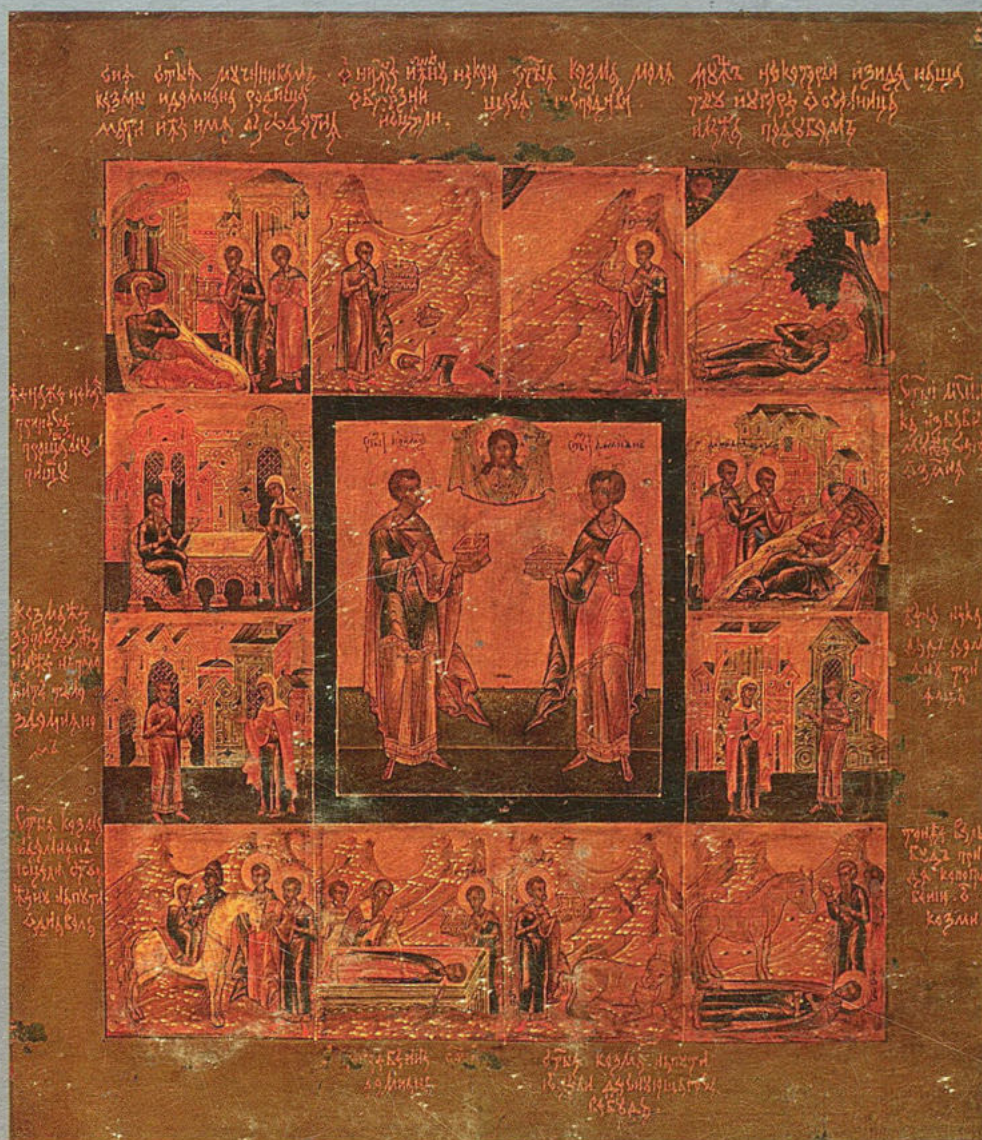


198



Л Е Г К О !

ДЫШАТЬ



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

ФЛИКСОТИД

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОП

НОВЫЕ ВОЗМОЖ

Высокая местная
противовоспалительная активность

Минимальная системная
биодоступность (**менее 1%**)

Быстрый системный клиренс
и неактивные метаболиты

В
ПР
ТЕ
БР
АС

Ф Л И К С О Т И Д (флютиказона пропионат) — ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг, для двукратного применения в день, в зависимости от степени тяжести астмы, а также в виде двух ингаляционных систем — дозированного аэрозольного ингалятора и сухой мелкодисперсной пудры со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует координации дыхания во время ингаляции).

Предотвращение
прогрессирования заболевания

Снижение потребности
в других препаратах

Улучшение качества жизни

GlaxoWellcome

Россия 117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61
Тел.: (095) 258-6722 Факс: (095) 258-6723

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'98

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

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), МАРАЧЕВ 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 фирмы "GLAXO WELLCOME" (Великобритания)

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*



Свидетельство о регистрации № 75

1750455

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

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

Подписано в печать 19.02.98. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 1200. Заказ 151.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А.Г. Эмфизема.

Оригинальные исследования

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.
Соколов А.В., Якушин С.С., Якушина М.С., Чучалин А.Г., Соколов А.С. Опыт применения сальтоса в лечении хронического обструктивного бронхита.
Сюрин С.А. Использование антиоксидантных свойств эфирных масел в лечении больных хроническим бронхитом.
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.
Лапик С.В., Жмуров В.А., Попова Т.В. Эмоксипин в лечении бронхиальной астмы (Сообщение I).
Никитина Н.А., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Распространенность хронических болезней органов дыхания и пневмонии среди подростков Москвы.
Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А., Гавалов С.М. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска.
Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Кронина Л.А., Черняев А.Л. Меронем: опыт клинического применения у взрослых больных муковисцидозом.
Якушин С.С., Свирина В.И. Эпидемиология ХНЗЛ у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.
Нечай И.В., Балакирева О.В., Кинляйн К.Л. Применение метода "Detensor" у больных, длительно страдающих обструктивными заболеваниями легких.
Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Степаненко Т.А., Федорова Т.А., Гембицкая Т.Е., Черный С.М. Отбор реципиентов для трансплантации легких.
Литвинов Н.Н., Остапенко Ю.Н., Казачков В.И., Григоревская З.П. Проблема острых ингаляционных воздействий хлора при возможных техногенных химических авариях.
Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Старшов А.М. Влияние аэрополлютантов на обращаемость за скорой медицинской помощью по поводу бронхиальной астмы в г.Саратове.

Лекция

Лощилов Ю.А. Патологическая анатомия и особенности морфогенеза пылевых заболеваний легких.

Обзоры

Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы.
Кахновский И.М., Маринин В.Ф., Архипова С.В., Сорокина Л.А. Роль и место алдецида в лечении бронхиальной астмы.

CONTENTS

Editorial column

Editorial

6 Chuchalin A.G. Emphysema

Original studies

14 Ammosova S.P., Chuchalin A.G., Cherniayev A.L., Kopylev I.D., Grobova O.M., Kalmanova E.N., Dmitrov E.B., Yagmurov B.H., Kirukhin A.V., Antonov N.S. Effectivity of N-acetylcysteine therapy of Chernobyl nuclear station rescuers affected with chronic bronchitis
18 Sokolov A.V., Yakushin S.S., Yakushina M.S., Chuchalin A.G., Sokolov A.S. Experimental saltos treatment of chronic obstructive bronchitis
21 Syurin S.A. The potentials of antioxidant properties of essential oils in chronic bronchitis treatment
24 Provotorov V.M., Chernov Y.N., Kazabtsov A.Y., Popova L.V. Effectivity of diucifon treatment of chronic obstructive pulmonary diseases with chronic lympholeucotic patients
28 Lapik S.V., Zhmurov V.A., Popova T.V. Enoxypyne treatment of bronchial asthmatic patients. Part I
32 Nikitina N.A., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. The incidence of chronic pulmonary diseases and pneumonia in adolescent population groups for Moscow
38 Kondyurina E.G., Yelkina T.N., Filatova T.A., Gavalov S.M. Age characteristics of asthma epidemiology in children for Novosibirsk
43 Samoilenko V.A., Amelina E.L., Kronina L.A., Cherniayev A.L. Clinical use of meronem on adult mucoviscidotic patients
50 Yakushin S.S., Svirina V.I. The incidence of chronic non-specific bronchopulmonary diseases with Chernobyl rescuers
54 Nechai I.V., Balakireva O.V., Kinlein K.L. The effects of detensor mats on chronic obstructive pulmonary patients
57 Levashev Y.N., Yablonsky P.K., Stepanenko T.A., Fedorova T.A., Gembitskaya T.E., Cherny S.M. Recipient selection for lung transplantation
65 Litvinov N.N., Ostapenko Y.N., Kazachkov V.I., Grigorevskaya Z.P. Acute effects of chlorine inhaled in chemical industrial accidents
70 Astafieva N.G., Kobzev D.Y., Starshev A.M. The influence of air pollutants on BA patients' demand for emergency care in Saratov

Lecture

74 Loschilov Y.A. Pathological anatomy and morphogenetic characteristics of dust-caused pulmonary diseases

Reviews

79 Kovaleva V.L., Chuchalin A.G., Kolganova N.A. Leucotriene antagonists and inhibitors in bronchial asthma treatment
88 Kakhnovsky I.M., Marinin V.F., Arkhipova S.V., Sorokina L.A. Aldecid in bronchial asthma treatment

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-гиппноэ сна; клинические примеры

91

Voronin I.M., Belov A.M., Kallistov D.Y., Govsha Y.A., Istomina T.A.,
Chuchalin A.G. The incidence and clinical occurrence of
nocturnal dyspnea in patients affected with cardiac rhythm
abnormalities

Новое о лекарственных препаратах

New data on pharmacological products

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.

94

Irina N.I., Balabolkin I.I., Blokhin B.M., Goriachkina L.A.,
Kolevanova N.A., Pampura A.N., Sidorenko I.V. Ebastin in
allergic rhinitis treatment

Хроника. Информация

Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

СВЯТЫЕ КОСМА И ДАМИАН, С ЖИТИЕМ В ДВЕНАДЦАТИ КЛЕЙМАХ

Мстера. XIX век. Из собрания Николая Петровича Лихачева.
Государственный Русский музей, инв. ДРЖ Б 71

Дерево, темпера. 31×27×2,8 см

Порядок клейм: 1. Рождество свв.Космы и Дамиана; 2. Св.Дамиан исцеляет некую женщину Палладию; 3. Откровение св.Косме о месте его погребения; 4. Сон землепашца под дубом; 5. Жена землепашца подает ему еду; 6. Свв.Косма и Дамиан избавляют землепашца от змия; 7. Св.Косма заповедывает положить его тело рядом с братом; 8. Палладия отдает св.Дамиану три яйца; 9. Исцеление свв.Космой и Дамианом некоей женщины от дьявола в пути; 10. Погребение св.Дамиана; 11. Св.Косма исцеляет верблюдицу; 12. Пророчество верблюдицы о совместном погребении святых братьев.

Церковью почитаются три "двоицы" святых Космы и Дамиана, занимавшихся "безмездным" врачеванием и за это прозванных бессеребряниками. Одни братья — врачи Косма и Дамиан из Азии были сыновьями благочестивой христианки Феодоты (IV век; празднование 1 ноября). Они прославились врачеванием тяжких болезней людей и животных, а после смерти были погребены в городе Фереман на границе Египта и Палестины. Другие занимались лечением в Риме и здесь приняли мученическую смерть (вторая половина III века; празд. 1 июля). Третьи, самые почитаемые святые из Аравии (вторая половина III века; празд. 17 октября), были известны во всей Византийской империи. При императоре Диоклетиане их обезглавили в Киликии. Состав клейм, сопровождающих изображение святых целителей на иконе Русского музея, убеждает в том, что она посвящена азиатским святым Косме и Дамиану. Их житие, составленное в IV веке неизвестным автором, и описания чудес, творимых святыми, сохранили свидетельства о тех средствах, к помощи которых обращались врачи в древности: лечение настоем из трав, кедровым маслом, наложением сырого мяса на больное место, растиранием больного. Культ святых врачей был широко распространен на Руси, упоминания о посвященных им храмах известны с XII века. Известны их древние иконные и фресковые изображения. Считалось также, что они покровительствуют не только врачам, но и кузнецам и ювелирам.

