старшего возраста.

При сравнении распространенности БА в зависимости от пола отмечается большая частота АПС у мальчиков, чем у девочек, в младшей группе независимо от места жительства (табл.4). При этом различия в частоте свистящего дыхания, включая и частоту его приступообразных эпизодов, носят статистически значимый характер. Среди школьников 13—14 лет наблюдается обратная зависимость: АПС несколько чаще отмечаются девочками. Эти же закономерности сохраняются и для КДБА. Так, у мальчиков, живущих в Иркутске, частота КДБА в 13—14-летнем возрасте достоверно ниже, чем в 7—8 лет (6,3 и 9,1% соответственно, $p < 0,01$), тогда как у девочек подобная динамика отсутствует (7,7 и 7,5% соответственно, $p > 0,05$). В сельской местности отмечаются те же закономерности:

снижение частоты БА у мальчиков старшего возраста и, наоборот, некоторое увеличение ее у девочек 13—14 лет, однако эти различия не достигают статистически достоверной значимости, что, по-видимому, связано с меньшей численностью выборки.

Распространенность БА среди взрослого населения, также как у детей, зависит от территории проживания. У городских жителей молодого (20—44 года) и среднего (45—59 лет) возраста как АПС, так и КДБА встречаются значительно чаще, чем у проживающих в сельском районе (табл.5).

При оценке возрастной динамики самосообщенных АПС обращает на себя внимание значительное увеличение их частоты в старшем возрасте (45—59 лет), тогда как показатели распространенности КДБА существенно не меняются (рис.1). Отмеченная закономерность, характерная как для городских, так и сельских жителей, свидетельствует о снижении специфичности вопросника у лиц старшей возрастной группы. Как показало клиническое исследование, у лиц старше 44 лет в структуре АПС по сравнению с младшей группой возрастает роль хронического обструктивного бронхита и сердечно-сосудистых заболеваний, что необходимо учитывать при проведении эпидемиологического скрининга.

Анализ распространенности БА у взрослых, как во всей выборке 20—59-летних лиц, так и отдельно в группах молодого и среднего возраста в зависимости от пола обследованных, выявил определенную тенденцию к большой частоте заболевания у женщин, однако ни в одной из групп эти различия не достигают степени статистически значимых.

Аллергологическое тестирование пациентов показало высокий удельный вес в структуре БА атопических форм заболевания (АБА) без достоверно значимых



Рис. 1. Частота астмоподобных симптомов (АПС) и клинически диагностированной бронхиальной астмы (КДБА) у взрослых 20—44 и 45—59-летнего возраста.

различий в зависимости от места жительства. Так, у городских и сельских жителей детского возраста (7—14 лет) БА в 91,3 и 88,7% соответственно имела атопический характер ($p > 0,05$). Среди взрослого населения (20—59 лет) частота АБА ниже, чем у детей, и составляет для городской и сельской местности 68,3 и 72,8%, соответственно.

Спектр и частота причинно-значимых аллергенов у детей и взрослых представлены на рис. 2. Из него видно, что в обеих возрастных группах на сравниваемых территориях доминирующей является бытовая сенсibilизация, обусловленная аллергенами ДП и ее компонентов (58—79%). Высокая частота аллергии (59—79%) к дерматофагоидным клещам (ДК) сочетается с распространенной сенсibilизацией к клещам амбарно-зернового комплекса (КАЗК) не только в сельской местности (40—62%), но и в городских условиях (22—49%). Этим данным соответствуют результаты параллельно проводимых нами акарологических исследований, показавших высокий уровень заселенности жилья в Иркутской области различными видами клещей, достигающими в квартирах больных БА более 5000 на 1 г ДП, среди которых наряду с ДК часто регистрируются и КАЗК [11]. Необходимо подчеркнуть, что кроме традиционно отмечаемой важной роли аллергии к ДК, существенным сенсibilизирующим компонентом ДП в регионе являются аллергены таракана.

Вторым по частоте среди причинно-значимых факторов у больных АБА является эпидермальная аллергия (31—52%), обусловленная среди городских жителей главным образом сенсibilизацией к эпидермису кошек и собак, спектр которой в сельской местности расширяется за счет гиперчувствительности к эпидермису сельскохозяйственных животных. Меньшую роль при АБА у жителей Восточной Сибири играет пыльцевая и грибковая сенсibilизация (16—24 и 12—21%, соответственно), которая часто сочетается с другими видами аллергии — бытовой и/или эпидермальной.

Как видно, у больных АБА — городских и сельских жителей спектр сенсibilизации в значительной степени совпадает, однако имеются определенные различия в ее частоте к тем или иным аллергенам. В частности, если в сельских условиях достоверно чаще встречается

аллергия только к КАЗК, а в группе детей и к ДК, то у больных АБА, живущих в городе, гиперчувствительность к таким важным сенсibilизаторам, каковыми являются аллергены домашних животных, таракана и пыльцы растений, встречается достоверно чаще по сравнению с жителями сельского района в обеих возрастных группах. В конечном счете это обуславливает большую частоту поливалентной сенсibilизации и среди детей, и среди взрослых у больных АБА в городских условиях по сравнению с сельским районом.

Проведенное эпидемиологическое исследование в Иркутской области показало высокую распространенность БА, вполне сопоставимую с показателями ряда Европейских стран и, в первую очередь, Северной Европы [17,21], где климатические условия имеют определенное сходство с Восточной Сибирью. Вместе с тем полученные нами показатели распространенности БА значительно ниже таковых в Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и Латинской Америке, но выше, чем в странах Юго-Восточной Азии [21,22]. При сравнении частоты БА среди жителей Восточно-Сибирского региона с результатами эпидемиологических исследований в других городах России можно отметить близкие показатели распространенности заболевания среди взрослого населения Москвы [1] и Иркутска: 6,1 и 5,6%, соответственно. Среди детей в Сибири частота симптомов БА за 12 месяцев также характе-

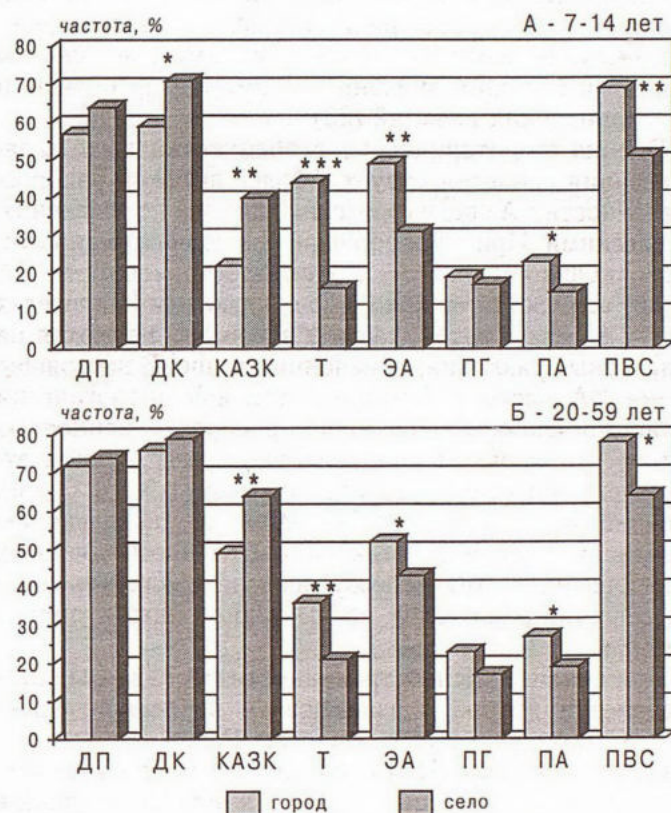


Рис. 2. Спектр сенсibilизации у больных АБА. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

ДП — домашняя пыль, ДК — дерматофагоидные клещи, КАЗК — клещи амбарно-зернового комплекса, Т — тараканы, ЭА — эпидермальные аллергены, ПГ — плесневые грибы, ПА — пыльцевые аллергены, ПВС — поливалентная сенсibilизация.

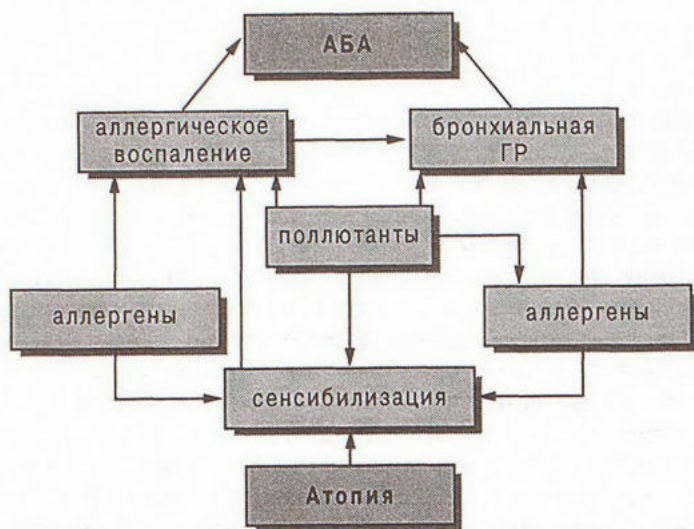


Рис.3. Возможная патогенетическая роль техногенных загрязнителей при АБА

ризуется близкими значениями: в Новосибирске [5] и Иркутске эти показатели соответственно составляют 11,1 и 11,4 %.

Полученные данные свидетельствуют, что распространенность БА как в городских условиях, так и в сельской местности среди детей закономерно выше, чем у взрослых в 1,4—1,8 раза. Возрастные различия заболеваемости, отмечаемые во многих работах, связывают с менее совершенными защитно-адаптационными механизмами респираторной и иммунной систем у детей и большим значением у них в формировании БА атопических реакций [23].

Оценка территориальных особенностей частоты заболевания свидетельствует о более высокой распространенности БА среди городских жителей по сравнению с сельскими. При этом обращает на себя внимание то, что отношение показателей распространенности БА город/село остается примерно одинаковым (в пределах 1,6—1,8) как у детей, так и у взрослых, несмотря на возрастные различия, отмеченные выше. В настоящее время БА часто рассматривается как экологически зависимое заболевание, между распространенностью которого и уровнем промышленного загрязнения атмосферы существует устойчивая связь [1,9,15]. С этих позиций большая частота БА в Иркутске по сравнению с сельским районом, отдаленным от промышленных предприятий, может быть обусловлена высоким уровнем загрязнения воздушной среды техногенными загрязнителями.

При анализе распространенности БА важным представляется вопрос о взаимосвязи неспецифических техногенных факторов и аллергии. Ранее проведенное нами исследование [10] показало очень близкую частоту атопии в случайных выборках детей, живущих в городской и сельской местности: 35,7 и 38,2 % соответственно ($p > 0,05$). В то же время результаты настоящей работы свидетельствуют о достоверно большей частоте клинически манифестной атопии в виде БА у детей в городе с высоким уровнем загрязнения воздушной среды. Для них характерна и большая частота поливалентной сенсibilизации по сравнению с детьми,

живущими в сельской местности. Приведенные данные хорошо коррелируют с результатами исследований, в которых показана важная роль промышленных загрязнителей в формировании аллергического воспаления в дыхательных путях. В частности, при взаимодействии оксидов серы и азота с аллергенами возрастают их иммуногенные свойства, что, с одной стороны, снижает пороговую дозу аллергенов, вызывающую сенсibilизацию, а с другой — обуславливает более высокий уровень аллергенспецифических IgE-антител [19,20,24]. Предварительная экспозиция с оксидом серы и азота у больных БА, сенсibilизированных к ДК, увеличивает не только неспецифическую, но специфическую БГР при ингаляционной пробе с клещевым аллергеном, причем как в раннюю, так и позднюю фазы [18,25]. Преэкспозиция с оксидом азота увеличивает уровень эозинофильного катионного белка в лаважной жидкости после провокационной пробы с аллергеном [26]. Схема возможного взаимодействия между промышленными загрязнителями воздушной среды и аллергенными механизмами при формировании и эволюции АБА в условиях индустриально развитого города с учетом имеющихся литературных данных и результатов проведенных исследований представлена на рис.3.

В заключение представляется важным остановиться еще на одном аспекте — ранней диагностике БА. Показатели ее распространенности, полученные на основании эпидемиологического исследования, значительно превышают данные статистической отчетности учреждений здравоохранения, что соответствует результатам других авторов [5,8]. Каковы же причины указанных различий? Сравнение структуры тяжести клинически диагностированной БА при эпидемиологическом исследовании и у больных, наблюдающихся участковыми врачами, показало, что в первом случае преобладает БА легкого течения (81%), а тяжелые формы заболевания встречаются только в 7%, тогда как среди наблюдающихся больных в поликлиниках преобладает БА тяжелого и среднетяжелого течения (91%). Аналогичная тенденция, хотя и менее выраженная, характерна также для детской БА. Отсюда становится очевидной гиподиагностика БА легкого течения, т.е. в ранних стадиях заболевания. Вместе с тем заниженные показатели заболеваемости БА связаны не только с гиподиагностикой ее легких форм, с которыми больные часто не обращаются к врачу. Экспертная оценка амбулаторных карт больных БА, выявленных в ходе исследования, показала, что 29% из них систематически наблюдались у врачей, но по поводу различных вариантов бронхита, главным образом хронического обструктивного. Среди детей с недиагностированной своевременно БА наиболее частым диагнозом был рецидивирующий бронхит.

Причинами ошибочной диагностики (в том числе гиподиагностики) являются недооценка анамнеза, переоценка значимости "классического" приступа удушья в качестве основного критерия БА, недостаточное использование в повседневной практике методов оценки обратимости бронхиальной обструкции (пробы с брон-

холитиком, определения суточной вариабельности ПСВ с помощью пикфлоуметрии) и, наконец, недостаточное аллергологическое обследование. В связи с этим одной из важных мер, направленных на профилактику тяжелых форм БА и своевременность назначаемой терапии, является совершенствование диагностики болезни в ее ранних стадиях.

Выводы

1. Распространенность БА в Иркутской области составляет 4,6—8,3% среди детей и 3,1—5,6% у взрослых, что значительно превышает показатели статистической отчетности медицинских учреждений.
2. Среди населения промышленно развитого города распространенность БА выше, чем в сельской местности, что, по-видимому, связано с высоким уровнем техногенного загрязнения воздушной среды на урбанизированной территории.
3. В этиологической структуре БА преобладают atopические формы (у детей 89—92%, у взрослых 68—73%), при которых наиболее значимыми факторами сенсибилизации являются аллергены клещей домашней пыли, эпидермиса домашних животных, тараканов.
4. Для изучаемого региона характерна поздняя диагностика БА, обуславливающая высокий удельный вес тяжелых и осложненных форм заболевания среди больных, наблюдающихся в медицинских учреждениях, что снижает эффективность медикаментозного лечения и ограничивает возможность проведения специфической иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.— Т.1.— С.400—423.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.75—95.
3. Бронхиальная астма. Национальный консенсус, принятый на 5-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания // Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.— Т.1.— С.424—429.
4. Государственный доклад. Экологическая обстановка в Иркутской области в 1996 г.— Иркутск, 1996.— 198 с.
5. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А., Гавалов С.М. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска // Пульмонология.— 1998.— № 1.— С.38—43.
6. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Манаков Л.Г. и др. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний легких // Там же.— 1992.— № 1.— С.6—10.
7. Стандартизованные провокационные тесты // Там же.— 1993.— Приложение.— С.60—68.
8. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.В. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // Аллергия, астма и клин. иммунол.— 1998.— № 9.— С.58—69.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.— М., 1995.— 218 с.
10. Черняк Б.А., Тяренькова С.В., Буйнова С.Н. Соотношение латентной и манифестной сенсибилизации к ингаляционным аллергенам как экологически обусловленный показатель // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.— М., 1998.— С.702.
11. Черняк Б.А., Воржева И.И., Зарицкая Л.В. Аллергия к клещам домашней пыли и тараканам у больных бронхиальной астмой в Иркутске // Там же.— С.703.
12. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Метод оптимизации антиастматической терапии.— М., 1997.— 56 с.
13. Чучалин А.Г., Пыжова Е.С., Колганова Н.А. Социально-экономическая значимость заболеваемости бронхиальной астмой и ее стоимостное определение // Экономика здравоохран.— 1997.— № 4.— С.29—37.
14. Чучалин А.Г., Черняк Б.А. Ранняя диагностика бронхиальной астмы: Пособие для врачей.— М.; Иркутск, 1998.— 31 с.
15. Barnes P.J. Air pollution and asthma: molecular mechanisms // Mol. Med. Today.— 1995.— Vol.1, № 3.— P.149—155.
16. Burney P. The burden of asthma // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 49.— P.326—328.
17. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, № 3.— P.687—695.
18. Devalia J.L., Rusznak C., Herdman M.J. et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on the airway responses of mild in asthmatic patients to allergen inhalation // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.1668—1671.
19. Devalia J.L., Rusznak C., Wang J. Pollution-allergy interaction: challenge studies in man // Eur. Respir. Rev.— 1998.— Vol.8, № 53.— P.175—178.
20. Emberlin J. The effects of air pollution on allergenic pollen // Ibid.— P.164—167.
21. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12, № 2.— P.315—335.
22. Lai C.K., Douglass C., Ho S.S. et al. Asthma epidemiology in the Far East // Clin. Exp. Allergy.— 1996.— Vol.26, № 1.— P.5—12.
23. Peat J.K., Gray E.J., Mellis C.M. et al. Differences in airway responsiveness between children and adults living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7, № 10.— P.1805—1813.
24. Sandstrom T., Blomberg A., Helleday R. Air pollution-allergy interaction: experiences from animal studies // Eur. Respir. Rev.— 1998.— Vol.8, № 53.— P.168—174.
25. Tunnicliffe W.C., Burge P.C., Ayers J.G. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.1733—1736.
26. Wang J., Devalia J.L., Duddle J.M. et al. The effect of exposure for six hours to nitrogen dioxide on early phase nasal response to allergen challenge in patients with a history of seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1995.— Vol.96, № 2.— P.669—676.

Поступила 03.12.98.

Н.А.Болошина, А.В.Черняк, Т.Л.Пашкова, А.С.Соколов, М.В.Самсонова,
А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТ БУДЕСониДА НА ПОЗДНЮЮ АСТМАТИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ И ПОВЫШЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ПОСЛЕ АЛЛЕРГЕННОЙ ПРОВОКАЦИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFECT OF BUDESONIDE ON LATE ASTHMATIC RESPONSE AND ASSOCIATED INCREASE OF AIRWAY
HYPERRESPONSIVENESS IN ALLERGEN INHALATION TEST

N.A.Boloshina, A.V.Cherniak, T.L.Pashkova, A.S.Sokolov, M.V.Samsonova, A.G.Chuchalin

Summary

We determined whether inhaled budesonide (600mcg) had given by Cyclohaler (Pulmomed) before allergen inhalation challenge (AC) inhibited the late asthmatic response (LAR) and subsequent bronchial hyperresponsiveness to histamine (BR). Five asthmatics sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-test), who had previously shown the development of early and late asthmatic response to AC with *Dermatophagoides pteronyssinus*, were studied in a double-blind placebo-controlled randomised protocol.

Budesonide significantly reduced the LAR induced by *Dermatophagoides pteronyssinus* (maximum % fall of FEV₁: -16.0±6.1% with budesonide versus -26.2±5.5% with placebo; $p<0.01$) and inhibited the increase of BR (decrease of logPC₂₀ by 1.43±0.69 mg/ml with budesonide versus 4.11±0.83 mg/ml with placebo; $p<0.05$).

Our data suggest that budesonide reduces the LAR and protects airways against increased BR after AC.

Резюме

Было изучено влияние будесонида (600 мкг сухой пудры), ингалируемого через циклохалер (Пульмомед, Россия), на аллергениндуцированную позднюю астматическую реакцию и последующее повышение бронхиальной гиперреактивности. Пять больных бронхиальной астмой, имевших гиперчувствительность к *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-тест) и выраженные раннюю и позднюю астматические реакции при проведении ингаляционной аллергенной провокации, были обследованы двойным слепым перекрестным плацебоконтролируемым методом. Во время поздней астматической реакции будесонид по сравнению с плацебо оказывал достоверное протективное действие (% падения ОФВ₁: -11,8±4,7% и -25,0±7,7%; $p<0,05$; снижение logПК₂₀ на: 1,43±0,69 мг/мл и 4,11±0,83 мг/мл, $p<0,005$; соответственно).

Наши данные свидетельствуют о том, что будесонид достоверно снижает выраженность поздней астматической реакции и подавляет последующее повышение гиперреактивности.

Среди противовоспалительных препаратов, которые используются в лечении бронхиальной астмы, наиболее эффективными являются кортикостероиды [12,23]. Исследования продемонстрировали их эффективность, которая проявлялась в улучшении респираторной функции, снижении гиперреактивности бронхов, уменьшении симптомов болезни, уменьшении частоты и тяжести обострений и улучшении качества жизни [1—3,12,15]. Современная генерация ингаляционных форм кортикостероидов (будесонид, флутиказона пропионат) позволяет назначать высокие дозы для лечения тяжелой хронической астмы, при том что такая терапия снижает потребность в пероральных кортикостероидах и обладает значительно меньшим системным побочным действием [1,3,25]. В настоящее время отечественный ингаляционный будесонид, который прошел

клинические исследования и хорошо зарекомендовал себя в клинике, широко применяется в повседневной практике.

Для развития и изучения эффективности новых противоастматических препаратов наиболее широко используется аллергенная провокация [20]. Реакция дыхательных путей на аллерген сложная, выделяют раннюю и позднюю астматические реакции. Ранняя астматическая реакция (РАР) обусловлена преимущественно сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей, наступает через 10—20 минут после ингаляции и проходит в течение 90—120 минут [6]. Тогда как поздняя астматическая реакция (ПАР) является результатом как сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, так и воспаления и наступает через 3—5 часов после ингаляции [6,19]. Индуциро-

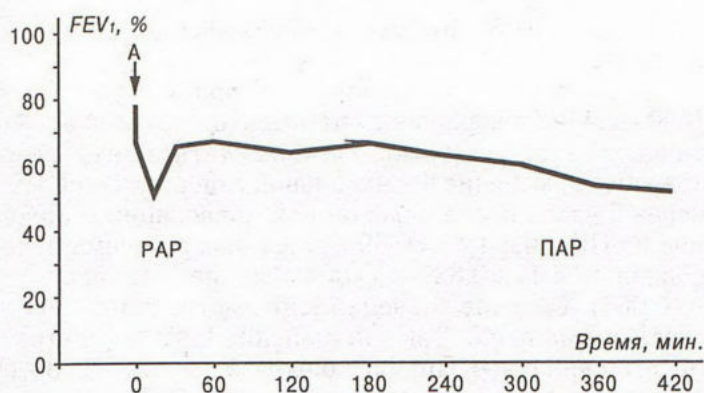


Рис. 1. Изменение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) после аллергенной провокации у больных бронхиальной астмой (n=5).

А — ингаляция аллергена; РАР — ранняя астматическая реакция; ПАР — поздняя астматическая реакция.

ванное аллергеном увеличение реактивности дыхательных путей к гистамину или метахолину (ПК₂₀) является непрямым измерением воспаления в стенке дыхательных путей и сохраняется от 3 часов до нескольких дней после воздействия аллергена [8,9]. Поэтому ингаляционная аллергенная провокация является одной из лучших исследовательских моделей бронхиальной реактивности у человека *in vivo* и используется в научных исследованиях: для изучения патофизиологических аспектов астмы [4,8,9], для развития и изучения новых фармакологических агентов [7,17]. Оценка эффективности однократного приема отечественного будесонида с помощью аллергенной провокации не проводилась. Это и определило цель нашего исследования: оценить бронхопротективное действие будесонида на аллерген-индуцированное повышение бронхиальной гиперреактивности и ингибирование поздней астматической реакции.

Исследование будесонида — бенакорта™ (Пульмомед, Москва) проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ. Обследовано 5 амбулаторных больных (1 мужчина и 4 женщины) бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии ремиссии в возрасте от 33 до 48 лет (средний возраст $39,0 \pm 2,6$ года). Диагноз бронхиальной астмы выставлен впервые. Все пациенты имели гиперчувствительность к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-test). После этого им был проведен ингаляционный провокационный тест с *Dermatophagoides pteronyssinus*. У всех пациентов наблюдали выраженную раннюю (процент падения объема форсированного выдоха за 1 секунду составил $38,6 \pm 6,4\%$, от 24 до 57%) и позднюю астматическую реакции (падение FEV₁ составило $35,2 \pm 3,1\%$, от 27 до 42%) уже на минимальной концентрации 1:1000 (рис. 1). Все пациенты на момент обследования не курили. В исследование были включены больные, не применявшие пероральных и/или ингаляционных кортикостероидов. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, после чего дали согласие на участие.

Исследование проводили двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом. обследо-

ние проходило в одно и то же время в течение 2 дней. Исходно проводили исследование функции внешнего дыхания и провокационный тест. После гистаминовой провокации пациент ингалировал сальбутамол (200 мкг) и через 15 минут исследуемый препарат. В качестве исследуемых препаратов использовали будесонид и плацебо, которые в виде сухой пудры ингалировали с помощью циклохалера (3 вдоха, активная доза будесонида 600 мкг). Через 15 минут проводили ингаляцию *Dermatophagoides pteronyssinus* в концентрации, вызывавшей позднюю астматическую реакцию (1:1000), и проводили мониторинг функции внешнего дыхания по стандартной методике через 30 сек, 90 сек, 5 мин, 10 мин, 30 мин, 60 мин и потом ежедневно в течение 7 часов. В течение поздней астматической реакции (через 5 часов) повторно проводили провокационный тест с гистамином. После провокационного теста повторно ингалировали сальбутамол. В дальнейшем продолжали мониторинг РЕФ с помощью пикфлоуметра. Во второй день исследования схема обследования была аналогичной, но с другим исследуемым препаратом. Временной интервал между днями исследования был 7 дней.

Для оценки ФВД проводили анализ кривой поток-объем (КПО), показателей спирометрии (*Autobox DL 6200*, *SensorMedics*, США). Исследование ФВД выполняли по стандартной методике [22]. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁), РЕФ, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅), максимальный среднеэкспираторный поток (FEF_{25–75}). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [22].

После исследования ФВД определяли степень реактивности дыхательных путей (проводили провокационный тест с гистамином). Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV₁ на 20% (ПК₂₀). У всех пациентов получили ответ на фармакологическую провокацию при ПК₂₀ < 8 мг/мл (ПК₂₀: $0,13 \pm 0,07$ мг/мл, что свидетельствует о высокой степени бронхиальной гиперреактивности). В гистаминовом провокационном тесте использовались растворы двойной концентрации (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор, приготовленный из сухого порошка *PBS buffer* (EIA "Roche", Швейцария). Для приготовления гистаминового раствора применяли порошок гистамин дифосфата ("Sigma", США). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [24]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test I* (*Pful Ritzau PariWerk*, Германия) с производительностью 0,12 мл/мин. Результаты выражались как ПК₂₀. ПК₂₀ вычисляли методом линейной интерполяции по общепринятой формуле [14].

Для статистической обработки данные провокационного теста были преобразованы как логарифм ПК₂₀,

Таблица

Спирометрические показатели в различные дни исследования (n=5)

Параметр, % должн.	Будесонид	Плацебо
FVC	119,2±2,9	116,0±5,0
FEV ₁	80,2±3,8	75,4±5,5
FEF ₂₅₋₇₅	30,2±5,3	28,8±5,5
FEF ₂₅	56,2±4,0	50,8±5,4
FEF ₅₀	34,0±4,6	31,2±5,6
FEF ₇₅ , 20,2±5,1	21,4±4,6	
PEF	86,0±3,8	73,8±5,3

Примечание. FVC — форсированная жизненная емкость легких; FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; FEF₂₅₋₇₅ — максимальный среднеекспираторный поток; FEF_x — форсированный экспираторный поток на уровне x% FVC; PEF — пиковый экспираторный поток.

что позволило привести их к нормальному распределению. Достоверность изменения показателей ФВД и логарифма ПК₂₀ после приема будесонида по сравнению с данными после приема плацебо анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Все пациенты были в стабильном состоянии, не было достоверных различий спирометрических показателей в различные дни исследования. Данные функции внешнего дыхания в день приема будесонида и плацебо представлены в табл.1.

Исходно (FEV₁: 75,8±2,2% на фоне будесонида и 75,6±5,6% на фоне плацебо) и в течение 3 часов после аллергенной ингаляции достоверных отличий в различные дни исследования не наблюдалось (максимальный процент падения FEV₁: -8,6±4,8% на фоне будесонида и 8,0±1,4% на фоне плацебо). Через 3 часа на фоне будесонида отмечалось достоверное изменение респираторной функции по сравнению с плацебо (максимальный процент падения FEV₁: -11,8±4,7; на фоне будесонида и -25,0±7,7% на фоне

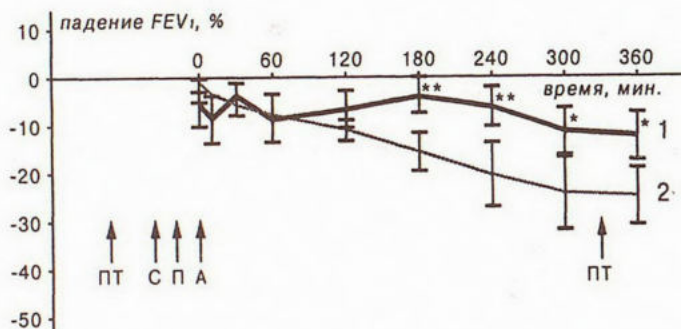


Рис.2. Изменение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) после аллергенной провокации. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

ПТ — провокационный тест с гистамином; С — прием сальбутамола (200 мкг); П — прием препарата исследования. А — ингаляция аллергена. 1 — будесонид 600 мкг, 2 — плацебо.

плацебо, $p < 0,05$). Кривая время-эффект представлена на рис.2.

Кроме того, что однократный прием будесонида (600 мкг) достоверно снижал развитие поздней астматической реакции, было отмечено статистически достоверное изменение бронхиальной гиперреактивности через 5 часов после аллергенной провокации (снижение $\log PK_{20}$ на: $1,43 \pm 0,69$ мг/мл после приема будесонида и $4,11 \pm 0,83$ мг/мл после приема плацебо, $p < 0,005$). Средние значения $\log PK_{20}$ гистамина представлены на рис.3. Такое изменение $\log PK_{20}$ соответствует снижению ПК₂₀ в 10,4 раза (от 0,5 до 39,1) после будесонида, тогда как после плацебо ПК₂₀ снижалось в 174,4 раза (от 5,8 до 426,0).

Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными. Поскольку известно, что β_2 -агонисты являются стабилизаторами тучных клеток человека и предотвращают IgE-опосредованное высвобождение различных медиаторов (хемотаксического фактора эозинофилов и нейтрофилов, а также медиаторов B₄, C₄, D₄, E₄, простагландина D₂ и фактора, активирующего тромбоциты) [5], таким образом предотвращают развитие немедленной реакции на аллерген [7,16,18]. Поэтому предварительный прием сальбутамола блокировал развитие РАР. Как уже сообщалось выше, аллергенная ингаляция учитывает кроме РАР еще два аспекта: ПАР и развитие гиперреактивности дыхательных путей (изменение ПК₂₀) [4,6—8]. Увеличение бронхиальной реактивности к гистамину является непрямым измерением индуцированного аллергеном воспаления и у пациентов с ПАР сохраняется в течение нескольких дней после воздействия аллергена. Но сальбутамол ингибирует ПАР, не предотвращает и не снижает бронхиальную гиперреактивность, так как в развитии поздней астматической реакции большое значение придают таким клеткам воспаления, как эозинофилы, лимфоциты и макрофаги. Тогда как кортикостероиды, напротив, ингибируют высвобождение медиаторов из альвеолярных макрофагов [11,13], эозинофилов [26]. Кроме того, эозинофилы высокого чувствительны к кортикостероидам, которые снижают

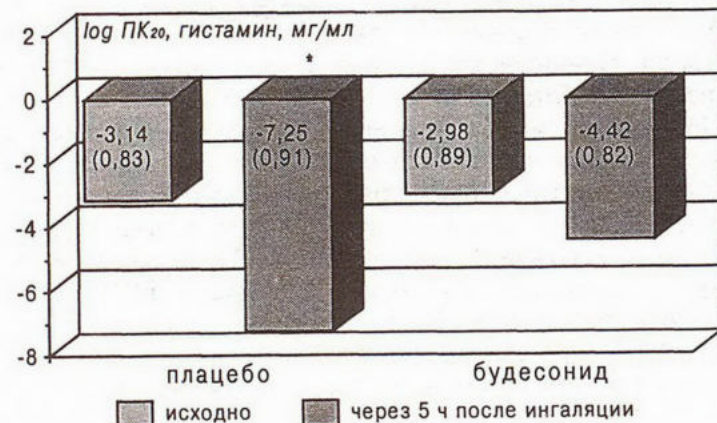


Рис.3. Изменение гиперреактивности дыхательных путей (логарифма провокационной концентрации гистамина, вызывающей 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду: $\log PK_{20}$ гистамин) через 5 часов после аллергенной провокации по сравнению с исходной. * — $p < 0,005$ при сравнении с исходными данными.