Ирина Соловьева
ведущий научный сотрудник
отдела древнерусской живописи Государственного
Русского музея

Редакционная колонка

В наступившем 1998 году в Москве с 20 по 24 октября пройдет международный конгресс ИНТЕРАСТМА. Это большое событие в жизни русскоговорящих врачей-пульмонологов. Основная цель Конгресса — дальнейшее развитие Национальной программы России по астме.

В рамках предстоящего Конгресса пройдет более 22 симпозиумов, на которых будут освещены наиболее важные аспекты диагностики и лечения бронхиальной астмы.

Конгресс начнется представлением Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой, затем будут представлены Национальные программы Японии, Финляндии, Аргентины и России. Впервые в программу российских симпозиумов включены симпозиумы по генетике, фармакоэкономике, детской астме и целому ряду других тем, что составляет, по моему мнению, интересную программу Конгресса. Около 100 ученых из 30 стран собираются принять участие в ИНТЕРАСТМЕ.

Эта часть конгресса плавно переходит в пульмонологический конгресс, на котором планируется провести около 80 симпозиумов по актуальным вопросам болезней органов дыхания. Среди многообразия тем впервые ставится вопрос о диагностике и лечении туберкулеза, имеется в виду врачебная специальность и место осуществления лечебной программы. Большое внимание уделяется фундаментальным вопросам пульмонологии. Впервые планируется провести симпозиумы по воспалению, системам окислители—антиоксиданты, протеолиз—антипротеолиз. Вновь пройдет симпозиум по болезням курящего человека, в отличие от предыдущих он будет построен на российских данных. Возрастающий удельный вес приходится на педиатрическую пульмонологию, что следует признать как положительное явление в жизни Общества пульмонологов. Завершит пятидневный конгресс Европейская Респираторная школа, которая пройдет под председательством президента — профессора Robert Liodden Kemper.

Академик РАМН А.Г.Чучалин

© ЧУЧАЛИН А.Г., 1998

УДК 616.233-002.2

А.Г. Чучалин

ЭМФИЗЕМА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Эмфизема является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое относительно часто приводит к инвалидности. Считается, что в общей популяции больные с симптомами эмфиземы встречаются более чем в 4%, а по данным аутопсий она регистрируется у умерших мужчин в 60% и женщин в 30%. Данная форма легочной патологии нарастает с возрастом и после 60 лет является одной из ведущих клинических проблем.

Эмфизема относится к группе болезней человека, которые определены как хронические обструктивные легочные заболевания. В эту группу легочной патологии, помимо эмфиземы, включены бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь. В клинической практике часто возникают трудности в дифференциальной диагностике хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, поэтому хроническая обструктивная болезнь легких трактуется или как вариант эмфизематозный, или как бронхитический. В противоположность клинико-функциональному определению бронхита эмфизема, по рекомендации Европейского респираторного общества, рассматривается с патологоанатомических позиций как деструктивный процесс эластического остова легочной ткани. Однако следует подчеркнуть, что подобный подход в определении эмфиземы не подменяет этиологических, клинических и рентгенологических особенностей этой легочной патологии.

Многие авторы подчеркивают несовершенство в подобном определении эмфиземы и всегда его сопровождают пояснениями, уточняющими смысл патологической деструкции эластических волокон легочной ткани. Известно, что воздухопроводящие пути принципиально делятся на две категории: бронхи и бронхиолы. Дистальный отдел дыхательных путей представлен терминальными бронхиолами, входящими в состав ацинуса, на поверхности альвеол которых происходит газообмен. Эмфизема определяется как абнормальное увеличение или всех составляющих частей ацинуса, или же определенной его анатомической части. Абнормальное увеличение ацинуса наступает вследствие деструкции респираторной ткани. Гипервоздушность дыхательных путей может появляться у

человека при энергичном разговоре, интенсивной физической нагрузке, холодовом воздействии на дыхательные пути, однако увеличение воздушного пространства не рассматривается как эмфизема. Обратимый характер гипервоздушности носит и при приступе бронхиальной астмы, но она регрессирует вместе с исчезновением признаков обострения астмы. Клиницисты, описывая клиническую картину гипервоздушных легких, иногда пользуются термином викарная эмфизема.

Таким образом, для эмфиземы характерен деструктивный процесс эластических волокон легочной ткани и необратимость этих анатомических изменений.

В литературе обсуждается вопрос о роли возраста и пола в развитии эмфиземы. Действительно, в старших возрастных группах, особенно после 60 лет, эмфизема встречается значительно чаще, чем в более молодые годы. Однако следует указать, что наиболее агрессивными факторами риска в развитии эмфиземы являются стаж курения, профессиональные вредности и перенесенные человеком инфекционные заболевания дыхательных путей, длительный прием определенных лекарственных средств (стероидные гормональные препараты и другие). Если сопоставить и сравнить силу каждого из факторов риска в развитии эмфиземы у человека, то окажется, что возраст и пол занимают последние места. Выделяют определенную форму синильной эмфиземы и связывают ее с очень преклонным возрастом и целым рядом сопутствующих заболеваний.

На протяжении последних трех десятилетий активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к эмфиземе. В 1965 г. *Eriksson* описал дефицит α_1 -антитрипсина и этот генетический феномен стал предметом интенсивных исследований по установлению его роли в возникновении и течении эмфиземы легких. Современная молекулярно-биологическая концепция исходит из дисбаланса в системе протеолиз—антипротеолиз. α_1 -антитрипсин является основным ингибитором сериновых протеаз, к которым относятся трипсин, химотрипсин, нейтрофильная эластаза, тканевой калликреин, фактор Ха и плазминоген. Ген PI (*proteinase inhibitor*) расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q31—32), продуктом данного

гена и является гликопротеин α_1 -антитрипсин. В двух типах клеток экспрессируется ген PI (макрофаги и гепатоциты), с функцией последних связывают тканевую специфичность ингибитора. Природной биологической моделью ингибитора служит эластаза, что важно учитывать в патогенезе эмфиземы. Центральное место принадлежит миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство, инфильтрации ими стенки бронха и высокой концентрации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа нейтрофильной эластазы. *L.W. Heck et al.* (1985) установили, что 10^6 нейтрофилов содержат около 1—2 мкг эластазы и 2—4 мкг катепсина. Эти данные свидетельствуют о том, что протеолитическая активность бронхиального секрета значительно возрастает при воспалительных реакциях и для ее регуляции требуется возрастающая активность ингибиторов протеаз.

Наибольшую концентрацию α_1 -антитрипсина обнаруживают в сыворотке крови и около 10% от ее сывороточного уровня определяют на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей. Дефицит ингибитора связан или с напряженностью воспалительного процесса в дыхательных путях, или же имеет генетическую природу.

В настоящее время известно 75 аллелей гена PI; они подразделены на четыре группы: нормальные — для них характерны физиологические уровни концентрации в сыворотке крови α_1 -антитрипсина; дефицитные — уровень концентрации ингибитора снижается минимум до 65% от нормы; “нулевые” — в сыворотке ингибитор не определяется и, наконец, в сыворотке регистрируется нормальный уровень ингибитора, но его активность по отношению к эластазе снижена. Номенклатура PI аллелей основана на электрофоретической подвижности гликопротеида α_1 -антитрипсина: вариант “А” ближе расположен к аноду, наиболее часто встречаемый вариант “М” и катодный — обозначен “Z”. Основную долю генофонда (свыше 95%) составляют три подтипа нормального аллеля “М” — M1, M2, M3. Патология человека, ассоциированная с геном PI, приходится на дефицитные и “нулевые” аллели. Основными клиническими проявлениями дефицита α_1 -антитрипсина является эмфизема и ювенильный цирроз печени. Очерченные генетические случаи эмфиземы, иногда ее обозначают как эссенциальная, приходится на молодой возраст; эта форма часто сочетается с циррозом печени.

Однако описаны случаи, когда в пожилом возрасте выявляется тип ZZ при умеренных проявлениях эмфиземы. Уточненные данные по эпидемиологическому исследованию генетической предрасположенности к эмфиземе свидетельствуют, что в группе больных хроническими обструктивными заболеваниями легких она составляет от 2 до 5%. Основной патогенетический механизм, который лежит в основе возникновения патологического процесса, — низкая ингибирующая активность в легочных структурах нейтрофильной эластазы, что и приводит к протеолитической деструкции респираторной ткани и, в первую очередь, эластических волокон.

В литературе приводятся отдельные описания случаев сочетанной патологии: эмфиземы, цирроза печени и аневризм аорты, сосудов головного мозга. В постановочном плане обсуждается тема: может ли диффузное генерализованное поражение эластических волокон при генетических дефектах приводить к столь разнообразным клиническим проявлениям?

В 90-е годы внимание привлек ген, кодирующий α_1 -антитрипсин (*Самильчук Е.И.*, 1977). Этот ингибитор также входит в группу серпинов, его ген расположен в 14-й хромосоме, в том же участке, как и родственный ему ген PI. Описано небольшое количество наблюдений с мутацией гена у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, но следует признать, что исследования только начались. Внимание заслуживает тот факт, что генетические изменения обнаружены у лиц пожилого возраста. В литературе стали появляться описания мультигенетических легочных заболеваний. Так, *Е.И. Самильчук* и *А.Г. Чучалин* описали наблюдение за молодым человеком, носителем гена муковисцидоза и эссенциальной эмфиземы (1993). Генетические аспекты хронических обструктивных легочных заболеваний вновь стали предметом активных научных исследований; в фокусе находятся гены, кодирующие синтез белка, связывающего витамин D, экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, α_2 -макроглобулина, катепсина G, цитохром P 450 AI. Наибольшее внимание, в связи с эмфиземой, привлекает ген экстрацеллюлярной супероксид дисмутазы, его продуктом является гликопротеид, сосредоточенный преимущественно в интерстициальной ткани; мутация гена установлена при генерализованной эмфиземе (*Sandford A.J. et al.*, 1997). С мутацией гена происходит нарушение связывающей способности гепарина, что оказывает влияние на репаративные процессы.

К началу 90-х годов сложилась патогенетическая схема эмфиземы легких. Деструкция эластических волокон легочной ткани наступала вследствие дисбаланса в системах протеолиз—антипротеолиз и оксиданты—антиоксиданты, что в конечном счете приводит к клиническим симптомам эмфиземы. Табачный дым курящего человека обладает выраженными оксидантными свойствами, поэтому и относится к одному из наиболее агрессивных факторов развития эмфиземы. Однако необходимо ответить на вопрос, почему только 10—15% курящих людей имеют признаки эмфиземы. *W. Timens et al.* (1997) выдвинули гипотезу о роли фибробластов и их дисфункции в развитии эмфиземы. Речь идет о взаимоотношении процесса повреждения и деструкции, с одной стороны, и с другой — процесса репарации. Таким образом, внимание сосредотачивается на функции фибробластов, играющих важную биологическую роль в процессе репарации легочной ткани. Для эмфиземы значение приобретает активность определенных молекул, входящих в состав матрикса; они синтезируются фибробластами и известны как протеоглики.

Структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляются за счет интерстиция и его двух

главных компонентов: фибробластов и экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). ЭМ продуцируется фибробластами. Его биологическая роль состоит в связывании бронхов, сосудов, нервов, альвеол. Таким образом структурируется легочная ткань. Фибробласты подразделяются на субпопуляции и обладают уникальным фенотипированием; их функциональная специализация имеет органную и тканевую принадлежность. Эти клетки вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы и ЭМ, что достигается посредством синтеза цитокинов.

Основными компонентами ЭМ являются коллаген и эластин. Первый и третий тип коллагена выполняют функцию стабилизатора интерстициальной ткани, четвертый тип входит в состав базальной мембраны. Эластин играет определяющую роль в формировании эластических свойств легочной ткани. Уникальными свойствами обладают протеогликаны, обеспечивая связь между различными молекулами ЭМ. Так, структурная связь между коллагеном и эластином обеспечивается протеогликаном декорином и сульфатом дерматана (*decorin and dermatan sulphate*); в базальной мембране связь между 4-м типом коллагена и ламинином обеспечивается протеогликаном — *heparansulphate*. Роль протеогликанов состоит в их влиянии на функциональную активность рецепторов на поверхности клеток и участии в регулировании процессов репарации. Ранняя фаза репарации при повреждении легочных структур связана с активацией пролиферации фибробластов; следующим этапом является миграция лейкоцитов в участок повреждения легочной ткани и деполаризация молекул ЭМ. В литературе продолжается дискуссия по вопросу миграции нейтрофилов и их активации в участке воспаления, биологические механизмы этих двух процессов различаются спектром цитокинов. Они синтезируются в легких различными клетками: альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, эпителиальными клетками и фибробластами. Основными цитокинами, вовлеченными в репаративный процесс, являются факторы роста тромбоцитов, фибробластов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов — макрофагов. Депо цитокинов формируется в ЭМ и их высвобождение и участие в формировании биологического сигнала пролиферативной активности фибробластов происходит при повреждении легочных структур. Таким образом, структурные и функциональные особенности фибробластов и ЭМ обеспечивают тканевой гомеостаз (адекватный репаративный процесс). Деструкции эластических волокон еще недостаточно, чтобы сформировалась эмфизема, по всей видимости, абнормальные репаративные процессы играют важную роль в ее развитии.

Выше указывалось, что наиболее агрессивными факторами риска являются поллютанты окружающей среды, профессиональные вредности, курение и повторяющиеся респираторные инфекционные заболевания. Эмфизема в определенной степени является болезнью экологически обусловленной. Накоплен большой как экспериментальный, так и клинико-эпидемиологический материал, свидетельствующий о значительной

роли поллютантов в повреждении легочных структур, в формировании хронического воспалительного процесса дыхательных путей и появлении дисбаланса в системе протеолиз—антипротеолиз. Среди поллютантов наибольшая роль отводится диоксидам серы и азота (SO_2 и NO_2), основными продуцентами которых являются тепловые станции и транспорт. Ингаляционный путь проникновения диоксидов серы и азота приводит к повреждению мембран апикальной части эпителиальных клеток. Биологические сигналы этого повреждения приводят к выходу воспалительных медиаторов, лейкотриенов, происходит нарушение в системе оксиданты—антиоксиданты. Истощение антиоксидантной системы играет также важную патогенетическую роль в продолжающемся воспалении слизистой оболочки дыхательных путей. Другими факторами окружающей среды, которые приводят к развитию эмфиземы, является черный дым и озон. Повышенные концентрации озона связывают с использованием в быту фреона (холодильники, бытовые аэрозоли, дозирующие аэрозольные лекарственные средства, парфюмерия). В период жаркой погоды в атмосфере происходит фотохимическая реакция диоксида азота (продукт сгорания транспортного топлива) с ультрафиолетовым потоком, образующийся озон провоцирует воспалительные реакции слизистых дыхательных путей. С повышением озона в городах с интенсивным транспортом связывают обострение легочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо отметить, что пожилые люди более чувствительны к поллютантному воздействию и более тяжело переносят обострившиеся хронические заболевания. В литературе описаны эпидемии смертей, которые происходили вследствие высоких концентраций диоксидов в воздушном бассейне города. Такие эпидемии происходили в Англии (Лондон, 1948 и 1952 гг.), когда в течение двух недель умерли свыше 4000 человек; в Бельгии (1928 г.). В 50-е годы во многих странах Западной Европы наблюдались вспышки легочных заболеваний, наступавшие вследствие высоких концентраций поллютантов в окружающей среде. При всех описанных экологических легочных эпидемиях наиболее чувствительными оказались пожилые люди и маленькие дети.

Среди пожилых людей регистрировался высокий уровень смертельных исходов. Причины, которые могли бы объяснить такую высокую чувствительность пожилых людей и их органов дыхания к экологическим факторам, следует искать в длительном их воздействии на протяжении жизни человека, истощении систем защиты от повреждающего действия поллютантов и фона приобретенных хронических легочных заболеваний.

Курение является, пожалуй, одним из наиболее агрессивных факторов в развитии хронического obstructивного заболевания легких. Развитие эмфиземы связано с тем, что табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов, включая терминальный отдел дыхательных путей. Проведены прямые исследования и с помощью бронхоальвеолярного лаважа был проведен подсчет количества нейтрофилов до и после курения.

Количество нейтрофилов возрастает на несколько порядков и вместе с ними повышается концентрация нейтрофильной эластазы. Другой повреждающий механизм при хроническом курении связан с накоплением в альвеолярных макрофагах элементов смолы табачного дыма. Альвеолярные макрофаги приобретают песочный цвет, что позволяет цитологам из большого многообразия патологических процессов у человека выделить макрофаги курящего человека. Элиминация смолы из макрофагов затруднена, так как она не переваривается, и только персистирует от старого и гибнущего макрофага к молодой фагоцитирующей клетке.

Проведено большое количество эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что через 15—20 лет курения наступают легочные изменения как бронхитического, так и эмфизематозного характера. Введено понятие индекса курящего человека. Он выводится арифметическим подсчетом количества сигарет, которые выкуривает человек в день, умноженного на число двенадцать (число месяцев в году). Если индекс превышает число 200, т.е. число сигарет более 18 в сутки, то у человека непременно появляются легочные симптомы. Считается, что продолжительность жизни курящего человека в среднем на 10—15 лет меньше, чем у некурящего.

Курение в России является очень распространенным явлением. Проведены эпидемиологические исследования, которые выявили, что мужчины в возрасте 20—50 лет курят более чем в 70%, женщины в пределах 5—8%. Нужно отметить, что в сельских местностях курение еще больше распространено, особенно среди мужчин. Наибольший неблагоприятный эффект достигается при сочетании холодового и производственного факторов с курением. В одном из исследований Института пульмонологии, проведенном среди сталеваров Московского автомобильного завода, были выявлены признаки эмфиземы и бронхита более чем у 30% работающих. Возраст мужчин не превышал 45 лет. Однако на момент обследования практически ни один из них не предъявлял жалоб на органы дыхания. В этом кроется одна из сложностей при ранней диагностике эмфиземы. Человек длительное время субъективно не ощущает своей эмфизематозной болезни. В поле зрения врачей эти больные начинают попадать, когда болезнь приобретает инвалидизирующее течение и эмфизема сочетается с признаками хронической дыхательной недостаточности.

Среди других факторов риска указывается на роль алкоголя, большое значение имеют повторяющиеся эпизоды вирусной респираторной инфекции дыхательных путей.

У пожилых людей, у которых так часто выявляется эмфизема, сказывается кумулятивный эффект нескольких факторов риска на протяжении их жизни. Болезнь может приобретать стремительное развитие и проявиться прогрессирующей одышкой, особенно при такой форме легочной патологии, как облитерирующий бронхиолит.

Thurlbeck and Churg (1995) достаточно подробно анализируют старые и новые данные патоморфологи-

ческой картины, характерной для эмфиземы. Морфометрические исследования по размерам входа в альвеолы свидетельствуют, что в 94% у здоровых их размер не превышал 10 мкм, в то время как при эмфиземе альвеолярные поры превышали размеры 20 мкм. Стенка альвеолы представлена гладкими мышцами сосудов, капилляры утончаются и заустевают. Эластические волокна находятся в стадии дегенерации.

Описываемые морфологические изменения нарастают с возрастом человека и, как считает *Thurlbeck*, являются визитной карточкой возраста человека. Дегенерация эластических волокон, заустевание капилляров, широкий вход в альвеолы приводят к потере поверхности активно функционирующих альвеол. Морфологически измененные альвеолы могут сдавливаться эмфизематозно измененными, что в конечном счете играет важную роль в нарушении вентиляционной функции легких. В современной литературе введено понятие деструктивного индекса. Он определяется по трем параметрам: количество альвеол с разрушенной стенкой, кубоидальный эпителий, выстилающий альвеолы, и классические эмфизематозные деструктивные процессы, затрагивающие эластические волокна. У некурящих людей деструктивный индекс колеблется от 7 до 26%, в то время как у курящих он превышает 90%. Деструктивный индекс имеет большие величины при тяжелых формах эмфиземы и снижается при средней степени и легких проявлениях эмфизематозного процесса. В развитии эмфиземы также большая роль отводится потере соприкосновения альвеол с бронхиолами.

Анатомическая классификация эмфиземы основана на вовлечении ацинуса в патологический процесс; выделяют проксимальную ацинарную эмфизему, панацинарную, дистальную и иррегулярную (неправильную).

При проксимальной ацинарной эмфиземе респираторная бронхиола, представляющая собой проксимальную часть ацинуса, абnormally увеличена и деструктурирована. Описано две формы проксимальной ацинарной эмфиземы: центрилобулярная и эмфизема при пневмокониозе шахтеров. Для центрилобулярной формы проксимальной ацинарной эмфиземы характерны изменения в респираторной бронхиоле проксимальней ацинуса, что и создает эффект центрального расположения в дольке легкого. Необходимо подчеркнуть, что дистально расположенная легочная ткань интактна, если дегенеративный процесс не зашел далеко. Центрилобулярные эмфизематозные участки типично расположены больше в верхней доле, чем в нижней; передние и задние сегменты поражаются сильнее.

Для пневмокониоза шахтеров характерно сочетание как интерстициального фиброза легких, так и развития фокальных эмфизематозных участков. Выделение этой формы эмфиземы основано на нетипичном для эмфиземы фиброзном процессе и ее связью с поступлением в дыхательные пути минеральной пыли.

Панацинарная эмфизема описывалась под разными названиями: диффузная эмфизема, генерализованная

эмфизема, альвеолярная или везикулярная эмфизема; для нее характерно вовлечение в процесс ацинуса. При этом патологический процесс носит относительно единообразный характер.

Полагают, что первично в процесс вовлекаются альвеолярные ходы и мешочки, в последующем они увеличиваются в размерах и становятся плоскими, стирается грань между альвеолярным ходом и альвеолярным мешочком. Анатомическая локализация панацинарной эмфиземы большей частью приходится на нижние доли легких, особенно это характерно для тяжелого течения эмфиземы.

Дистальная ацинарная эмфизема характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно альвеолярных ходов. Последняя анатомическая разновидность эмфиземы обозначается как иррегулярная (неправильная) и для нее характерно многообразие в увеличении ацинусов и их деструкции. Она часто сочетается с выраженным рубцовым процессом в легочной ткани, с чем и связывают иррегуляторный характер эмфиземы. Подобного рода патологический процесс наблюдается при гранулематозных легочных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз, пневмокониоз, гистоплазмоз и эозинофильная гранулема).

Следует выделить особую форму эмфиземы, которая известна как буллезная форма. Под буллой понимается эмфизематозный участок легкого, превышающий в диаметре 1 см. Reid выделяет три типа булл. Первый тип булл возникает вне зависимости от распространенности эмфиземы. Она располагается субплеврально в верхних долях легких, имеет фиброзно измененную ткань входа в буллу. Второй и третий тип булл встречаются при распространенной эмфиземе и отличаются друг от друга тем, что второй тип характеризуется субплевральной локализацией, в то время как для третьего типа характерна произвольная локализация.