количество как тканевых эозинофилов, так и эозинофилов периферической крови [10,26]. Это может объяснить полученные нами данные о том, что будесонид ингибирует ПАР и развитие бронхиальной гиперреактивности. Аналогичные результаты были получены при изучении эффективности и других ингаляционных кортикостероидов [21].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что однократный прием будесонида в дозе 600 мкг достоверно снижает выраженность поздней астматической реакции и подавляет последующее повышение гиперреактивности.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке фирмы Пульмомед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кахновский И.М., Соломатин А.С. Беклометазона дипропионат, будесонид и флунизолид в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
2. Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия больных бронхиальной астмой легкого течения. Влияние на воспаление и гиперреактивность // Пульмонология.— 1996.— № 4.— С.21—28.
3. Суточникова А.С., Чучалин А.Г. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1996. № 6.— С.48—50.
4. Cartier A., Thomson N.C., Frith P.A., Roberts R., Hargreave F.E. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway calibre // J. Allergy Clin. Immunol.— 1982.— Vol.70.— P.170—177.
5. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Br. J. Pharmacol.— 1987.— Vol.90.— P.421—429.
6. Cockcroft D.W. Bronchial inhalation tests II // Ann. Allergy.— 1987.— Vol.59.— P.89—99.
7. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.734—740.
8. Cockcroft D.W., Ruffin R.E., Dolovich J., Hargreave F.E. Allergen-induced in nonallergic bronchial reactivity // Clin. Allergy.— 1977.— Vol.7.— P.503—513.
9. Durham S.R., Craddock C.F., Cookson W.O., Benson M.K. Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82.— P.764—770.
10. Evans P.M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Barnes P.J., Chung K.F. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma // Ibid.— 1993.— Vol.91, № 2.— P.643—650.
11. Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., MacDermot J. Dexametazone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin. Sci.— 1984.— Vol.67.— P.653—656.
12. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication 95-3659.— 1995.
13. Joseph M., Tonnel A.B., Tarpier G., Capron A. Involvement of immunoglobulin E in secretory process of alveolar macrophages from asthmatic patients // J. Clin. Invest.— 1983.— Vol.71.— P.221—230.
14. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation.— Lund: AB Draco, 1991.
15. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzielegheem M.A., Ramsdale E.H., O'Byrne P.M., Hargreave F.E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.832—836.
16. Kerrebijn K.F., van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
17. Kirby J.G., Hargreave F.E., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M. Indomethacin inhibits allergen-induced airway hyperresponsiveness but not allergen-induced asthmatic responses // J. Appl. Physiol.— 1989.— Vol.66.— P.578—583.
18. Kraan J., Koeter G.H., van der Mark T.W., Sluiter H.J., de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline // J. Allergy Clin. Immunol.— 1985.— Vol.76.— P.628—636.
19. O'Byrne P.M., Dolovich J., Hargreave F.E. Late asthmatic responses // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.740—751.
20. O'Byrne P.M. Allergen-induced airway hyperresponsiveness // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.119—127.
21. Paggiaro P.L., Dente F.L., Morelli M.C., Bancalari L., Di-Franco A., Giannini D., Vagaggini B., Bacci E., Fabbri L.M., Giuntini C. Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 6.— P.1447—1451.
22. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
23. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.S82—S88.
24. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.6.— P.55—64.
25. Taylor I.K. Fluticasone propionate in the treatment of asthma exacerbations // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 49.— P.344—348.
26. Yukawa T., Chanez P., Dent G., Kroegel C., Roberts N.M., Chung K.F., Barnes P.J. Bronchodilator agents do not inhibit oxygen-free radical release from guinea pig eosinophils // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, Suppl.— P.27.

Поступила 16.09.98.

*В.И.Нечаев***ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ: СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ**

Медицинская академия, Тверь

EMPHYSEMA: SYSTEMIC MANIFESTATIONS*V.I.Nechaev***Summary**

The peculiarities of nutritious status, respiratory tract physiology and the prevalence of genetics sighs of connective tissue systemic dysplasia have been studied in emphysema patients. It was shown that significant disorders of patients' nutritious status and subsequent development of complex anatomical and functional changes which characterize systemic sighs of connective tissue dysplasia in the respiratory tract and in the whole organism take place in emphisema patients under prolonged exposure of risk factors particularly of tobacco use. It was supposed that emphysema is an independent disease with certain stages of course and with clinical sings appropriate to a systemic process.

Резюме

Изучены особенности нутритивного статуса, физиологических свойств органов дыхания и распространенность генетических признаков системной дисплазии соединительной ткани у больных эмфиземой легких. Показано, что при длительном воздействии факторов риска, в частности курения, при эмфиземе легких происходят заметные нарушения состояния питания больных с развитием сложных анатомо-функциональных изменений, характеризующих системные проявления дисплазии соединительной ткани респираторного отдела легких, дыхательных путей и организма в целом. Высказывается мнение, что эмфизема легких представляет собой самостоятельное заболевание с определенной этапностью течения и клиническими признаками, характерными для системного процесса.

Современные представления о патогенезе эмфиземы легких (ЭЛ) свидетельствуют, что сложные взаимодействия между комплексом экзогенных и эндогенных повреждающих факторов и системой клеточной и гуморальной защиты органов дыхания в конечном итоге приводят к истощению последней. Результатом таких неравных взаимоотношений является деградация структурных белков стромы легкого и повышенная экскреция их метаболитов. При этом продукты деградации стромальных структур легкого сами являются хемотаксинами для притока новых порций клеток, обладающих эластолитической активностью. Существование таких механизмов доказано экспериментальными и клиническими исследованиями [7,10,15, 16,25].

При этом становится очевидным, что при ЭЛ, сопровождающейся повышенным расходом структурных белков стромы легкого, в определенном временном промежутке патологические изменения приобретают системный характер. Прежде всего в такие процессы вовлекаются дыхательные пути, где происходит повреждение эластического каркаса бронхов с нарушением их функции. Клинической манифестацией таких изменений является трахеобронхиальная дискинезия (ТБД), возникающая вследствие симультанного повреждения эластических структур бронхов и легких [2,20,28].

Подтверждением системности поражения дыхательных путей и легких при ЭЛ служит и частое ее сочетание с дизонтогенетическими заболеваниями органов дыхания [1,19,26].

Дефицит массы тела (ДМТ) при ЭЛ сопровождается выраженными нарушениями белково-электролитного и других видов гомеостаза, в значительной мере определяет состояние защитных сил организма и его физической работоспособности, является проявлением дальнейшего прогрессирования деструкции легочной ткани и прогностически неблагоприятным фактором [3]. В клиническом плане ДМТ приводит к значительному снижению работоспособности больных и истощению у них дыхательной мускулатуры с развитием респираторных расстройств [18,22—24].

Изучение генетических маркеров дисплазии соединительной ткани при ЭЛ представляет клинический интерес из-за частого ее сочетания с наследственно детерминированными системными заболеваниями соединительной ткани (генерализованная фибродисплазия Элерса-Данло, синдром Марфана, прогерия), имеющими различную этиологию, но сходные патогенетические механизмы, приводящие в конечном итоге к деградации эластических структур соединительной ткани, в том числе и органов дыхания [8,17,21 и др.].

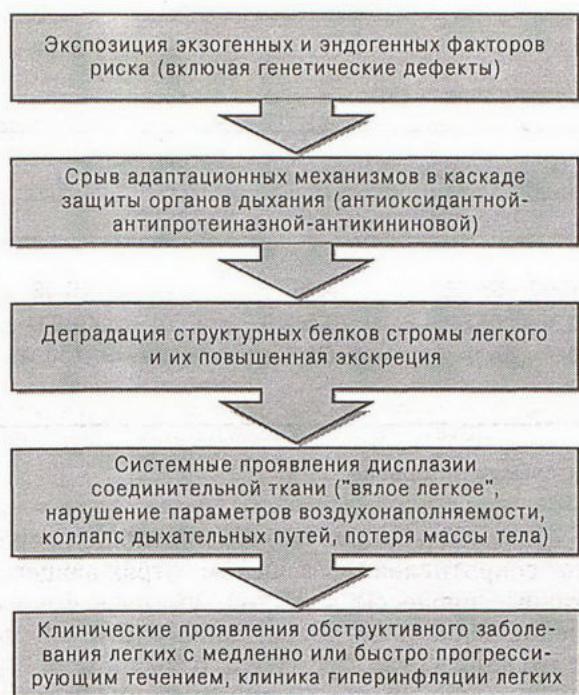


Рис. 1. Схема развития ЭЛ как системного процесса дисплазии соединительной ткани.

По-видимому, следует согласиться с мнением *J. Travis et al.* [27], считающими, что ЭЛ представляет собой неконтролируемый протеолиз белков соединительной ткани, вызванный протеиназами клеток, стимулированных прежде всего компонентами табачного дыма.

В целом, оценивая ЭЛ как системный процесс первичной или вторичной дисплазии соединительной ткани с преимущественным поражением респираторного отдела легких, дыхательных путей и других органов следует выделить, на наш взгляд, основные этапы ее развития (рис.1).

С этих позиций трактовки ЭЛ изучены клинические проявления системной дисплазии соединительной ткани у 58 больных ЭЛ (48 мужчин, 10 женщин; средний возраст соответственно $48,7 \pm 4,5$ и $51,3 \pm 6,4$ года), выявленных при эпидемиологическом обследовании среди 1324 лиц (678 мужчин, 646 женщин; средний возраст соответственно $38,4 \pm 6,9$ и $34,5 \pm 7,0$ года) организованной популяции работников промышленных предприятий и агропромышленного комплекса и прошедших углубленное клинко-функциональное, рентгенофункциональное, эндоскопическое и лабораторное исследования, включая верификацию диагноза методом компьютерной томографии. Окончательный диагноз ЭЛ устанавливали на основании комплекса клинко-функциональных и рентгенологических признаков гиперинфляции легких при отсутствии или слабо выраженных симптомах хронического бронхита.

Распространенность ЭЛ в исследуемой популяции составила в целом 4,4 на 100 обследованных (95% ДИ 3,4—5,7), в том числе среди мужчин — 7,1 (95% ДИ 5,2—9,3), женщин — 1,5 (95% ДИ 0,7—2,8). Распространенность ЭЛ среди мужчин была в 4,7 раза большей по отношению к женщинам. Первичная ЭЛ, обусловленная дефицитом α -ИП (PiZZ-фенотип), ди-



Рис. 2. Дозо-зависимый эффект экспозиции курения на риск развития ЭЛ.

По оси абсцисс — экспозиция курения по Brinkman's Index (количество сигарет в день $\times$ количество лет курения), по оси ординат — относительный риск (ОР).

агностирована у 1 обследованного мужчины, что составило 0,07 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 0,002—0,4) и 0,15 на 100 обследованных мужской популяции (95% ДИ 0,004—0,8). В остальных случаях имела место вторичная ЭЛ, связанная с бронхиальной обструкцией.

Комплексная оценка факторов риска показала большую распространенность курения среди обследованных, которая составила 45,4 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 41,8—50,0), в том числе среди мужчин 80,5 (95% ДИ 73,6—87,7), женщин — 8,3 (95% ДИ 6,5—11,1). При этом экспозиция курения оказывала отчетливый дозозависимый эффект на риск развития ЭЛ у мужчин (рис.2). У женщин фактор курения не являлся риском ЭЛ.

Учитывая возможное влияние курения на состояние питания обследованных, проведены исследования массоростового индекса (МРИ) среди курящих и некурящих лиц. При этом оказалось, что величины МРИ среди некурящих мужчин составили $26,7 \pm 0,6$ кг/м², у курящих — $24,0 \pm 0,4$ кг/м² ($t=3,6$; $p<0,01$). Среди некурящих и курящих женщин величины МРИ составили соответственно $25,8 \pm 5,1$ кг/м² и $27,1 \pm 3,8$ кг/м²

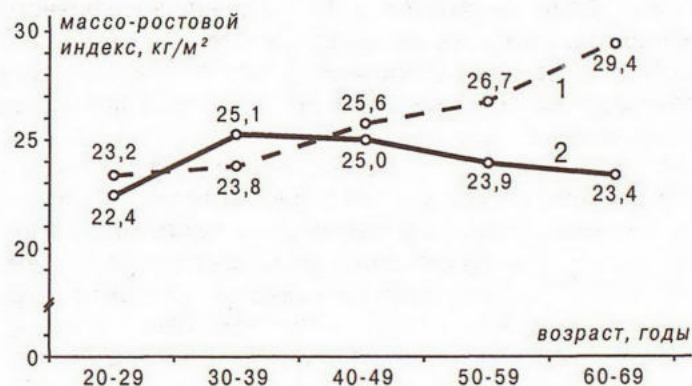


Рис. 3. Изменения массо-ростового индекса (МРИ) у некурящих (1) и курящих (2) мужчин в различных возрастных группах. По оси абсцисс — возраст в годах, по оси ординат — величины МРИ.

Массо-ростовые индексы у практически здоровых курящих мужчин и больных ЭЛ

МРИ, кг/м ²	Количество случаев, %		ОР (95% ДИ)	χ^2	p
	Практически здоровые курильщики	Больные ЭЛ			
30—25	111 (21,7)	2 (4,2)	0,1 (0,02—5)	8,6	<0,02
24—20	328 (61,2)	14 (29,2)	0,3 (0,1—0,6)	14,9	<0,001
19—15	72 (14,1)	32 (66,6)	10,8 (5,7—20,3)	54,7	<0,0001
Итого:	511 (110,0)	48 (100,0)			

Примечание. ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

($t=1,1$; $p>0,05$). Иными словами, у курящих мужчин отмечалось достоверное снижение МРИ по отношению к некурящим, что дает основание полагать отрицательную роль влияния курения на нутритивный статус среди этой группы обследованных. Это подтверждается также данными величин МРИ в различных возрастных диапазонах (рис.3), где наблюдалось отчетливое снижение МТ в старших возрастах, что, по-видимому, связано с длительной экспозицией курения. Данные о величинах МРИ у практически здоровых курильщиков и больных ЭЛ представлены в табл.1.

Результаты, представленные в табл.1, показывают отчетливое увеличение риска ЭЛ у курящих мужчин по мере нарастания у них ДМТ. Это в первую очередь касалось обследованных с величинами МРИ менее 20 кг/м². Таким образом, следует полагать, с одной стороны, что выраженный ДМТ является достоверным фактором риска ЭЛ среди курящих мужчин, с другой — является маркером системной дисплазии соединительной ткани при этом заболевании. Последнее положение подтверждается исследованием компонентов МТ, рассчитанных по специальным формулам [5], а также лабораторными данными. Так, содержание общего жира в организме у больных ЭЛ составило $6,6\pm 0,9$ кг, или 63,9% идеальной МТ (ИМТ), тощая масса тела составила $59,3\pm 1,1$ кг (87,4% ИМТ), содержание воды в организме — $40,8\pm 0,7$ кг (88,1 $\pm$ 1,6% ИМТ). По данным лабораторных исследований у 14 (24,1%) больных ЭЛ отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов крови (менее 1800 мм³), у 5 (8,6%) — гипоальбуминемия, у 12 (20,7%) — генерализованная гипоаминоацидемия и уменьшение показателя креатинин-рост.

На наш взгляд, такие нарушения нутритивного статуса, определяющего энергетические и метаболические резервы организма, следует, по-видимому, расценивать как своеобразные проявления синдрома хронического (в отличие от критических состояний) гиперметаболизма, являющегося ключевым звеном, запускающим процессы развития полиорганной недостаточности, в ответ на системное повреждение вне зависимости от исходного этиологического фактора [6,9,13,14].

Изучение функции внешнего дыхания с помощью общей плетизмографии (табл.2) показало, что у больных

ЭЛ на фоне умеренного увеличения общего бронхиального сопротивления, в целом отражающего obstructивные процессы в легких, имелось умеренное увеличение ОЕЛ и ее перестройка в сторону роста ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ, в среднем на 11,2%. При этом необходимо отметить, что ООЛ является одним из наиболее чувствительных и высокоинформативных признаков бронхиальной обструкции, увеличение которого при ЭЛ характеризует процесс редукции эластических волокон легочной ткани [4]. Существование подобных механизмов у обследованных больных подтверждается и снижением показателей ЖЕЛ, Евд и РОвыд, отражающих состояние эластической тяги легких и изменение ее направленности в сторону респирации, а также увеличение количества неventилируемых зон легких [4,11]. В отношении нарушения диффузионной способности легких следует отметить, что соотношение ДЛСОзд/ДЛСОус у обследованных больных ЭЛ составило 1,2 (норма 1,4 по Р.Ф.Клементу, 1989), что свидетельствует о преимущественных нарушениях мембранного компонента диффузии легких, которые приобретают решающее значение по мере прогрессирования ЭЛ и являются следствием дистрофических изменений и деструкции респираторных

Таблица 2

Показатели общей плетизмографии и диффузионной способности легких у больных ЭЛ

Параметры	$M\pm m$	% должной
Rtot, kPa/s ⁻¹	0,46 $\pm$ 0,09	153,3 $\pm$ 30,6
ITGV, l	6,01 $\pm$ 0,2	171,2 $\pm$ 12,6
RV, l	3,99 $\pm$ 0,4	158,0 $\pm$ 15,3
TLC, l	7,78 $\pm$ 0,6	119,7 $\pm$ 23,9
RV/TLC, %	56,1 $\pm$ 5,4	126,2 $\pm$ 11,3
ITGV/TLC, %	72,3 $\pm$ 6,1	134,4 $\pm$ 10,7
VC in, l	2,75 $\pm$ 0,5	62,1 $\pm$ 12,9
ERV, l	0,61 $\pm$ 0,2	62,0 $\pm$ 9,4
IC, l	2,14 $\pm$ 0,4	76,7 $\pm$ 14,6
DLCOsb mMol/min ⁻¹ /kPa ⁻¹	3,84 $\pm$ 0,7	42,3 $\pm$ 7,5
DLCO ss mMol/min ⁻¹ /kPa ⁻¹	3,20 $\pm$ 0,4	71,1 $\pm$ 8,5

Таблица 3

Распространенность и степень трахеобронхиальной дискинезии у больных ЭЛ

Больные ЭЛ	Количество случаев	Степень трахеобронхиальной дискинезии*		
		I	II	III
Мужчины	48	5 (10,4)	29 (60,4)	14 (29,2)
Женщины	10	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)

Примечание. В скобках — показатель в процентах.

* — Критерии М.И.Перельмана и соавт. (1976).

отделов [12]. Таким образом, результаты функционального исследования дают основание предполагать наличие у обследованных больных ЭЛ симультанных процессов в воздухопроводящих путях и респираторных отделах легких, которые отражают сложные анатомо-функциональные сдвиги, характеризующие поражение органов дыхания в целом. Это позволяет судить о системном характере таких изменений.

При исследовании функциональных нарушений трахеобронхиального дерева, проведенном с применением рентгенофункциональных (интенсифицированное просвечивание, серийная УРИфлюорография, серийная УРИ-флюоробронхография) и эндоскопических методов, ТБД была диагностирована у всех больных ЭЛ, однако выраженность ее была неодинаковой. Данные о распространенности и степени выраженности ТБД у обследованных больных ЭЛ представлены в табл.3, из которых видно, что у мужчин преобладали выраженные функциональные изменения со стороны дыхательных путей. Так, II и III степени патологической подвижности трахеи и бронхов выявлялись у этой

группы обследованных соответственно в 5,8 и 2,8 раза чаще, чем I степень ТБД. У женщин более часто встречалась I степень ТБД, которая была отмечена в половине случаев, тогда как II и III степень диагностировались заметно реже. Повидимому, выраженные функциональные нарушения трахеи и бронхов у больных ЭЛ как одни из клинических проявлений системной дисплазии соединительной ткани следует рассматривать в единстве с нарушениями нутритивного статуса, отмеченного у курящих мужчин.

Распространенность генетических маркеров дисплазии соединительной ткани среди исследуемой популяции в целом составила 2,9 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 1,9—4,0). При этом следует отметить, что у больных ЭЛ распространенность системных диспластических изменений составила 19,5 (95% ДИ 8,9—37,0) против 2,2 (95% ДИ 1,4—3,3) среди практически здоровых лиц. Частота встречаемости генетических маркеров дисплазии соединительной ткани при ЭЛ колебалась в пределах от 2,3 до 51,2% и была выше в 8,9 раза по сравнению с практически здоровыми обследованными обоего пола. Это, в свою очередь, предопределило достоверный ОР ЭЛ у носителей практически всех генетических маркеров дисплазии соединительной ткани (табл.4).

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что ЭЛ имеет черты вторичного системного поражения соединительной ткани как результат длительной экспозиции факторов риска, в частности курения, на состояние питания больных с развитием у них в определенном временном промежутке синдрома хронического гиперметаболизма в виде сложных анатомо-функциональных сдвигов, характеризующих несостоятельность соединительнотканых структур респираторного отдела легких, дыхательных путей и всего организма в целом.

Таблица 4

Распространенность генетических маркеров дисплазии соединительной ткани у практически здоровых лиц и больных ЭЛ (оба пола)

Генетические маркеры	Количество случаев (%)		ОР (95% ДИ)	χ^2	p
	Практически здоровые (n=1007)	Больные ЭЛ (n=58)			
Гиперэластоз кожи	27 (2,7)	7 (12,1)	7,2 (3,1—16,9)	20,7	<0,01
Гипермобильность суставов	31 (3,1)	10 (17,2)	9,7 (4,9—19,2)	40,5	<0,001
Наличие подкожных узелков на голенях	11 (1,1)	7 (12,1)	17,9 (7,4—40,1)	48,8	<0,001
Аномалии уздечки языка	3 (0,3)	1 (1,7)	8,1 (0,07—965,6)	0,74	>0,05
Умение сворачивать язык в трубочку	12 (1,2)	22 (37,9)	88,5 (54,4—146,0)	318,9	<0,0001
"Готическое" или арковидное небо	4 (0,4)	3 (5,2)	19,1 (5,2—76,7)	18,3	<0,02
Аномальное прорезывание зубов	6 (0,6)	3 (5,2)	12,7 (3,2—49,4)	13,2	<0,02
Аномальная ладонная складка	1 (0,1)	2 (3,4)	50,0 (7,4—340,0)	16,5	<0,02
Паховые, пупочные, бедренные грыжи	54 (5,4)	12 (20,7)	6,7 (3,6—130,3)	32,7	<0,01
Варикозные расширения вен конечностей	99 (9,9)	12	3,6 (1,8—7,1)	12,9	<0,02

Такой подход, на наш взгляд, позволяет с новых позиций трактовать ЭЛ как самостоятельную нозологическую форму, имеющую довольно отчетливые диагностические критерии системного заболевания, улучшить ее клиническую диагностику, особенно на ранних стадиях, а также разрабатывать рациональные профилактические и лечебные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борохов А.И., Палеев Н.Р. Бронхоэктатическая болезнь // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — Т. 3. — С.227—244.
2. Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Варламов В.В. Морфологическое изучение деловой и полисегментарной эмфиземы у взрослых // Пульмонология. — 1992. — № 4, приложение. — С.262.
3. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 512 С.
4. Клемент Р.Ф. Исследование функции внешнего дыхания // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1989. — Т.1. — С.302—329.
5. Кузин М.И., Сологуб В.К., Тарасов А.В. и др. Эффективность зондового питания у больных с ожоговой травмой // Клин. мед. — 1986. — № 2. — С.44—54.
6. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестн. интенсив.тер. — 1997. № 3. — С.17—23.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 272 С.
8. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражения легких при наследственных заболеваниях // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — Т.4 — С.188—212.
9. Салтанов А.И., Обухова О.А., Кадырова Э.Г. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии: Часть I // Вестн. интенсив. тер. — 1996. — № 4. — С.42—48.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л.: Медицина, 1987. — 168 С.
11. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 200 С.
12. Юренев Г.Л. Оценка диффузионной способности легких при лечении хронического бронхита: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1992. — 23 С.
13. Bonde J., Waldau T., Antonsen K. Recent advances in blood gas measurement, analysis and interpretation // Int. J. Intens. Care. — 1994. — Vol.1. — P.80—88.
14. Bone R. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis // J. Am. Med. Assoc. — 1992. — Vol.18. — P.1503—1510.
15. Frette C., Chao Ming Wei, Neukirch F. et al. Relation of serum elastin peptide concentration to age, FEV1, smoking habits, alcohol consumption, and protease inhibitor phenotype: an epidemiological study in working men // Thorax. — 1992. — Vol.47, № 11. — P.937—942.
16. Frette C., Jacob M., Defouilloy C. et al. Lack of relationship of elastin peptide level to emphysema assessed by CT scans // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol.153, № 5. — P.1544—1547.
17. Godfrey M. From fluorescence to the gene: the skin in the Marfan syndrome // J. Invest. Dermatol. — 1994. — Vol.103, № 5. — Suppl. — P.S58—S62.
18. Hofford J., Milakofsky L., Vogel W. et al. The nutritional status in advances emphysema associated with chronic bronchitis // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 4. — P.902—908.
19. King M., Stone J., Diaz P. et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT // Radiology. — 1996. — Vol.199, № 1. — P.137—141.
20. Lemle D., Bethlem N., Cordoso P. et al. Correlacion anatomico-functional en la enfermedad pulmonar obstructiva cronica // Rev. argent. Tuberc. — 1986. — Vol.47, № 1. — P.7—31.
21. Milewicz D. Identification of defects in the fibrillin gene and protein in individuals with Marfan syndrome and related disorders // Tex. Heart Inst. J. — 1994. — Vol.21, № 1. — P.22—29.
22. Morrison W., Gibson J., Scrimgeour C., Rennie M. Muscle wasting in emphysema // Clin. Sci. — 1988. — Vol.75, № 4. — P.415—520.
23. Schols A., Mostert R., Soeters P., Wouters E. Body compositions and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 1992. — Vol.46, № 10. — P.695—699.
24. Schols A., Soeters P., Dingemans A. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol.147, № 5. — P.1151—1156.
25. Stone P., Bryan-Rhadji J., Lucey E. et al. Measurement of urinary desmosine by isotope dilution and high performance liquid chromatography: Correlation between elastase-induced air-space enlargement in the hamster and evaluation of urinary desmosine // Ibid. — 1991. — Vol.144, № 2. — P.284—290.
26. Suzuki T., Kitami A., Hori G. Tracheobronchomegaly accompanied by bilateral giant pulmonary bullae and left spontaneous pneumothorax. Case report // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol.28, № 3—4. — P.153—155.
27. Travis J., Pike R., Imamura T., Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol.150, № 6. — Part 2, Suppl. — P.B1.143—S.146.
28. Wright R., Stuart C. Chronic bronchitis with emphysema: a pathological study of the bronchi // Med. Thorac. — 1965. — Vol.22, № 2. — P.210—218.

Поступила 16.09.98.

Л.А.Вишнякова, Т.С.Сологуб, Л.А.Желенина

ИНФЕКЦИОННЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ (ЭТИОЛОГИЯ И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА)

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (ETIOLOGY AND SOME
QUESTIONS OF PATHOGENESIS)

L.A.Vishniakova, T.S.Sologub, L.A.Zhelenina

Summary

The microbiological and immunological examination of 173 children with cystic fibrosis was carried out in 1986—1997 in dynamics. The polyetiology of lungs infectious inflammatory process with the prevalence of *S.aureus* and *Ps.aeruginosa* which course the colonisation and acute and chronic infections was revealed. Criteria for diagnostics of these infectious forms were produced. The intensive purposeful antibiotics therapy allowed to remove the acute process and to prevent its conversion to chronic form. The severity of course was due to chronic *Ps.aeruginosa* infection which appeared with the frequency depending on the genotype.

Резюме

При динамическом микробиологическом и иммунологическом обследовании в 1986—1997 годах 173 детей, страдающих муковисцидозом, была установлена полиэтиологичность инфекционного воспалительного процесса в легких при преобладающей роли *S.aureus* и *Ps.aeruginosa*, вызывающих колонизацию, острую и хроническую инфекции. Созданы критерии диагностики этих форм инфекции. Интенсивная целенаправленная антибиотикотерапия позволяла купировать острый процесс и предотвратить его хронизацию. Тяжесть течения была обусловлена хронической синегнойной инфекцией, частота возникновения которой зависит от генотипа.

Инфекционному процессу принадлежит ведущая роль в возникновении, течении и прогнозе бронхолегочного воспаления при муковисцидозе, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные работы [2,3,4,5—7]. Однако до настоящего времени остаются открытыми или не имеют всеобщего признания многие вопросы этиологии и диагностики инфекционных процессов и патогенеза их. Целью настоящей работы было изучение с помощью микробиологических и иммунологических методов исследования этиологии инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе у детей с различными генотипами и динамики его формирования в течение заболевания.

В данной статье будут представлены фрагменты результатов изучения инфекционного воспалительного процесса у 173 больных муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 15 лет на основе 1434 микробиологических и 1577 иммунологических исследований, проведенных в лаборатории клинической микробиологии ГНЦ пульмонологии в 1987—1997 годах. Определение этиологии инфекционного процесса было основано на выделении диагностических концентраций бактерий, высоком уровне антител в крови и бронхиальном содержимом или 4кратном и более значительном из-

менении их титра в течении заболевания. Иммунологические исследования с целью определения антител к поверхностным гликопротеинам и гликолипидам целых бактериальных клеток аутоштаммов различных бактерий проводился при помощи реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Определение секреторных IgA-антител (SIgA-антител) осуществляли также с помощью четырехслойного варианта этой реакции и моноклональных антител к SIgA. Уровень антистафилококкового местного и системного иммунитета определяли в РПГА со стандартным антигенным препаратом.

Как результаты наблюдения одного обострения муковисцидоза у детей, так и многолетних наблюдений за течением этого заболевания свидетельствуют о полиэтиологичности инфекционного воспалительного процесса в легких. Если роль таких микроорганизмов, как *S.aureus* и *Ps.aeruginosa* при муковисцидозе общепризнана, то значение *S.pneumoniae* и *H.influenzae* — обычных патогенов острых и хронических заболеваний легких — недостаточно ясно. Однако пневмококковая инфекция наблюдалась у 58% обследованных больных, примерно у 1/3 в каждой возрастной группе, а высокий уровень местного иммунитета и его преобладание над системным свидетельствовали о преиму-

щественно остром ее течении, но у некоторых больных пневмококковая инфекция была хронической [1]. Острая гемофильная инфекция наблюдалась у 1/3 больных. Стафилококковая инфекция при муковисцидозе у детей наблюдалась с наибольшей частотой — у 62% больных, а синегнойная инфекция — примерно у 50% больных, течение их было переменным. Наблюдались три варианта течения этих инфекций: 1) колонизация или контаминация; 2) острое течение; 3) хроническое течение. Диагностика этих процессов имеет очень большое значение. Колонизация или контаминация, разделить которые пока не всегда возможно, обусловлены непродолжительным и неинтенсивным инфицированием дыхательных путей, без клинических проявлений обострения инфекционного воспалительного процесса. При микробиологическом исследовании мокроты у этих больных в течение 1—3 недель выделялись низкие концентрации этих бактерий в пределах 10^3 — 10^4 КОЕ/мл при отсутствии антител в крови и бронхиальном содержимом. Очень важно диагностировать острое течение этих инфекций, так как с помощью интенсивной целенаправленной антибактериальной терапии удастся купировать только острую инфекцию и тем самым предотвратить развитие хронического процесса.

Об остром течении инфекции свидетельствует обнаружение в течение 1—3 месяцев, иногда дольше, в бронхиальном содержимом высоких концентраций этих бактерий, порядка 10^6 КОЕ/мл и более, причем при синегнойной инфекции практически постоянно выделялись только немуконидные штаммы *Ps.aeruginosa*. Антитела были определены примерно у половины больных. Частота и уровень антител в бронхиальном содержимом часто превалировали над уровнем системного иммунитета, что характерно для острой инфекции.

Определение хронического течения данных инфекций имеет большое прогностическое значение. Накопленный в нашей лаборатории опыт позволил определить особенности хронической инфекции при муковисцидозе. Хронический инфекционный процесс характеризовался стабильностью и массивностью (10^7 — 10^9 КОЕ/мл) обсеменения бронхиального дерева и высоким уровнем антител в крови. При стафилококковой инфекции наблюдалось или постоянное (в каждом анализе мокроты) обнаружение *S.aureus*, или длительно при каждом обострении хронического воспалительного процесса, а отрицательные результаты в периоды “ремиссии”, вероятно, были обусловлены интенсивной антибиотикотерапией. При хронической синегнойной инфекции постоянно при каждом бактериологическом исследовании выделялись мукоидные и/или немуконидные штаммы *Ps.aeruginosa*. Перекрестное исследование в РНИФ всех выделенных при обострении штаммов *Ps.aeruginosa* и одновременно взятых проб крови позволило установить антигенную гетерогенность популяции этих бактерий. Высокий уровень антител и антибиотикотерапия обуславливают клиренс гемологичных, чувствительных культур бактерий и появление новых штаммов в иной антигенной струк-

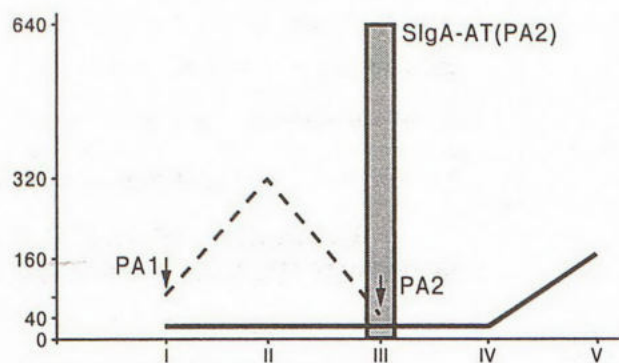


Рис. 1. Гетерогенность штаммов *Ps.aeruginosa* (PA 1 и PA 2) выделенных от больного муковисцидозом в период одного обострения.