Laennec блестяще описал определенную форму эмфиземы, которая известна в настоящее время как пульмоногенная интерстициальная эмфизема; исторически использовались другие термины: подкожная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс и другие. Эта форма эмфиземы может встречаться у больных бронхиальной астмой и осложнять течение астматического состояния, при проведении искусственной и вспомогательной вентиляции легких, бронхоскопии, баротравме, постановке подключичного катетера.

Клиническая картина эмфиземы не имеет ярких патогномоничных признаков и это одна из причин, почему существует понятие хронических обструктивных заболеваний легких, объединяющее такие близкие заболевания, как обструктивный бронхит, бронхиальную астму и эмфизему.

Особенно схожа клиническая картина при обструктивном бронхите и эмфиземе. Однако существуют определенные различия, на которых можно строить дифференциальную диагностику; она в определенной степени оказывает влияние на программы лечения и прогноз болезни.

Основными критериями дифференциально-диагностического процесса являются клинические признаки

и данные, получаемые при проведении функциональных проб. В клинической картине доминируют одышка, кашель, отделяемая мокрота, изменение веса.

Одышка у больных с эмфиземой развивается исподволь и, как правило, начинает беспокоить человека на шестой-седьмой декаде жизни.

Пациенты редко сообщают о длительном кашле и мокроте, чаще эта информация приходит от членов семьи. Эмфизематозный характер одышки относится к определенному типу и в период обострения болезни при присоединяющемся кашле лицо приобретает розовый оттенок. В англоязычной литературе используется термин "*pink puffers*", тем самым подчеркивая особенности дыхательной недостаточности больных эмфиземой и противопоставляя их больным с хроническим бронхитом — "*blue bloaters*", имеется в виду диффузный синий цианоз или буквально — "синий цвет копченой сельди". Все авторы, которые касаются темы одышки у больных с эмфиземой, подчеркивают ее коварство: многие годы не проявляя заметных эпизодов, исподволь прогрессируя, она становится состоянием, угрожающим жизни больного человека.

Одышка, которая формируется при обструктивном бронхите, большей частью связана с переносимой инфекцией дыхательных путей. Известно, что бронхит функционально определяется как кашель, который беспокоит на протяжении трех месяцев в году в последние два года жизни больного человека; тем самым подчеркивается тесная связь при бронхите таких симптомов, как кашель и одышка.

У больных с эмфиземой мокрота всегда отделяется в скудном количестве и носит мукоидный характер. Необходимо учитывать, что при эмфиземе патологический процесс затрагивает терминальный отдел дыхательных путей, поэтому всегда количество отделяемой мокроты скудно. Второе, что касается мукоидного типа мокроты, при эмфиземе не доминирует бактериальный воспалительный процесс. Обострение бронхита всегда сопровождается усилением кашля, обильным отхождением мокроты и она носит гнойный характер. Конечно, большую роль в возникновении кашля и формировании характера мокроты играют возбудитель и степень его колонизации в слизистых дыхательных путей. В практических целях необходимо обращать внимание на появление непродуктивного кашля и прекращение отхождения мокроты. Эти симптомы свидетельствуют о тяжелом обострении обструктивной болезни легких: с одной стороны, респираторный инфекционный процесс, с другой — формирование синдрома утомления дыхательных мышц. В современных руководствах постоянно подчеркивается рекомендация избегать назначения седативных и, без надобности, противокашлевых препаратов, которые также могут способствовать стазу мокроты в просвете дыхательных путей, тем самым способствуя распространению инфекционного процесса дыхательных путей.

У больных с эмфиземой происходит значительная потеря массы тела. Они, как правило, субтильны, обращая на себя внимание большим дефицитом массы тела. Больные знают об этой стороне своей болезни

и часто избегают раздеваться в присутствии посторонних и даже врачей. Порой больные напоминают кахексичных людей и возникает небольшая техническая трудность при проведении перкуссии и аускультации. Изменения массы у больных с эмфиземой связаны с напряженной работой респираторных мышц, которая направлена на преодоление высокого сопротивления терминального отдела дыхательных путей. В прогнозе болезни большое значение придается функциональному состоянию респираторных мышц, и с появлением синдрома их утомления болезнь всегда прогрессирует, что мгновенно сказывается на усугублении признаков дыхательной недостаточности. В современных рекомендациях по ведению легочных больных обращается внимание на оценку группы мышц, участвующих в акте дыхания, появление признаков парадоксального дыхания, синхронное участие в респираторном цикле диафрагмы, мышц брюшного пресса, межкостальных верхнего плечевого пояса и шеи; желательна оценка производить в сидячем положении и в положении лежа. У больных с эмфиземой и выраженными изменениями грудной клетки и утомлением респираторных мышц горизонтальное положение вызывает напряженную работу диафрагмы и они порой вынуждены спать в сидячем положении.

У больных обструктивным бронхитом возникают приблизительно те же проблемы, особенно в период прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако для них не характерен высокий дефицит массы, как это уже выше описано, происходит у больных с эмфиземой легких.

Внешний осмотр, перкуссия и аускультация дают врачу возможность также получить целый ряд дифференциально-диагностических признаков. Грудная клетка у больных с эмфиземой цилиндрической формы, легочный звук над всей поверхностью носит коробочный оттенок. Нижние границы легких опущены на одно-два ребра, верхушки легких выступают над ключицами; при аускультации дыхание резко ослаблено, появление хрипов не характерно для эмфиземы и их скудное количество может появиться при проведении кашлевой пробы или же как трахеальный звук на высоте форсированного выдоха. У больных хроническим обструктивным бронхитом клиническая картина в целом напоминает вышеописанную.

Однако появление хрипов, их увеличение в горизонтальном положении, разнотональность при форсированном выдохе и при проведении кашлевой пробы различают эти две формы обструктивной легочной патологии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы также отмечаются различительные признаки. Так, формирование *cor pulmonale* более характерно для больных хроническим обструктивным бронхитом, в то время как у больных с эмфиземой эти изменения если развиваются, то они характерны уже для терминальной стадии болезни. Следует подчеркнуть сложность аускультации сердца у больных обструктивными заболеваниями легких; сердечные тоны из-за эмфиземы выслушиваются с трудом, настолько они приглушены, аускультацию рекомендуют проводить в эпигастраль-

ном углу, где визуально определяется возбужденная работа гипертрофированных правых отделов сердца.

Рентгенологические исследования органов грудной клетки имеют большое значение в диагностике эмфиземы легких, так как выявляют характерные для нее признаки. Всегда обращается внимание на низкое расположение купола диафрагмы и ее уплощение. Если проводить функциональные пробы, то можно обнаружить, что экскурсия диафрагмы заметно снижена. Эти изменения коррелируют с повышенной воздушностью легочных полей и увеличением ретростернального пространства (признак Соколова); сердечная тень сужена и вытянута, иногда используют образное выражение — “капельное сердце”; легочные поля обеднены сосудистыми тенями, они от корня легких приобретают нитеобразный характер и их тени исчезают к периферии легочных полей. Усиление легочного рисунка более характерно для участков буллезной эмфиземы. Компьютерная томография обеспечивает важной диагностической информацией, подтверждая гипервоздушность, обеднение легочных полей сосудистым рисунком, и более четко выявляет буллы, их локализацию и размеры. Эмфизематозные легкие выявляют большие нарушения в соотношении вентиляции и перфузии, что исследуется с помощью радиоизотопной техники. У больных хроническим обструктивным бронхитом при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляются вышеописанные изменения. Однако обращает на себя внимание высокая плотность стенки бронхов, инфильтрация по ходу их протяженности, то есть выявляется целый ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

В постановке диагноза хронической обструктивной болезни легких большая роль отводится исследованию функции дыхания. Для эмфиземы наиболее характерными функциональными признаками являются: снижение эластических свойств легких, коллапс дистального отдела дыхательных путей, увеличение резистентности дыхательных путей, выявляемые с помощью общей плетизмографии, увеличение мертвого пространства. Скоростные показатели кривой поток-объем изменены, но они более характерны для обструктивного бронхита. В современной пульмонологии распространены ингаляционные тесты с бронходилататорами. Они позволяют оценить обратимый и необратимый характер обструктивных нарушений. У больных с эмфиземой обструкция носит стойкий необратимый характер, в то время как у больных обструктивным бронхитом отмечается частичный бронходилатирующий ответ. В этих двух группах выявляется разница в диффузионной способности легких, которая нарушена в большей степени у больных с эмфиземой. Этими изменениями можно объяснить тот факт, почему у больных с эмфиземой раньше наступают гипоксемические расстройства. У больных обструктивным бронхитом отмечается раннее стойкое повышение давления в системе легочной артерии, что оказывает влияние на появление характерного синего цианоза у этой группы больных, в то время как у больных с эмфизе-

мой давление в легочной артерии длительное время сохраняется на нормальном уровне или повышается при физической нагрузке.

С развитием гипоксемии у больных обструктивными легочными заболеваниями формируется полицитемический синдром, для которого характерны повышение числа эритроцитов, высокий гемоглобин, низкая скорость оседания эритроцитов и повышенная вязкость крови. Эритроцитоз и гипервязкость крови усугубляют гипоксемические расстройства, и с их появлением нарастают признаки дыхательной недостаточности. В этот период цианоз приобретает характерный фиолетовый оттенок слизистых, кончика носа, конечностей. Описанные изменения более свойственны больным, страдающим хроническим обструктивным бронхитом.

Необходимым обследованием этих групп больных являются измерение напряжения кислорода в артериальной крови. Следует выделять особую группу тех больных, у которых напряжение кислорода в артерии ниже 60 мм рт.ст., то есть это признак терминальной дыхательной недостаточности. Им показана длительная, более 12—15 часов в сутки, терапия кислородом. Следует также выделить больных, у которых повышенное напряжение CO_2 в артериальной крови, — гиперкапническая группа больных, они не требуют срочных лечебных мероприятий. С гиперкапнией связаны обострение дыхательной недостаточности и появление синдрома утомления респираторных мышц. Необходимо мониторировать газы крови с тем, чтобы правильно строить программу лечения и определять прогноз.

В современной медицинской практике широкое распространение получает концепция биомаркеров болезней. Биомаркерами эмфиземы является высокая эпидемиологическая распространенность, особенно в старших возрастных группах (пожилые люди); факторами риска являются курение, поллютанты внешней и внутренней среды обитания человека, профессиональные вредности (шахтеры, сталевары, текстильное производство, строительные работы — для пожилых в анамнезе), генетическая предрасположенность, связанная с появлением генов, нарушающих синтез ингибиторов протеаз (теория эмфиземы протеолиз—антипротеолиз), рентгенологические признаки гипервоздушных легочных полей, их обеднение сосудистым рисунком, плоский купол диафрагмы низко расположен, вентиляционные расстройства обусловлены снижением эластических свойств легочной ткани, повышением общего сопротивления дыхательных путей, высокими показателями остаточного объема, мертвого пространства и минимальной эффективностью бронхорасширяющих средств. Конечно, появление определенных симптомов заставляет выделить больных в разные группы: буллезная эмфизема, интерстициальная эмфизема, генетическая эссенциальная эмфизема, наконец, болезни легких курящего человека, профессиональные легочные заболевания. В клинической практике сохраняется значительная группа больных, которые трактуются как больные хронической обструктивной болезнью легких. У этой категории больных трудно провести

разграничение ведущих патологических процессов или связанных с обструктивным бронхитом, или же с развитием эмфиземы. В этом плане особую трудность составляют больные с облитерирующим бронхиолитом.