По оси ординат — титр антисинегнойных антител. По оси абсцисс — сыворотка крови больного. slgA-AT (PA 2) — секреторные IgA-антитела.

турой поверхностных компонентов клеток *Ps.aeruginosa*, что вызывает антигенную гетерогенность популяции этих бактерий, вегетирующих в организме больных. Новые поверхностные антигены бактерий позволяли им вегетировать в организме в течение 1—6 месяцев. Так, у больного Б., 6 лет, одновременно были выделены три штамма *Ps.aeruginosa*, из которых один фиксировал антитела в 16 раз слабее двух других. Использование при иммунологических исследованиях таких “новых” штаммов может создать ложное представление об отсутствии антител в крови. Синтез антител этими штаммами *Ps.aeruginosa* начинается с образования SIg-антител, т.е. с появления местной иммунологической реакции организма (рис.1). Этот факт установлен нами впервые [9]. Таким образом, изменчивость и селекция обуславливают появление в популяции *Ps.aeruginosa* штаммов бактерий с иной антигенной структурой поверхностных гликолипидов и гликопротеидов, которые поддерживают хроническое течение инфекционного воспалительного процесса и высокий уровень антител, т.е. вероятно, это один из механизмов, обуславливающих хроническое течение синегнойной инфекции.

С целью изучения динамики формирования и возможных изменений этиологии инфекционного воспалительного процесса были проанализированы микробиологические и иммунологические данные у детей в течение первого года жизни и последующие годы до 15 лет или до гибели больных. В течение первого года жизни из 18 обследованных больных обычные комменсалы верхних дыхательных путей были выявлены только у 3 (16,7%), а *S.pneumoniae* и *H.influenzae* с одинаковой частотой (27,8%) и *S.aureus* у половины этих маленьких детей. *Ps.aeruginosa* выделена только у 33 %, причем только у одного ребенка синегнойная инфекция с первого года жизни носила стабильный характер, который в дальнейшем сформировался в хроническую инфекцию данной этиологии. Таким образом, соотношение хронического и острого течения ее у детей первого года жизни было 1:5. Несмотря на то, что наблюдались значительные возрастные колебания частоты стафилококковой инфекции (28,6 — 72,2%), данная этиология инфекционного воспали-

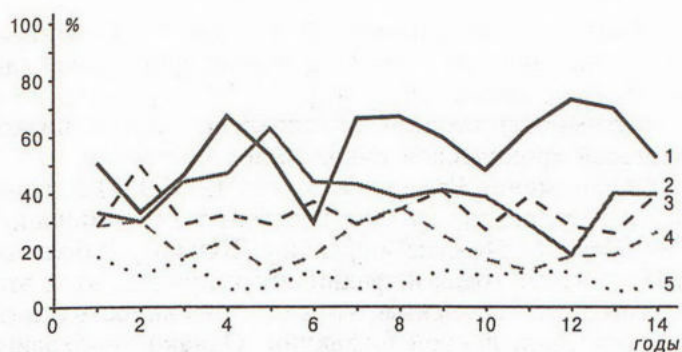


Рис.2. Этиология инфекционного воспалительного процесса в легких при муковисцидозе у детей 1—14 лет.

По оси ординат — частота обнаружения. По оси абсцисс — возраст (годы). 1—*S.aureus*, 2—*Ps.aeruginosa*, 3—*S.pneumoniae*, 4—*H.influenzae*, 5—*Ps.cepacia*.

тельного процесса в среднем наблюдалась у 55,3% больных, т.е. с наибольшей частотой, причем преобладающая роль *S.aureus* увеличивалась с возрастом детей (рис.2).

Частота синегнойной инфекции у обследованных больных прогрессивно нарастала в первые 5 лет жизни с 33 до 63% и после некоторого снижения уровень ее стабилизировался около 40%. Причины снижения частоты ($p<0,05$) этой инфекции у детей 11—12 лет выяснить не удалось. Однако наибольший интерес представляет динамика острой и хронической инфекции (рис.3). Уже на втором году жизни частота обнаружения этих форм инфекций сравнялась, и дальнейшее волнообразное нарастание частоты синегнойной инфекции было установлено, главным образом, ее хронической формой, а ее отношение к острому течению достигало 10:1 — 17:1. Однако каждому подъему частоты хронической инфекции предшествует увеличение частоты острого течения ее (см. рис.3).

Многолетнее динамическое изучение инфекционного процесса при муковисцидозе у детей позволило представить схему формирования и изменения его этиологии. Высокая циркуляция у детей, особенно младших возрастных групп, респираторных вирусов, пневмококков

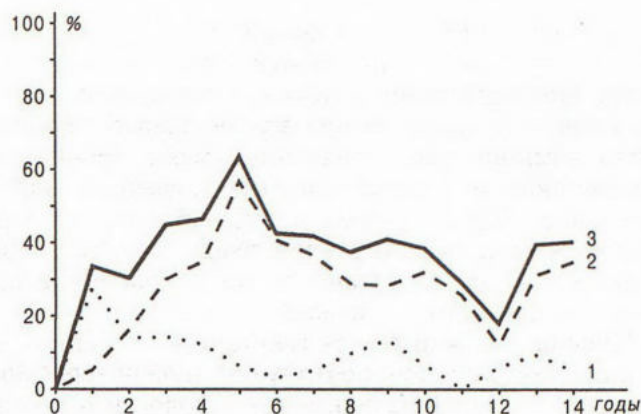


Рис.3. Синегнойная инфекция при муковисцидозе у детей (n=173).

По оси ординат — частота обнаружения. По оси абсцисс — возраст (годы). 1 — острая форма инфекции, 2 — хроническая форма инфекции, 3 — всего.

и гемофилов дает возможность предполагать, что инфекционный процесс и при муковисцидозе впервые вызывают эти обычные патогены, которые нарушают различные механизмы защиты и целостность эпителиального покрова, в результате чего обнажаются ирритативные рецепторы, а только к ним прикрепляются *H.influenzae*, *S.aureus* и *Ps.aeruginosa* [8,10].

Два основных направления формирования инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе у детей обусловлены ведущей ролью стафилококка и псевдомонад, которые вызывают острую инфекцию, повторные острые инфекции и ее хронизацию. Частота и скорость хронизации инфекции зависят от особенностей возбудителей и вызываемых ими инфекций, генотипа больного и адекватности лечения. Наиболее часто прогрессирование инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе у детей обусловлено развитием острой стафилококковой инфекции, часто в сочетании с пневмококковой и гемофильной. Это наиболее благоприятный вариант течения инфекционного воспалительного процесса. Часто наблюдалось сочетанное течение острой стафилококковой и синегнойной инфекции, исход которого зависел не только

Т а б л и ц а

Влияние генотипа на этиологию и течение инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе у детей (n=166)

Виды микроорганизмов и формы инфекции	Генотипы			
	$\Delta F508/\Delta F508$ (n=23)	$\Delta F508/\text{nonF}$ (n=83)	Редкие мутации (n=9)	nonF/nonF (n=51)
<i>S.aureus</i>	65,2	67,5	66,7	53,0
<i>S.aureus</i> + <i>Ps.aeruginosa</i>	47,8	18,0	11,1	9,8
<i>Ps.aeruginosa</i>	78,3	60,2	33,3	31,4
Острое течение	21,7	14,4	22,2	17,6
Хроническое течение	52,2	41,0	11,1	11,8
<i>Ps.cepacia</i>	6,9	7,2	11,1	3,9
Острое течение	4,3	4,8	11,1	3,9
Хроническое течение	4,3	1,2	—	—
Летальность	18	14,5	—	3,9

от лечения, скорости хронизации отдельных инфекций, но и от межвидовых взаимоотношений этих возбудителей. При естественном течении инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе наиболее часто доминирующее значение имеют хроническая синегнойная и стафилококковая инфекции или их сочетание. Однако гибель детей наблюдалась и при остром течении этих инфекций, ввиду тяжести течения и поражения других органов и систем или при неадекватности проводимой терапии.

Муковисцидоз является генетически детерминированным заболеванием, поэтому большой интерес представляло изучение зависимости этиологии и течения инфекционного воспалительного процесса от генотипа. Генетические исследования были проведены у 166 анализируемых больных. Генотип $\Delta F508/\Delta F508$ выявлен у 23 больных, $\Delta F508/\text{non } F$ — у 83, редкие мутации — у 9 и у 51 больного генотип определить не удалось.

Стафилококковая инфекция была обнаружена примерно с одинаковой частотой у больных с различными генотипами, а имеющиеся колебания (53,0—67,5%) статистически недостоверны ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота сочетания данной инфекции с синегнойной у больных с генотипом $\Delta F508/\Delta F508$. Синегнойная инфекция была выявлена с наибольшей частотой также при $\Delta F508$ (60,2 и 78,3%), а наблюдающиеся различия статистически недостоверны. Частота синегнойной инфекции (31,4—33,3%) у больных при других генотипах была достоверно ниже ($p < 0,01$). Наиболее интересным фактом является 2—3-кратное преобладание при генотипе $\Delta F508$ хронической синегнойной инфекции над острой, в то время как при других генотипах наблюдалось двукратное преобладание острого течения данной инфекции (табл.).

Полученные результаты исследований дают возможность заключить, что наиболее тяжелое и прогрессивно неблагоприятное течение инфекционного воспалительного процесса при муковисцидозе наблюдалось у детей с генотипом $\Delta F508/\Delta F508$ и было связано не только с наибольшей частотой синегнойной инфекции (78,3%), но, главным образом, сочетанием ее со

стафилококковой инфекцией (47%). Относительно более благоприятное течение инфекционного воспалительного процесса в легких при муковисцидозе у детей с другими генотипами обусловлено только низкой частотой хронической синегнойной инфекции.

Обнаружение *Ps. cepacia* всего у 12 (6,9%) больных было обусловлено преимущественно контаминацией или острым течением инфекции. Только у 2 больных в 1996—1997 годах инфекционный процесс этой этиологии стал стабильным, что дало возможность судить о хронизации данной инфекции. Однако необходимо отметить, что в последние годы частота выделения этих бактерий несколько увеличилась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Л.А. Новые представления о патогенезе хронического бронхита // Тер. арх.— 1993.— № 3.— С.31—36.
2. Вишнякова Л.А., Желенина Л.А., Марзавина О.В., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Дриневский В.П. Этиология инфекционного процесса при легочной и смешанной формах муковисцидоза у детей // Вестн. Рос. АМН.— 1995.— № 9/2.— С.57—60.
3. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.— 188 с.
4. Hoiby N., Koch Ch. Pseudomonas aeruginosa infection in Cystic Fibrosis and its management // Thorax.— 1990.— Vol.45.— P.881—884.
5. Hoiby N. Antibiotic therapy for chronic infection of pseudomonas in the lung // Ann. Rev. Med.— 1993.— Vol.44.— P.1—10.
6. Southern K.W. #DF508 in cystic fibrosis: willing but not able // Arch. Dis. Childh.— 1997.— Vol.76.— P.278—282.
7. Suter S. New perspectives in understanding and management of the respiratory disease in CF // Eur. J. Pediatr.— 1994.— Vol.153.— P.144—150.
8. Tsang K.W.T., Rutman A., Tanaka E., Lund V., Dewar A., Cole P.J., Wilson R. Interaction of Pseudomonas aeruginosa with human respiratory mucosa in vitro // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1746—1753.
9. Vishniakova L., Sologub T., Jelenina L. Antibodies against superficial components of Pseudomonas aeruginosa (PA) in CF patients // E.R.S. Annual Congress: Abstracts.— Berlin, 1997.— P.1117.
10. Wilson R., Dowling R.B., Jackson A.D. The biology of bacterial colonization and invasion of respiratory mucosa // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9.— P.1523—1530.

Поступила 05.08.98.

И.А.Федоров

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В БРОНХИАЛЬНОМ ДЕРЕВЕ У ДЕТЕЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ФАЗУ РЕМИССИИ

Челябинская медицинская академия и городская клиническая больница № 1

CHARACTERIZATION OF INFLAMMATORY PROCESS IN BRONCHIAL TREE IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN IN REMISSION

I.A.Fedorov

Summary

Bronchological study was performed in 123 children with severe and moderate bronchial asthma at their remission stages. Severe asthma course was in 83 children. The patients' age was 4—14 years. Broncho-alveolar lavage fluid and bronchial biopsies were investigated (84 and 37 samples correspondingly). The complex examination carried out has shown that severe inflammation signs remain in bronchial mucous membrane in severe asthma remissions due to IgE-dependent and immunocomplex mechanisms, reduction of antibody-producing cells number, hyperplasia and degranulation of APUD-cells and imbalance of cyclic nucleotides.

Резюме

Бронхологическое обследование было выполнено в фазу ремиссии у 123 детей с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы. Из них у 83 детей отмечалось тяжелое течение бронхиальной астмы. Возраст пациентов составил 4—14 лет. Материалом для исследования послужили бронхоальвеолярная жидкость и бронхобиоптаты (84 и 37 соответственно). Проведенное комплексное исследование показало, что при тяжелом течении бронхиальной астмы у детей в фазе ремиссии сохраняются выраженные признаки воспаления в слизистой оболочке бронхиального дерева, опосредованные IgE-зависимыми и иммунокомплексными механизмами, снижением антителообразующих клеток, гиперплазией и дегрануляцией APUD-клеток и дисбалансом циклических нуклеотидов.

Ведущим механизмом патогенеза бронхиальной астмы (БА) является аллергическое воспаление [1,3]. Комплексное бронхологическое и иммуноморфологическое исследование позволяет наиболее объективно оценить состояние слизистой оболочки бронхов, выраженность воспалительных процессов и их роль в патогенезе и тяжести течения БА непосредственно на уровне шовного органа.

Целью настоящей работы явилась оценка характера воспалительного процесса в слизистой бронхиального дерева у детей при тяжелом течении БА в фазу ремиссии.

Бронхологическое обследование проведено у 123 детей с тяжелым и среднетяжелым течением БА в фазу ремиссии. Из них у 83 детей отмечалось тяжелое течение БА. При постановке клинического диагноза использовались критерии [7]. Возраст пациентов был от 4 до 14 лет. Материалом для исследования послужили бронхоальвеолярная жидкость (БАЛЖ) и биоптаты слизистой из области шпоры среднедолевого бронха (84 из 37 соответственно). Для цитологического и цитохимического контроля БАЛЖ использована эндобронхальная цитоплазма двух здоровых детей, у

которых бронхоскопия проводилась в связи с подозрением на аспирацию инородного тела. Все исследования осуществлялись с одобрения этического комитета и согласия родителей. Непосредственно перед лечебно-диагностической бронхоскопией детям проводилась контрольная пикфлоуметрия. При оценке эндоскопической картины была использована классификация эндобронхитов у детей (Климанская Е.В., 1972) и критерии J.M.Lemoine (1971). Общий подсчет клеток БАЛЖ проводился в камере Горяева; клеточный состав БАЛЖ оценивался после центрифугирования и окраски мазков по Романовскому-Гимзе; оценка нагруженности липидами макрофагов при окраске их суданом черным проводилась по методике Sheehan et Storey (1957), при этом подсчитывалось общее число липофагов-макрофагов, содержащих липиды на 100 макрофагов и средний цитохимический коэффициент. Содержание иммуноглобулинов в БАЛЖ определяли методом радиальной иммунодиффузии [13], уровень компонентов комплемента методом молекулярного титрования [14], количество фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) с помощью ИФА тестсистемы фирмы "INNOGENETICS" (Бельгия), уровень интерлейкина-4 (IL-4) с помощью

Таблица 1

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки среднедолевых бронхов у детей при БА в фазу ремиссии в зависимости от тяжести течения ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Среднетяжелая БА (n=10)	Тяжелая (n=27)
Ширина эпителиального пласта, мкм	38,2±0,5	36,3±1,2
Ширина базальной пластинки, мкм	5,3±0,1*	5,7±0,1
Капилляры, %	13,3±0,2*	12,4±0,2
Эозинофилы, %	13,5±0,2*	17,1±0,2
Мышечные пучки, %	7,5±0,1*	6,2±0,1
Соединительная ткань, %	24,1±0,2*	34,4±0,3
Аргирофильные апудоциты	32,1±0,6*	34,6±0,4
Серотонинсодержащие апудоциты	15,2±1,3*	21,1±1,2
Адреналинсодержащие апудоциты	14,1±0,5*	17,6±0,6
Клетки, содержащие IgE	25,5±1,2*	37,6±2,4
Антителообразующие клетки		
IgA	5,4±0,2*	2,4±0,3
IgM	5,1±0,4*	2,2±0,5
IgG	17,1±0,4*	10,8±0,3
Гладкомышечные клетки, содержащие		
цАМФ	6,6±0,1*	6,4±0,03
цГМФ	15,3±1,5*	21,6±1,1
Соотношение цАМФ/цГМФ	0,5±0,01*	0,25±0,01
ФИК, содержащие в %		
IgA	30	29,6
IgM	30	40,7
IgG	50	59,2
С3-фракцию комплемента	30*	92,5

Примечание. * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

ИФА тест-системы фирмы "ISD" (Англия), активность лизоцима нефелометрическим методом [4]. Биоптаты слизистой оболочки бронхов изучали путем приготовления парафиновых срезов и их окраски гематоксилином и эозином; по Ван Гизону — для выявления коллагеновых волокон; по Гримелиусу — для верификации аргирофильных APUD-клеток. С помощью прямого метода Кунса определяли IgA, IgE, IgG, IgM и фиксированные иммунные комплексы. Определение биогенных аминов — серотонина, адреналина и цик-

лических нуклеотидов — цАМФ, цГМФ проводилось непрямой метод Кунса в парафиновых срезах с соответствующими контрольными реакциями. Для иммуногистохимических исследований использовались реагенты производства Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ и фирмы "Sigma" (США); морфометрические исследования — путем подсчета числа клеточных элементов в стенке бронха в 5 полях зрения при ув. $\times 400$, а также методом "точечного счета" с помощью окулярной стереометрической сетки.

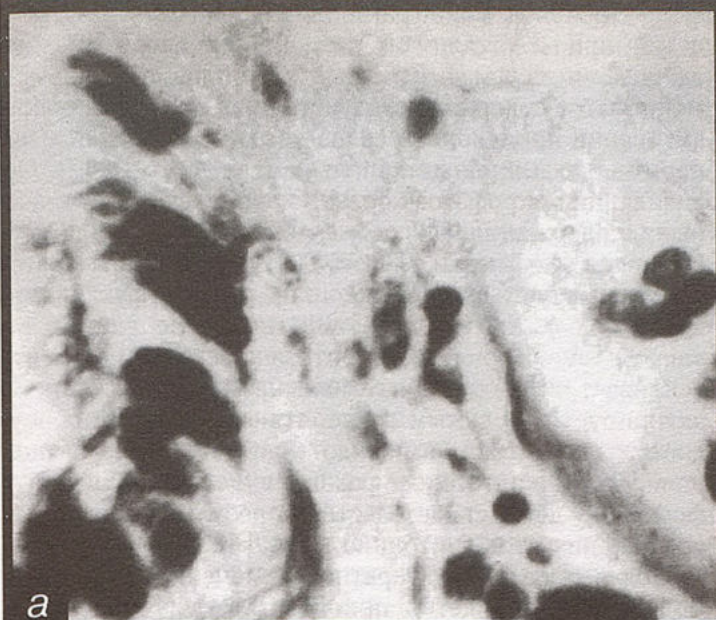
При тяжелой форме БА в фазу ремиссии достоверно чаще выявлялся диффузный катаральный эндобронхит (65% случаев), также как и суммарно различные варианты эндобронхита (82%) отмечались чаще у детей с тяжелой БА в сравнении с детьми со среднетяжелой БА. Сочетание эндобронхита с гипертрофией слизистой отмечено только у трех детей при тяжелой БА.

Морфологическое исследование бронхобиоптатов у детей, страдающих БА различной степени тяжести, в фазу клинко-функциональной ремиссии выявило сложный комплекс структурных изменений, включающих альтеративные, сосудисто-экссудативные, склеротические и компенсаторно-приспособительные процессы. У 27 детей с тяжелыми формами был обнаружен вторичный катарально-склерозирующий хронический бронхит с явлениями очагового и реже диффузного склероза (у 10 человек), в группе со среднетяжелым течением БА (10 детей) определялся вторичный катаральный хронический бронхит. При тяжелой форме БА по сравнению со среднетяжелым ее течением (табл.1) выявлена тенденция к уменьшению ширины эпителиального пласта и существенное снижение объемной плотности капилляров и мышечных пучков в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. В то же время ширина базальной пластинки, объемная плотность эозинофилов и соединительной ткани при тяжелом течении БА значительно увеличивались. Группа детей с тяжелой формой БА характеризовалась наибольшим количеством клеток, содержащих и несущих IgE, APUD-клеток, содержащих биогенные амины, на фоне уменьшения количества иммуноглобулинпродуцирующих клеток и гладкомышечных клеток, содержащих цАМФ (рис.1). В этой связи соотношение цАМФ/цГМФ у детей при тяжелой БА было существенно ниже, чем в группе сравнения. Фиксированные иммунные комплексы, содержащие С3-фракцию комплемента, также достоверно чаще регистрировались у пациентов с тяжелой формой БА.

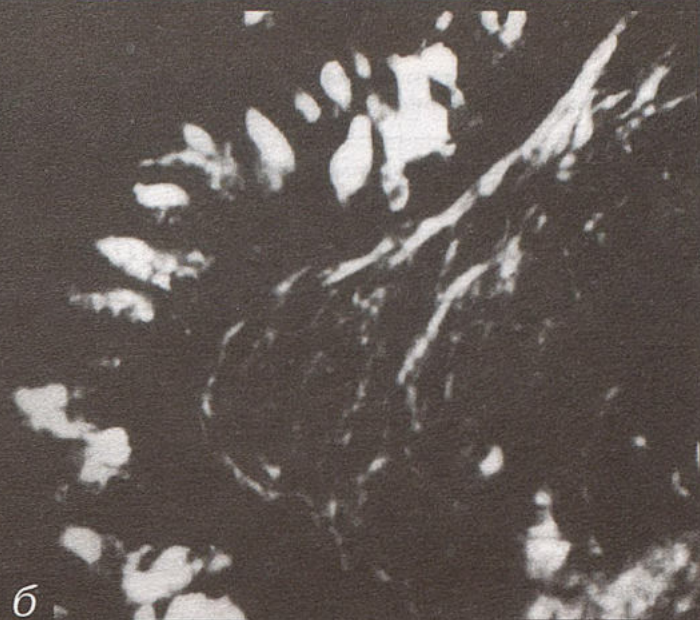
Общее количество клеток БАЛЖ (в мл $\times 10^6$) у детей при тяжелом течении БА было существенно

Рис.1. Морфофункциональная характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме у детей в фазу ремиссии.

а — APUD-клетки, содержащие аргирофильную зернистость в слизистой оболочке бронха $\times 200$; б — апудоциты, содержащие серотонин, в слизистой оболочке и подслизистом слое бронха $\times 630$; в — иммуноглобулин Е, фиксированный на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки, базальной мембране и клеточных элементах подслизистого слоя бронха $\times 630$; г — гладкомышечные клетки бронха, содержащие цГМФ $\times 400$; д — фиксированные иммунные комплексы, содержащие С3-компонент комплемента, в стенке кровеносного сосуда и периваскулярной ткани. $\times 900$; е — антителообразующие клетки, содержащие иммуноглобулин G, в подслизистом слое бронха $\times 630$. Окраска: а — посеребрение по Гримелиусу; б-е — реакция иммунофлюоресценции.



a



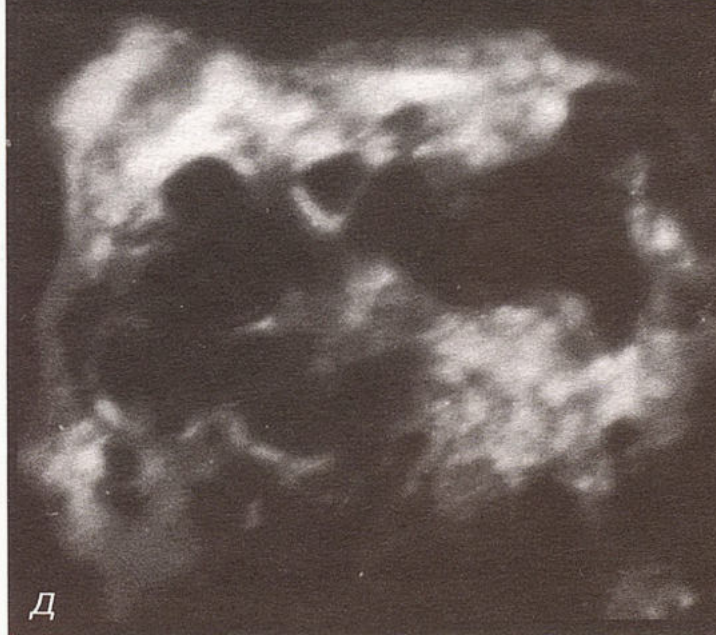
б



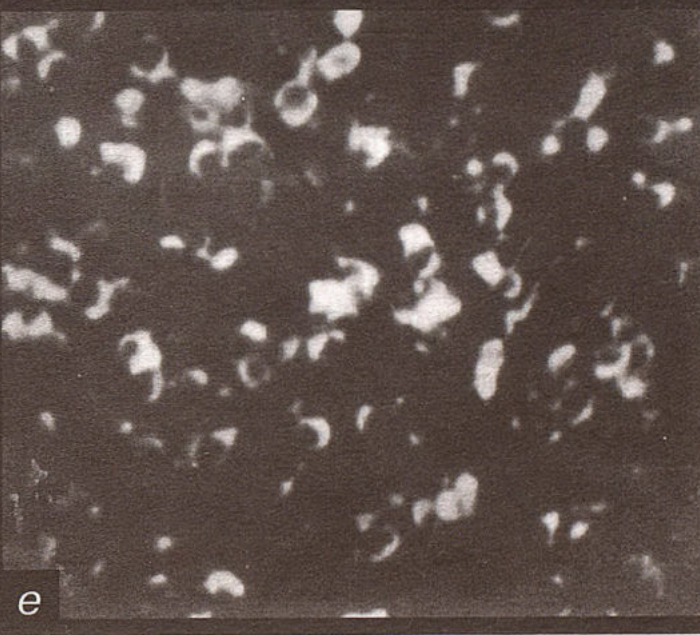
в



г



д



e

Таблица 2

Показатели иммунитета и медиаторов воспаления БАЛЖ у детей при БА в зависимости от тяжести течения ($M \pm m$)

Показатели	n	Тяжелая БА	n	Среднетяжелая БА
TNF- α , пг/мл	28	217,5 $\pm$ 31,8*	16	117,8 $\pm$ 22,2
IL-4, пг/мл	21	92,6 $\pm$ 17,2*	14	43,0 $\pm$ 9,1
C ₁ $\times 10^8$ ед. эф.мол.	50	15,7 $\pm$ 0,8*	29	18,0 $\pm$ 0,6
C ₃ $\times 10^8$ ед. эф.мол.	50	16,7 $\pm$ 0,8	31	16,7 $\pm$ 0,8
C ₅ $\times 10^8$ ед. эф.мол.	53	18,6 $\pm$ 0,6	29	19,1 $\pm$ 0,8
SIgA, г/л	21	0,3 $\pm$ 0,03	14	0,34 $\pm$ 0,4
IgM, г/л	30	0,2 $\pm$ 0,002*	14	0,3 $\pm$ 0,05
Лизоцим, мкг/мл	53	4,3 $\pm$ 0,2*	29	3,7 $\pm$ 0,2

Примечание. * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

ниже, чем при среднетяжелом течении БА. Эндопульмональная цитограмма у детей при БА была представлена альвеолярными макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами и клетками реснитчатого эпителия. У детей при БА тяжелого течения в БАЛЖ получено существенное увеличение относительного числа эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов и среднего цитохимического коэффициента на фоне снижения числа макрофагов и лимфоцитов по сравнению с группой здоровых детей. Снижение относительного числа лимфоцитов и макрофагов служит косвенным признаком так называемого численного "лимфоцитарно-макрофагального дефицита", что может рассматриваться как маркер нарушения местной антимикробной защиты бронхов [8].

Как видно из табл.2, тяжелое течение БА в фазу ремиссии, в отличие от ее среднетяжелого варианта, характеризовалось увеличением уровня TNF- α , активности лизоцима, двукратного увеличения IL-4 на фоне снижения активности компонента комплемента C₁ и содержания IgM в БАЛЖ ($p < 0,05$). Существенной разницы в отношении количества компонентов комплемента (C₃ и C₅) и SIgA нами не было выявлено.

Снижение общего количества клеток БАЛЖ (в мл $\times 10^6$) у детей при тяжелом течении БА может быть связано с более выраженной экспрессией (на фоне выраженного воспаления) адгезивных молекул на эпителиальных и эндотелиальных клетках, препятствующих попаданию клеток в просвет бронхиального дерева, а также в результате субэпителиального фиброза и эпителиальной метаплазии [10]. Достоверных различий эндопульмональных цитограмм у детей с БА в зависимости от степени тяжести заболевания не было получено, что подтверждает принципиальную роль воспаления в патогенезе развития БА в независимости от степени тяжести заболевания. Цитологическое и цитохимическое исследование выявило существенное увеличение относительного числа эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов и степени их нагруженности липидами на

фоне снижения макрофагов и лимфоцитов в БАЛЖ у детей при БА тяжелой степени по сравнению со здоровыми детьми. В норме цитоплазма тканевых макрофагов содержит мало липидных включений. При активации происходит резкое увеличение количества и размеров липидных капель в этих клетках [2]. Об активации макрофагов косвенно свидетельствуют данные о содержании TNF- α и лизоцима, которые продуцируются этим типом клеток. TNF- α является медиатором воспаления и обладает многочисленными функциями, в том числе при воздействии на Fas-рецепторы он способствует процессам апоптоза клеток, несущих их, усиливает экспрессию адгезивных молекул на клетках, активирует тем самым воздействие лейкоцитов сосудистого русла с клетками эндотелия [5,11]. О вероятной роли TNF- α в патогенезе развития и течения тяжелых форм БА у детей свидетельствуют результаты изучения содержания этого цитокина в БАЛЖ.

Полученное нами двукратное увеличение содержания IL-4 в БАЛЖ у детей при БА тяжелого течения в период ремиссии по сравнению со среднетяжелым течением может свидетельствовать об усилении функции Т-хелперов 2 и более напряженном IgE-зависимом ответе в этих условиях. Несмотря на то, что бронхологические исследования проводились в период ремиссии, увеличение уровня IL-4 при тяжелой БА может отражать постоянно активирующую роль причинно значимых аллергенов на клетки-продуценты цитокинов или непрерывное течение аллергического воспаления с чередованием периодов затихания и обострения [3,7]. На нашем материале об IgE-зависимом механизме, лежащем в основе воспаления при БА тяжелой степени, свидетельствуют следующие морфологические изменения в слизистой стенки бронха: увеличение количества клеток, содержащих IgE, сосудисто-экссудативные реакции с тканевой эозинофилией, гиперплазия и дегрануляция APUD-клеток со значительным преобладанием серотонинпродуцирующих апудоцитов в сравнении со среднетяжелым течением БА.

Выявленное уменьшение числа эффективных молекул C₁ в БАЛЖ при тяжелом течении БА может отражать активацию системы комплемента по классическому пути и локальное его потребление фиксированными иммунными комплексами и потому более выраженное повреждение слизистой бронхиального дерева с участием этой системы в сравнении со среднетяжелым течением БА.

Иммунокомплексный тип реакций у детей при БА тяжелой степени подтверждался более частой регистрацией фиксированных иммунных комплексов (ИК), содержащих C₃-компонент комплемента, в стенках бронхиальных сосудов и периваскулярной ткани в сравнении с БА среднетяжелого течения. Вероятно, длительное персистирование в бронхах иммунных комплексов вызывает фибропластическую реакцию и развитие в них склероза. При этом развитие склероза может иметь в какой-то степени и приспособительный характер как временное восстановление целостности эпителиального барьера. Однако альтерация эпителия продолжается в связи с течением воспаления, опосре-

дованного иммунными комплексами и присоединением тромбоза микроциркуляторного русла, что вызывает вновь альтерацию эпителия и поэтому иммунокомплексные реакции могут расцениваться как фактор хронизации воспалительного процесса [6].