Специфических лечебных программ при эмфиземе легких не проводится и они существенно не отличаются от тех, которые рекомендуются в группе больных хроническими обструктивными болезнями органов дыхания. Однако следует указать на то, что более 10 лет назад были сделаны попытки внедрить заместительную терапию человеческим α_1 -антитрипсином, но это осталось на уровне преклинических лечебных программ и в настоящее время широко в клинической практике не применяется. Манипуляции в системе протеолиз—антипротеолиз сводятся к назначению секретолитических, антиоксидантных средств и витаминов. Ни одно из этих назначений не имеет прямого влияния на систему протеолиза. Большое внимание уделяется длительному назначению ацетилцистеина, так как он обладает свойствами снижать продукцию свободных радикалов, регулирует образование секрета и обладает свойствами комплексанта.

В лечебной программе больных эмфиземой легких на первое место должны выходить общие мероприятия, повышающие качество жизни больных. Большое значение придается отказу от курения. Современные исследования по болезням курящего человека обнаруживают крайне низкую активность врачей в помощи курящим больным; формальный вопрос о курении врачи ставят перед больным менее чем в 50%, а предлагают программы лечения и того реже — в 5—8%. Для успешного лечения больных эмфиземой позиция врача играет центральную роль. Однако и обращение больных, и их активное выявление ставит перед фактом, что профилактические программы не играют уже столь эффективной роли, которую они могли сыграть несколько лет тому назад.

Медикаментозная программа включает назначение бронхорасширяющих средств, антихолинергических препаратов, теофиллинов и кортикостероидов. Назначение первых двух групп (β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов) больше показано для лечения больных обструктивным бронхитом, чем для больных с эмфиземой легких. В клинической практике эти препараты, особенно β_2 -агонисты, часто назначаются из-за сопутствующего характера легочного заболевания. В последние годы стали делать акцент на пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) и комбинированные β_2 -агонисты в сочетании с антихолинергическим препаратом (фенотерол+ипратропиум бромид). Для пожилых пациентов это следует учитывать, так как у них более выражен кардиотоксический, естественно, нежелательный эффект.

Предпочтение следует отдавать теофиллинам. Однако у пожилых людей могут рано проявиться аритмические свойства теофиллина. Низкий эффект теофиллинов наблюдается при снижении FEV за одну сек. ниже 1,5 л. Предпочтение отдают пролонгированным теофиллинам, которые позволяют создавать концентрацию в крови не выше 15 г/л. Показанием

к назначению теофиллинов служит нарушение вентиляции и перфузии, что так характерно для больных с эмфиземой.

Противоречивы показания к назначению кортикостероидов; более чем 20% больных с обструктивными заболеваниями легких не отвечают положительно на терапию. Необходимо учитывать миопатическое действие кортикостероидов, которое крайне нежелательно у больных с эмфиземой. Показанием служит острое прогрессирование болезни, которое не удается приостановить с помощью других медикаментозных программ. Обычно рекомендуют назначать преднизолон в дозе 15—20 мг с оценкой эффективности в ближайшие три-четыре дня. При эмфиземе у человека развивается остеопороз, который может усугубляться назначением кортикостероидов. Для лечения остеопороза рекомендуются витаминные препараты и особенно витамин D₃, в более тяжелых случаях показана курсовая терапия кальцитонином. У всех больных с эмфиземой показаны физические программы, особенно массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика и обучение больного кинезитерапии.

В течении эмфиземы могут развиваться осложнения, которые потребуют проведения специальных лечебных мероприятий. Пневмоторакс — одно из наиболее тяжелых осложнений, угрожающее жизни больного

человека. При развитии пневмоторакса показаны противокашлевые наркотические препараты и установка дренажной трубки, подключение ее к цилиндру с водой, в котором создано отрицательное давление 30 см вод. ст. Развитие современной торакоскопической техники позволяет чаще прибегать к лечению эндохиргическими методами буллезной эмфиземы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самильчук Е.И. Роль наследственных факторов в возникновении хронических легочных заболеваний: Дис. ... д-ра.— М., 1997.
2. Bennet C., Plum F. Textbook of Medicine.— Washington, 1996.
3. Heck L.W., Darby W.L., Hunter F.A., Bhowm A., Miller E.J., Bennet J.C. Isolation, characterization, amino — terminal amino acid sequence analysis of human neutrophil elastase from normal donors // Anal. Biochem.— 1985.— Vol.149.— P.153—162.
4. Samilchuk E.I., Chuchalin A.G. Mis-sense mutation of α_1 -antichymotrypsin and COPD // Lancet.— 1993.— Vol.342.— P.624.
5. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.Dp. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1380—1391.
6. Thurlbeck W., Chung A. Pathology of the Lung.— Washington, 1995.
7. Timens W., Coers W., van Straaten J.F.M., Postma D.M. Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-mediated defective tissue repair in the pathogenesis of emphysema? // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.43.— P.119—123.

Поступила 25.02.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.233-002.2-085.27

*С.П.Аммосова, А.Г.Чучалин, А.Л.Черняев, И.Д.Копылев, О.М.Грובה,
Е.Н.Калманова, Е.В.Дмитров, Б.Х.Ягмуров, А.В.Кирюхин, Н.С.Антонов*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;
ЦКБ Медицинского Центра Управления делами Президента РФ

EFFECTIVITY OF N-ACETYLCYSTEINE THERAPY OF CHERNOBYL NUCLEAR STATION RESCUERS AFFECTED
WITH CHRONIC BRONCHITIS

*S.P.Ammosova, A.G.Chuchalin, A.L.Cherniayev, I.D.Kopylev, O.M.Grobova, E.N.Kalmanova, E.B.Dmitrov,
B.H.Yagmurov, A.V.Kirukhin, N.S.Antonov*

Summary

Demonstration of clinical effectivity of six months' N-acetylcysteine treatment of Chernobyl nuclear station rescuers affected with chronic bronchitis in various forms.

Резюме

В статье показана клиническая эффективность 6-месячной терапии N-ацетилцистеином ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с различными формами хронического бронхита.

Через 4—5 лет после аварии на ЧАЭС у ликвидаторов, подвергшихся ингаляционному воздействию "чернобыльской пыли", отмечено формирование различных бронхолегочных заболеваний: хронического бронхита, бронхиальной астмы, поражение интерстициальной ткани, склонность к инфекционным осложнениям, что свидетельствует о нарушении иммунной защиты.

Особенностью терапии больных данной категории является применение методов, улучшающих элиминацию из дыхательных путей компонентов "чернобыльской пыли": бронхоальвеолярных лаважей (БАЛ), муколитических и отхаркивающих средств, бронхолитических препаратов [3,4,9,12].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения N-ацетилцистеином ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих различными формами хронического бронхита.

N-ацетилцистеин является N-производным природной аминокислоты цистеина, обладает выраженным муколитическим действием, снижает вязкость, адгезию мокроты, увеличивает мукоцилиарный клиренс, предотвращает инфицирование слизистой оболочки бронхов [5,13,17,20]. Препарат стимулирует синтез сурфактанта [16], участвует в регуляции окислительно-

восстановительных реакций, является предшественником глутатиона [1,2,6,15,19]. Имеются данные, что N-ацетилцистеин оказывает неспецифическое иммунокорректирующее влияние на гуморальный иммунитет (нормализует уровни подклассов IgG) [18] и, наконец, используется в качестве антидота при отравлении хлорсодержащими ядами, тяжелыми металлами, лекарственными препаратами [7,14].

Обследовано 25 ликвидаторов аварии на ЧАЭС из г.Владимира и Владимирской области. Больные разделены на две группы: основную (15 человек, которые получали перорально N-ацетилцистеин ежедневно в течение года) и контрольную (10 человек). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.1. Как видно из приведенных данных группы больных были идентичны.

Клиническая картина заболевания у пациентов обеих групп оценивалась в балльной системе. Шкала оценки различных симптомов приведена в табл.2 [10]. В таблице не показаны данные физикального и рентгенологического обследования больных, поскольку они оказались малоинформативными при оценке степени обострения заболевания.

Программа обследования включала рентгенографию органов грудной клетки по общепринятой методике,

Клиническая характеристика обследуемых больных

Показатели	Основная группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 10)	p
Средний возраст, лет	40,4±2,6	41,4±2,3	>0,05
Курильщики	13	8	
Стаж курения, лет	20,1±5,1	19,5±4,9	>0,05
Средняя продолжительность бронхита, лет	6,2±0,3	5,8±0,4	>0,05
Частота обострений за год	5,8±0,3	5,7±0,4	>0,05
Средняя продолжительность обострения, дней	18,1±1,2	16,1±2,2	>0,05
Больные хроническим бронхитом (чел.):			
необструктивным	1	3	
обструктивным	—	1	
гнойным	8	2	
гнойно-обструктивным	6	4	

спирометрию с использованием спирометра *Flowserreen* фирмы "Jaeger" (Германия), исследование диффузионной способности легких в бодикамере (модель 2800 *Transmural Body Box*, *Sensormedics Corp.*) [11], бронхоскопию фибробронхоскопами BF2T10, BF-P20D фирмы "Olympus" (Япония) с оценкой степени воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева по Г.И.Лукомскому [8] и проведением БАЛ с цитологическим исследованием, с определением уровня перекисного окисления липидов по образованию малонового диальдегида (МДА) и концентрации Ca^{2+} в альвеолярных макрофагах, бактериоскопию и посев мокроты.

Пациентам проводилось комплексное лечение бронхолитическими препаратами: пролонгированными ксантинами (теофиллин 200—400 мг/сут), ингаляционными холинолитиками (ипратропиума бромидом 120—160 мкг/сут); антибиотиками (рокситромицин 1,5 г на курс), поливитаминами, лечебными бронхоальвеолярными лаважами с использованием 2000 мл физиологического раствора до 4 раз в год. Помимо этого больные основной группы получали N-ацетилцистеин по 600 мг в сутки ежедневно в течение 6 месяцев с переводом на поддерживающую дозу 200 мг/сут в последующие 6 месяцев. При обострении заболевания доза препарата вновь увеличивалась до 600 мг/сут.

Динамика лечения оценивалась по частоте обострений, по состоянию больных через каждые 3 месяца в стационаре, по данным функции внешнего дыхания, фибробронхоскопии, бактериологии мокроты, цитологии БАЛ, по показателям свободнорадикальных процессов БАЛ.

В табл.3 приведена динамика клинических симптомов заболевания у обследованных больных. В группе получавших N-ацетилцистеин отмечено достоверное уменьшение интенсивности кашля, одышки, отделения мокроты. Аналогичная динамика наблюдалась и в контрольной группе, однако была менее выраженной. Также в обеих группах больных уменьшились частота

Карта учета симптомов в системе баллов

Основные симптомы	Количество баллов	Основные симптомы	Количество баллов
1. Кашель:		4. Одышка:	
утром	1	при быстрой ходьбе 500 м	1
утром и днем	2	при ходьбе в нормальном темпе 500 м	2
круглосуточно	3		
2. Мокрота:		5. Частота обострений:	
Время		при бытовой физической нагрузке	3
утром	1	в покое	4
утром и днем	2		
круглосуточно	3	6. Сумма баллов:	
Характер:		1—2 раза в год	1
слизистый	1	3—4 раза в год	2
гнойный	2	5—6 раз в год	3
Количество:		7—8 раз в год	4
< 50 мл	1		
> 50 мл	2		
3. Трудности откашливания:			
нет	0		
небольшие	1		
умеренные	2		
большие	3		

и средняя продолжительность обострений за период наблюдения (табл.4). Причем в группе лечившихся N-ацетилцистеином частота обострений сократилась почти в 10 раз, а в контрольной — только в 2 раза. Длительность обострения достоверно уменьшилась в 2 раза в основной группе, тогда как у больных, не получавших препарат, изменилась незначительно.

40% ликвидаторов основной группы и 50% пациентов контрольной группы исходно имели обструктивные нарушения функции внешнего дыхания I—II сте-

Таблица 3

Динамика клинических симптомов хронического бронхита у пациентов в процессе лечения (в баллах)

Клинические симптомы	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
Кашель	2,1±0,2	0,8±0,3	2,1±0,2	1,4±0,5
Мокрота	5,1±0,2	2,9±0,2	4,4±0,5	3,6±0,5
Трудности откашливания	3±0	0,1±0,1	3±0	2±0,4
Одышка	2,9±0,2	1,3±0,4	2,8±0,3	1,9±0,2
Частота обострений	3,1±0,2	0,5±0,5	3,1±0,2	1,1±0,4
Сумма баллов	16,2±0,8	5,6±1,5*	15,4±1,2	10±2*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 4

Частота и продолжительность обострений хронического бронхита в процессе лечения N-ацетилцистеином

Показатели	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	за 6 мес. до лечения	за 6 мес. лечения	за 6 мес. до лечения	за 6 мес. лечения
Частота обострений	3,8±0,3	0,3±0,2*	3,7±0,4	1,9±0,7*
	p<0,05		p<0,05	
Продолжительность обострений (в днях)	18,1±1,2	9,6±1,3*	16,1±2,2	13,0±1,9*
	p<0,05		p>0,05	

Примечание. * — p < 0,05.

пени. В процессе лечения у пациентов, получавших N-ацетилцистеин, обнаружено улучшение вентиляционных показателей: возрастание FEV₁ на 6,8%, PEF на 11,5 %, MEF_{25/75} на 16,9%. В контрольной группе положительных изменений не отмечалось. У пациентов с необструктивными нарушениями в обеих группах улучшения не получено.

При фибробронхоскопии у 100% ликвидаторов обеих групп выявлены признаки воспаления в бронхиальном дереве: гиперемия, отек слизистой, наличие слизистогнойного секрета в просвете бронхов. У 16% пациентов обнаружена субатрофия слизистой оболочки крупных бронхов и кровоточивость ее при контакте с инструментом. У половины ликвидаторов обнаружена трахеобронхиальная дискинезия (ТБД). Эндобронхит II степени зарегистрирован у 80% ликвидаторов основной группы и у 40% — контрольной группы. Через 6 месяцев лечения эндобронхит II степени диагностирован только у 2 пациентов, получавших N-ацетилцистеин, тогда как в контрольной группе существенной динамики не отмечено.

Индекс интенсивности воспаления (ИИВ) исходно составил соответственно 1,7±0,4 балла и 1,6±0,5 балла, а через 6 месяцев лечения 1,1±0,2 и 1,4±0,4 балла.

При бактериологическом исследовании мокроты у пациентов обеих групп преимущественно высевался зеленящий стрептококк в виде монокультуры (табл.5).

В обеих группах по 2 пациента имели микст-инфекцию: сочетание зеленящего стрептококка с гемофильной палочкой и зеленящего стрептококка с энтеробактером агломеранс и серрацией ликвефациенс. На фоне лечения (табл.6) в группе получавших N-ацетилцистеин у 11 из 15 больных произошла стойкая элиминация возбудителя, которая сохранялась в течение 6 месяцев, тогда как в контрольной группе этот результат отмечен только у 2 пациентов. Персистенция возбудителя у больных основной группы практически не наблюдалась, в то же время в группе не получавших препарат она отмечена у половины пациентов. Только у 2 из 15 человек, получавших N-ацетилцистеин, отмечена реинфекция, тогда как в контрольной группе у 5 больных выявлена ре- или суперинфекция.

Таблица 5

Микробная флора мокроты больных до лечения

Микроорганизмы в титрах	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=10)
<i>Streptococcus viridans</i>	10	7
≥ 10 ⁶	7	3
< 10 ⁶	3	4
<i>Serratia licvefaciens</i>	1	1
≥ 10 ⁶	—	1
< 10 ⁶	1	—
<i>Borrelia pseudomonas</i> < 10 ⁶	2	—
<i>Streptococcus viridans</i>		
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1
<i>Serratia licvefaciens</i> ≥ 10 ⁶		
<i>Streptococcus viridans</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i> ≥ 10 ⁶	1	1

При цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа (табл.7) у пациентов основной группы на фоне 6-месячного приема N-ацетилцистеина зарегистрировано достоверное снижение доли альвеолярных макрофагов (АМ) с инородными включениями на 9,5%, малых АМ (моноцитоподобных форм) на 3,7% и крупных АМ (с признаками дистрофии) на 4,8%. В контрольной группе достоверных изменений гистограммы АМ не отмечено.

При исследовании свободнорадикальных процессов БАЛ у пациентов обеих групп на фоне лечения зарегистрировано достоверное уменьшение уровня пероксидации липидов (МДА) и концентрации Са²⁺ в альвеолярных макрофагах, более выраженное в основной группе.

Препарат хорошо переносился больными. Только у 1 из 15 человек, получавших N-ацетилцистеин, отмечен побочный эффект (диспепсия), однако без ухудшения

Таблица 6

Результаты микробиологического исследования мокроты больных в процессе лечения

Микробиологические результаты лечения	Через 3 месяца (15/10)	Через 6 месяцев (15/10)
Элиминация	11/3	11/2
Персистенция		
p ≥ 10 ⁶	2/4	0/4
p < 10 ⁶	2/1	2/1
Реинфекция	0/0	2/3
Суперинфекция	0/2	0/0

Примечание. В числителе — количество больных, получавших N-ацетилцистеин, в знаменателе — число больных контрольной группы.

Цитологическая характеристика БАЛ пациентов через 6 месяцев лечения

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
Цитоз ($n \times 10^6$ /мл)	0,1±0	0,1±0	0,2±0,1	0,1±0
АМ с включениями, %	12,1±4,7	2,6±0,9*	16,5±6,7	8,5±2*
	$p<0,05$		$p>0,05$	
АМ большие, %	14,9±1,1	10,1±1,1*	9,5±3,2	18,5±2,8*
	$p<0,05$		$p>0,05$	
АМ средние, %	72,7±3,7	79,3±2,5*	77,9±4,1	61,0±5,4*
	$p>0,05$		$p>0,05$	
АМ малые, %	12,5±1,3	8,8±1,1	11,4±2,3	10,5±1,7
	$p<0,05$		$p>0,05$	

Примечание. * — $p<0,05$.

состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, по данным контрольной ЭГДС.

Таким образом, через 6 месяцев лечения пероральным N-ацетилцистеином отмечается хорошая клиническая эффективность препарата, об этом свидетельствуют достоверное уменьшение частоты обострений хронического бронхита, их продолжительности, выраженности клинических симптомов, данные бронхоскопического, цитологического, бактериологического исследований и показатели свободнорадикальных процессов БАЛ. При этом действие препарата оказывало положительное влияние на элиминацию из бронхиального дерева альвеолярных макрофагов, содержащих компоненты "чернобыльской пыли", и на пролиферативную активность альвеолярных макрофагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А. и др. Свободнорадикальный статус бронхоальвеолярного лаважа у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС при повторном обследовании. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — М., 1995. — № 1652.
2. Гольденберг Ю.М., Кокосов А.И., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология. — 1991. — № 4. — С.50—55.
3. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Тупикин В.Г. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отде-

ленные сроки (первое сообщение) // Там же. — 1993. — № 4. — С.51—55.

4. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Тупикин В.Г. Цитологическая характеристика БАЛ ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы. — М., 1994. — № 1244.
5. Комаров Ф.И., Даниляк И.Е., Гуляева Ф.Е. и др. Отхаркивающие и разжижающие препараты в терапии бронхиальной астмы и неспецифических заболеваний легких в их профилактике // Клин. мед. — 1980. — № 5. — С.19—23.
6. Кубышкин Н.В., Богадельников И.В., Русаков С.В. Возможности использования антиоксидантов в терапии заболеваний легких // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.83—88.
7. Курашов О.В., Троцевич В.А. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острым отравлением 1,2 дихлорэтаном // Врач. дело. — 1992. — № 10. — С.109—111.
8. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г. и др. // Бронхопульмонология. — М.: Медицина, 1982. — С.72—145.
9. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС // Тер. арх. — 1996. — № 3. — С.82—112.
10. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1997. — С.1—50.
11. Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Марачева А.В. Респираторные и гемодинамические нарушения у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Тер. арх. — 1996. — № 3. — С.14—17.
12. Татарский А.Р., Марачева А.В. Результаты комплексного лечения ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих заболеваниями органов дыхания // Там же. — С.30—34.
13. Boman G., Bacher U., Larson S. et al. Oral Acetylcysteine Reduces Exacerbation Rate in Chronic bronchitis. Report of Trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases // Eur. J. Respir. Dis. — 1983. — Vol.64. — P.405—415.
14. De-Groote J., Van - Steenberghe W. Paracetamol intoxication and N-acetylcystein treatment // Acta Gastroenterol. Belg. — 1995. — Vol.58. — P.326—334.
15. Moldeus P., Cotgreave I.F., Berggren M. Lung Protection by a Thiol-containing Antioxidant / N-acetylcysteine // Respiration. — 1986. — Vol.50. — P.31—43.
16. Mareto G.C., Balestra L., Enriguet F. Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment // Eur. J. Respir. Dis. — 1980. — Vol.61. — P.160—161.
17. Konrad F., Schoenberg M.H., Wiedmann H. et al. The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized placebo-controlled, double-blind study // Anaesthesist. — 1995. — Vol.44. — P.651—658.
18. Riise I., Larsson S., Larsson P., Jeansson S. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients a target for N-acetylcysteine Therapy // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol.7. — P.94—101.
19. Tanswell A.K., Tzaki M.G., Byrne P.J. Hormonal and local factors influence on antioxidant enzyme activity of rat fetal lung cells in vitro // Exp. Lung. Res. — 1986. — Vol.11. — P.49—59.
20. Van Herwaarden C., Bast A., Dekhuijzen P. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. // Neth. J. Med. — 1995. — Vol.47, № 2. — P.45—48.

Поступила 12.09.97.

А.В.Соколов, С.С.Якушин, М.С.Якушина, А.Г.Чучалин, А.С.Соколов

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ САЛЬТОСА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Рязанский государственный медицинский университет; НИИ пульмонологии, Москва

EXPERIMENTAL SALTOS TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

A. V. Sokolov, S. S. Yakushin, M. S. Yakushina, A. G. Chuchalin, A. S. Sokolov

Summary

Saltos, a pioneer Russian-manufactured β_2 agonist of prolonged effect, was used on 45 COB patients, with broncholithic activity and effects on the vegetative nervous system under study. The experiment demonstrated the highest activity for mild forms of the disease and smaller for more pronounced forms. The broncholithic effect was negligible with extreme forms. Saltos improved the state of the vegetative nervous system by leveling sympathetic prevalence characteristic of COB.

Резюме

В настоящей статье приводятся сведения об использовании нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста сальтоса в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. У 45 больных изучена его бронхолитическая активность и влияние на вегетативную нервную систему. Доказано, что применение сальтоса наиболее эффективно у больных с умеренной и в меньшей степени — со значительно выраженной бронхиальной обструкцией. При резко выраженной бронхиальной обструкции бронхолитический эффект практически отсутствует. Показано, что прием сальтоса улучшает состояние вегетативной нервной системы, нивелируя преобладание симпатического отдела, которое характерно для больных хроническим обструктивным бронхитом.

Лечение бронхообструктивного синдрома у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) остается одной из наиболее актуальных задач современной пульмонологии. Идет постоянный поиск новых, высокоэффективных бронхолитиков. Одним из них является сальтос. Это отечественный пролонгированный β_2 -агонист на основе субстанции савентола (производное салбутамола) в осмогенной лекарственной форме [5—9].

Высокая бронхолитическая активность сальтоса у больных бронхиальной астмой уже доказана многочисленными исследованиями [2,10,11,12]. В то же время он практически не применяется у больных ХОБ, не изучена его бронхолитическая активность, не определены показания для его назначения [3,4].

Целью настоящей работы было изучение бронхолитической активности и влияния сальтоса на состояние вегетативной нервной системы у больных ХОБ.