Гиперплазия апудоцитов бронхов приводит к гиперпродукции биогенных аминов, оказывает прямое (короткодистантное) воздействие на гладкую мускулатуру бронхиальной стенки и сосудов, повышает проницаемость эндотелиального и эпителиального барьера, стимулирует синтетическую активность glanduloцитов желез. Это позволяет трактовать участие апудоцитов бронхов и секретируемых ими биогенных аминов в качестве факторов, поддерживающих воспалительный процесс, способствующих его хронизации и влияющих на регуляцию тонуса и проходимости бронхиального дерева при БА в фазу ремиссии [1,8]. Дисбаланс циклических нуклеотидов отражает возможную десенситизацию β -адренорецепторов на фоне применения адреномиметиков и воздействия катехоламинов, освобождающихся в результате дегрануляции адреналин-содержащих апудоцитов. Выявленное низкое содержание антителообразующих клеток с иммуноглобулинами разных классов (IgA, IgG, IgM), особенно выраженное у детей с тяжелым течением БА, может свидетельствовать о снижении противомикробной защиты слизистых бронхов [9]. Уменьшение количества IgM-продуцирующих клеток может быть также связано с эффектом IL-4, который переключает IgM-несущие предшественники В-клеток на IgG и IgE-несущие [3,12]. В развитии иммунодефицита при БА могут принимать участие биогенные амины, которые ингибируют пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Дефицит IgM в БАЛЖ может быть следствием и бактериальной колонизации, а также частичным потреблением иммуноглобулинов фиксированными иммунными комплексами.

Таким образом, проведенное комплексное исследование показало, что при тяжелом течении БА у детей в фазе ремиссии сохраняются выраженные признаки воспаления в слизистой бронхиального дерева, опосредованные IgE и ИК-зависимыми механизмами, снижением числа антителообразующих клеток, гиперплазией и дегрануляцией APUD-клеток и дисбалансом циклических нуклеотидов.

Выводы

1. Тяжесть течения бронхиальной астмы у детей зависит от выраженности аллергического воспаления и склеротических изменений в слизистой оболочке бронхов. Тяжелое течение бронхиальной астмы в отличие от ее среднетяжелого варианта в стадии ремиссии характеризуется большей частотой регистрации IgE-продуцирующих клеток, эозинофильных гранулоцитов, аминокислотсодержащих APUD-клеток, фик-

сированных иммунных комплексов с С₃-фракцией комплемента, снижением числа антителопродуцирующих клеток, развитием вторичного катарально-склерозирующего хронического бронхита.

2. Тяжелая форма бронхиальной астмы у детей, в отличие от ее среднетяжелого течения, в периоде ремиссии характеризуется повышенным содержанием ключевых эндогенных медиаторов аллергического воспаления TNF- α , IL-4, увеличением активности лизоцима на фоне уменьшения числа эффективных молекул компонента комплемента C₁ в БАЛЖ.
3. Увеличение числа адреналин- и серотонинпродуцирующих APUD-клеток, а также уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ в клетках гладкой мускулатуры являются одним из механизмов сохранения бронхиальной гиперреактивности и персистенции воспаления при тяжелых формах бронхиальной астмы в период ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма // Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1998. — С.188—213.
2. Виноградов В.В., Правоторов Г.В. Липидный метаболизм макрофагов: морфофизиологический аспект // Бюл. Сиб. отд. Рос. АМН. — 1992. — № 1. — С.89—96.
3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль — М.: "Фармарус Принт", 1998. — 252 с.
4. Дорофейчук В.Г., Жукова Н.П., Спасская З.А. и др. Лизоцимная активность сыворотки крови детей в онтогенезе и клинике некоторых заболеваний // Биологическая роль лизоцима и его лечебное применение. — Караганда, 1972. — С.79—81.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные медиаторы иммунитета. — СПб: Гиппократ, 1992. — 256 с.
6. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование). — Омск, 1993. — 320 с.
7. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". — М., 1997. — 103 с.
8. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. — М.: Мед. информ. агентство, 1995. — 336 с.
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — Т. 1. — 432 с.
10. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Васкуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Арх. пат. — 1997. — № 6. — С.3—9.
11. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С.7—13.
12. Bradding P. Human mast cell cytokines // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol.26. — P.13—19.
13. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.E. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. — 1965. — Vol.2, № 3. — P.235—254.
14. Tanaka S., Suzuki T., Nishioka K. Assay of classical and alternative pathway activities of murine complement using antibody sensitized rabbit erythrocytes // J. Immunol. Meth. — 1986. — Vol.86. — P.161—170.

Поступила 15.01.99.

*А.А.Пунин, В.И.Старовойтов, С.В.Ковалева, М.А.Голубков, А.И.Борохов,
О.А.Козырев*

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ АНТИАСТМАТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ В г.СМОЛЕНСКЕ

Управление здравоохранения Администрации г.Смоленска; Кафедра госпитальной терапии
Смоленской государственной медицинской академии; Городская клиническая больница скорой
медицинской помощи

THE EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF ANTI-ASTHMATIC PROGRAMME IN SMOLENSK

A.A.Punin, V.I.Starovoitov, S.V.Kovaleva, M.A.Golubkov, A.I.Borokhov, O.A.Kozyrev

Summary

The efficacy of the programme implemented in 1995 in Smolensk for preventing bronchial asthma, patients' rehabilitation and provision with drugs was estimated. This programme was based on the number of patients admitted to the city hospitals with asthma exacerbation, on the quantity of asthmatic states and on the direct expense of city budget for asthmatic patients' treatment in the city hospitals and polyclinics. The structure of anti-asthmatic therapy in 1992—1997 was also analyzed.

The implementation of the anti-asthmatic programme based on the modern treatment tactics has led to the diffusion of anti-inflammatory therapy due to the prevalent use of inhaled glucocorticoids and selective β_2 -agonists. This process was accompanied to reduction of asthmatic exacerbation number and to conversion of the disease to milder forms with long remission periods. At the same time the number of hospitalizations has diminished in 2 times and the number of patients admitted to the hospitals with asthmatic state — in 6 times. The cost-effectiveness of the reduction of hospitalization number by 485 cases per year was more than 103000 USD.

Резюме

Проведен анализ эффективности внедренной в 1995 году в г.Смоленске целевой программы по профилактике, лекарственному обеспечению и реабилитации больных бронхиальной астмой на основе оценки количества госпитализированных больных с обострением астмы в стационары города, числа астматических статусов и прямых затрат городского бюджета на лечение больных в условиях стационара и поликлиники; также проанализирована структура антиастматической терапии с 1992 по 1997 годы.

Внедрение антиастматической программы, основанной на современной лечебной тактике, привело к расширению противовоспалительной терапии за счет преимущественного использования ингаляционных глюкокортикоидов и селективных бета-2-агонистов, что сопровождалось уменьшением числа обострений бронхиальной астмы, переходом заболевания в более легкие формы течения с длительными периодами ремиссии. При этом в 2 раза сократилось число госпитализаций и в 6 раз — поступление больных в стационар в состоянии астматического статуса. Экономический эффект от сокращения числа госпитализаций на 485 случаев за год составил более 103 тыс. долларов США.

Утвердившееся в начале 90-х годов представление о бронхиальной астме (БА) как хроническом воспалении дыхательных путей потребовало пересмотра лечебной тактики и выдвижения в качестве базисной не бронхолитической, а противовоспалительной терапии [1,3]. Однако недостаточная информированность врачей и больных БА, инертность мышления, нежелание изменять устоявшиеся взгляды препятствуют внедрению современных методов лечения. Ситуация может измениться только в том случае, если, с одной стороны, сам врач поверит в эффективность и безопасность проводимой терапии, приобретет опыт работы с современными противовоспалительными средствами, убе-

дится в улучшении качества жизни своих пациентов, а с другой — пациент будет иметь финансовую обеспеченность осуществления соответствующей терапии.

Это возможно при тесной связи и взаимопонимании научных коллективов, занятых проблемой БА, управлений здравоохранения и лечебно-профилактических учреждений, благодаря чему практический врач получит необходимые знания и будет обеспечен средствами современной диагностики и лечения БА, а больной — современными противоастматическими препаратами. Наиболее перспективное направление для такого взаимодействия — это разработка и внедрение местных целевых антиастматических программ.

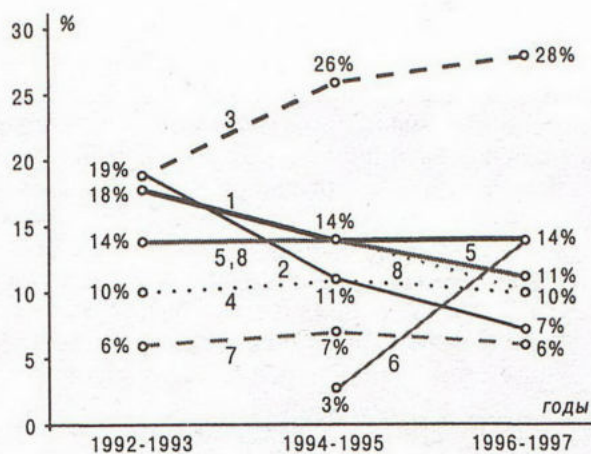


Рис. 1. Антиастматическая терапия, назначаемая в поликлиниках г. Смоленска в 1992—1997 гг.

Здесь и на рис. 2: 1 — эуфиллин, 2 — теофедрин, 3 — β₂-агонисты, 4 — интал, 5 — СГК, 6 — ИГК, 7 — антибиотики, 8 — прочие.

В г. Смоленске целевая программа по профилактике, лекарственному обеспечению и реабилитации больных БА была разработана Управлением здравоохранения администрации города совместно с кафедрой госпитальной терапии медицинской академии при поддержке фармацевтической компании *GlaxoWellcome* и внедрена в 1995 году.

Учитывая, что антиастматическая терапия может быть не только эффективной, но и небезопасной [2], антиастматическая программа предусматривала три основных направления:

- 1) образовательные программы для врачей поликлиник и стационаров;
- 2) образовательные программы для пациентов;
- 3) льготное лекарственное обеспечение больных БА антиастматическими препаратами.

В настоящее время (сентябрь 1998 г.) уже можно проанализировать ее первые результаты, объективно оценить как положительные моменты, так и недостатки.

Эффективность антиастматической программы оценена по количеству госпитализированных больных с обострением БА в стационары города, числу астматических статусов и прямым затратам городского бюджета на лечение больных в условиях стационара и поликлиники. Для оценки структуры антиастматической терапии и ее динамики в ходе проведения образовательных программ анализировались 150 амбулаторных карт и 50 историй болезни с 1992 года (год международного консенсуса по диагностике и лечению БА) по 1997 год.

Спектр назначаемых в 1992 году антиастматических препаратов на поликлиническом этапе представлен на рис. 1. Из него следует, что доля противовоспалительных препаратов в лечении больных БА составляла 24% и была представлена инталом и системными глюкокортикоидами (СГК) — преднизолоном и полькортолоном. Тогда как бронходилататоры составляли 56% от всех назначаемых препаратов, причем каждый третий пациент получал теофедрин. Из группы β₂-агонистов в 60% случаев назначались частично селективные (бе-

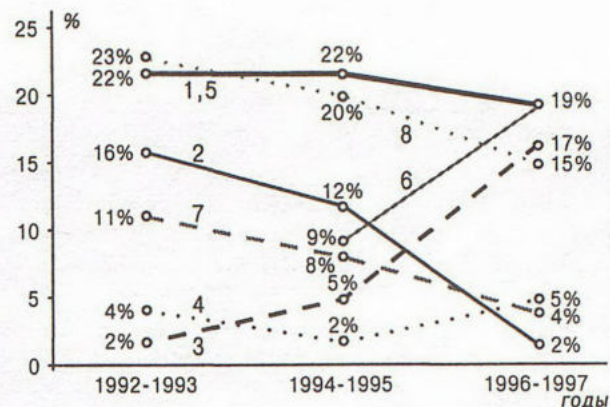


Рис. 2. Антиастматическая терапия в пульмонологическом отделении клинической больницы скорой медицинской помощи (КБ СМП) г. Смоленска в 1992—1997 гг.

ротек, астмопент), а в 40% — селективные препараты (сальбутамол, как правило, представленный вентолином). Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) в лечении больных БА в тот год не использовались.

Аналогично в те годы обстояла ситуация со стационарным лечением больных БА в больнице скорой медицинской помощи (рис. 2). Причем, в отличие от поликлинического этапа, более часто использовались СГК и антибиотики, а β₂-агонисты практически не применялись, так как большинство больных поступали с явлениями передозировки беротека или астмопента.

Реальные изменения в структуре антиастматической терапии в г. Смоленске начали происходить с 1995 г. после внедрения антиастматической программы (см. рис. 1 и 2).

Благодаря финансовому обеспечению для приобретения пациентами противовоспалительных, прежде всего ингаляционных, препаратов, проведению образовательных программ для врачей, фармакотерапия БА претерпела существенные изменения. Как видно на рис. 1 отмечено расширение доли противовоспалительной терапии за счет преимущественного использования ИГК (бекотид, бекодиск), благодаря чему удалось снизить применение СГК. В качестве бронходилататоров шире стали применяться β₂-агонисты, причем в 63% случаев предпочтение отдается препаратам с высокой селективностью — сальбутамолу (вентолину, вентодиску).

Изменилась антиастматическая терапия и в стационарах города (см. рис. 2). Доля противовоспалительной терапии возросла до 43% за счет внедрения ИГК, шире стали использоваться β₂-агонисты (в 97% случаев — селективные). Резко сократилось использование теофедрина, однако полностью отказаться от него не удалось в связи со сложившейся у 2% больных психической зависимостью от препарата (явлений теофедринизма).

Изменения в структуре антиастматической терапии сопровождались положительной динамикой в состоянии пациентов, уменьшением числа обострений, переходом БА в более легкие формы течения с длительными периодами ремиссии. В частности, перевод пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами БА на посто-

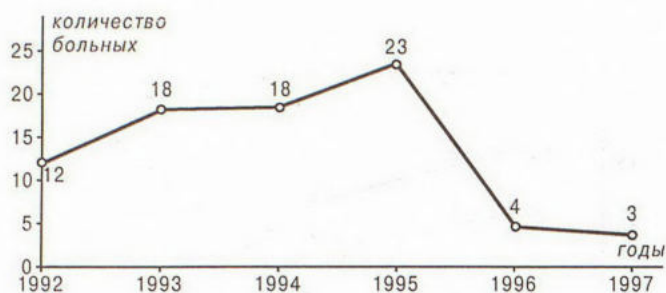


Рис.3. Госпитализация больных астмой в состоянии астматического статуса (по данным пульмонологического отделения КБ СМП г.Смоленска).

янный прием ИГК привел к стабилизации их состояния и сокращению в 2 раза числа госпитализаций в стационар. При этом в 6 раз сократилось поступление больных в стационар в состоянии астматического статуса (рис.3).

Все больные, поступавшие в стационар в астматическом статусе в течение 1995 года, были переведены на постоянный прием противовоспалительных средств (16 человек на различные дозы ИГК, 7 — на преднизолон в сочетании с ИГК) и в дальнейшем имели возможность продолжить это лечение в амбулаторных условиях благодаря действующей системе бесплатного отпуска препаратов и в последующие 2 года в стационар не поступали. Из 4 больных, поступивших в стационар в астматическом статусе в 1996 году, 2 больных ранее самостоятельно прекратили поддерживающую противорецидивную терапию, а 2 больных с впервые выявленной БА ранее лечились преимущественно теофиллинами, антибиотиками, β_2 -агонистами.

Вместе с тем анализ историй болезни и амбулаторных карт 1997 года позволяет отметить ряд недостатков. Нередко наблюдается несоответствие между интенсивностью противовоспалительной терапии и тяжестью состояния пациента (назначение интала при среднетяжелой форме БА, ИГК в низких дозах или коротким курсом при тяжелом течении болезни). Как правило, отсутствуют рекомендации по использованию схем гибкого дозирования, и, соответственно, доза назначенного противовоспалительного препарата не соотносится с клиническим эффектом от проводимой терапии, кратностью применения β_2 -агонистов и необходимостью увеличения или снижения их дозы. У многих больных довольно часто встречается передозировка β_2 -агонистов.

Кроме того, необходимо отметить сохранение в сознании как врачей, так и пациентов стероидофобии (боязнь стероидных гормонов), обусловленной непониманием различий между системными и ингаляционными стероидами вследствие заблуждения или необразованности, что препятствует проведению эффективной антиастматической терапии.

Важно отметить и экономические аспекты внедрения программы. Как известно, основные финансовые средства (прямые расходы) отвлекаются на обеспечение стационарного лечения больных. Так, в 1997 году прямые экономические потери Смоленской области, связанные со стационарным лечением больных БА,

составили 576049 долларов США, естественно, с перерасчетом, в рублевом эквиваленте (2697 госпитализированных больных 43312 койко/дня, 13,3 доллара за койко/день). Львиная доля затрат при госпитализации идет на гостиничные, коммунальные услуги, а доля предусмотренных расходов на медикаменты у терапевтических больных не превышает обычно 3 доллара в сутки. Общеизвестно, что амбулаторная терапия экономически менее затратна, чем стационарная. Наш опыт работы с больными БА показал, что в г.Смоленске лечение одного госпитализированного больного обходится в 213 долларов США, тогда как амбулаторное лечение большинства больных базисными антиастматическими средствами колеблется от 54 до 116 долларов в год. Учитывая, что 80% зарегистрированных больных БА имеют среднетяжелую и тяжелую формы заболевания, лечение складывается в большинстве случаев из затрат на беклометазона дипропионат (бекотид, бекодиск) в средней дозе от 200 до 400 мкг/сутки (данные кафедры клинической фармакологии Смоленской медакадемии) и бета-2-агонисты при приступах удушья. Такое лечение не только высокоэффективно, но и является посильным как для бюджета, так и для большинства пациентов. Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами БА, не получавшие противовоспалительную терапию, согласно данным амбулаторных карт, используют за месяц от 2 до 4 и более баллончиков бета-2-агонистов. Это сопровождается не только низким качеством жизни и побочными эффектами от препарата, но и высокими экономическими затратами на амбулаторном этапе и более частыми госпитализациями. У 11% больных потребовались более высокие дозы беклометазона дипропионата (600—800 мкг). В связи с существенным возрастанием затрат у этой категории больных мы рекомендуем при финансовых ограничениях использовать средние дозы ИГК с малыми дозами СГК.

В совокупности расходы на одного больного БА колеблются от 54 до 1500 долларов США в год в зависимости от степени тяжести заболевания, кратности госпитализаций в стационар, используемых лекарственных препаратов и их доз. Однако в среднем суммарные затраты на одного больного составили около 400 долларов США и складываются из стоимости госпитализации и амбулаторного лечения. Причем уменьшение затрат бюджета на лечение путем введения

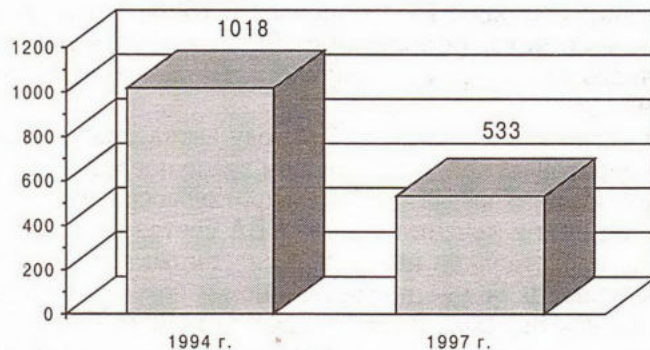


Рис.4. Госпитализация больных бронхиальной астмой в г.Смоленске в 1994 и 1997 гг.

ограничений или запретов на выписку бесплатных рецептов или назначения более дешевых и, как правило, менее эффективных лекарственных средств практически невозможно, так как в таком случае автоматически возрастают затраты на стационарное лечение при обострениях БА.

Таким образом, на примере среднего российского города видно, что внедрение современной антиастматической терапии в соответствии с международно принятыми рекомендациями позволяет уже в течение первых лет реализации программы получить многосторонний эффект, а именно медицинский, социальный и экономический. В ходе реализации антиастматической программы удалось достичь у больных длительной ремиссии, уменьшить количество обострений, и соответственно число госпитализаций снизилось в 2 раза. При этом многие госпитализации в настоящее время обусловлены не тяжестью состояния пациента, а желанием обследоваться в стационаре для переосвидетельствования на получение группы нетрудоспособности. Сокращение числа госпитализаций на 485 случаев дало возможность городскому бюджету высвободить существенные финансовые средства (рис.4).

Опыт реализации антиастматической программы в г.Смоленске показал, что переход на современные схемы лечения больных способствует не только существенному улучшению контроля над течением БА, но и уменьшению экономического бремени как пациентов, так и регионального бюджета.

Экономический эффект от несостоявшихся 485 госпитализаций (в среднем 16 дней стоимостью каждая по 13,3 долларов США) оказался равным 103 208 долларам США.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и ВОЗ // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.1—165.
2. Цой А.Н. Эффективность и небезопасность применения антиастматических лекарственных средств // Тер. архив.— 1998.— № 3.— С.81—84.
3. International consensus report on diagnostic and management of asthma. Publication № 92-3091. Bethesda, Maryland 20892, USA. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, 1992.

Поступила 03.11.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248—085.234

А.Н.Цой, М.С.Гафуров

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПУЛЬМИКОРТ ТУРБУХАЛЕР 1000 мкг/сутки У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

**EFFICIENCY AND SAFETY OF PULMICORT-TURBUHALER TREATMENT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL
ASTHMA EXACERBATIONS WHO DID NOT USE TO RECEIVE ANY INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS**

A.N.Tsoy, M.S.Gafurov

Summary

Eighteen non-smoking patients (13 females and 5 males) with severe non-atopic bronchial asthma exacerbation, who had not been treated with any glucocorticosteroids before now, received Pulmicort-turbuhaler during 4 weeks in the dose 1000 mcg daily. Besides of a dynamic evaluation of the clinical signs score and daily need for β_2 -agonists, a bronchial response to β_2 -agonists in lung functional test was also checked before the treatment and after the 1-st, the 2-nd, the 4-th week of the treatment. Local and systemic adverse events were controlled by an inspection of an oral cavity, a dynamic investigation of 11-oxycorticosteroids, insulin, glucose and electrolytes levels and blood biochemical parameters.

Four-week treatment course was effective in 89% of patients that was demonstrated by the clinical signs regression and improvement in lung function parameters up to the level appropriate to a mild bronchial obstruction. The FEV₁ increase by more than 25% at the salbutamol test after the 1-st, the 2-nd, the 4-th week of the treatment appears to be the evidence of a bronchial hyperreactivity. A local irritation of mucous membrane was found in 2 patients from 18. Any systemic effects were not revealed.

Thus, the obtained data confirm the fact of a high anti-inflammatory activity of Pulmicort-turbuhaler. The examination of its safety has not found any systemic adverse events. These results according to the high clinical

efficiency and the comfortable application allow to recommend this drug as a drug of choice for patients with severe bronchial asthma exacerbations who did not use to be treated with any glucocorticosteroids.

Эффективность и безопасность применения пульмикорта-турбухалера 1000 мкг/сутки у больных с обострением бронхиальной астмы, ранее не получавших ингаляционные глюкокортикостероиды.

Резюме

У 18 некурящих больных (13 женщин и 5 мужчин) с неатопической формой бронхиальной астмы в стадии тяжелого обострения, не леченных ранее глюкокортикостероидами, проводилось 4-недельное лечение пульмикортом-турбухалером в дозе 1000 мкг/сут. Помимо динамики клинических симптомов в баллах, суточной потребности в β_2 -агонистах, оценивались ФВД и бронходилатационный тест с β_2 -агонистами до и через 1, 2, 4 недели от начала лечения. Контролировались местные и системные нежелательные эффекты по осмотру ротовой полости, исследованиям динамики уровня 11-ОКС, инсулина, глюкозы, электролитов и биохимических показателей крови.

Курсовое 4-недельное лечение было эффективным у 89% больных, что проявлялось регрессией клинических симптомов, увеличением показателей ФВД до уровня, характерного для легкой степени бронхиальной обструкции. Увеличение ОФВ₁ в тесте с сальбутамолом не менее чем на 25% через 1, 2 и 4 недели лечения свидетельствует о проявлении бронхиальной гиперреактивности. Местное раздражение слизистой оболочки ротовой полости выявлено у 2 больных из 18. Системные эффекты не обнаружены.

Таким образом, полученные данные подтверждают наличие высокой противовоспалительной активности пульмикорта-турбухалера. Исследования безопасности препарата не обнаружили проявлений системных нежелательных эффектов пульмикорта-турбухалера, что в совокупности с высокой клинической эффективностью и удобством использования для больных позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы, ранее не леченных глюкокортикостероидами.

В патофизиологических механизмах развития бронхиальной астмы центральное место отводится хроническому воспалению дыхательных путей с развитием бронхиальной гиперреактивности [13]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обладают наиболее сильными, эффективными и безопасными противовоспалительными свойствами и поэтому в настоящее время они являются препаратами первой линии в терапии больных с персистирующей астмой [7].

В опубликованных руководствах по диагностике и лечению астмы [1,10] рекомендуется раннее их применение, т.к. они не только улучшают функцию легких, но и предотвращают развитие обострений и необратимой обструкции дыхательных путей [14].

В последние десятилетия внедрены новые ИГКС (будесонид, флутиказон) с высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и более выраженной противовоспалительной активностью [12], выпускаемые не только в виде аэрозолей, но и более современно: в виде сухих порошков с использованием оригинальных устройств для ингаляций (турбухалер — для пульмикорта, аккухалер — для фликсотиды и др.). Преимуществами последних являются: исключение инертного газа, отсутствие необходимости координации ингаляции препарата с фазой вдоха [6]. Вместе с тем в литературе имеются сведения о проявлениях нежелательных системных эффектов ИГКС, таких как: супрессия секреции эндогенного кортизола, изменения метаболизма в костной ткани, задержка роста у детей [18]. Причем в зависимости от дозы и силы противовоспалительной активности препаратов они носят разноречивый характер: от отсутствия влияния или снижения уровня кортизола, до повышения уровня на фоне лечения фликсотидом [12].

Целью нашей работы было изучение эффективности и безопасности Пульмикорта-Турбухалер (будесонид, ASTRA, Швеция) в суточной дозе 1000 мкг у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмой, ранее не получавших ингаляционных глюкокортикостероидов.

Были поставлены следующие задачи:

1. По данным динамики клинических симптомов астмы (одышка, кашель, сухие хрипы), потребности в β_2 -адреностимуляторах (β_2 -АС) оценить эффективность 4-недельного лечения пульмикортом-турбухалером в высокой дозе (1000 мкг/сут) у больных с тяжелым обострением астмы, до этого не принимавших глюкокортикостероидов (ГКС).
2. Изучить динамику функции внешнего дыхания (ФВД) с проведением пробы на обратимость с β_2 -АС для диагностики обструкции, эффективности лечения и косвенного определения выраженности бронхиальной гиперреактивности.
3. Оценить безопасность препарата по выявлению местных (кандидоз, дисфония и др.) и системных нежелательных эффектов (НЭ) путем осмотра слизистой полости рта и исследования в сыворотке крови уровня 11 — ОКС, инсулина, К, Na и Са, глюкозы и биохимических показателей.
4. Выяснить мнение больных, участвующих в исследовании, об удобстве пользования турбухалером в сравнении его с дозирующими аэрозольными ингаляторами.

В исследование были включены 18 не курящих больных неатопической формой бронхиальной астмы, (13 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $45,17 \pm 3,06$ года) из них 2 имели сопутствующее заболевание — хронический обструктивный бронхит (ХОБ). По критериям GINA (1995)



Рис. 1. Динамика клинических симптомов на фоне 4-недельного лечения Пульмакортом-Турбухалер ($n=18$).

16 больных имели тяжелое обострение, а 2 — средней тяжести. Длительность заболевания составляла $7,25 \pm 2,5$ года. Ранее больные не получали лечения ингаляционными или системными ГКС. Все больные поступали в стационар с тяжелыми приступами удушья, которые купировались в/в введением 2,4 % р-ра эуфиллина в виде ударной и поддерживающей дозы для получения концентрации теофиллина в крови в пределах 10—12 мкг/мл и с последующим переводом на поддерживающие дозы пролонгированных теофиллинов (теопэк 300 мг 2 раза в день). Перед включением в исследование 3 больным проводили в/в струйное введение преднизолона в общей суточной дозе 60 мг. В последние дни и перед назначением пульмикорта-турбухалер суточная потребность в β_2 -АС у больных составляла в среднем $16,90 \pm 1,18$ вдохов, колеблясь от 12 до 20 вдохов в сутки. После купирования приступа удушья, пульмикорт-турбухалер назначался больным в течение 4 недель по 3 вдоха утром и 2 вдоха вечером (200 мкг/вдох), в суточной дозе 1000 мкг.

Клиническое состояние оценивалось по степени манифестации симптомов астмы, суточной потребности в β_2 -АС и динамике показателей ФВД. Клинические симптомы оценивались при контрольных осмотрах и данным дневников самоконтроля, заполнявшихся боль-

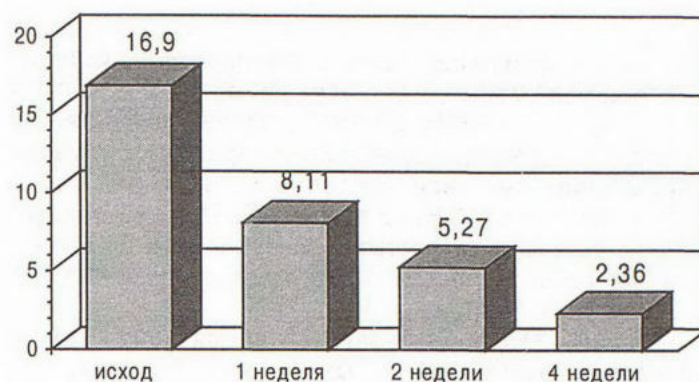


Рис. 2. Динамика суточной потребности в ингаляциях сальбутамола на фоне 4-недельного лечения Пульмакортом-Турбухалер ($n=18$).

ными на всем протяжении лечения, в которых ежедневно отмечали выраженность клинических симптомов БА, таких как сухие хрипы, кашель и одышку, в баллах: 0 — отсутствие симптома; 1 — слабо выраженный; 2 — умеренно выраженный; 3 — сильно выраженный.

Контроль ФВД проводился на аппарате *Bodyscreen II* фирмы *Erich Jaeger* (ГЕРМАНИЯ) в исход, через 1, 2 и 4 недели лечения с проведением пробы на обратимость бронхиальной обструкции (при увеличении $ОФВ_1 \geq 15\%$ после теста с сальбутамолом 200 мкг, тест считался положительным, а при увеличении $ОФВ_1$ на 25 % и более это оценивалось как проявление бронхиальной гиперреактивности). Показатели ФВД выражались в процентах к должным величинам. Анализировались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объемные скорости выдоха ($МОС_{75;50;25}$), остаточный объем легких (ООЛ), бронхиальное сопротивление (БС).

Все больные обучались технике ингаляций сухих порошков из турбухалера и из дозирующих аэрозолей. Во время визитов осуществляли контроль за правильным выполнением техники ингаляций, использованием спейсера, полосканием горла.

Таблица 1

Динамика показателей ФВД (в % к Д) до и после пробы с β_2 -АС на фоне 4-недельного лечения препаратом Пульмикорт-Турбухалер ($n=18$)

Дата исследования	$ОФВ_1$	ФЖЕЛ	$МОС_{75}$	$МОС_{50}$	$МОС_{25}$	БС	ООЛ
Исход	$40,0 \pm 4,85$ $50,34 \pm 5,0$	$65,36 \pm 5,83$ $76,43 \pm 6,44$	$22,18 \pm 3,49$ $31,14 \pm 5,17$	$12,27 \pm 1,50$ $20,45 \pm 3,48$	$11,36 \pm 1,38$ $16,66 \pm 2,72$	$300,91 \pm 59,26$ $236,78 \pm 51,08$	$198,82 \pm 15,44$ $166,41 \pm 20,74$
1 неделя	$66,9 \pm 7,66^*$ $92,07 \pm 9,52$	$84,75 \pm 7,53$ $97,21 \pm 6,47$	$38,7 \pm 6,49^*$ $67,32 \pm 11,56$	$28,63 \pm 4,58^{**}$ $49,86 \pm 8,57$	$27,64 \pm 5,44^{**}$ $51,5 \pm 10,21$	$195,11 \pm 54,56$ $110,67 \pm 19,42$	$145,84 \pm 29,11$ $122,78 \pm 18,39$
2 недели	$69,65 \pm 7,97^{**}$ $89,66 \pm 5,81$	$85,58 \pm 6,08$ $100,53 \pm 4,49$	$44,2 \pm 7,83^{**}$ $63,71 \pm 8,01$	$32,72 \pm 7,94^{**}$ $45,57 \pm 7,58$	$29,16 \pm 7,83^{**}$ $40,14 \pm 6,52$	$162,27 \pm 34,68^*$ $80,94 \pm 9,05$	$155,19 \pm 20,28$ $112,31 \pm 12,35$
4 недели	$80,34 \pm 9,36^{**}$ $97,59 \pm 8,71$	$100,26 \pm 6,25^{**}$ $100,89 \pm 5,59$	$51,75 \pm 9,93^{**}$ $76,45 \pm 12,07$	$39,92 \pm 9,73^{**}$ $55,51 \pm 9,74$	$37,49 \pm 10,6^{**}$ $49,98 \pm 9,69$	$120,55 \pm 23,82^{**}$ $81,27 \pm 18,92$	$130,26 \pm 14,34^{**}$ $113,43 \pm 1,27$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходом. Первый показатель — до пробы, второй — после пробы.

Эффект от 4-недельного лечения оценивался как хороший — при снижении частоты приступов удушья, уменьшении суточной потребности в β_2 -АС на 50% и более, приросте ОФВ₁ на 15% и более; удовлетворительный — при снижении частоты приступов удушья, уменьшении суточной потребности в β_2 -АС менее 50% и приросте ОФВ₁ от 11 до 15%. Неэффективный — при сохранении частых приступов удушья, неизменности в потребности β_2 -АС и показателей ФВД, а увеличении ОФВ₁ менее 10%.

Местные НЭ оценивались во время контрольных визитов по жалобам больных: на охриплость голоса, першение в горле и данным объективного осмотра слизистой ротоглотки. Системные НЭ оценивались по динамике концентрации 11-ОКС, инсулина, глюкозы и уровню электролитов крови в исходе, через 2 и 4 недели.

Исследование эффективности

Через 3—5 дней приема Пульмикорта-Турбухалер больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение выраженности клинических симптомов, урежение приступов удушья с более быстрым их купированием, снижением потребности в β_2 -АС, расширением физической активности больных, нормализацией ночного сна. Через 1 неделю от начала применения препарата отмечается достоверный регресс всех клинических симптомов астмы, степень их выраженности была минимальной через 4 недели (рис.1).

Через 4 недели лечения Пульмикортом-Турбухалер сухие хрипы снизились в 8,7 раз, кашель — 6,6 раз, одышка — 6,7 раз ($p < 0,05$).

Одновременно с улучшением клинической симптоматики у больных БА наблюдалось снижение потребности в β_2 -АС (рис.2).

Потребность в β_2 -АС через 1 неделю снизилась в 2,1 раза, а через 2 недели — в 3,4 раза. К концу лечения суточная потребность в целом снизилась в 7,2 раза по сравнению с исходом ($p < 0,05$).

Параллельно с положительной динамикой клинических симптомов и снижением суточной потребности больных в β_2 -АС, нарастали показатели ФВД больных (табл.1).

ОФВ₁ в исходе соответствовала обструкции тяжелой степени (GINA 1995), однако уже через 1 неделю использования препарата отмечается статистически достоверный его прирост ($p < 0,05$). В последующие недели отмечается дальнейшее его нарастание, к концу лечения он увеличивается в 2 раза по сравнению с исходом ($p < 0,01$) и приближается к значениям показателя у больных с легкой степенью тяжести заболевания, но не к должным значениям.

Аналогичная динамика прослеживается и в ФЖЕЛ, которая через 4 недели лечения увеличивается в 1,5 раза, достигая должной величины ($p < 0,05$).

На фоне лечения Пульмикортом-Турбухалер отмечается значительное улучшение бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхиального дерева. Проподимость крупных бронхов возрастает в 2,3 раза, средних бронхов — в 3,2 раза, мелких бронхов — в

3,5 раза соответственно по сравнению с исходом ($p < 0,01$). Несмотря на такую динамику, проходимость бронхов на всех уровнях остается значительно сниженной к концу лечения.

Перед назначением Пульмикорта-Турбухалер БС в 3 раза превышало должные значения. Через 1 неделю лечения отмечается тенденция к снижению бронхиального сопротивления. Через 2 недели отмечается статистически достоверное снижение бронхиального сопротивления ($p < 0,05$). В конце лечения БС в целом снижается в 2,5 раза по сравнению с исходом ($p < 0,01$).

ООЛ перед назначением Пульмикорта-Турбухалер также значительно превышал должные значения (в 2 раза). На фоне приема препарата отмечается снижение ООЛ, но не достигает должного значения через 4 недели.

По результатам проб с β_2 -АС при обследовании больных выявилось увеличение показателя на 25% в исходе, через 1 неделю лечения — 37,5%, далее на 28,7% и 24% через 2 и 4 недели соответственно.

При оценке эффективности на фоне лечения Пульмикортом-Турбухалер через 1 неделю выявлен хороший эффект у 9 больных и неэффективный у 3 больных. В последующем количество больных с хорошим эффектом увеличилось до 14, а неэффективным препарат был у 2 больных, у которых было сопутствующее заболевание — ХОБ.

Исследование безопасности

Местные нежелательные эффекты

За время лечения Пульмикортом-Турбухалер выявлены у 2 больных следующие НЭ: одна больная с начала приема препарата отмечала чувство “порошка”, а у другой на 12-й день появилось ощущение “препятствия” вдоху, проходившее после полоскания горла водой. После обучения тщательному полосканию горла до и после ингаляции Пульмикорта-Турбухалер и в дальнейшем у больных эти НЭ не повторялись и они не потребовали отмены лечения.

Системные эффекты

Выявлены незначительные колебания в уровне 11-ОКС и инсулина через 4 недели лечения Пульмикортом-Турбухалер в пределах физиологических значений.

Как видно из приведенных данных (табл.2,3,4), значения колебания уровня электролитов, глюкозы и исследованных биохимических показателей в плазме крови были также незначительными и в пределах физиологических величин.

По окончании курсового лечения Пульмикортом-Турбухалер при опросе больных, сравнивших удобство использования турбухалера и дозирующего аэрозольного ингалятора, 11 человек отметили простоту пользования турбухалером, так как не нужно было координировать выдох препарата и фазу вдоха, 3 больных считали, что пользоваться дозирующим аэрозольным ингалятором было проще, мотивируя тем, что давно пользуются ими и уже привыкли, а 4 больных

Таблица 2

Динамика 11-ОКС и инсулина в плазме крови при 4-недельном лечении Пульмикортом-Турбухалер ($n=18$)

Концентрация в плазме	Исход	4 недели
11 ОКС (норма 50—150 нмоль/л)	102,94±7,79	91,39±4,95*
Инсулин (норма 5—25 мкЕд/мл)	14,95±1,06	12,78±1,41*

Примечание. * — $p>0,05$ по сравнению с исходом.

не отметили разницы между турбухалером и дозирующим аэрозольным ингалятором.

В результате проведенного исследования выявлено, что 4-недельное применение пульмикорта-турбухалер в суточной дозе 1000 мкг оказывает хороший клинический эффект и улучшает показатели ФВД у больных с тяжелым обострением БА, ранее не леченных ГКС, вследствие выраженного противовоспалительного действия препарата, под влиянием которого снижается уровень биомаркеров аллергического воспаления в крови, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в мокроте [3,8]. Причем у 12 (66,7%) больных показатели ФВД (ОФВ₁) достигали должных величин, у других — только значений соответствующих легкой степени обструкции с сохранением выраженного ответа при пробах с β_2 -АС. Нами обнаружено, что клиническое проявление противовоспалительного действия препарата происходило в разные сроки от момента терапии. В первую неделю от начала лечения отмечался выраженный регресс клинических проявлений бронхиального воспаления — кашля, одышки, хрипов в грудной клетке и снижалась частота приступов удушья, соответственно и потребность в β_2 -АС. В последующие недели отмечалось значительное улучшение функции легких — нарастание ОФВ₁, ФЖЕЛ и других параметров ФВД, причем ОФВ₁ через 4 недели лечения достигал только уровня показателей больных с легкой степенью тяжести астмы, но не должных значений и оставались значительно сниженными показатели МОС_{75,50,25}. Выявляемое у больных увеличение ОФВ₁

Таблица 3

Динамика концентрации электролитов и глюкозы в плазме крови при 4-недельном лечении Пульмикортом Турбухалер ($n=18$)

Параметры, ммоль/л	Исход	2 недели	4 недели
К	4,67±0,10	4,68±0,13	4,57±0,08
Na	145,58±0,58	146,67±0,48	144,58±0,79
Ca	2,58±0,13	2,67±0,06	2,76±0,11
Глюкоза	4,22±0,10	4,43±0,13	4,25±0,17

Таблица 4

Влияние ингаляций Пульмикорта-Турбухалер на биохимические показатели крови ($n=18$)

Показатели**	Исход	2 недели	4 недели
Общий белок	76,33±1,66	76,50±1,72	75,25±1,33
Альбумины	41,83±1,07	43,08±1,02	40,67±0,75
Глобулины	34,50±1,27	33,92±1,78	34,58±1,39
Мочевина	4,13±0,29	3,92±0,27	4,23±0,26
Креатинин	83,58±4,33	83,75±5,64	90,08±7,09*
b-липопротеиды	3,78±0,30	3,73±0,25	3,82±0,28
Билирубин общ	13,58±0,87	13,75±1,01	13,92±1,50
Билирубин связ	2,58±0,28	2,67±0,40	2,33±0,27
Билирубин своб	11,0±0,65	11,08±0,79	11,67±1,38
АлАТ	22,0±2,45	22,75±2,28	24,50±2,35
АсАТ	19,75±3,88	20,58±2,09	26,25±3,47*
Щелочная фосф	84,17±5,68	86,42±7,33	79,25±6,76
Тимоловая проба	2,07±0,38	2,67±0,34	2,07±0,34

Примечание. * — $p>0,05$ по сравнению с исходом.
** — выражаются в общепринятых единицах измерения.

($\geq 25\%$) при пробах с β_2 -АС на фоне лечения Пульмикортом-Турбухалер может косвенно характеризовать проявление бронхиальной гиперреактивности [7], поэтому при лечении больных с тяжелыми обострениями астмы целесообразно назначать дозы ИГКС, превышающие 1000 мкг, и на более продолжительный период, так как противовоспалительный эффект ИГКС зависит от дозы и длительности лечения, как было показано ранее [7]. Кроме того, было выявлено PD20 на фоне терапии ИГКС, что свидетельствует только о снижении бронхиальной гиперреактивности, но не ее устранении, а некоторые исследователи считают, что она никогда не устраняется полностью [7], в отличие от функции легких, которая может восстанавливаться до должных величин у больных с астмой вне обострения [11]. Все эти данные служат доказательством необходимости проведения длительной и адекватной ступенчатой терапии ИГКС больных бронхиальной астмой [14].

Высокую эффективность и безопасность Пульмикорта-Турбухалер у обследованных больных можно объяснить и совершенством фармакокинетики будесонида, его способностью накапливаться в дыхательных путях в большом количестве в форме обратимых внутриклеточных липофильных эстеров, т.е. способностью препарата обратимо конъюгировать жирными кислотами, в частности олеиновой кислотой, что обеспечивает ступенчатое высвобождение неизмененного будесонида [17].

Полученные данные подтверждают наличие высокой противовоспалительной активности Пульмикорта-Турбухалер. Исследования по оценке безопасности препарата не обнаружили проявлений системных НЭ Пульмикорта-Турбухалер, что в совокупности с высокой клинической эффективностью и удобством при использовании больными позволяет рекомендовать его

в качестве препарата выбора при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы, ранее не получавших ГКС.

Выводы

1. Пульмикорт-Турбухалер в суточной дозе 1000 мкг быстро и эффективно купирует тяжелое обострение у больных БА, ранее не получавших терапии ГКС.
2. Динамика клинических симптомов при лечении Пульмикортом-Турбухалер значительно опережает динамику показателей ФВД.
3. Лечение Пульмикортом-Турбухалер в течение 4 недель безопасно, т.к. не вызывает системных НЭ.
4. При тяжелом обострении БА целесообразно назначение дозы Пульмикорта-Турбухалер, превышающей 1000 мкг/сут и длительностью более 4 недель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Национальный Институт Сердце, Легкие и Кровь. Издание № 95-3659. Январь 1995. Русская версия под редакцией акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология. 1996.
2. Молостова Т.Н. Эффективность применения пульмикорт турбухалера в лечении больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1994.— № 2. С.32—38.
3. Смоленов И.В. Лекарственные средства, подавляющие аллергическое воспаление у детей (фармакодинамика, влияние на качество жизни, прогнозирование эффективности лечения) // Автореферат дисс. ... д.м.н.— Волгоград.— 1998.— 48 с.
4. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида // Пульмонология.— 1995.— № 3.— С.46—48.
5. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология.— 1986.— № 2.— С.85—90.
6. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.71—74.
7. Barnes P.J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.70—76.
8. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.148.— P.1—26.
9. Barnes N.C., Marone G., Di Maria G.U. et al. Сравнение флутиказона пропионата 1 мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы // Клиническая фармакология и терапия.— 1996.— № 4.— С.22—27.
10. British Thoracic Society. The British Guidelines on Asthma Management // Thorax.— 1997.— Vol.52.— P.1—21.
11. Brown J.P., Greville W.H., Finucane K.E. Asthma and irreversible airflow obstruction // Thorax.— 1984.— Vol.39.— P.131—136.
12. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // J. Respir. Med.— 1997.— Vol.97, Suppl.A.— P.22—28.
13. Djukanovic R., Roche W.R. Wilson Jwette Mucosal inflammation in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.434—457.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma. Hightlights of the Expert Panel Report 2 // NIH Publ.— № 97-4051 A, May 1997, P.1—50.
15. Jatakanon A., Lim S., Chung K.F., Barnes P.J. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12.— P.1084—1088.
16. Kraan J., Koeter G.H., van der Mark T.W. et al. Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchiale hyperreactivity // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.37.— P.44—48.
17. Muller-Larsson A., Hjertberg E., Mattson H. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide results in a prolonged retention in airway tissue as compared to fluticasone propionate // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.155, № 4. A 353. Abstracts.
18. Price J.F. Clinical Revelance of Safety Measures // Pediatric Pulmonology.— 1997.— Suppl.15.— P.40—45.

Поступила 19.02.99.

С.Н.Орлов, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ СИГНАЛИЗАЦИИ И ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ. ТРАНСПОРТ ИОНОВ В КЛЕТКАХ ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, РГМУ

В предыдущем обзоре [2] мы суммировали данные о сигнальных системах гладкомышечной клетки дыхательных путей, а также основных направлениях фармакологической коррекции при обструктивных заболеваниях. В задачу этого обзора входит рассмотрение данных о клетках эпителия.

Долгое время эпителий дыхательных путей (ДП) рассматривался только как механический барьер от неблагоприятных факторов окружающей среды. Ныне существуют доказательства, что он, как и эндотелий сосудов, является метаболически активной тканью, которая наряду с продукцией слизи регулирует функцию гладких мышц ДП через выработку и утилизацию субстанций релаксирующего и констрикторного действия [35]. Установлено также, что дыхательный эпителий вовлечен в процессы пролиферации и дифференциации бронхиальных тучных клеток и выброса медиаторов с противовоспалительными свойствами [4].

Нарушение целостности эпителия дыхательных путей приводит к развитию бронхообструктивных заболеваний вследствие:

- 1) увеличения проницаемости для антигенов [4],
- 2) раздражения нервных окончаний и активации асонального рефлекса [7].
- 3) снижения выработки эпителийрелаксирующего фактора [18]. Недавно также было установлено, что, как и в случае сосудистого эндотелия, клетки эпителия ДП наряду с выработкой релаксирующих факторов секретируют эндотелин, вызывающий сокращение гладкомышечных клеток. Выработка этого пептидного гормона стимулируется липополисахаридами, факторами некроза опухолевых клеток (TNF α_2) и их трансформации (TGF β), интерлейкинами (IL-1) [32].
- 4) уменьшения содержания мембраносвязанной нейрорепептидазы, инактивирующей тахикинины (например, субстанция Р) [35],
- 5) увеличения образования продуктов липооксигеназного пути (лейкотриен В₄, продукты 15-липооксигеназного пути) [53], которые рассматриваются в качестве основных факторов активации хемотаксиса и формирования воспалительной реакции.

При бронхообструктивных заболеваниях ДП наблюдается нарушение физических свойств мокроты (осмолярность, вязкость и эластичность), что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса [52].

Продуцируемый эпителием ДП секрет состоит из двух компонентов: жидкого, вырабатываемого клетками реснитчатого эпителия, и геля, состоящего из гликопротеинов, которые секретируются бокаловидными клетками и подслизистыми железами. Толщина жидкого слоя влияет на контакт геля и ресничек: при ее увеличении клиренс мокроты замедляется. Объем и состав этого слоя и определяется процессами секреции и абсорбции, связанными с трансэпителиальным переносом электролитов и воды [12].

Более чем 40 лет назад С.С. Macklin [30] предложил модель, согласно которой бронхиальная слизь секретируется дистальными отделами дыхательных путей (альвеолы, бронхи) и благодаря движению ресничек транспортируется в проксимальные отделы с меньшей общей площадью сечения. Появляющийся при этом избыток жидкости абсорбируется эпителием проксимальных дыхательных путей (трахеи). Эта функция эпителия ДП, связанная с согласованной работой ионотранспортирующих систем, была подвергнута обстоятельному исследованию в последнее десятилетие. Результаты этих исследований суммированы в данном обзоре.

1. Ионотранспортирующие системы клеток эпителия ДП

Абсорбция натрия складывается из следующих этапов (рис.1) [16]:

1. Диффузия ионов натрия в эпителиальную клетку через Na⁺-селективные каналы в апикальной мембране.
Эти каналы ингибируются низкими (0,1—1 μ M) концентрациями амилорида, а экспрессированные также в дистальных отделах нефрона и желудка были недавно клонированы в нескольких лабораториях. Они состоят из трех субъединиц (α , β , γ) и не имеют существенной гомологии с хорошо изученными потенциалзависимыми Na-каналами и

Na-каналами, сопряженными с п-холинорецепторами электрически возбудимых тканей [48].

2. Перемещения Na^+ в подслизистое пространство Na^+ , K^+ -АТФазой, локализованной на базолатеральной мембране и функционирующей в режиме электрогенного ($3\text{Na}^+/\text{K}^+$) насоса.
3. Удаление K^+ из клетки через K^+ -каналы.

Сопутствующие натрию ионы Cl^- перемещаются как через клетки эпителия, так и через межклеточное пространство по электрохимическому градиенту, созданному работой указанных выше систем. В клетках эпителия почечных канальцев реабсорбция Na^+ осуществляется также при участии систем Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта, Na^+ , Cl^- -котранспорта и Na^+/H^+ -обмена, локализованных на апикальной мембране. Сведения по этим переносчикам для реснитчатого эпителия бронхов немногочисленны и в основном получены косвенными методами [23]. В клетках почечного эпителия транспорт ионов через систему Na^+ , K^+ , 2Cl^- и Na^+ , Cl^- -котранспорта подавляется высокоэффективными (фуросемид, буметанид) и низкоэффективными — *low-ceiling* (производные тиазида) диуретиками. Относительная эффективность этих соединений в ингибировании Na^+ , K^+ , 2Cl^- и Na^+ , Cl^- -котранспорта в эпителии ДП не изучена.

Секреция хлора имеет много общего с процессом абсорбции натрия и включает в себя следующие процессы (см.рис.1):

1. Транспорт ионов Cl^- и Na^+ через базолатеральную мембрану за счет переносчика, функционирующего в режиме Na^+ , Cl^- или Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта.
2. Удаление Na^+ через Na^+ , K^+ -насос для поддержания соответствующего ионного градиента базолатеральной мембраны.
3. Диффузия Cl^- через Cl^- -селективные каналы апикальной мембраны.

В отличие от Na^+ -каналов к настоящему времени в клетках эпителия ДП идентифицировано несколько типов Cl^- -каналов: а) Cl^- -каналы, активируемые сАМФ-зависимой протеинкиназой и вовлеченные в патогенез муковисцидоза (см. подробнее ниже); б) Cl^- -каналы, активируемые (Ca^{2+} кальмодулин)зависимой протеинкиназой [17]; в) низкопроводящие каналы, активируемые набуханием клеток и ингибируемые 5-нитро-2-(3-фенилпропиламино)бензойной кислотой [36].

Сопутствующие транспорту Cl^- ионы Na^+ проходят между клетками по направлению трансэпителиальной электродвижущей силы, созданной деполяризующим эффектом Cl^- на апикальной мембране и гиперполяризующим эффектом K^+ на базолатеральной мембране.

Рядом исследователей высказывается предположение, что одни и те же участки слизистой могут обладать абсорбирующей и секретирующей функциями, поскольку в отличие от эпителия других органов (например, кишечника) эпителиальные клетки различных отделов дыхательных путей, осуществляющие электролитный транспорт, не различаются морфологически и функционально, и баланс между процессами

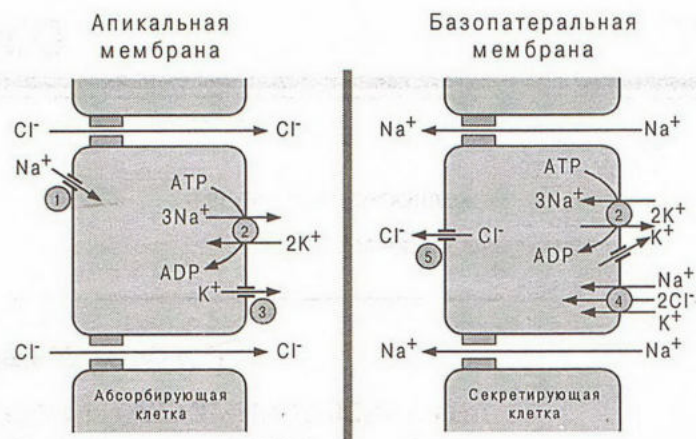


Рис.1. Схема механизмов абсорбции и секреции в эпителиальной клетке.

1. Na^+ -селективный канал. 2. Na^+ , K^+ -АТФаза. 3. K^+ -канал. 4. Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорт. 5. Cl^- -канал.

абсорбции и секреции в каждом участке слизистой определяет толщину и состав слизи [16].

В этой связи нам представляется особенно важным исследование механизма ауторегуляции состояния секреции и абсорбции NaCl и осмотически связанной воды по принципу отрицательной обратной связи. Мы предполагаем, что изменение осмолярности мукоцилиарного клиренса по мере продвижения от дистальных к проксимальным отделам ДП может быть достаточным условием для регуляции этого процесса за счет изменения объема клеток эпителия. Предпосылкой для этой гипотезы служат экспериментальные данные об объемзависимой регуляции проводимости Cl^- -каналов [36] и Na^+ , Cl^- -котранспорта [34], полученные в последнее время. Сведения об объемной регуляции Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта и Na^+/H^+ -обмена в эпителии ДП к настоящему времени не представлены. Данные по этому вопросу, полученные для других клеток, суммированы нами ранее [3].

2. Регуляция гормонами и нейротрансммиттерами

Регуляция транспорта ионов в клетках эпителия ДП лучше всего изучена на примере системы сАМР. Известно, что активация сАМР сигнальной системы не только увеличивает транспорт Cl^- через апикальную мембрану эпителия ДП, но и приводит к резкому возрастанию трансцеллюлярного переноса NaCl и связанной с этим секреции воды [12]. Для объяснения этого явления следует предположить, что сАМР также вызывает возрастание транспорта Cl^- через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток. Исходя из данных о частичном ингибировании сАМР-зависимого прироста секреции Cl^- буметанидом [56], можно предположить, что сАМР также активирует систему Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта. Это предположение было подтверждено в опытах по изучению связывания [3H]-буметанида. Было установлено, что в клетках эпителия ДП собаки стимуляция этого переносчика системой сАМР связана как с прямым влиянием протеинкиназы А на его активность, так и опосредованно через уменьшение концентрации внутриклеточного

Cl^- за счет активации Cl^- -каналов на апикальной мембране [21].

Бета-адренергические агонисты (β_1 - и β_2 -адренорецепторы) и другие активаторы аденилатциклазы (аденозинрецепторы A_2 типа, простагландины E_1 и E_2), а также ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин) вызывают увеличение содержания сАМР. Этот циклический нуклеотид в свою очередь активизирует сАМР-зависимые протеинкиназы, которые, вероятно, фосфорилируют белки — транспортеры Na^+ и Cl^- в апикальной мембране эпителиальной клетки [43]. Взаимодействие АТФ и ГТФ с пуринергическими (P_2) рецепторами также активирует Cl^- каналы [33]. Следует, однако, заметить, что эти каналы отличаются от Cl^- -каналов, активируемых сАМР. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен нами на примере муковисцидоза.

Меньше известно о вовлечении системы ингибирования аденилатциклазы в регуляцию трансэпителиального переноса электролитов и воды, через которую воздействуют альфа-адренергические и мускариновые рецепторы.

Лейкотриены и брадикинин, другие медиаторы тучных клеток воздействуют на секретирующий эпителий не прямо, а опосредованно — через продукцию простагландинов, которые увеличивают содержание сАМР, что в конечном итоге приводит к усилению секреции [28]. Таким образом, тучная клетка может играть значительную роль в регуляции физикальных свойств мокроты и, следовательно, ее клиренса.

Роль фосфоинозитидного превращения в контроле трансапителиального переноса ионов в настоящее время лишь предполагается. По аналогии с другими неэпителиальными клетками некоторые авторы склонны считать, что увеличение внутриклеточной концентрации инозитолтрифосфата приведет к мобилизации кальция из внутриклеточных запасов в цитозоль и связыванию кальция с кальмодулином. Ca^{2+} /кальмодулиновый комплекс, а также протеинкиназа С, активируемая диацилглицеролом, возможно, фосфорилируют протеины, участвующие в процессах транспорта электролитов и воды в дыхательном эпителии [43].

Большое значение имеет кальций в процессах трансэпителиального транспорта электролитов и воды. Ионы кальция активируют секрецию хлора, регулируя проводимость ионов через базолатеральную мембрану и подавляя абсорбцию натрия [50] вследствие активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена и увеличения внутриклеточного содержания натрия. Важную роль в процессе секреции играют Ca^{2+} -активированные K^+ -каналы базолатеральной мембраны [40].

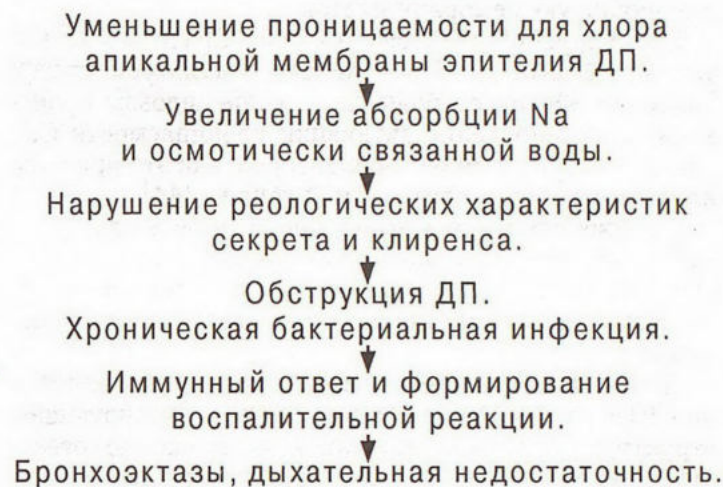
3. Патопфизиология нарушений ионотранспортирующих функций эпителия ДП

Дефекты ионотранспортирующих систем, а следовательно, и нарушения водно-электролитного обмена эпителия воздухопроводящих путей человека наиболее ярко могут быть представлены на примере муковисцидоза (*cystic fibrosis*). Болезнь проявляется в нарушении транспорта электролитов в эпителии дыхательных путей и кишечника, а также в экзокринных железах (поджелудочной, слюнных и потовых) [10,42].

Все эти ткани продуцируют белоксодержащую жидкость, необходимую для функции пищеварения и защиты. Для осуществления нормального функционирования важно поддержание правильного состава ионов, белков и воды.

В нормальном дыхательном эпителии Cl^- каналы активируются (открываются) при увеличении внутриклеточного уровня сАМР. сАМР открывает Cl^- каналы через активацию сАМР-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует сам Cl^- канал или ассоциированный регуляторный протеин. При муковисцидозе нарушения затрагивают прежде всего регуляцию трансэпителиального переноса Cl^- [15,55], а именно блокируют активацию агентами, повышающими сАМР, проницаемость Cl^- каналов [49].

Последовательность событий при развитии патологической картины муковисцидоза в легких может быть представлена следующей схемой [25].



Данные, полученные в нашей лаборатории, позволяют дополнить эту картину [27]. В этих исследованиях было установлено, что даже незначительное уменьшение осмолярности резко снижает эффективность кислородного взрыва в нейтрофилах, что должно найти отражение в падении эффективности воспалительной реакции и увеличении чувствительности к бактериальной инфекции у больных муковисцидозом.

Условно дефект, ответственный за развитие муковисцидоза, получил название CFTR — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Для гена CFTR была установлена структура и установлено наличие мутации у больных муковисцидозом [24,45, 47]. На основании изучения последовательности ДНК CFTR [45] и белка, синтезированного *in vivo* и *in vitro* [20], установлено, что этот белок имеет гидрофобные участки (предположительно трансмембранные домены) и может быть фосфорилирован. Как показали исследования, у 70% больных муковисцидозом эта мутация выражена в делеции 3 пар оснований, в результате чего теряется фенилаланин в позиции 508 ($\Delta F508$) [24,29].

Видимо, именно этот тип мутации приводит к потере чувствительности Cl^- -канала к сАМР. Описаны также другие мутации CFTR, когда продукт мутированного гена с нормальной чувствительностью к сАМР

Таблица 1

Влияние внутриклеточного cAMP и кальция на ток, измеренный на клетках эпителия легких больных муковисцидозом, трансформированных геном CFTR или его мутантной формой ($\Delta F508$) [44]

	Интенсивность тока, опосредованного Cl-каналами (pA)		
	Контроль	+cAMP	+Ca ²⁺
CFTR	68	173	981
CFTR $\Delta F508$	54	13	945

Примечание. Ток был измерен методом "whole-cell patch-clamp" при заингибированной амилоридом (10 μ M) Na⁺-проводимости и в присутствии ингибитора циклооксигеназы (индометацин-3 μ M).

локализован в цитоплазме и не способен встраиваться в апикальную мембрану клеток.

При вирусной трансфекции гена CFTR (но не мутантной формы CFTR — $\Delta F508$) в культуру клеток эпителия легких от больных муковисцидозом происходит восстановление активации проницаемости Cl⁻-каналов агонистами бета-рецепторов, как это присуще клеткам эпителия контрольной группы [44].

Как уже отмечалось выше, проводимость для ионов Cl⁻ контролируется также внутриклеточным Ca²⁺ за счет активации кальмодулинзависимой протеинкиназы. Эта система регуляции не изменена при муковисцидозе.

Долгое время обсуждался вопрос о том, является ли CFTR непосредственно локусом гена, кодирующим структуру Cl⁻-канала, или какой-то его частью, ответственной за регуляцию cAMP. Получение достаточно больших количеств CFTR дало возможность убедиться, что этот белок в самом деле является каналоформером для Cl⁻, причем мутация, затрагивающая часть аминокислот, приводит к изменению селективности канала [5]. Этот вывод был подтвержден в опытах по встраиванию CFTR в искусственные фосфолипидные мембраны [8]. К аналогичному заключению пришли на основании изучения влияния экспрессии CFTR в неэпителиальных клетках насекомых [22] или млекопитающих (клетки HeLa и ЗТЗ фибробласты) [9], которые исходно лишены cAMP-зависимых Cl⁻-каналов. В этих экспериментах была также осуществлена регистрация электрической активности одиночного канала. Было установлено, что он обладает низкой проницаемостью (8—10 pS), проницаем для I⁻ ($pI^-/pCl^- \approx 6,42$) и обладает линейной вольт-амперной характеристикой, т.е. не относится к категории потенциалуправляемых каналов [9]. Обнаружено также, что для индукции Cl⁻-каналов в мембране фибробластов, инфицированных CFTR, достаточно ввести на цитоплазматическую сторону мембраны АТФ (АТР) и каталитическую субъединицу протеинкиназы А [9], т.е. бета-адренергическая регуляция канала происходит по механизму: агонист $\rightarrow$ бета-рецептор $\rightarrow$ Gs $\rightarrow$ аденилатциклаза $\uparrow$ $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$ $\rightarrow$ протеинкиназа А $\uparrow$ $\rightarrow$ Cl⁻-канал $\uparrow$ (рис.2).