Для достижения поставленной цели монотерапия сальтосом была проведена у 45 больных ХОБ мужского пола с различной степенью выраженности бронхообструктивного синдрома.

Исследование ФВД проводилось на автоматическом пневмотахографе типа "Этон-01" по общепринятой методике. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) исследовали поликардиографичес-

ким методом по *Burstin* (1967). Парциальное напряжение O_2 в артериализированной крови определялось транскутанно с помощью оксимонитора ТСН 2 ТС фирмы "Radiometer" (Дания). Альвеолярное напряжение CO_2 оценивалось с помощью малоинерционного газоанализатора "Normocar" фирмы "Datex" (Финляндия).

Для изучения вегетативного гомеостаза (ВГ) использовалась методика математического анализа сердечного ритма по алгоритму *Р.М.Баевского* [1], реализованная на ПЭВМ типа IBM PC AT. Заключение о состоянии вегетативной нервной системы (ВНС) основывалось на исследовании следующих традиционных показателей: среднееквадратичное отклонение (СКО) — диапазон наиболее вероятных вариаций отдельных значений кардиоинтервалов; индекс вегетативного равновесия (ИВР) — соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС; индекс напряжения (ИН) — показатель суммарной активности центрального контура управления ритмом сердца, показатель напряжения (ПН) по Черновой. Состояние функционирования ВНС оценивалось с учетом взаимоотношений симпатической и парасимпатической нервной системы следующим образом: вегетативное равновесие (ВР), умеренное преобладание симпатической нервной системы (УСНС), выраженное преобладание симпатической нервной системы (ВСНС),

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения сальтосом у больных хроническим обструктивным бронхитом (% ДВ)

Показатели	ЖЕЛ		ОФВ ₁		Тифно		МОС ₂₅		МОС ₅₀		МОС ₇₅	
Группы больных	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1-я (1)	84,52±3,90	99,33±3,58*	71,31±3,34	83,59±3,67*	59,96±2,66	68,85±1,95*	55,49±3,72	66,63±3,33*	49,80±3,85	61,55±3,59*	49,28±3,90	62,94±3,26*
2-я (2)	63,99±3,46	74,87±3,50*	43,30±3,29	54,60±3,56*	47,76±2,34	60,04±2,50*	25,96±2,90	36,43±3,31*	27,91±2,33	37,17±3,14*	37,71±1,63	52,33±2,42*
3-я (3)	52,2±3,22	54±3,45	30,66±2,89	35,03±3,29	34,71±2,77	36,67±3,54	15,06±1,62	17,90±1,52	15,94±1,96	18,55±1,87	24,58±3,41	31,38±3,06
p1—2	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
p1—3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p2—3	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание. I — исходное значение, II — после курса лечения, * — достоверность отличия показателей на фоне лечения.

умеренное преобладание парасимпатической нервной системы (УПНС), выраженное преобладание парасимпатической нервной системы (ВПНС).

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась с помощью велоэргометра фирмы "Tunturi" с использованием методики ступенчатой, непрерывной возрастающей нагрузки. Основным показателем ТФН считали величину максимально выполненной нагрузки, рассчитанную на 1 кг веса тела.

На основании комплексного клинико-инструментального обследования больные ХОБ были поделены на три группы.

1-ю группу составили 15 пациентов с жалобами на кашель, преимущественно с выделением небольшого количества слизистой мокроты, и одышку при значительной физической нагрузке. У них отмечались клинические признаки ДН I ст.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) определялись умеренные обструктивные изменения (ЖЕЛ 84,52±3,9% ДВ; ОФВ₁ 71,71±3,34 % ДВ), показатели газообмена и легочной гемодинамики оставались в нормальных пределах (РаО₂ 85,1±2,8 мм рт. ст.; РаСО₂ 37,8±0,4 мм рт. ст.; СДЛА 27,4±0,6 мм рт. ст.). Толерантность к физической нагрузке была самой высокой.

2-ю группу составили 15 пациентов с жалобами на кашель (сухой или с выделением слизистой мокроты в количестве до 50 мл в сутки) и одышку при умеренной физической нагрузке (спокойная ходьба по ровному месту, подъем в лестницу на 1—2 пролета). У них определялись клинические признаки ДН II ст. Регистрировались значительные изменения ФВД (ЖЕЛ 63,93±3,46% ДВ; ОФВ₁ 43,30±3,29% ДВ), при исследовании газообмена РаО₂ было снижено до 85,1±2,8 мм рт. ст., РаСО₂ оставалось в нормальных пределах (37,8±0,4 мм рт. ст.). Определялась умеренная легочная гипертензия (СДЛА 37,2±1,9 мм рт. ст.). Толерантность к физической нагрузке была снижена.

В 3-ю группу были включены 15 больных с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с выделением слизистой мокроты в количестве до 100 мл. У них отмечались клинические

признаки ДН II—III степени. Определялись резкие обструктивные изменения ФВД (ЖЕЛ 52,2±3,22% ДВ; ОФВ₁ 30,66±2,89% ДВ), грубые нарушения газообмена — гипоксемия и гиперкапния (РаО₂ 49,7±1,8 мм рт. ст.; РаСО₂ 50,4±0,6 мм рт. ст.), выраженная легочная гипертензия (СДЛА 54,2±1,8 мм рт. ст.), у части больных — гипертрофия правого желудочка, свидетельствующая о наличии хронического легочного сердца. Толерантность к физической нагрузке была самой низкой.

Лечение сальтосом проводилось в дозе 6 мг 2 раза в день. Курс составлял не менее 10 дней. Эффективность препарата оценивалась по следующим критериям: клинически, по динамике показателей ФВД, вегетативного гомеостаза (учитывая, что препарат существенным образом влияет на вегетативную нервную систему) и толерантности к физической нагрузке.

Исследование показателей ФВД, ВНС, ТФН проводилось дважды — до и после курса лечения.

Применение сальтоса в I-й группе больных привело к значительному улучшению их состояния. Это выражалось в уменьшении или исчезновении кашля и одышки. На этом фоне была зарегистрирована нормализация показателей ФВД (табл.1), что свидетельствовало о выраженном бронхолитическом эффекте

Таблица 2

Динамика толерантности к физической нагрузке у больных хроническим обструктивным бронхитом на фоне лечения сальтосом (M±m)

Больные ХОБ	ТФН, Вт/кг	
	Исходная	После лечения
1-я группа (1)	1,26±0,08	1,53±0,08*
2-я группа (2)	0,80±0,08	1,02±0,06*
3-я группа (3)	0,38±0,05	0,41±0,10
p1—2	<0,01	<0,001
p1—3	<0,001	<0,001
p2—3	<0,01	<0,01

Состояние вегетативной нервной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом на фоне лечения сальтосом (%)

Группы больных ХОБ	Вегетативный статус							
	ВР		УСНС		ВСНС		УПНС	
	до	после	до	после	до	после	до	после
1-я группа	54	72	32	28	7	—	7	—
2-я группа	7	34	56	52	37	14	—	—
3-я группа	—	14	14	86	86	—	—	—

препарата. На фоне лечения достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке (табл.2).

Отмечалось заметное положительное влияние сальтоса на состояние ВНС. Если до лечения состояние вегетативного равновесия было зарегистрировано у 54% больных, то после — у 72%. У остальных определялось заметное снижение степени напряжения симпатического отдела ВНС (табл.3).

Во 2-й группе на фоне лечения сальтосом также отмечалось отчетливое улучшение состояния больных, что проявлялось уменьшением кашля и одышки. Определялось достоверное увеличение показателей ФВД, однако их полной нормализации не отмечалось (см. табл.1). Увеличение ТФН также было достоверным, но не таким значительным, как в предыдущей группе (см. табл.2).

Были зарегистрированы положительные сдвиги показателей ВНС. Состояние вегетативного равновесия было констатируемо у 34% больных, тогда как до лечения лишь у 7%. В 52% случаев наблюдалось снижение степени напряжения симпатической нервной системы и только у 14% больных оно оставалось выраженным (см. табл.3).

У больных 3-й группы курсовое лечение сальтосом не вызывало заметного улучшения их самочувствия (кашель и одышка беспокоили по-прежнему), прироста показателей ФВД и динамики показателей ВГ не отмечалось (см. табл.1, 3). Величина ТФН достоверно не менялась (см. табл.2).

Следует подчеркнуть, что препарат, как правило, хорошо переносится. Однако в редких случаях могут

отмечаться побочные эффекты. Так, у 3 обследованных больных прием сальтоса сопровождался сердцебиением, тремором рук, головной болью, что послужило причиной для его отмены.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о возможности применения сальтоса в лечении больных ХОБ. Однако следует помнить, что его эффективность зависит от степени выраженности бронхиальной обструкции (табл.4)

Наибольший эффект препарата отмечается у больных с умеренной бронхиальной обструкцией, где он вызывает улучшение самочувствия, нормализацию показателей ФВД и вегетативного гомеостаза, значительный прирост ТФН. Эффективность сальтоса сохраняется и у больных со значительно выраженной бронхиальной обструкцией, однако в этом случае эффективность выражена меньше. На фоне лечения отмечается уменьшение кашля и одышки, достоверный прирост показателей ФВД (без их полной нормализации), снижение степени напряжения симпатической нервной системы, увеличение ТФН. У больных с резко выраженной бронхиальной обструкцией применение сальтоса неэффективно. Об этом свидетельствует отсутствие клинического эффекта и динамики объективных показателей (ФВД, ВНС и ТФН).

Таким образом, в лечении больных ХОБ с умеренно и значительно выраженной бронхиальной обструкцией можно рекомендовать применение нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста сальтоса в дозе 6 мг 2 раза в день при продолжительности курса не менее 10 дней. Эффективность, хорошая переноси-

Таблица 4

Динамика клинико-инструментальных показателей на фоне лечения сальтосом у больных хроническим обструктивным бронхитом

Показатели	Степень бронхиальной обструкции		
	умеренная	выраженная	резкая
Кашель, одышка	Исчезли	Уменьшились	Не изменились
Показатели функции внешнего дыхания	Нормализовались	Улучшились	Не изменились
Переносимость физической нагрузки	Значительно улучшилась	Улучшилась	Не изменилась
Показатели вегетативного гомеостаза	Нормализовались	Улучшились	Не изменились

мость и доступность препарата позволяют использовать его в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.— М.: Наука, 1984.
2. Кисляк Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист сальтос в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1993.
3. Колпакова А.В. О клинической эффективности савентола в лечении хронической обструкции дыхательных путей на Севере // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 753.
4. Колпакова А.Ф., Чучалин А.Г., Скачилова С.Я. и др. Изучение влияния савентола на гомеостаз биоэлементов у больных хроническим бронхообструктивным синдромом на Севере // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 678.
5. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Ковалева В.А. Савентол — новый β_2 -агонист // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й: Тезисы.— СПб., 1992.— № 726.
6. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.В. и др. Новые направления в создании пролонгированных β_2 -агонистов // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 684.
7. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф. и др. Современные лекарственные формы β_2 -агонистов для фармакотерапии бронхиальной астмы // Национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й: Тезисы.— М., 1995.— С. 116.
8. Титова Е.В., Мирошниченко И.И., Цой А.И. и др. Клиническая фармакокинетика сальтоса // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 687.
9. Цой А.И., Титова Е.В., Дуранте Т.О. Эффективность и безопасность сальтоса при курсовом применении // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 769.
10. Черняк А.В., Биличенко Т.Н., Пашкова Т.Л. и др. Влияние сальтоса на бронхиальную восприимчивость у больных бронхиальной астмой // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 690.
11. Черняк А.В., Пашкова Т.Л. Влияние савентола на бронхиальную проходимость у больных бронхиальной астмой // Там же.— № 689.
12. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Булгаков С.А. и др. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β_2 -агониста (Х) у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С. 59—62.