Интересно отметить, что Cl⁻-каналы с подобными свойствами были описаны ранее в клетках эпителия, не имеющего отношения к муковисцидозу [19,54]. Эти данные позволяют облегчить функциональную диагностику CF, используя для этой цели лимфоциты. Такая диагностика, наряду с молекулярно-биологическим тестированием локуса CFTR и исследованием активности Cl⁻-канала и других систем, вовлеченных в транспорт Na⁺ и Cl⁻ (Na⁺-канал, Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-котранспорт, Na⁺, K⁺-АТФазы), на культуре эпителия носа позволит подойти к разработке индивидуальной терапии муковисцидоза — моногенного заболевания с наибольшим количеством летальных исходов.

Последние успехи в изучении функции CFTR дали объяснение механизму улучшения функции легких у больных муковисцидозом при вакцинации коклюшным токсином [38]. Установлено, что обработка коклюшным токсином или негидролизующим аналогом ГДФ (GDP β S), т.е. агентами, ингибирующими ГТФ (GTP)-связывающие белки, увеличивает Cl⁻ проводимость клеток эпителия больных CF и восстанавливает их чувствительность к cAMP. Напротив, в нормальных клетках эпителия Cl⁻ проводимость резко уменьшается при обработке активаторами ГТФ-связывающих белков (GTP γ S, ALF₄⁻). При этом также устраняется активирующее влияние на Cl⁻ проводимость системы cAMP (рис.3).

На основании приведенных данных можно предположить следующую схему регуляции секреции Cl⁻ клетками эпителия ДП ГТФ-белками G_i типа, взаимодействующими с коклюшным токсином (рис.4). В отсутствие внешних стимулов, сопряженных с G_i-белками, эти белки находятся в виде гетеротримера $\alpha_i\beta\gamma$, причем α_i -субъединица содержит ГДФ, в то время как содержание активированных G_i, т.е. диссоциированных на комплекс α_i -GTP и $\beta\gamma$ невелико. В норме

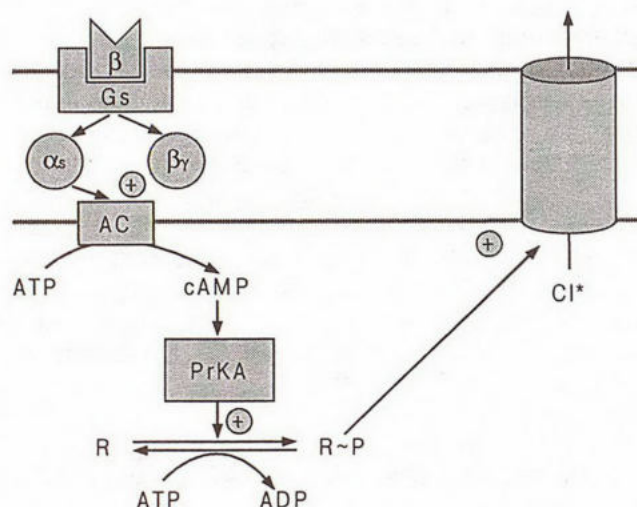


Рис.2. Регуляция проницаемости Cl⁻-каналов в эпителии ДП системой cAMP.

β — бета-адренорецептор; G_s, α_s , γ GTP — GTP-связывающий белок и его субъединицы, сопряженные с аденилатциклазой (AC); PrKA — протеинкиназа А; R — гипотетический регулятор, связанный с функционированием Cl⁻-канала. При муковисцидозе нарушается трансдукция сигнала от PrKA на Cl⁻-канал. (+) — воздействия, активирующие систему.

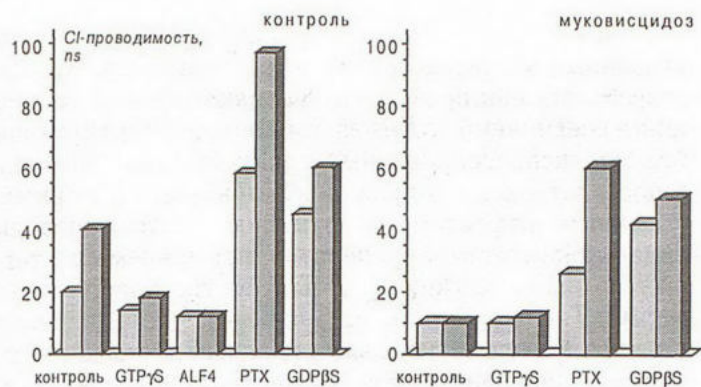


Рис.3. Влияние cAMP, GTPγS, GDPβS, ALF⁻₄ и коклюшного токсина на хлорную проводимость клеток эпителия ДП в норме и у больных муковисцидозом [51].

Cl⁻-каналы обладают низким сродством к α_i и способны активироваться протеинкиназой А. При CF имеет место точечная мутация (делеция фенилаланина) в результате чего Cl⁻-канал проявляет высокое сродство к α_i и в результате этого взаимодействия или по независимым механизмам, опосредованным регуляторным R-белком (см. рис.2), теряется чувствительность к протеинкиназе А и проницаемость для Cl⁻ резко ухудшается. По данным работы [51] Cl⁻-канал взаимодействует с α_{i2} и α_{i3} субъединицами. Нельзя, однако, исключить возможность того, что в инактивации Cl⁻-канала принимают участие βγ субъединицы или неидентифицированная сигнальная система, связанная с этими G_i-белками. Для подтверждения этой гипотезы, представленной на рис.4, необходимо проведение дополнительных исследований.

4. Фармакологическая коррекция нарушений транспорта ионов в эпителии ДП

В современной терапии бронхообструктивных заболеваний привлекает внимание использование диуретика фуросемида, действующего в почке на уровне восходящей части петли Генле. Эффективность его действия продемонстрирована у больных бронхиальной астмой, а также в лабораторных экспериментах на сенсibilизированных животных. Фуросемид не способен купировать бронхоспазм, а может лишь предупреждать его развитие. Многочисленными исследованиями продемонстрирована способность препарата при ингаляционном аэрозольном введении больным бронхиальной астмой оказывать защитное действие на дыхательные пути при провокации бронхообструкции аллергенами, купируя как раннюю, так и позднюю аллергическую реакцию "туманом" дистиллированной воды, метасульфитом, аденозин-5-монофосфатом, а также физической нагрузкой [26,46]. Меньшее протективное действие фуросемид оказывает при бронхоконстрикции, вызванной гистамином. Провокация же метилхолином либо не предупреждалась препаратом [37], либо защитное действие его было небольшим [41].

У больных бронхиальной астмой препарат эффективен лишь при ингаляционном введении (40 мг), но не пероральном или парентеральном введении [13].

По-видимому, это связано с малыми дозами вводимого такими способами фуросемида или же с низкой концентрацией вещества, накапливаемой в дыхательных путях.

Предполагается, что фуросемид может оказывать воздействие на различные функции дыхательного эпителия. Прежде всего он влияет на ионный транспорт и как следствие этого регулирует состав жидкости, вырабатываемой эпителием. Исследованиями *in vitro* было показано, что фуросемид ингибирует вход хлора через систему Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-котранспорта в базолатеральной мембране. В результате этого снижается секреция натрия и хлора. Проведенные исследования *in vivo* на здоровых добровольцах показали, что фуросемид достоверно изменяет разницу потенциалов слизистой оболочки носа, регулируя транспорт электролитов в ней [57]. Изменение ионных градиентов меняет осмолярность эпителиальной жидкости, а это в свою очередь может воздействовать на выброс медиаторов из клеток, находящихся в просвете дыхательных путей, вызывать уменьшение чувствительности нервных волокон, участвующих в процессе нейrogenного воспаления [14,26].

Интересно, однако, что ингибирование Na⁺, K⁺, Cl⁻-котранспорта фуросемидом в эпителии ДП в условиях *in vitro* наблюдалось только тогда, когда препарат действовал на внутреннюю базолатеральную поверхность эпителиальных клеток [38]. Однако *in vivo* аэрозольный фуросемид может попасть лишь к наружной слизистой поверхности эпителия, обращенной в просвет дыхательных путей. Эффективность его действия при ингаляционном введении объясняется, по-видимому, тем, что при бронхиальной астме увеличивается проницаемость эпителия. Это позволяет лекарственному препарату достигать внутренней поверхности эпителиальной клетки [13].

Выдвигаются и контраргументы такого объяснения влияния фуросемида на данную функцию дыхательного эпителия. Так, в экспериментах O.Connor [37] исследовался помимо фуросемида другой диуретик — буметанид. Он также ингибирует Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-котранспорт в петле Генле и по своей эффективности более

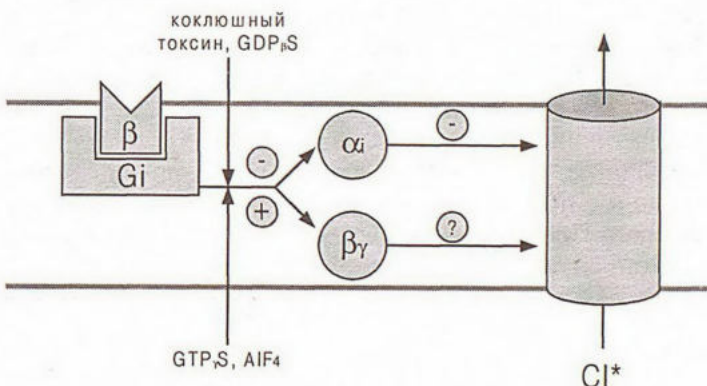


Рис.4. Регуляция проницаемости Cl⁻-каналов в эпителии ДП агентами, воздействующими на GTP-связывающие белки G_i типа.

R — рецептор, активирующий G_i-белки; α_i и βγ — субъединицы G_i-белка.

чем в 40 раз сильнее фуросемида. Однако буметанид не смог оказать протективного действия на бронхоконстрикцию в отличие от фуросемида. И это в известной мере ставит под сомнение указанный путь действия препарата и требует дальнейшего уточнения.

Возможен и другой механизм, объясняющий эффективность препарата у больных бронхиальной астмой. Предполагается, что по аналогии с сосудистым эндотелием препарат может вызывать высвобождение простагландинов с бронходилатирующим действием из эпителия дыхательных путей [13].

Прямое действие фуросемида на другие клетки легких маловероятно. В самом деле, нам не удалось обнаружить влияния этого соединения на электролитный баланс изолированных гладкомышечных клеток (данные подготовлены к печати) и на формирование кислородного взрыва в нейтрофилах [1].

Традиционная терапия муковисцидоза включает механический клиренс ДП и антибиотики против *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, т.е. направлена на коррекцию терминальной стадии патогенеза этого заболевания. В последнее время активно разрабатываются генно-инженерные подходы для терапии муковисцидоза, связанные прежде всего с направленной доставкой в клетки эпителия ДП цДНК, кодирующей немутированные CFTR. Как мы уже отмечали выше, эксперименты такого типа *in vitro* уже проведены и увенчались полным успехом. *In vitro* доставка генетического материала в клетки эпителия ДП может быть реализована с использованием явления рецепторопосредованного эндоцитоза с использованием Fab-фрагментов поликлональных антител [14] или аденовирусов [58].

Нормального клиренса при муковисцидозе можно, по-видимому, достичь, применяя менее радикальные, но более экономичные подходы, направленные на модификацию других ионтранспортирующих систем. Так, например, как уже отмечалось выше, Cl^- -секреция может быть достигнута за счет активации Ca^{2+} -зависимых Cl^- -каналов. Такие подходы могут быть разработаны при детальном фармакологическом исследовании этой системы. Нарушенный мукоцилиарный клиренс может быть восстановлен за счет снижения реабсорбции Na^+ при ингибировании Na^+ -каналов амилоридом. Первые исследования с использованием аэрозольной формы амилорида показали эффективность такого рода терапии [6]. Было также установлено, что эффективность такой терапии связана не только с частичным восстановлением мукоцилиарного клиренса, но и с приостановлением развития воспалительной реакции. Последнее находит свое объяснение в рамках ингибирования амилоридом окислительного взрыва [1]. Более полный уровень коррекции удалось достичь при комбинированном аэрозольном введении амилорида УТР. Как мы уже отмечали выше, это соединение наряду с сАМР открывает Cl^- -каналы, отличные от CFTR. Преимущество УТР по отношению к АТФ объясняется отсутствием его взаимодействия с рецепторами, активирующими G_i -белки и ингибирующими Cl^- -проводимость — см.рис.4. (подробнее см.обзор [25]).

Более специфическую терапию болезней легких, связанных с патологией клеток эпителия, удастся разработать при проведении фармакологического скрининга соединений для изоформ ионтранспортирующих белков, экспрессированных в этих клетках. Очевидны и последствия такого рода исследований, связанных с побочным эффектом на функцию клеток эпителия ряда лекарственных препаратов, применяемых в терапии болезней легких и, в частности, бронхиальной астмы. Так, например, установлено, что длительная терапия приступов удушья бета-адренергическими агонистами приводит к резкому падению чувствительности этой системы в клетках эпителия, что и является причиной нарушений мукоцилиарного клиренса [31,39].

Заканчивая этот обзор, отметим, что список цитированной литературы не обнаруживает какого-либо существенного вклада отечественных лабораторий в разработку этих вопросов. Более того, даже само написание этого мини-обзора было бы невозможно без помощи наших зарубежных коллег. Причины такого положения дел в постперестроечной России очевидны и свидетельствуют о ее движении в сторону самых слаборазвитых стран третьего мира. Будущие поколения не простят нам того, что на фоне авантюристического решения сиюминутных задач мы забыли о самой главной задаче — охране национального здоровья, которая на данном этапе невозможна без развития фундаментальных медико-биологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучкина Н.В., Орлов С.Н., Чучалин А.Г. Роль ионтранспортирующих систем в активации "кислородного взрыва" нейтрофилов человека: влияние осмотичности среды // Биол. мембраны. — 1994. — Т.11, № 2. — С.174—179.
2. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. I. Гладкомышечные клетки // Пульмонология. — 1995. — № 2. — С.73—78.
3. Орлов С.Н., Гурло Т.Г. Механизмы активации транспорта ионов при изменении объема клетки // Цитология. — 1991. — Т.33, № 11. — С.101—110.
4. Allergra L., Fabbri L.M., Picot G., Mattoli S. Bronchial epithelium and asthma // Eyr. Respir J. — 1989. — Vol.2, Suppl.6. — P.460—468.
5. Anderson M.P., Gregory R.G., Thompson S. et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity // Science. — 1991. — Vol.253. — P.202—205.
6. App E.M., King M., Helfesrieder R. et al. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 3. — P.606—612.
7. Barnes P.J. Neural control of human airways in health and disease // Ibid. — 1986. — Vol.134, № 6. — P.1289—1314.
8. Bear C.E., Li C., Kartner N. et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) // Cell. — 1992. — Vol.68. — P.809—818.
9. Berger H.A., Anderson M.P., Gregory R.J. et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol.88. — P.1422—1431.
10. Boat T.F., Welsh M.J., Beaudet A.L. Cystic fibrosis // Metabolic Basis of Inherited Disease / Eds C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle - New York: McGraw Hill, 1989. — P.2709—2717.
11. Boucher R.C., Hviid Larsen E. Comparison of ion transport by cultured secretory and absorptive canine airway epithelia // Am. J. Physiol. — 1988. — Vol.254. — P.C535—C547.

12. Boucher R.C., Van Scott M.R., Willumsen N., Scutts M.J. Mechanisms and cell biology of airway epithelial injury // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 6.— Pt 2.— P.S41—S44.
13. Chung K.F., Barnes P.J. Inhaled frusemide and asthma // *Lancet.*— 1990.— Vol.335, № 8695.— P.944—946.
14. Fercol T., Perales J.C., Eckman E. et al. Gene transfer into the airway epithelium of animals by targeting the polymeric immunoglobulin receptor // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol.95, № 2.— P.493—502.
15. Frizzell R.A., Rechkemmer G., Shoemaker R.L. Altered regulation of airway epithelial cell chloride channels in cystic fibrosis // *Science.*— 1986.— Vol.233.— P.558—560.
16. Frizzell R.A. Role of absorptive and secretory processes in hydration of the airway surface // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 6.— Pt 2.— P.S3—S6.
17. Fuller C.M., Ismailov I., Keeton D.A., Benos D.J. Phosphorylation and activation of a bovine tracheal anion channel by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II // *J. Biol. Chem.*— 1994.— Vol.269, № 43.— P.26642—26650.
18. Gao Y., Vanhoutte P.M. Epithelium acts as a modulator and a diffusion barrier in the responses of canine airway smooth muscle // *J. Appl. Physiol.*— 1994.— Vol.76, № 5.— P.1843—1847.
19. Gray M.A., Harris A., Coleman L. et al. Two types of chloride channel of duct cells cultured from human fetal pancreas // *Am. J. Physiol.*— 1989.— Vol.257.— P.C240—C251.
20. Gregory R.J., Cheng S.H., Rich D. et al. Expression and characterization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator // *Nature.*— 1990.— Vol.347.— P.382—386.
21. Haas M., McBrayer D.G., Yankaskas J.R. Dual mechanisms for Na-K-Cl cotransport regulation in airway epithelial cells // *Am. J. Physiol.*— 1993.— Vol.264.— P.C189—C200.
22. Kartner N., Hanrahan J.W., Jensen T.J. et al. Expression of cystic fibrosis gene in non-epithelial invertebrate cells produces a regulated anion conductance // *Cell.*— 1991.— Vol.64.— P.681—691.
23. Kemp P.J., Roberts G.C., Boyd C.A. Identification and properties of pathways for K^{+} transport in guinea-pig and rat alveolar epithelial type II cells // *J. Physiol.*— 1994.— Vol.476, № 1.— P.79—88.
24. Kerem B.S., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // *Science.*— 1989.— Vol.245.— P.1073—1080.
25. Knowles M.R., Oliver K.N., Hohneker R.W. et al. Pharmacologic treatment of abnormal ion transport in the airway epithelium in cystic fibrosis // *Chest.*— 1995.— Vol.107.— P.715—765.
26. Knox A.J., Ajao P. Effect of frusemide on airway smooth muscle contractility in vitro // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.856—859.
27. Kuchkina N.V., Orlov S.N., Pokudin N.I., Chuchalin A.G. Volume-dependent regulation of respiratory burst of activated human neutrophils // *Experientia.*— 1993.— Vol.49.— P.995—997.
28. Leikauf G.D., Ueki I.F., Widdicombe J.H., Nadel J.A. Alteration of chloride secretion across canine tracheal epithelium by lipoxygenase products of arachidonic acid // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol.250, № 1.— P.F47—F53.
29. Lemna W.K., Gerald L.F., Batsheva K. et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.322.— P.291—296.
30. Macklin C.C. Pulmonary sumps, dust accumulation, alveolar fluid and lymph vessels // *Acta Anat.*— 1955.— Vol.23, № 1.— P.1—33.
31. Mardini I.A., Higgins N.C., Zhou S. et al. Functional behavior of the beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase system in rabbit airway epithelium // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11, № 3.— P.287—295.
32. Markewitz B.A., Kohan D.E., Michael J.R. Endothelin-1 synthesis, receptors, and signal transduction in alveolar epithelium: evidence for an autocrine role // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol.268, № 2.— Pt 1.— P.L192—200.
33. Mason S.J., Paradiso A.M., Boucher R.C. Regulation of transepithelial ion transport and intracellular calcium by extracellular ATP in human normal and cystic fibrosis airway epithelium // *Br. J. Pharmacol.*— 1991.— Vol.103.— P.1649—1656.
34. Musch M.W., Field M. K^{+} -independent Na-Cl cotransport in bovine tracheal epithelial cells // *Am. J. Physiol.*— 1989.— Vol.256.— P.C658—C665.
35. Nadel J.A. Some epithelial metabolic factors affecting airway smooth muscle // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 6.— Pt 2.— P.S22—S23.
36. Nilius B., Seherer J., Viana F. et al. Volume-activated Cl^{-} currents in different mammalian non-excitable cell types // *Pflügers Arch.*— *Eur. J. Physiol.*— 1994.— Vol.428, № 3—4.— P.364—371.
37. O'Connor B.J., Chung K.F., Chen-Worsdell Y.M. et al. Effect of inhaled frusemide and bumetanide on adenosine 5-monophosphate and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, № 6.— P.1329—1333.
38. Padnos E. Treatment of the pulmonary aspects of mucoviscidosis by injection of pertussis vaccine // *Rev. Allergy.*— 1965.— Vol.19.— P.468—414.
39. Penn R.B., Kelsen S.G., Benovic J.L. Regulation of beta-agonist- and prostaglandin E₂-mediated adenylyl cyclase activity in human airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11, № 4.— P.496—505.
40. Petersen O.H., Maruyama Y. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion // *Nature.*— 1988.— Vol.307, № 5953.— P.693—696.
41. Polosa R., Lau L.C.K., Holgate S.T. Inhibition of adenosine 5-monophosphate and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled frusemide // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3, № 6.— P.665—672.
42. Quinton P. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport // *FASEB J.*— 1990.— Vol.4.— P.2709—2717.
43. Rechkemmer G.R. The molecular biology of chloride secretion in epithelia // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.136, № 6.— Pt 2.— P.S7—S9.
44. Rich D.P., Anderson M.P., Gregory R.J. et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells // *Nature.*— 1990.— Vol.347.— P.358—363.
45. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of cDNA // *Science.*— 1989.— Vol.245.— P.1066—1073.
46. Robuschi M., Pieroni M., Refini M. et al. Prevention of antigenic-induced obstructive reaction by inhaled furosemide in (atopic) subjects with asthma and (actively sensitized) guinea pigs // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.10—16.
47. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping // *Science.*— 1989.— Vol.345.— P.1059—1065.
48. Rossier B.C., Canessa C.M., Schild L., Horisberger J.D. Epithelial sodium channels // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 1994.— Vol.3, № 5.— P.487—496.
49. Schoumacher R.A., Shoemaker R.L., Halm D.R. et al. Phosphorylation fails to activate chloride channels from cystic fibrosis airway cells // *Nature.*— 1987.— Vol.330.— P.752—754.
50. Schultz S.G. Homocellular regulatory mechanisms in sodium-transporting epithelia: Avoidance of extinction by Flush-through // *Am. J. Physiol.*— 1981.— Vol.241, № 6.— P.F579—F590.
51. Schwiebert E.M., Kizer N., Gruenert D.C., Stanton B.A. GTP-binding proteins inhibit cAMP activation of chloride channels in cystic fibrosis airway epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1992.— Vol.89.— P.10623—10627.
52. Shimura S., Sasaki T., Sasaki H., Takishima T. Chemical properties of bronchorrhea sputum in bronchial asthma // *Chest.*— 1988.— Vol.94, № 6.— P.1211—1215.
53. Sigal O.L., Becker K.L. Arachidonic acid 15-lipoxygenase and airway epithelium // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 6.— Pt 2.— P.S35—S40.
54. Tabchrangi J.A., Low D., Elie D., Hanrahan J.W. Low-conductance chloride channel activated by cAMP in epithelial cell line T 84 // *FEBS Lett.*— 1990.— Vol.270.— P.157—164.
55. Welsh M.J. Abnormal regulation of ion channels in cystic fibrosis epithelia // *FASEB J.*— 1990.— Vol.4.— P.2718—2725.
56. Widdicombe J.H., Welsh M.J., Finkbeiner W.E. Cystic fibrosis decreases the apical membrane chloride permeability of monolayers cultured from cells of tracheal epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1985.— Vol.82.— P.6167—6171.

57. Wood A.M., Dinh Xuan A.T., Cremona G. et al. The effect of al-adrenergic agonist metoxamine and 'loop' diuretic frusemide reduce nasal potential difference // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4, № 7.— P.802—806.
58. Zabner J., Couture L.A., Smith A.E., Welsh M.J. Correction of cAMP-stimulated fluid secretion in cystic fibrosis airway epithelia:

efficiency of adenovirus-mediated gene transfer in vitro // Hum. Gene Ther.— 1994.— Vol.5, № 5.— P.585—593.

Поступила 09.07.96.

© ОГОРОДОВА Л.М., 1999

УДК 615.032.23

Л.М.Огородова

СИСТЕМЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Сибирский государственный медицинский университет

В 1997 году врачи России присоединились к Европейскому пульмонологическому сообществу, приняв Российскую программу по бронхиальной астме [1]. В последующем были утверждены протоколы диагностики и лечения астмы. Современная концепция болезни стала широко внедряться в здравоохранение. Однако возникли проблемы с пониманием новых направлений в терапии, преодолением фобии к гормонам. В связи с накоплением новых знаний по фармакокинетике, а также появлением на российском рынке большого числа новых ингаляторов достаточно сложным для врачей оказался вопрос выбора средств доставки лекарств в дыхательные пути. Эта проблема требует в настоящее время дополнительного обсуждения с врачебной аудиторией.

Ингаляционная терапия является главным способом доставки лекарств для подавляющего большинства больных бронхиальной астмой. Ее цель — максимальная доставка препарата в дыхательные пути для обеспечения его местной активности и минимизация побочных эффектов, связанных с его проникновением в системное кровообращение [2,6]. Известно, что первая система ингаляционной доставки была предложена для больных туберкулезом в 1876 году. С этой целью Seeger's создал небулайзер, основанный на испарении лекарства при нагревании раствора. Небулайзер, более близкий по конструкции к современному, появился в 1935 году в США, его использовали для лечения больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Подлинный прорыв в повышении эффективности ингаляционной терапии произошел в 1956 году, когда больным был предложен дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). С этого периода фармацевтические компании направили свои усилия на совершенствование устройств доставки и разработали множество различных ингаляторов, поскольку стало очевидным, что эффективность и безопасность ингаляционных препаратов, помимо их фармакологических свойств, зависит от устройства, обеспечивающего его доставку в дыхательные пути.

В настоящее время все системы доставки препаратов в дыхательные пути можно разделить на три группы:

1. ДАИ	со спейсером, камерой "Легкое дыхание"
2. Порошковые	не содержащие фреона капсульные резервуарные мультидозированные
3. Небулайзеры	струйные ультразвуковые

Для правильного выбора системы доставки необходимо в первую очередь оценить факторы, от которых зависит попадание лекарств из ингалятора в легкие больного — технику ингаляции, скорость выброса препарата, объемную скорость вдоха, объем респираторной фракции (количество частиц препарата размером от 0,5 до 5 мкм в процентах от отгруженной из контейнера ингалятора разовой дозы).

Известно, что, несмотря на популярность ДАИ среди больных бронхиальной астмой [20], благодаря их портативности и доступной цене, воспроизвести правильную технику ингаляции при использовании этого типа ингаляторов могут только 20—40% больных [8,15]. Следствием необходимости строгого соблюдения маневра ингаляции является возрастное ограничение к использованию ДАИ (от 12 до 45 лет) [3]. Ввиду высокой скорости выброса лекарства и оседания его на задней стенке глотки пациента при применении ДАИ отмечается низкий объем респираторной фракции (около 10%) и более высокий риск осложнений, чем при использовании других ингаляторов [6]. Наконец, ДАИ не отвечает условиям экологической безопасности, т.к. для образования и выброса аэрозоля из ингалятора используется фреон, разрушающий озоновый слой атмосферы. Созданные в последние годы безфреоновые ингаляторы не получили еще широкого распространения

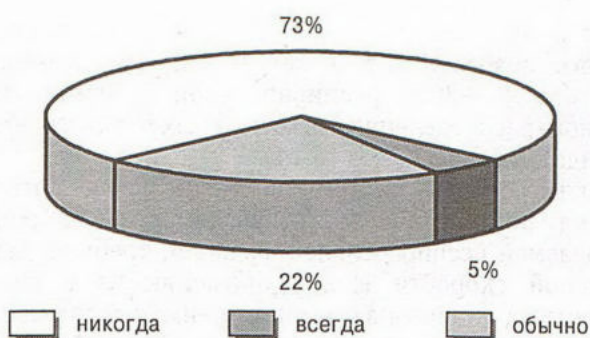


Рис.1. Использование пациентами спейсеров, %.

в России. С целью оптимизации использования ДАИ были предложены различные типы расширителей объема лекарственного аэрозоля — спейсеры и камеры. Эти устройства позволяют уменьшить оседание крупных частиц препарата (диаметром более 5 мкм) в ротоглотке на 80% и снизить суммарную системную дозу, что очень важно в случае кортикостероидной терапии; позволяют увеличить объем респираторной фракции до 20%, требуют лишь пассивного взаимодействия с больным (рис.1). В настоящее время создано большое количество спейсеров с активным (для взрослых) и пассивным (для детей раннего возраста) клапанным устройством, большого (для приступного периода) и малого (для ежедневного применения) объемов, с тренирующим эффектом (синхронер) или без него.

Таким образом, спейсеры позволяют преодолеть недостатки, связанные с применением ДАИ. Однако результаты опроса пациентов показывают, что 50% больных никогда не применяют спейсер или пользуются им только периодически (рис.2). При этом указывают на такие неудобства приспособления, как его размер и повышение стоимости лечения.

Новый класс ДАИ — дозированные аэрозольные ингаляторы “Легкое дыхание” позволяют совместить требования эффективной терапии и удобства для больного. Новая система доставки не требует синхронизации манипуляций и вдоха, т.к. срабатывает на вдох пациента (ДАИ, активируемые вдохом), высвобождает дозу препарата с меньшей скоростью (около 30 км в час), чем традиционные ДАИ (около 110 км в час). При разработке этой системы авторы уделили особое внимание эффективной работе ингалятора даже в том случае, если больной делает слабый вдох с невысокой объемной скоростью воздушной струи (10—25 л/мин) [10]. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных бронхиальной астмой даже при тяжелой обструкции дыхательных путей (табл.1). Для сравнения — объемная скорость вдоха у здоровых людей исчисляется сотнями литров в мин. Благодаря этому свойству ингалятор “Легкое дыхание” можно использовать при тяжелых приступах бронхиальной астмы. Важным преимуществом ингалятора “Легкое дыхание” является то, что он имеет собственный портативный спейсер “Оптимизатор”. Было показано, что использование Оптимизатора также эффективно (на 70—80%) снижает депонирование препарата в ротоглотке, как спейсер “Волюматик”,

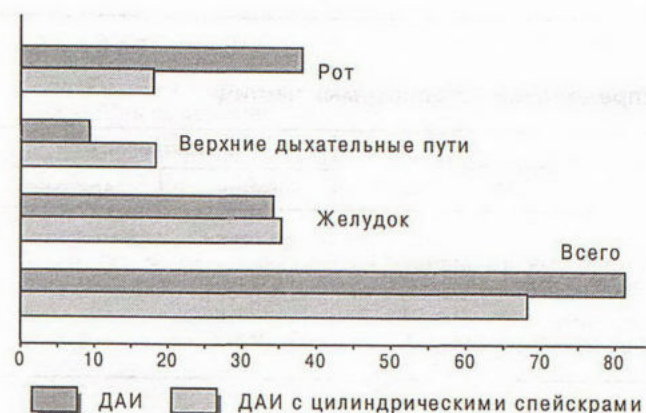


Рис.2. Распределение препаратов: ДАИ и спейсеры, %. Newman et al, Am Rev Resp Dis 1981

наряду с этим не уменьшается объем легочной фракции, а респираторный объем достигает 15% [4,12,17].

Ингалятор “Легкое дыхание” получил более высокую оценку, чем обычные ДАИ, по целому ряду других параметров (простота применения, легкость обучения, привлекательный дизайн). Подавляющее большинство больных (86%) не испытывают трудностей при использовании ингалятора [10]. 96% медицинских сестер считают, что больные могут эффективно проводить многократные ингаляции с помощью системы “Легкое дыхание”, не нуждаясь в повторных инструктажах и не утрачивая навыков техники ингаляции ($p < 0,05$). Указанные преимущества ингалятора позволяют добиться высокого воспроизведения дозы, расширения возрастного диапазона использования (от 5 лет и старше), эффективного применения в кризисных ситуациях, оптимального распределения лекарства в дыхательных путях.

Широкое распространение в ряде европейских стран в настоящее время получили порошковые ингаляторы. Это связано с борьбой за экологическую безопасность и за достижение комплаенса, т.к. низкая воспроизводимость дозы при использовании ДАИ отрицательно влияет на результат терапии и, соответственно, на партнерство врача и пациента в процессе лечения. Порошковые устройства относят к ингаляторам, управляемым дыханием, поскольку лекарственное вещество может высвободиться из ингалятора только во время активного вдоха больного. Среди общих характеристик порошковых ингаляторов следует иметь в виду следующие: более высокая, чем в ДАИ, воспро-

Таблица 1

Характеристика систем доставки в зависимости от объемной скорости вдоха

Устройство	Объемная скорость вдоха, л/мин
Обычный ДАИ	25—30
ДАИ “Легкое дыхание”	10—25
Порошковый ингалятор	30—60

Таблица 2

Распределение ингалируемых частиц

Устройство	% высвобожденной дозы	
	Бронхи	Альвеолы
Флютиказона пропионат 250 мкг, Мультидиск	7,5	2,7
Будесонид 200 мкг, Турбухалер	7,8	8,1

Pritchard and Burnell: RDDVI, 1998.

изводимость дозы, необходимая объемная скорость вдоха 30—60 л в мин, отсутствие проблемы синхронизации (возможность произвести несколько активных вдохов), широкий возрастной диапазон, низкая скорость выброса, более высокий, чем в ДАИ, объем респираторной фракции (до 20%) [13,14].

Известны три поколения порошковых ингаляторов: капсульные (Спинхалер, Ротухалер, Дискхалер); резервуарные (Турбухалер, Циклохалер, Изихейлер); Мультидозированные (Мультидиск, или Аккухалер). К недостаткам устройств первого поколения относят необходимость высокой объемной скорости вдоха (60 л/мин), что затрудняет их использование в приступном периоде; неудобство, связанное с вкладыванием каждой новой дозы или блистера; риск вдыхания частичек пластиковой стенки капсулы (Спинхалер, Ротухалер). К преимуществам — точность дозирования [9].

Главная проблема использования ингаляторов второго поколения — отсутствие точности дозирования, что связано, во-первых, с неравномерностью объема респираторной фракции при изменении скорости вдоха [5,16], во-вторых, с недостаточной защищенностью контейнера с порошком от влаги и ограничением срока годности после вскрытия упаковки. Преимуществом резервуарных ингаляторов является более низкая объемная скорость вдоха (30 л/мин), встроенный счетчик доз, наличие наполнителя с антигрибковым действием (Циклохалер). Отсутствие у Турбухалера цифрового счетчика воспринимается больными как недостаток [11]. Турбухалер является единственным ингалятором, не содержащим наполнитель. В связи с этим лекарство не раздражает дыхательные пути, но больной лишен возможности контролировать полученную дозу по вкусовым качествам субстанции.

Третье поколение порошковых ингаляторов представлено единственным устройством — Мультидиском, или Аккухалером. Мультидиск был разработан для удовлетворения потребности больных и врачей в ингаляторе, который активируется вдохом пациента, сохраняет все преимущества уже существующих порошковых ингаляторов, но и обладает дополнительными полезными характеристиками. Его основные свойства: легко использовать, легко научить больного технике ингаляции, имеет счетчик доз, высвобождает стабильную дозу, защищен от влаги, создает низкое сопротивление воздушному потоку, благодаря чему Мультидиском

могут пользоваться больные с тяжелой обструкцией разного возраста (от 3 лет и старше), позволяет добиться 20—30% респираторной фракции, оптимального распределения в дыхательных путях, содержит 60 индивидуальных доз [6,14].

Таким образом, системы доставки различаются по точности дозирования, воспроизводимости дозы, объему создаваемой респираторной фракции, требуют разной объемной скорости вдоха, применяются в разных возрастных диапазонах, имеют преимущества использования в разных стадиях болезни. При выборе ингалятора важно учитывать комплексную характеристику каждого из них и оценивать конкретную клиническую ситуацию.

Достаточно ли вышеперечисленных критериев для выбора идеального ингалятора? Нет. Не исключая обсуждаемых ранее характеристик систем доставки, необходимо также учесть, в каких отделах легких распределяется лекарственное вещество и как это влияет на клинический результат и безопасность. Обсуждение ключевых факторов успеха должно строиться на понимании следующей важной концепции: эффективность обеспечивается высоким уровнем распределения препарата в центральных отделах дыхательных путей (диаметр частиц от 2 до 5 мкм); одновременно с этим безопасность достигается низким уровнем распределения в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах (диаметр частиц менее 2 мкм) [18]. К сожалению, не для всех систем доставки опубликованы данные характеристики. Для примера можно привести известные сравнительные данные для двух наиболее современных ингаляторов — Турбухалера и Мультидиска (табл.2) [18]. При сопоставимом объеме фракции, обеспечивающей эквивалентную клиническую эффективность, эти ингаляторы различаются по объему альвеолярной фракции. При использовании Турбухалера величина фракции с частицами менее 2 мкм в 3,5 раза выше.

Подобная информация о системах доставки, особенно при лечении больных тяжелой бронхиальной астмой высокими суточными дозами ингаляционных кортикостероидов, является важной. Если в респираторной фракции преобладают частицы с диаметром менее 2 мкм, можно ожидать системного эффекта, т.к. альвеолярная фракция, наряду с ротоглоточной и желудочной, поступает в системный кровоток. В этой ситуации необходимо учитывать биодоступность препарата. Для молекул, которые обсуждаются в приведенном примере (флютиказона пропионат и будесонид), в связи с их низкой биодоступностью, размером альвеолярной фракции в оценке безопасности можно пренебречь. Для молекул с высокой биодоступностью это может оказаться очень существенным. Тем не менее данный пример наглядно демонстрирует различие систем доставки с точки зрения эффективности и одновременной безопасности.

Наконец, возможно, самым важным в выборе ингалятора является мнение самого пациента о нем и готовность больного применять назначенный врачом ингалятор. Результаты зарубежных исследований сви-

детельствуют, что, выбирая из группы порошковых ингаляторов, пациенты отдают предпочтение Мульти-диску, связывая свой выбор с улучшенным дизайном, встроенным счетчиком доз и т.п. [19]. Поскольку достижение комплаенса является необходимым условием эффективной терапии бронхиальной астмы, то следует признать, что лучшее устройство для ингаляции в будущем — это прежде всего то устройство, которое отвечает полностью потребностям наших пациентов.

Итак, идеальный ингалятор должен быть:

- эффективным;
- точно воспроизводить дозу препарата;
- соответствовать возрасту и тяжести заболевания;
- обеспечивать высокий уровень распределения в центральных дыхательных путях;
- безопасным;
- гарантировать низкую системную дозу;
- быть экологически безопасным;
- обеспечивать высокий комплаенс;
- иметь небольшие размеры, привлекательный дизайн;
- быть простым, удобным, надежным в применении;
- обладать оптимальным соотношением стоимость—эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь США и ВОЗ // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.1—154.
2. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии // Пульмонология.— 1997.— № 4.— С.71—74.
3. Armitage J.M., Williams S.J. Inhaler Technique in the elderly // Age and ageing.— 1988.— Vol.17.— P.275—278.
4. Barry P.W., Ocallaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1707—1709.
5. Brindley A., Sumby B.S., Smith I. et al. Design, manufacture and dose consistency of the Serévent diskus inhaler // Pharm. Techn. Eur.— 1995.— Vol.7.— P.14—22.
6. British Thoracic Society (BTS) and others. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48.— Suppl.— P.1—24.
7. Chou K.J., Cunningham S.J., Crain E.F. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma // Arch. Pediatr. Adolesc.— 1995.— Vol.149.— P.201—205.
8. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // Eur. J. Respir. Dis. Suppl.— 1992.— Vol.119.— P.101—104.
9. Crompton G.K. Clinical use of dry powder systems // Eur. J. Respir. Dis. Suppl.— 1992.— Vol.122.— P.96—99.
10. Fergusson R.J., Lenney J., Mc Hardy G.J.R. et al. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4.— P.172—174.
11. Gorman P.L., Dawson K.P., Modridge N. Dry powder inhalation devices: consumer perceptions of two new devices // N.Z.Fam. Physician.— 1990.— Vol.41.— P.182—183.
12. Hardy J., Jasuja A., Perkins A. A small volume spacer for use with a breath-operated pressurized metered dose inhaler // International. J. of Pharmaceutics.— 1996.— Vol.142.— P.129—133.
13. Hurrell F. Choosing inhalers devised for children with asthma // Paediatr. Nurs.— 1993.— Vol.5.— P.22—24.
14. Jackson C., Lipworth B. Optimizing inhaled drug delivery in patients with asthma // Br. J. Gen. Pract.— 1995.— Vol.45.— P.683—687.
15. Larsen J.S., Hahn M., Ekholm B. et al. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. // J. Asthma.— 1994.— Vol.31.— P.193—199.
16. Malton A., Pharm B., Sumby B.S., Smiths I.J. A comparison of in vitro drug delivery from two multidose powder inhalation devices // Eur. Clin. Res.— 1995.— Vol.7.— P.177—193.
17. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaee N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.712—716.
18. Pauwels R., Newman S., Borgstrum L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers // Eur. Resp. J.— 1997.— Vol.10.— P.2127—2138.
19. Sparma R. K., Edwards K., Hallet C., Fuller R.W. Perception among paediatric of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Clin. Drug. Invest.— 1996.— Vol.11.— P.145—153.
20. Woodcock A. Continuing patient care with metered-dose inhalers // J. Aerosol. Med.— 1995.— Vol.8.— P.5—10.

Поступила 22.03.99.

Вниманию авторов!

Сообщаем Вам, что ответственность за правильность оформления и соответствие международным требованиям библиографических ссылок в журнале "Пульмонология" несут авторы публикуемых статей.

Обращаемся к Вам с просьбой о внимательной выверке всей библиографической справки с необходимым указанием всех авторов цитируемых статей, полного названия работ, периодических изданий, где были опубликованы исследования а также года, тома, номера и страниц.

Рассчитываем на Ваше понимание и благодарим за помощь.

Редакция журнала "Пульмонология"

© ЗОНИС Я.М., 1999

УДК 616.24-085.84(049.32)

Я.М.Зонис

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ “ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ”¹

Значительное распространение заболеваний органов дыхания (ЗОД) в последние годы обуславливает необходимость изыскания новых эффективных методов лечения. В комплексе лечения издавна применяются физические факторы, не обладающие многими отрицательными и побочными эффектами, характерными для других видов лечения.

Рецензируемая книга охватывает основные вопросы, связанные с применением в медицинской практике природных и искусственных физических факторов. В частности, отражены физико-химические свойства этих факторов, охарактеризованы пути их воздействия на организм человека, клинко-функциональные, биохимические и иммунологические сдвиги, наступающие под их влиянием, организация и методика их применения, перечень аппаратуры для физиотерапевтических процедур, показания и противопоказания их применения.

В 1-й главе подробно рассматривается проблема биофизики внешнего дыхания, механизмы легочной вентиляции и газообмена в легких. Книга знакомит с физическими свойствами лечебных факторов и механизмами их терапевтического действия.

Принципы физиотерапии больных с ЗОД подробно освещены во 2-й главе. Можно согласиться с мнением авторов, что тактика лечения обусловлена синдромнопатогенетическими и клинко-функциональными данными. В этой связи подчеркивается индивидуальный подход при назначении физиотерапевтических процедур с учетом характера и фазы течения заболевания.

В 3-й и 4-й главах освещены свойства и особенности применения искусственных физических (электро-, фото-, механо-, гидро- и термотерапия) и естественных (климато-, бальнео- и пелоидотерапия) лечебных факторов. Данные о лечебном эффекте позволяют выбрать конкретные методы воздействия на определенном звене патологического процесса. Подробно описан раздел гидротерапии. Однако этот вид лечения, вследствие риска переохлаждения больных, не нашел широкого распространения при лечении больных ЗОД. Известно также, что у значительного числа больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом отмечена гиперреактивность дыхательных путей, в связи с этим прием ароматических ванн не показан. Представляет практический интерес раздел криотерапии больных с ЗОД, т.к. эта проблема мало освещена в литературе.

Климатотерапия больных с легочной патологией применяется в течение многих десятилетий, однако эта проблема освещается в современном аспекте. Методика приема воздушных ванн описана с учетом эквивалентно-эффективной температуры, а солнечных — с учетом радиационно-эквивалентно-эффективных температур. Детально описан механизм действия термического фактора при аэро- и талассотерапии и фазовые изменения терморегуляции. Практическое значение для курортологов и климатологов имеют разработанные автором режимы аэро- и гелиотерапии.

В главе “Респираторная физиотерапия” авторы дают подробную характеристику баротерапии, вспомогательных методов вентиляции

легких, оксигено- и карбогенотерапии, а также различных видов ингаляционной терапии. Совершенно справедливо интерпретируется термин “респираторная физиотерапия” как физические факторы, “непосредственно воздействующие на легкие и дыхательные пути”. Оригинальным является классификация методик этого вида лечения с учетом значения атмосферного давления, парциального давления O_2 и CO_2 , наличия аэронов и аэрозолей.

Практический интерес представляет список и дозировка лекарственных веществ, применяемых при индивидуальных паровых, тепловлажных и групповых ингаляциях. Следует учесть, что при бронхиальной астме показанность к ингаляционной терапии решается индивидуально, поскольку нередко отмечается непереносимость ингаляции некоторых медикаментозных средств.

В главе, посвященной лечебной физической культуре, описывается корректирующее действие лечебных дыхательных упражнений. В зависимости от характера патологии рекомендуются различные виды дыхательных упражнений, терапевтический эффект которых заключается в улучшении бронхиальной проходимости, нормализации соотношения выдоха к вдоху, дренажной функции легких, активации кровотока и лимфотока. Оправданы рекомендации по включению в комплекс ЛФК методик, потенцирующих лечебный эффект климатотерапии (респираторные тренировки с помощью тренажера дыхания, терренкур, спортивные игры в благоприятных микроклиматических условиях).

В 8—10 главах отражены вопросы курортного лечения, физио-профилактики и реабилитации больных с легочной патологией. Перечень курортов России и стран СНГ, показанных для больных с легочными заболеваниями, приводится с учетом климатогеографических особенностей местности. Наряду с этим при назначении курортного лечения целесообразно учитывать и клинический характер заболевания. Так, например, больным с выраженной легочной недостаточностью не показано лечение в горной местности, а лицам с бронхоэктатической болезнью, бронхореей показано лечение в местностях с сухим климатом и др. С целью первичной профилактики детально описаны методики закаливания организма.

В главах 10—18 описаны методики применения физических факторов при наиболее встречающихся ЗОД. При этом, несмотря на универсальность действия физиотерапевтических процедур, следует стремиться к дифференцированному их назначению. Подробно освещены вопросы санаторного лечения и физиотерапии больных с туберкулезом легких.

Глава о лечении лиц с кардиореспираторной патологией позволит расширить арсенал лечебных методик в геронтологической практике.

Четкая систематизация, многосторонний и детальный анализ на современном уровне лечебных и искусственных физических факторов позволит рекомендовать более широкое их применение в комплексе профилактики и лечения больных с ЗОД. Книга может быть расценена как руководство для широкого круга врачей, терапевтов и курортологов.

1 — Клячкин Л.М., Молявин А.Г., Пономаренко Г.Н., Самойлов В.О., Щегольков А.М. Физические методы лечения в пульмонологии. — Санкт-Петербург. — 1997. — 318 с.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" В 1998 ГОДУ

Передовые статьи

- Антонов Н.С. см. Вознесенский Н.А.
Браженко Н.А. см. Волкова К.И.
Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. 2, 6
Волкова К.И., Кокосов А.Н., Браженко Н.А. Современные особенности СПИДа и туберкулеза, их взаимовлияние. 3, 6
Кокосов А.Н. см. Волкова К.И.
Чучалин А.Г. Эмфизема. 1, 6
Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. 4, 6
Чучалин А.Г. см. Вознесенский Н.А.

Оригинальные исследования

- Абросимов В.Н. Капнография в диагностике функциональных нарушений дыхания у больных нейрциркуляторной дистонией. 3, 55
Агеенко А.И. см. Бахлаев И.Е.
Айсанов З.Р., Стулова О.Ю., Калманова Е.Н., Беда М.В., Медникова О.Б., Пересецкий А.А., Чучалин А.Г. Оценка эффективности комбинированной терапии фликсотидом и сервентом у больных бронхиальной астмой. 3, 14
Алдошина В.В. см. Колганова Н.А.
Амелина Е.Л. см. Самойленко В.А.
Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Грובה О.М., Калманова Е.Н., Дмитров Е.В., Ягмуров Б.Х., Кирюхин А.В., Антонов Н.С. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом. 1, 14
Антонов Н.С. см. Аммосова С.П.
Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Старинов А.М. Влияние аэрополлютантов на обращаемость за скорой медицинской помощью по поводу бронхиальной астмы в г.Саратове. 1, 70
Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В., Кривцова С.А. Эффективность лечения аколлатом при бронхиальной астме у детей. 3, 29
Балакирева О.В. см. Нечай И.В.
Баринова М.В. см. Пермьяков Н.К.
Бахлаев И.Е., Агеенко А.И., Ерхов В.С., Олейник Е.К. Turtest в диагностике опухолевых заболеваний легких. 3, 48
Беда М.В. см. Айсанов З.Р.
Беда М.В. см. Чучалин А.Г.
Белов А.А. см. Погромов А.П.
Белов А.М., Каллистов Д.Ю., Яшина Е.Р., Чучалин А.Г. Влияние СРАР-терапии на гемодинамику при физической нагрузке у пациентов с обструктивным апноэ сна. 3, 33
Белов А.М. см. Воронин И.М.
Биличенко Т.Н. см. Никитина Н.А.
Блохин Б.М. см. Колганова Н.А.
Богатков Н.Д. см. Добрых В.А.
Бондаренко В.Л. см. Трофимов В.И.
Булгакова Т.В. см. Желенина Л.А.
Вишнякова Л.А. см. Желенина Л.А.
Волчков В.А. см. Дубровская В.Ф.
Волчков В.А. см. Кириллов Ю.А.
Воронин И.М., Белов А.М., Каллистов Д.Ю., Говша Ю.А., Истомина Т.А. Распространенность и клиническое значение нарушений дыхания, вызванных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, у пациентов с нарушениями сердечного ритма. 4, 66
Гавалов С.М. см. Кондюрина Е.Г.
Гембицкая Т.Е. см. Желенина Л.А.
Гембицкая Т.Е. см. Левашев Ю.Н.
Горячкина Л.А. см. Колганова Н.А.
Говша Ю.А. см. Воронин И.М.
Головина Н.В. см. Дуков Л.Г.
Гончарова В.А. см. Желенина Л.А.
Гончарова Н.В. см. Балаболкин И.И.
Григорьевская З.П. см. Литвинов Н.Н.
Грובה О.М. см. Аммосова С.П.
Гукасов В.М. см. Погромов А.П.
Данилов Л.Н. см. Кириллов Ю.А.
Дембо Е.М. см. Кузнецова В.К.
Демборинская А.С. см. Колганова Н.А.
Дмитров Е.В. см. Аммосова С.П.

- Добрых В.А., Хелимская И.В., Богатков Н.Д., Уварова И.В., Каспрук О.Б. Продуктивность кашля и вязкоэластические свойства трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой при монотерапии сальбутамолом, ипратропиумом бромидом, флунизолидом. 4, 36
Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Ильина В.Н. Предшествующее назначение антибактериальных препаратов — фактор, способствующий развитию нозокомиальной пневмонии и ухудшающий прогноз. 4, 23
Доценко Е.К. см. Желенина Л.А.
Дубровская В.Ф., Кириллов Ю.А., Волчков В.А., Клестова О.В., Миролюбова О.Ю., Шульга А.Э., Лошакова Л.В., Сейлиев А.А., Розенберг О.А. Модификация радиоиндуцированной патологии легких интратрахеальным введением фосфатидилхолин-холестериновых липосом. 2, 74
Дубровская В.Ф. см. Кириллов Ю.А.
Дуков Л.Г., Затева А.В., Мальченко Т.Д., Головина Н.В. Влияние положительного давления в конце выдоха на биомеханику дыхания при хроническом бронхите. 3, 45
Евсюкова Е.В. см. Трофимов В.И.
Евсюкова Е.В. см. Федосеев Г.Б.
Егунова С.М. см. Майнский Д.Н.
Елкина Т.Н. см. Кондюрина Е.Г.
Ерхов В.С. см. Бахлаев И.Е.
Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К., Булгакова Т.В., Орлов А.В., Гончарова В.А., Вишнякова Л.А., Гембицкая Т.Е. Механизмы бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом. 4, 27
Жмуров В.А. см. Лапик С.В.
Затева А.В. см. Дуков Л.Г.
Ильина В.Н. см. Домникова Н.П.
Истомина Т.А. см. Воронин И.М.
Казабцов А.Ю. см. Провоторов В.М.
Казачков В.И. см. Литвинов Н.Н.
Каллистов Д.Ю. см. Белов А.М.
Каллистов Д.Ю. см. Воронин И.М.
Калманова Е.Н. см. Айсанов З.Р.
Калманова Е.Н. см. Аммосова С.П.
Каменева М.Ю. см. Кузнецова В.К.
Кароли Н.А. см. Ребров А.П.
Каспрук О.Б. см. Добрых В.А.
Катышева Н.С. см. Трофимов В.И.
Кириллов Ю.А. см. Дубровская В.Ф.
Кирюхин А.В. см. Аммосова С.П.
Кинляйн К.Л. см. Нечай И.В.
Кириллов Ю.А., Дубровская В.Ф., Сейлиев А.А., Шульга А.Э., Лошакова Л.В., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Розенберг О.А. Влияние сурфактанта легкого крупного рогатого скота на течение блеомицин-индуцированной патологии легких крыс. 3, 51
Киселев В.И. см. Цеймах Е.А.
Кисляк Л.В. см. Соколов А.С.
Клестова О.В. см. Дубровская В.Ф.
Кобзев Д.Ю. см. Астафьева Н.Г.
Колганова Н.А., Осипова Г.Л., Горячкина Л.А., Демборинская А.С., Терехова Е.П., Блохин Б.М., Алдошина В.В. Аколлат — антагонист лейкотриенов, новый препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. 3, 24
Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А., Гавалов С.М. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска. 1, 38
Копылев И.Д. см. Аммосова С.П.
Кравец Б.Б. см. Провоторов В.М.
Кривцова С.А. см. Балаболкин И.И.
Кронина Л.А. см. Самойленко В.А.
Кузнецов Н.С. см. Смуглов Е.П.
Кузнецова В.К., Дембо Е.М., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Особенности изменений механики дыхания и условий легочного газообмена у больных гистиоцитозом Х легких. 4, 50
Курасов В.Н. см. Цеймах Е.А.
Лапик С.В., Жмуров В.А., Попова Т.В. Эмоксипин в лечении бронхиальной астмы (Сообщение I). 1, 28
Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Степаненко Т.А., Федорова Т.А., Гембицкая Т.Е., Черный С.М. Отбор реципиентов для трансплантации легких. 1, 57

- Литвинов Н.Н., Остапенко Ю.Н., Казачков В.И., Григорьевская З.П. Проблема острых ингаляционных воздействий хлора при возможных техногенных химических авариях. 1, 65
- Лошакова Л.В. см. Дубровская В.Ф.
- Лошакова Л.В. см. Кириллов Ю.А.
- Лукина О.Ф. см. Балаболкин И.И.
- Макарова О.П. см. Маянский Д.Н.
- Мальченко Т.Д. см. Дуков Л.Г.
- Маянский Д.Н., Макарова О.П., Шишкина Л.Н., Огиренко А.П., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Провоспалительная активность бронхоальвеолярной лаважной жидкости при обострении хронических заболеваний легких. 4, 44
- Медникова О.Б. см. Айсанов З.Р.
- Медникова О.Б. см. Чучалин А.Г.
- Миролюбова О.Ю. см. Дубровская В.Ф.
- Нескоромный В.Н. см. Смуглов Е.П.
- Нечай И.В., Балакирева О.В., Кийляйн К.Л. Применение метода "Detensor" у больных, длительно страдающих обструктивными заболеваниями легких. 1, 54
- Никитина Н.А., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Распространенность хронических болезней органов дыхания и пневмонии среди подростков Москвы. 1, 32
- Огиренко А.П. см. Маянский Д.Н.
- Олейник Е.К. см. Бахлаев И.Е.
- Орлов А.В. см. Желенина Л.А.
- Осипова Г.Л. см. Колганова Н.А.
- Остапенко Ю.Н. см. Литвинов Н.Н.
- Пересецкий А.А. см. Айсанов З.Р.
- Пермяков Н.К., Барина М.В. Патоморфология острых воспалительных заболеваний легких по данным аутопсии. 3, 59
- Петрищев Н.Н. см. Федосеев Г.Б.
- Погромов А.П., Белов А.А., Цветкова О.А., Гукасов В.М. Кинетика Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции плазмы при atopической бронхиальной астме и других проявлениях atopии. 4, 62
- Попова Л.В. см. Провоторов В.М.
- Попова Т.В. см. Лапик С.В.
- Провоторов В.М., Чернов Ю.Н., Казабцов А.Ю., Попова Л.В. Эффективность применения диуцифона у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического лимфолейкоза. 1, 24
- Провоторов В.М., Ромашов Б.Б., Кравец Б.Б. Исследование влияния радиоактивных аэрозолей, связанных с Чернобыльской аварией, на заболеваемость раком легких у жителей Воронежской области. 4, 31
- Ребров А.П., Кароли Н.А. Опыт работы астма-кабинета в областном стационаре. 3, 81
- Розенберг О.А. см. Дубровская В.Ф.
- Розенберг О.А. см. Кириллов Ю.А.
- Ромашов Б.Б. см. Провоторов В.М.
- Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Кронина Л.А., Черняев А.Л. Меронем: опыт клинического применения у взрослых больных муковисцидозом. 1, 43
- Сахарова Г.М. см. Черняк А.В.
- Свирина В.И. см. Якушин С.С.
- Сейлиев А.А. см. Дубровская В.Ф.
- Сейлиев А.А. см. Кириллов Ю.А.
- Сидорова Л.Д. см. Домникова Н.П.
- Смуглов Е.П., Кузнецов Н.С., Нескоромный В.Н. Возможности коррекции антипротеиназного потенциала у больных острой пневмонией. 2, 71
- Соколов А.С., Кисляк Л.В., Чучалин А.Г. Пропелленты, не содержащие хлор: новые возможности ингаляционной терапии. 3, 71
- Соколов А.С. см. Соколов А.В.
- Соколов А.В., Якушин С.С., Якушина М.С., Чучалин А.Г., Соколов А.С. Опыт применения сальтоса в лечении хронического обструктивного бронхита. 1, 18
- Стариков А.М. см. Астафьева Н.Г.
- Степаненко Т.А. см. Левашев Ю.Н.
- Стулова О.Ю. см. Айсанов З.Р.
- Сюрин С.А. Использование антиоксидантных свойств эфирных масел в лечении больных хроническим бронхитом. 1, 21
- Трофимов В.И., Евсюкова Е.В., Бондаренко В.Л., Катышева Н.С. Глюкокортикоидная функция надпочечников и уровень мелатонина у больных аспиринной астмой. 2, 68
- Терехова Е.П. см. Колганова Н.А.
- Титова Е.А. Влияние положительного давления в конце выдоха на функцию внешнего дыхания и клинические показатели при пневмонии. 4, 40
- Уварова И.В. см. Добрых В.А.
- Фаустова М.Е. см. Желенина Л.А.
- Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на функциональную активность тромбоцитов у больных аспиринной астмой. 3, 40
- Федорова Т.А. см. Левашев Ю.Н.
- Филатова Т.А. см. Кондюрина Е.Г.
- Хелимская И.В. см. Добрых В.А.
- Цветкова О.А. см. Погромов А.П.
- Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Курасов В.Н. Прогностическое значение исследования калликреин-кининовой системы у больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. 4, 58
- Чернов Ю.Н. см. Провоторов В.М.
- Черный С.М. см. Левашев Ю.Н.
- Черняев А.Л. см. Самойленко В.А.
- Черняев А.Л. см. Аммосова С.П.
- Черняк А.В., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Эффективность беклометазона дипропионата при длительном применении у больных бронхиальной астмой. 3, 77
- Черняк Б.А. см. Чучалин А.Г.
- Чувакин С.Г. см. Маянский Д.Н.
- Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой. 3, 64
- Чучалин А.Г. см. Соколов А.С.
- Чучалин А.Г. см. Соколов А.В.
- Чучалин А.Г. см. Айсанов З.Р.
- Чучалин А.Г. см. Аммосова С.П.
- Чучалин А.Г. см. Белов А.М.
- Чучалин А.Г. см. Никитина Н.А.
- Чучалин А.Г. см. Черняк А.В.
- Шишкина Л.Н. см. Маянский Д.Н.
- Шойхет Я.Н. см. Цеймах Е.А.
- Шульга А.Э. см. Дубровская В.Ф.
- Шульга А.Э. см. Кириллов Ю.А.
- Яблонский П.К. см. Левашев Ю.Н.
- Ягмуров Б.Х. см. Аммосова С.П.
- Яковлева Н.Г. см. Кузнецова В.К.
- Якушин С.С., Свирина В.И. Эпидемиология ХНЗЛ у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. 1, 50
- Якушин С.С. см. Соколов А.В.
- Якушина М.С. см. Соколов А.В.
- Яшина Е.Р. см. Белов А.М.
- Price M.S. см. Thwaites R.M.A.
- Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. 3, 19

Доклады молодых ученых

- Аванов А.А. см. Балкарова Е.О.
- Авдеев С.Н., Куценко М.А., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Факторы, влияющие на исход неинвазивной вентиляции легких у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне ХОБЛ. 2, 30
- Авдеев С.Н. см. Авдеева О.Е.
- Авдеев С.Н. см. Куценко М.А.
- Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., Чуканов С., Черняк А.В., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Гликозилированный муцин-антиген ZEG5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. 2, 22
- Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л. Туссография — метод мониторинга кашля. 2, 28
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ретроспективный анализ клинического статуса и легочной функции взрослых больных муковисцидозом за 1993—1997 гг. 2, 42
- Аммосова С.П., Копылев И.Д., Чучалин А.Г. Результаты годичного применения перорального N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС с патологией органов дыхания. 2, 11
- Бабак С.Л. см. Бейтуганова И.М.
- Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева Н.М., Блохина Т.А., Аванов А.А., Соловьева Л.И., Щербаков И.Т. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме. 2, 47
- Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г., Колганова Н.А., Бабак С.Л., Щербаков И.Т. Роль рефлюкс-эзофагита и синдрома апноэ в генезе ночных приступов удушья. 2, 53
- Блохина Т.А. см. Балкарова Е.О.
- Волкова Л.И. см. Саликаева Ю.О.
- Геренг Е.А. см. Саликаева Ю.О.

Грачева Н.М. см. Балкарова Е.О.
 Григорьянц Р.А. см. Авдеев С.Н.
 Григорьянц Р.А. см. Куценко М.А.
 Колганова Н.А. см. Бейтуганова И.М.
 Копылев И.Д. см. Аммосова С.П.
 Куценко М.А., Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Сравнение масочно-клапанных систем "ADAM" и "Respironics" при проведении неинвазивной вентиляции легких у пациентов со стабильной гиперкапнической хронической дыхательной недостаточностью. 2, 17
 Куценко М.А. см. Авдеев С.Н.
 Лебедин Ю.С. см. Авдеева О.Е.
 Пашкова Т.Л. см. Аверьянов А.В.
 Плешко Р.И. см. Саликаева Ю.О.
 Полторацкий А.Н. см. Саликаева Ю.О.
 Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Плешко Р.И., Геренг Е.А., Полторацкий А.Н. Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом. 2, 59
 Самсонова М.В. см. Авдеева О.Е.
 Соловьева Л.И. см. Балкарова Е.О.
 Тихова Ю.С. Оценка эффективности лекарственных препаратов при лечении бронхиальной астмы с учетом их влияния на вегетативный гомеостаз. 2, 64
 Третьяков А.В. см. Авдеев С.Н.
 Третьяков А.В. см. Куценко М.А.
 Черняев А.Л. см. Амелина Е.Л.
 Черняк А.В. см. Авдеева О.Е.
 Черняк А.В. см. Амелина Е.Л.
 Чуканов С. см. Авдеева О.Е.
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Авдеева О.Е.
 Чучалин А.Г. см. Амелина Е.Л.
 Чучалин А.Г. см. Аммосова С.П.
 Чучалин А.Г. см. Балкарова Е.О.
 Чучалин А.Г. см. Бейтуганова И.М.
 Чучалин А.Г. см. Куценко М.А.
 Щербаков И.Т. см. Балкарова Е.О.
 Щербаков И.Т. см. Бейтуганова И.М.

Лекции

Лоцилов Ю.А. Патологическая анатомия и особенности морфогенеза пылевых заболеваний легких. 1, 74

Обзоры

Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. 2, 81
 Аллолио Б. см. Бабаджанова Г.Ю.
 Анаев Э.Х. см. Авдеев С.Н.
 Архипова С.В. см. Кахновский И.М.
 Бабаджанова Г.Ю., Чучалин А.Г., Аллолио Б. Дефлацакорт — синтетический глюкокортикоид с меньшими побочными эффектами? 4, 82
 Беда М.В. см. Шмелев Е.И.
 Бронская Л.К., Самохин А.Я., Соколова В.С., Чушкин М.И. Предоперационный мониторинг функции и резервов внешнего дыхания в легочной хирургии. 4, 78
 Кахновский И.М., Маринин В.Ф., Архипова С.В., Сорокина Л.А. Роль и место альдецина в лечении бронхиальной астмы. 1, 88
 Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы. 1, 79

Колганова Н.А. см. Ковалева В.Л.
 Маринин В.Ф. см. Кахновский И.М.
 Мотус И.Я. О биопсии в пульмонологии. 4, 73
 Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Безопасность и побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой. 3, 88
 Самохин А.Я. см. Бронская Л.К.
 Смирнов Н.А. см. Петров В.И.
 Смоленов И.В. см. Петров В.И.
 Сорокина Л.А. см. Кахновский И.М.
 Соколова В.С. см. Бронская Л.К.
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Бабаджанова Г.Ю.
 Чучалин А.Г. см. Ковалева В.Л.
 Чучалин А.Г. см. Шмелев Е.И.
 Чушкин М.И. см. Бронская Л.К.
 Шмелев Е.И., Беда М.В., Paul W. Jones, Rob Thwaites, Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких. 2, 79
 Paul W. Jones см. Шмелев Е.И.
 Rob Thwaites см. Шмелев Е.И.

Заметки из практики

Белов А.М. см. Воронин И.М.
 Вахнин А.М. см. Дидковский Н.А.
 Воронин И.М., Белов А.М., Каллистов Д.Ю., Говша Ю.А., Истомина Т.А., Чучалин А.Г. Коррекция нарушений сердечного ритма у больных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна; клинические примеры. 1, 91
 Говша Ю.А. см. Воронин И.М.
 Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И., Вахнин А.М., Святкина О.Б. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме. 2, 87
 Истомина Т.А. см. Воронин И.М.
 Каллистов Д.Ю. см. Воронин И.М.
 Святкина О.Б. см. Дидковский Н.А.
 Сухова Н.И. см. Дидковский Н.А.
 Трескунов В.К. см. Дидковский Н.А.
 Чучалин А.Г. см. Воронин И.М.

Новое о лекарственных препаратах

Балаболкин И.И. см. Ильина Н.И.
 Блохин Б.М. см. Ильина Н.И.
 Глаголев Н.А. см. Харченко В.П.
 Горячкина Л.А. см. Ильина Н.И.
 Ильина Н.И., Балаболкин И.И., Блохин Б.М., Горячкина Л.А., Колганова Н.А., Пампура А.Н., Сидоренко И.В. Эбастин в лечении сезонного аллергического ринита. 1, 94
 Илькович М.М. Опыт применения азитромицина (сумамед) при внегоспитальных пневмониях. 2, 89
 Колганова Н.А. см. Ильина Н.И.
 Котляров П.М. см. Харченко В.П.
 Пампура А.Н. см. Ильина Н.И.
 Сидоренко И.В. см. Ильина Н.И.
 Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А. Случай множественного аспергиллеза легких. 3, 85

Рецензия

Борохов А. Рецензия на монографию "Бронхиальная астма". 4, 91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24(092 Н.С.Молчанов)

С.Б.Шустов, Д.Г.Долматов

Н.С.МОЛЧАНОВ И ЕГО ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

Военно-медицинская академия, г.Санкт-Петербург



19-го мая 1999 г. исполняется 100 лет со дня рождения Николая Семеновича Молчанова — прекрасного человека, заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АМН СССР.

Круг его интересов в медицине был весьма широким. Но наибольшее внимание он уделял проблемам пульмонологии, в которой добился больших успехов. Это позволило ему стать реальным Главой пульмонологической школы страны. Его первые исследования были связаны с поражением органов дыхания на войне. Это пневмонии, пульмониты, ателектазы, абсцессы легких и другие изменения у раненых (1939—1945 гг.), которые нередко определяли течение раневого процесса, его прогноз и исход.

В этиопатогенезе острой пневмонии (ОП) автор отводил большую роль инфекции, охлаждению, уменьшению экскурсии грудной клетки в связи с ранением, снижению иммунобиологических свойств организма,

функциональным нарушениям в системах дыхания и кровообращения, что касается токсико-септических пневмоний, то они чаще возникали при большом размождении тканей в результате ранения, а симпатические — от расстройства рефлекторных механизмов. Собранный и обобщенный материал стал основой классификации ОП у раненых (1944), которая не потеряла своего значения до настоящего времени. Нагноения в легких, по мнению Н.С.Молчанова, чаще возникали при осколочных ранениях, поздней хирургической обработке раны и у пожилых людей, особенно в зимнее время.

Глубокое знание проблемы в сочетании с титаническим трудом многих терапевтов, занимавшихся лечением раненых и больных, обеспечили очень высокий процент выздоровления больных и возвращения их в строй (более 70%). И в этом подвижническом труде есть доля Николая Семеновича и коллективов, которыми он руководил.

Уже после Великой Отечественной войны на XIII съезде терапевтов Николай Семенович привлек внимание специалистов к неспецифическим заболеваниям легких (НЗЛ) у бывших раненых, ставших теперь пациентами госпиталей инвалидов войны.

В 1948 г. Николай Семенович был избран начальником кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии (ВМА), в 1965 г. преобразованной в кафедру терапии для усовершенствования врачей (ТУВ), которой профессор Молчанов руководил до конца своей жизни (1972 г.), одновременно исполняя обязанности Главного терапевта МО СССР.

Поскольку НЗЛ оставались важной медицинской и социальной проблемой, Николай Семенович организовал широкие исследования по ОП и хроническим неспецифическим заболеваниям легких (ХНЗЛ). Для этого были привлечены коллектив кафедры и клиники ТУВ, терапевтическая служба военных округов и флотов, военно-медицинский музей, а в дальнейшем — клиника инфекционных болезней, кафедры эпидемиологии, микробиологии и рентгенологии ВМА. Так было положено начало формирования пульмонологической школы Н.С.Молчанова, которая проделала большую работу в масштабе всей страны по изучению многогранных проблем НЗЛ.

Первые очень важные материалы были получены в конце 50-х годов (Н.С.Молчанов, Б.С.Налимов, А.А.Пономарев, М.Ю.Лянда, В.Х.Чирейкин и другие). Эти материалы составили основу монографии Н.С.Молчанова "Острые пневмонии" (1965 г.) и программного доклада его на XV Всесоюзном съезде терапевтов. Делегаты съезда и врачебная общественность с большим интересом встретили полученные данные. Они касались изменения этиологической структуры ОП, указывали на уменьшение роли пневмококка. Чаще стали высеиваться из мокроты больных стафилококки и грамотрицательные микробы, увеличилась доля вирусных и микоплазменных пневмоний. Выявлены особенности ОП при ревматизме, диффузных заболеваниях соединительной ткани, при ранениях, ожоговой травме и воздействии на органы дыхания боевых отравляющих веществ и бензина.

Более чем у трети больных было констатировано затяжное течение заболевания (В.П.Сильвестров), этому способствовали поздняя диагностика воспаления легких, повторные пневмонии, нерациональное лечение, функциональные изменения в системах дыхания и кровообращения, старший возраст больных.

Для практического использования новых данных в лечебной работе Н.С.Молчанов предложил классификацию ОП. Она была одобрена делегатами XV съезда терапевтов и практическими врачами. Прошло более 30 лет, а классификация продолжает оставаться нужной врачам в силу своей простоты, удобства использования и отражения наиболее важных сторон заболевания.

В это время (1964 г.) вышел из печати 3-й том "Болезни органов дыхания" в десяти томном Руководстве по внутренним болезням, редактором и соавтором которого был Н.С.Молчанов. Следует подчеркнуть, что в начале 60-х годов Николай Семенович начал широкие исследования по ХНЗЛ. А вскоре (1971 г.) вышла монография "Клиника и лечение острых пневмоний" (совместно с В.В.Ставской). В ней особое внимание обращено на клинические варианты течения ОП в связи с различной этиологией заболевания и на комплексную, в том числе и этиотропную, терапию.

Клиника и кафедра ТУВ ВМА стали реальным методическим центром по изучению ОП и ХНЗЛ. Это продолжалось вплоть до открытия ВНИИ пульмонологии.

Было организовано углубленное изучение ОП в различных климатогеографических зонах: Дальний Восток (П.И.Федотов; А.И.Лужняк), Северный Урал и Молдавия (В.Г.Рысич), юг Украины (В.П.Лакиза; Н.И.Мочалкин), центральные области России (В.В.Ермаков с соавт.; А.П.Чернов), северо-запад страны (Г.М.Цыганков), Прибалтика (В.Некрашас; Н.Эльштейн). Эти исследования продолжались более 30 лет и проводились по единой программе, что позволяло делать необходимые сопоставления и углубленный анализ.

Николай Семенович стал академиком АМН СССР и руководителем проблемной комиссии "Физиология и патология легких" при Ученом совете МЗ Союза. Для дальнейшего изучения проблемы ему была выделена специальная академическая группа научных сотрудников.

В 70—80-е годы, уже после смерти Н.С.Молчанова, его школа продолжала дело учителя и, в частности, был обобщен 20-летний опыт изучения ОП. Это был большой материал, охватывающий всю страну, и ценен он был тем, что заболевшими были молодые мужчины, жившие в одинаковых социальных условиях, неотягощенные хроническими заболеваниями (Д.Я.Шурыгин, В.П.Сильвестров, В.С.Матковский, Д.Г.Долматов, А.П.Казанцев, А.А.Селиванов, И.Е.Колуканов, А.И.Минько, Д.Т.Попов, Г.Э.Спеваков). Руководил работой профессор Е.В.Гембицкий.

Полученный материал вызвал широкий отклик в кругах медицинской военной и гражданской общности, он обсуждался на Всеармейской конференции терапевтов, пульмонологов и других специалистов (1981), на заседании Ленинградского научного общества терапевтов им.С.П.Боткина. Интерес к материалу был вызван прежде всего его большой практической значимостью. Именно он послужил основой для написания (Д.Г.Долматов) методических указаний Центрального Военного медицинского управления — "Диагностика, лечение и профилактика острых пневмоний", не потерявших своего значения до настоящего времени.

Кроме этого, в 70—80-е годы разрабатывались такие проблемы, как абсцедирующая пневмония, иммунологические проблемы патогенеза, течение заболевания в различных регионах страны, лечение и психологическая реабилитация переболевших пневмонией (Д.Г.Долматов, Ю.Р.Грозовский, Б.Б.Удальцов, Г.Е.Чумак, В.А.Казанцев, М.А.Харитонов, А.В.Козлов и другие). Диссертации, отчеты, методические разработки содержали глубокие теоретические положения и ценные практические рекомендации по профилактике и лечению заболевания легких.

В конце 50-х годов Н.С.Молчанов проводил большие эпидемиологические исследования по ХНЗЛ, они показали, что в Ленинграде эти заболевания выявлены в 12,7% случаев среди работающих на крупном заводе (Б.З.Данович, О.В.Коровина, И.П.Смирнов).

В клинике ТУВ больные ХНЗЛ тщательно обследовались; изучалась функция внешнего дыхания (ФВД), газы крови, КОС, напряжение кислорода в тканях (С.О.Вульфович, В.В.Медведев, В.П.Сильвестров, Д.Г.Долматов, А.Д.Пушкарев). Все это позволило углубить знания по дыхательной недостаточности, артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии у больных ХНЗЛ и предложить методы их коррекции, в том числе и с помощью оксигенотерапии. Полученные материалы отражены в ряде диссертаций и монографий "Хроническая пневмония" (Б.С.Агов, Т.Е.Гембицкая, Н.И.Колычева, И.Г.Куренкова, Г.В.Летуновская, Н.А.Анисимова, Д.Г.Долматов и другие).

Н.С.Молчанов был автором классификации хронической пневмонии (1964, 1972), которая на определенном этапе изучения ХНЗЛ сыграла положительную роль; она позволила составить более четкое представление о структуре ХНЗЛ. Рамки статьи не позволяют указать имена многих доцентов, ассистентов, кандидатов медицинских наук, практических врачей — после-

дователей, трудившихся под руководством Николая Семеновича Молчанова. Укажем д.м.н. и профессоров В.П. Сильвестрова, Е.В.Гембицкого, Л.М.Клячкина, О.В.Коровину, Т.Е.Гембицкую, М.М. Кирилова, Б.Б.Удальцова, Г.Е.Чумака, В.В.Вытрищак, Ю.Н.Шишмарева, И.Г.Куренкову, которые в проблеме НЗЛ продолжили идеи академика Н.С.Молчанова.

Глубокое изучение заболеваний легких и их социально-экономическое значение позволило обосновать необходимость создания пульмонологической службы с сетью специализированных поликлиник, стационаров, реабилитационных центров и выделить специальность врачпульмонолог. В Ленинграде было создано Общество пульмологов. Роль трудов Николая Семеновича и его школы была очень высокой.

В нашей стране и за рубежом известны труды Н.С.Молчанова, он с честью представлял нашу меди-

цину, в том числе и пульмонологию, в ряде стран Европы и Южной Америки.

За большие заслуги перед отечеством Николаю Семеновичу Молчанову было присвоено высокое звание Героя Социалистического Труда, а клиника, где плодотворно трудился ученый, академик, выдающийся врач более четверти века, носит его имя.

В течение ряда лет Н.С. Молчанов выполнял большую общественную работу — был председателем Ленинградского научного общества терапевтов им. С.П.Боткина, членом редколлегии журналов "Терапевтический архив", "Военно-медицинский журнал", "Клиническая медицина", "Центральный реферативный журнал".

Жизнь Николая Семеновича, отданная медицине и, в первую очередь, пульмонологии — прекрасный пример для молодых врачей.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ 228-го ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г. МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 26.05.98.

Председатель — акад. РАМН М. И. Перельман. Референт — проф. Н. С. Королева

Доклады

И. М. М. Абакумов, А. Н. Погодина, В. А. Береснев, И. Е. Маныкин, Л. В. Леонова (Институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского). Проникающие ранения груди.

Проникающие ранения груди относятся к тяжелым и опасным для жизни видам открытой травмы. В последние годы отмечается неуклонный рост количества больных с открытой травмой груди вследствие ранений холодным и огнестрельным оружием. Наибольшей тяжестью характеризуются сочетанные ранения груди и других анатомических областей, летальность при которых достигает 50—86%. Проблема совершенствования методов диагностики повреждений в предоперационном периоде, рациональной хирургической тактики, раннего выявления послеоперационных и посттравматических осложнений и их лечения является актуальной.

За последние пять лет в НИИ СП им. Н.В.Склифосовского на лечении находились 2122 больных с проникающими ранениями груди. Ранения холодным оружием были у 1740 больных, огнестрельные ранения — у 382 пациентов. Изолированная открытая травма груди имела место в 1453 наблюдениях (у 1323 больных при колото-резаных ранениях и у 130 больных с огнестрельной травмой). Сочетанные ранения наблюдались у 417 больных с колото-резаными ранениями и 252 пациентов с огнестрельной травмой, что соответствовало 24 и 66% в каждой группе больных. Среди сочетанных повреждений преобладали торакоабдоминальные ранения (261 наблюдение при ранении холодным оружием и 106 наблюдений при огнестрельной травме). Особенностью огнестрельных ранений были множественные тяжелые повреждения внутренних органов, преимущественно с массивным разрушением тканей, контузионными повреждениями рядом расположенных органов, а также частое сочетание травмы груди с ранениями позвоночника, спинного мозга, огнестрельными множественными переломами ребер, костей таза, конечностей. Характер и частота повреждений внутренних органов при травме холодным и огнестрельным оружием имели свои особенности. При изолированных проникающих колото-резаных ранениях

груди в 76% случаев имело место ранение легкого, в 28% наблюдений выявлено ранение сердца. При огнестрельной изолированной травме частота повреждений сердца составила всего 2%, что может быть обусловлено большей тяжестью огнестрельных ранений сердца и наступлением смерти на догоспитальном этапе. При торакоабдоминальных ранениях (холодным и огнестрельным оружием) частота травмы паренхиматозных органов брюшной полости была одинаковой. Так, ранения печени выявлены в 22 и 24% случаев, ранения селезенки в 18—20%, почек — соответственно в 2—4%. Ранения полых органов при огнестрельной травме наблюдались более чем в 2 раза чаще, чем при ранениях холодным оружием.

В диагностике изолированных и сочетанных ранений груди важное значение имеет тщательный клинический осмотр пострадавших, рентгенологическое исследование груди и смежных областей, а также ультразвуковое исследование груди и живота. Перед хирургическим вмешательством основной задачей диагностики было выявление признаков свободной жидкости в плевральных полостях, полости перикарда, брюшной полости, забрюшинном пространстве. Метод ультразвукового исследования грудной клетки и брюшной полости позволял в кратчайшее время получить данные о наличии жидкости в плевральной полости и животе и дать количественную оценку содержимого. Высока диагностическая достоверность ультразвукового метода и возможность выполнения исследования непосредственно в операционной при одновременном проведении реанимационных мероприятий делают его незаменимым в диагностике повреждений при ранениях груди.

Объем и характер хирургического лечения зависел от вида и тяжести травмы. При наличии малого гемоторакса производили ревизию и хирургическую обработку раны, пункцию плевральной полости. В случаях среднего гемоторакса хирургическую обработку раны завершали дренированием плевральной полости. Показаниями к торакотомии были: большой гемоторакс, подозрение на ранение сердца, трахеи и бронхов, диафрагмы (524 наблюдения).

Наиболее сложным было лечение больных с сочетанными ранениями груди. Хирургическая тактика основывалась на выявлении преобладающего повреждения. Так, при торакоабдоминальных ра-

нениях и одновременных ранениях груди и живота поочередно использовали два доступа (торакотомия, лапаротомия — 326 наблюдений). При преобладании тяжести травмы органов брюшной полости после дренирования плевральной полости выполняли лапаротомии (127 наблюдений). В 6 случаях шейно-грудных ранений выполнена продольная стернотомия с расширением доступа у двух больных путем поперечного пересечения грудины и торакотомии.

Основными видами вмешательств при изолированных и сочетанных ранениях груди были ушивание ран (сердце, легкие, печень, поджелудочная железа, желудок, кишечник), удаление поврежденного органа (спленэктомия, нефрэктомия, холецистэктомия), резекция (легкое, кишка). При ранениях легкого и наличии длинного раневого канала, идущего к корню, с целью надежного гемостаза применяли методику рассечения раневого канала и раздельного прошивания сосудов (15 наблюдений). Применение этой методики позволило удалить внутрилегочную гематому и надежно остановить кровотечение. Важным моментом при хирургическом вмешательстве является ревизия гематом забрюшинного пространства.

Летальность при изолированной открытой травме груди составила 5,2% — при колото-резаных ранениях и 9,8% — при огнестрельных ранениях, при торакоабдоминальных ранениях соответственно 6,3 и 35%. Наибольшей была летальность при сочетанных огнестрельных ранениях груди, живота, черепа, конечностей (83%). Более чем две трети летальных исходов наступили в 1-е сутки с момента травмы, включая случаи смерти на операционном столе. Основными причинами смерти были шок и кровопотеря.

Ответы на вопросы:

При гемотораксе использовали лизирующие препараты. 50% таких больных лечатся консервативно, 50% приходится оперировать. При тяжелом состоянии больного не обязателен поиск инородного тела, но обязательна ревизия раневого канала.

Малый гемоторакс — до 500 мл крови, средний — до 800 мл, большой — свыше 800 мл (классификация П.А.Куприянова). При огнестрельных ранениях груди процент торакотомий равен 15, при ножевых — 18. Частота развития эмпием плевры при торакальных ранениях составила 6%.

2. П. Г. Брюсов, Н. Ю. Уразовский, А. Н. Курицын (Главный военный госпиталь им. Н.Н.Бурденко, кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ). Оперативная видеоторакоскопия при огнестрельных проникающих ранениях груди.

Хирургическая тактика при огнестрельных проникающих ранениях груди (ОПРГ) в настоящее время может быть существенно усовершенствована. В этом решающее значение приобретает оперативная видеоторакоскопия (ОВТС), которая, не уступая торакотомии, позволяет оказывать неотложную специализированную хирургическую помощь раненым в грудь в полном объеме. Ее применение в ранние сроки после ранения наиболее эффективно: позволяет произвести остановку внутриплеврального кровотечения, удаление свернувшегося гемоторакса и инородных тел, хирургическую обработку ран легкого и грудной стенки, ушивание и резекцию легкого, тщательную санацию и адекватное дренирование плевральной полости.

В период локального военного конфликта в Чечне с февраля по апрель 1996 г. на базе армейского военного госпиталя (г.Владикавказ) выполнено 15 видеоторакоскопических операций раненым с ОПРГ, доставленным в госпиталь через 1,5—22 часа с момента ранения. В работе использовали эндохирurgicalский комплекс и эндоскопические инструменты, предоставленные фирмой "Ауто Сьюче" (США). Показаниями к операциям явились: свернувшийся гемоторакс (6), продолжающееся внутриплевральное кровотечение (6), ранения и коллабирование легкого (3). Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом с раздельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой Карленса. При ревизии были выявлены одиночные (3) и множественные (9) раны легкого, продолжающееся кровотечение из ран легкого (3), сосудов грудной стенки (3), межреберной

артерии (1), свернувшийся гемоторакс (11), инородные тела — пули, осколки, костные отломки ребер (5). В 5 случаях выполнена реинфузия излившейся в плевральную полость крови в объеме 1,2—2,2 л. Ушивание ран легкого производили с помощью аппарата *EndoGIA-30*, без резекции (при поверхностных повреждениях) и с резекцией легкого (при значительном разрушении и разрывах легочной паренхимы), а также с помощью наложения интракорпорального шва аппаратом *EndoStich*. Для остановки кровотечения из ран грудной стенки применяли коагуляцию и клипирование сосуда на протяжении. Свернувшийся гемоторакс удаляли фрагментацией свертков крови, их размыванием и аспирацией через толстую аспирационную трубку. Операцию завершали тщательным промыванием плевральной полости теплым водным 0,2% раствором хлоргексидина, постановкой дренажей к верхним и нижним отделам плевральной полости под контролем торакоскопа, контролем аэро- и гемостаза, визуального расправления легкого. Продолжительность операций составила от 40 до 90 мин.

Все раненые поправились в короткие сроки после ранения, и ни у одного не отмечено гнойных плевральных осложнений. Раны грудной стенки зажили первичным натяжением, швы снимали на 7—8 сутки. Средние сроки стационарного лечения составили 20 дней, реабилитация — 14 дней.

Применение видеоторакоскопии при ОПРГ позволило избежать напрасных торакотомий и снизить количество всех торакотомий в исследуемой группе раненых до 2,4% за счет высоких диагностических и оперативных возможностей метода.

Ответы на вопросы

У большинства больных свернувшийся гемоторакс можно вылить консервативно лизирующими препаратами. Инородное тело может быть не удалено при первичной операции, но в дальнейшем оно должно быть обязательно удалено. Флора плевры полимикробна, но главным образом ее составляют стафилококк и синегнойная палочка. Однократное введение стрептоза позволяет размыть гемоторакс объемом до 2 литров и не делать торакотомии. При видеоторакоскопии не было ни одного случая эмпиемы, после торакотомии она наблюдалась у 25% больных. Эндотрезирование было сделано у 3 больных с самофиксирующимися стентами. Если рана легкого ушита, легкое расправлено, рану грудной стенки нужно зашить.

Прения

В. В. Мелехов: В обоих докладах подняты очень важные вопросы, касающиеся диагностики и лечения травмы груди, в частности ранений сердца. Обсуждение их имеет большое практическое значение.

А. А. Вишневецкий: Постановка докладов на тему травмы груди очень актуальна. Чрезвычайно важно иметь хороший инструментарий, умение пользоваться современными инструментами. Видеоторакоскопическая техника имеет большие перспективы.

А. К. Нохрин: Любая травма грудной клетки требует торакоскопии. Консервативное лечение (пункция, дренирование) — это анахронизм. Нужна активная тактика.

М. И. Перельман (Заключительное слово председателя): Представлены два очень интересных доклада высококвалифицированных специалистов, аккумулировавших огромный опыт мирного и военного времени. В Москве создалась напряженная обстановка в плане торакальной травмы и здесь следует наводить порядок. Большой опыт, накопленный во время ВОВ, изложен в соответствующем томе. Новым является применение при свернувшемся гемотораксе лизирующих препаратов и видеоторакоскопической техники. На сегодня показания к торакотомии при ранениях груди четко сформулированы. Помогают и новые торакоскопические инструменты. Хорошим методом санации плевральной полости является низкочастотный ультразвук. Оба доклада показывают высокий уровень диагностики и лечения этого тяжелого контингента больных.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 17.11.98.

Л. И. Дворецкий. Ведение пожилого больного хронической обструктивной болезнью легких.

В докладе представлены данные литературы и собственный опыт об особенностях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных пожилого и старческого возраста. Подчеркивается, что ХОБЛ развивается на фоне разнообразных морфологических и функциональных изменений в легких, объединяемых термином "синильное легкое". Основными инволютивными изменениями, име-

ющими наибольшее клиническое значение, являются: нарушения мукоцилиарного клиренса, уменьшение количества эластических волокон, снижение активности сурфактанта, ухудшение бронхиальной проходимости, увеличение остаточного объема воздуха и раннего объема закрытия дыхательных путей, уменьшение альвеоларно-капиллярной поверхности, снижение активности альвеоларных макрофагов и нейтрофилов, повышение микробной колонизации слизистых респираторного тракта. Особенностью пожилого

больного ХОБЛ является частое наличие сопутствующей патологии (ИБС, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта и др.), которые вносят свой вклад в развитие функциональных легочных нарушений (ухудшение бронхиальной проходимости у больных с сопутствующей диафрагмальной грыжей и недостаточностью кардии). Частое применение медикаментов по поводу сопутствующих заболеваний может оказывать влияние на показатели легочной функции (β -блокаторы, бензодиазепиновые препараты и др.). При медикаментозной терапии больных ХОБЛ в пожилом возрасте требуется учитывать фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, в частности бронхолитиков. Так, например препараты теофиллина при одновременном назначении их с другими медикаментами (макролиды, фторхинолоны, антагонисты кальция, гипотензивные препараты) могут чаще вызывать побочные эффекты в следствии повышения концентрации теофиллина в крови. Среди других бронхолитических препаратов предпочтительнее у пожилых антихолинергические средства (ипратропий бромид) по сравнению с β_2 -агонистами. Считается, что число и плотность β -адренергических рецепторов с возрастом уменьшаются, в то время как плотность холинергических рецепторов существенно не меняется. Среди муколитиков следует назначать препараты типа ацетилцистеина, обладающие антиоксидантными свойствами с учетом снижения антиоксидантной защиты у стариков. Важным компонентом ведения пожилого больного ХОБЛ является кинезитерапия, направленная на выработку у пожилого больного рационального паттерна дыхания, тренировку дыхательной мускулатуры, функционирующей в оптимальном для данного больного режиме, активацию

дыхания нижних отделов легких, брюшное дыхание, уменьшение экспираторного объема закрытия дыхательных путей (дыхание с сопротивлением на выдохе). С учетом психогенного компонента одышки у пожилых могут быть полезны трициклические антидепрессанты и противотревожные препараты (алпрозолам). Подчеркивается важность психосоциальной адаптации больных ХОБЛ (психологическая и социальная поддержка).

В о п р о с: Какие муколитические препараты показаны пожилым больным?

О т в е т: Пожилым больным ХОБЛ могут назначаться препараты типа ацетилцистеина, обладающие антиоксидантными свойствами.

В о п р о с: Какие антибиотики показаны больным ХОБЛ при обострении?

О т в е т: С учетом наиболее частых микроорганизмов в развитии обострений ХОБЛ (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла) целесообразно назначение антибиотиков, перекрывающих эти возбудители (цефалоспорины 11-го поколения, защищенные пенициллины, макролиды).

к. м. н. А. Д. П а л ь м а н. Хотя синдром апноэ-гиппноэ во сне встречается реже у пожилых, тем не менее, в ряде ситуаций он может приобретать важное клиническое значение, особенно при наличии сопутствующей патологии (ИБС, легочная гипертензия и т.д.).

Председатель п р о ф. Н. А. Д и д к о в с к и й отметил высокий клинический уровень доклада и подчеркнул необходимость осведомленности врачей всех специальностей об особенностях ХОБЛ у больных пожилого и старческого возраста.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 15.12.98.

Е. И. Ш м е л е в, А. В. М е д в е д е в. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом.

В связи с большой распространенностью бронхиальной астмы (БА), увеличением рефрактерности к бронхолитической терапии является значимым изучение новых патогенетических механизмов бронхиальной обструкции и разработка принципиально других направлений лечения этой патологии.

В последнее время возрос интерес к гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР), встречающемуся при БА в 30—80% случаев.

Обследовано 50 больных с различной степенью тяжести БА. Методика исследования: оценка клинических симптомов по 3 балльной шкале, ФВД по стандартной методике, подсчет эозинофилов крови и мокроты, ЭГДС, ацидогастрометрическое исследование на аппарате "Гастроскан 24". Критерием оценки ГЭР являлось выявление более 50 патологических рефлюксов и снижение pH ниже 4,0 в дистальном отделе пищевода в течение 1 часа и более за время суточного мониторинга. Компенсация рефлюкса зависела от его тяжести: альмагель и церукал при легком, при выраженном и среднетяжелом — к терапии присоединялись циметидин или омепразол в среднесуточных дозах. Длительность лечения 3—4 недели.

Стаж болезни у исследуемых групп от 3,6 до 11,1 года, частота обострений 2—3 раза в год, сроки достижения ремиссии от 6 до 12 дней.

При анализе клинических симптомов изжога, как наиболее частый признак ГЭР, выявлена у всех больных гормонозависимой БА (100%), в 81% у больных негормонозависимой БА в стадии обострения, у 75% больных персистирующей БА.

Встречаемость рефлюкса составила от 25 до 66,6%, пропорциональна тяжести БА. Сочетание БА с патологией ЖКТ наблюдалось у 76% больных, у 68% установлена временная связь между нахождением желудочного сока в дистальном отделе пищевода и клиническим приступом удушья. При сравнении выраженности респираторной симптоматики у лиц с ГЭР и без него установлена статистически достоверная более выраженная симптоматика у больных с рефлюксом, наиболее существенные различия были по выраженности ночного кашля и ночных приступов удушья.

Снижение интенсивности рефлюкса (как клинических, так и ацидометрических показателей) произошло во всех группах, наиболее интенсивное уменьшение наблюдалось у больных с высоким исходным уровнем, общее число рефлюксов уменьшилось в 3 раза.

Динамическое наблюдение за ФВД установило, что во всех группах происходило уменьшение как показателей рестрикции, так

и скоростных показателей (ОФВ₁, МСВ₂₅) от 12 до 15%. В процессе достижения ремиссии наряду с положительной клинической динамикой уменьшалась потребность в бронхолитических средствах (снизились с 17,5 до 10 мг суточная доза преднизолона, в 2 раза доза теофиллинов и β_2 -агонистов), что является подтверждением рефрактерности бронхообструктивного синдрома к классическим бронходилатирующим препаратам под влиянием лечения рефлюкса.

Данная методика диагностики и лечения ГЭР улучшает эффективность лечения бронхообструктивного синдрома у больных БА, сочетающейся с ГЭР.

О т в е т ы н а в о п р о с ы:

1. Какие особенности возникновения ночных приступов удушья вы наблюдали у больных исследуемых групп?

О т в е т: ГЭР рассматривается в качестве триггера приступов БА, особенно в ночной период. В этом случае наряду с клиническими симптомами по данным ацидометрического обследования закономерно чаще отмечалось увеличение числа рефлюксов более 5 мин и время наиболее продолжительного рефлюкса.

2. Изменялись ли показатели газового состава крови у больных БА в результате лечения рефлюкса?

О т в е т: В результате проводимой терапии с использованием бронхолитических средств и медикаментозной компенсации ГЭР отмечалось уменьшение гипоксемии и гиперкапнии у исследуемых больных.

3. Наблюдались ли побочные действия антацидных средств при лечении рефлюкса?

О т в е т: Побочного действия антацидов, ингибиторов H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторов K-Na-АТФ-азы у больных клинических групп не наблюдалось.

4. Достаточно лишь двух инструментальных методов исследования: гастроскопии и суточной pH-метрии для диагностики ГЭР?

О т в е т: Суточная pH-метрия с использованием ацидометрического комплекса "Гастроскан-24" в настоящее время считается самым точным методом диагностики рефлюкса (достоверность до 96%), что наряду с клиническими и другими методами исследования позволяет выявлять рефлюкс, оценивать степень его тяжести, определять эффективность медикаментозной компенсации ГЭР.

В заключительном слове проф. Н.А. Дидковский отметил высокую частоту ГЭР как триггерного механизма развития приступов удушья и в связи с этим — большое практическое значение представленных в докладе материалов.

Bricanyl[®]
(Тербуталин сульфат)

 **Turbuhaler[®]**

Pulmicort[®]
(Будесонид)

ЛЕГКО ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ОПТИМАЛЬНОЕ ПОПАДАНИЕ
ПРЕПАРАТА В ЛЕГКИЕ
ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ



ASTRA
— Astra Russia —

Новая эра в системах ингаляционной доставки препаратов
для лечения бронхиальной астмы

НОВИНКА!

Вентолин Бекотид

ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ

Как пользоваться ингалятором

Срабатывает на вдох пациента



ОТКРЫТЬ



ВДОХНУТЬ



ЗАКРЫТЬ

Не требует координации вдоха
с нажатием на баллончик ингалятора

Л Е Г К О **ИСПОЛЬЗОВАТЬ**

Не требует координации вдоха с нажатием на баллончик ингалятора

Срабатывает непосредственно на вдох пациента

Обеспечивает оптимальную доставку препарата в дыхательные пути
независимо от скорости вдоха

Применяется даже во время тяжелых приступов

Л Е Г К О **НАУЧИТЬ**

Значительно сокращает время на обучение больных технике ингаляции

Л Е Г К О **ДЫШАТЬ** !

GlaxoWellcome