Поступила 16.06.97.

© СЮРИН С.А., 1998

УДК 616.233-002.2-085.272.4.017:615.23

С.А.Сюрин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

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

THE POTENTIALS OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ESSENTIAL OILS IN CHRONIC BRONCHITIS TREATMENT

S.A.Syurin

Summary

The influence of natural concentrations of particular essential oils on lipid peroxidation and antioxidant activity was studied on 150 CB patients to reveal antioxidant effects of the essential oils of *Rosmarinus officinalis*, *Eucalyptus globulus*, *Ocimum gratissimum* and *Abies sibirica*, as manifest in the decreasing concentration of primary lipid peroxidation products (diene conjugates and ketones) in blood plasma, and an increased catalase activity.

Резюме

Изучено влияние природных концентраций некоторых видов эфирных масел на систему "перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита" у 150 больных хроническим бронхитом. Выявлен антиоксидантный эффект эфирных масел розмарина, базилика, пихты и эвкалипта, проявлявшийся снижением содержания диеновых конъюгатов и кетонов в плазме крови и повышением активности антиоксидантного фермента каталазы в эритроцитах.

Многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями показана важная патогенетическая роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при хроническом бронхите (ХБ). Продукты ПОЛ способны

вызывать бронхоспастические реакции, поддерживать воспаление, вызывать деструкцию легочной паренхимы и развитие фиброзной ткани, усугублять нарушения иммунной системы [6,13,14,16,18]. Поэтому применение

Распределение больных ХБ по группам в зависимости от вида применявшегося ЭМ

Показатели	Группа наблюдения				
	1-я	2-я	3-я	4-я	Конт- рольная
Пол:					
мужчины	18	14	12	14	17
женщины	17	11	13	18	16
Возраст:					
20—29 лет	1			2	1
30—39 лет	7	4	8	5	8
40—49 лет	7	8	5	8	9
50 лет и более	20	13	12	17	15
Длительность заболевания					
до 5 лет	7	7	9	5	6
от 5 до 10 лет	12	10	8	15	14
более 10 лет	16	8	8	12	13
Форма ХБ:					
необструктивный	8	8	9	13	9
функционально- нестабильный	15	11	10	9	12
обструктивный	12	6	6	10	12
Фаза процесса:					
ремиссия	2	3	2	3	2
неполная ремиссия	29	21	21	27	28
вялотекущее обо- стрение	4	1	2	2	3

ние антиоксидантов является важным компонентом комплексного лечения больных ХБ, а нормализация ПОЛ — одним из критериев его эффективности [1].

В настоящее время для оказания антиоксидантного эффекта применяются преимущественно медикаментозные препараты с различными механизмами действия [8,10,17]. Менее известна возможность решения этой задачи немедикаментозными методами, в частности, с помощью эфирных масел (ЭМ) в низких (природных) концентрациях [5,7,11].

Цель работы заключалась в изучении антиоксидантных свойств ряда ЭМ, применяющихся в восстановительном лечении больных ХБ для оказания иммуномодулирующего и противовоспалительного действия.

Проведено обследование 150 больных ХБ, преимущественно в фазе неполной ремиссии процесса. Необструктивная форма заболевания диагностировалась у 47, функционально-нестабильная — у 57 и обструктивная — у 46 больных.

ЭМ применялись ингаляторно в концентрациях 0,3—0,5 мг/м³, что не превышало их природного уровня в атмосфере. Продолжительность ингаляции составляла 30 мин, на курс лечения 15 процедур. Ароматотерапия включалась в лечебный комплекс, состоявший из методов ЛФК, закаливающих климатопроцедур, массажа грудной клетки, минимальной медикаментозной терапии.

В зависимости от вида применявшегося ЭМ больные были разделены на четыре группы. В первой группе ($n=35$) использовалось ЭМ розмарина лекарственного, во второй ($n=25$) — лаванды настоящей, в третьей ($n=25$) — эвкалипта шарикового и в четвертой ($n=32$) — композиция ЭМ базилика эвгенольного и пихты сибирской. В пятой группе ($n=33$), служившей контролем, ингаляции ЭМ в лечебный комплекс не включались. Выделенные группы не имели существенных различий по полу, возрасту, клиническим, лабораторным и функциональным показателям обследованных (табл.1)

Состояние системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита (ПОЛ—АОЗ) определяли по следующим показателям: содержание диеновых конъюгатов (Дкон) и диеновых кетонов (Дкет) в плазме крови [2], вторичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей липидов (ГПЛ), реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой [15], активность каталазы [3] и пероксидазы [4] в эритроцитах, общая антиокислительная активность (АОА) плазмы крови [12], активность церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови [9]. С целью сопоставления показателей системы ПОЛ—АОЗ у больных ХБ и здоровых лиц проведено обследование 15 доноров. Данные исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования процессов ПОЛ у больных ХБ до и после лечебного курса представлены в табл.2. Наиболее характерные исходные нарушения проявлялись во всех группах больных достоверным повышением уровней Дкон и Дкет по сравнению с показателями здоровых лиц: соответственно $1,33 \pm 0,09$ Д 232/мл и $0,204 \pm 0,030$ Д 273/мл ($p < 0,01$). Уровень

ГПЛ и активность факторов антиоксидантной защиты находились в пределах нормальных значений. Следовательно, у больных ХБ в фазе неполной ремиссии заболевания определялась активация процессов перекисидации липидов на этапе первичных и промежуточных продуктов ПОЛ и дисбаланс в системе ПОЛ—АОЗ с преобладанием активности свободнорадикального окисления над антирадикальным потенциалом организма.

Наиболее выраженное ингибирующее влияние на показатели ПОЛ оказало применение ЭМ розмарина, проявлявшееся достоверным снижением уровней Дкон ($p < 0,05$) и Дкет ($p < 0,05$). После применения композиции ЭМ пихты и базилика наблюдалось снижение уровня Дкон ($p < 0,05$) и повышалась активность антиоксидантного фермента каталазы ($p < 0,05$). Курс ароматотерапии ЭМ эвкалипта привел к повышению активности каталазы ($p < 0,02$). Применение ЭМ лаванды и лечение в контрольной группе на показатели системы ПОЛ—АОЗ существенно не сказывалось.

Выводы

1. У больных ХБ в фазе неполной ремиссии заболевания выявляется активация процессов перекисидации липидов на этапе первичных и промежуточных

Показатели системы ПОЛ—АОЗ у больных ХБ до и после курса лечения с использованием ингаляций ЭМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения				
	1-я (n=35)	2-я (n=25)	3-я (n=25)	4-я (n=32)	Контрольная (n=33)
Дкон, Д 232/мл	2,45±0,10 2,17±0,09*	2,64±0,11 2,69±0,17	2,50±0,15 2,41±0,11	2,53±0,10 2,23±0,10*	2,28±0,11 2,22±0,10
Дкет, Д 273/мл	0,486±0,030 0,396±0,032*	0,448±0,027 0,462±0,040	0,410±0,030 0,383±0,023	0,481±0,029 0,416±0,028	0,404±0,032 0,373±0,027
ГПЛ, нм/мл	267,4±14,0 295,7±13,0	282,8±17,8 304,6±21,0	290,0±19,7 321,9±19,8	295,4±12,8 304,0±17,3	265,8±15,1 274,3±17,8
Каталаза мМ/мин·10 ⁶ э	4,74±0,35 4,54±0,26	5,30±0,40 5,32±0,33	5,39±0,33 7,23±0,70*	4,37±0,32 5,56±0,38*	5,06±0,30 4,76±0,30
Пероксидаза л/мин·10 ⁶ э	1,86±0,07 1,82±0,07	1,74±0,09 1,79±0,08	2,01±0,11 1,81±0,11	1,98±0,11 1,81±0,10	1,70±0,10 1,65±0,08
ЦП, г/л	275,7±11,9 289,1±11,0	263,3±8,1 260,0±9,3	304,8±12,3 284,1±14,4	302,5±13,3 276,5±13,4	283,9±9,4 288,7±10,7
АОА, мМоль/л	4,97±0,22 4,99±0,27	4,97±0,30 5,00±0,35	5,71±0,36 5,23±0,40	4,65±0,40 4,27±0,27	5,21±0,22 5,04±0,29

Примечание. Верхняя строка — данные до лечения, нижняя — после лечения. * — статистически достоверные различия между показателями до и после лечения.

продуктов ПОЛ, не сопровождаемая компенсирующей активностью факторов антиоксидантной защиты.

- Ингаляции ЭМ в природных концентрациях могут быть использованы для оказания антиоксидантного действия на этапе восстановительного лечения больных ХБ.
- Наиболее выраженным антиоксидантным действием обладает ЭМ розмарина лекарственного, показанием для назначения ингаляций которым является активация процессов свободнорадикального окисления на этапе первичных и промежуточных продуктов ПОЛ (Дкон, Дкет). Композиция ЭМ пихты сибирской и базилика эвгенольного уменьшает содержание Дкон и усиливает активность антиоксидантного фермента каталазы. Последним эффектом обладает и ЭМ эвкалипта шарикового.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдусаламов А.Б., Шафер А.М. Эффективность мембрано-стабилизирующей терапии при бронхиальной астме // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С.32—34.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С.33—36.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Там же. — 1988. — № 1. — С.16—17.
- Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г.Архиповой. — М.: Медицина, 1988.
- Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. — М.: Медицина, 1987.
- Новожинов В.Г., Белоногов М.А., Маньков Ю.У. и др. К патогенезу бронхообструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом // Клин. мед. — 1995. — № 3. — С.40—44.
- Петрусевиц Ю.М. Антиокислительные свойства фенолов растительного и животного происхождения // Биоокислители. — М., 1975. — С.247—251.
- Пилипчук В.Н. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и ингибиторы протеиназ при заболеваниях легких (обзор литературы) // Врач. дело. — 1988. — № 8. — С.62—67.
- Поддильчак М.Д. Клиническая энзимология. — Киев., 1967. — С.87.
- Редчиц И.В., Борисова З.А., Гольденберг Ю.М. и др. Антиоксидантная обеспеченность и состояние перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.32—34.
- Солдатченко С.С., Короленко Е.С., Русаков С.В., Пьянков А.Ф. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у больных хроническим бронхитом под влиянием лечения композицией эфирных масел // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — 1995. — № 1352.
- Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело. — 1984. — № 1. — С.26—28.
- Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л.: Медицина, 1987.
- Федосеев Г.Б., Жихарев С.С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. — М., 1989. — Т.1. — С.138—144.

15. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides // *Lipids*.— 1980.— Vol.15, № 3.— P.137—140.
16. Cantin A.M., Larivee P., Begin R.O. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1990.— № 3.— P.79—85.
17. Meyers D.G., Maloley H.A., Weeds D. Safety of antioxidant vitamins // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol.156.— P.925—935.
18. Wallaert B., Aerts C., Gressier B. et al. Oxidative inactivation of α_1 -proteinase inhibitor by alveolar epithelial type II cells // *J. Appl. Physiol.*— 1993.— Vol.75.— P.2376—2382.

Поступила 15.05.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-036.12-06:616.155.32-036.12-085.281

В.М.Провоторов, Ю.Н.Чернов, А.Ю.Казабцов, Л.В.Попова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИУЦИФОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Кафедра факультетской терапии и кафедра клинической фармакологии Воронежской
государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

EFFECTIVITY OF DIUCIFON TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES WITH CHRONIC LYMPHOLEUCOTIC PATIENTS

V.M.Provotorov, Y.N.Chernov, A.Y.Kazabtsov, L.V.Popova

Summary

The immunomodulating effects of diucifon were studied on 29 chronic lympholeucotic patients at acute stages of chronic obstructive pulmonary diseases, with results compared to tests of 27 patients who were not receiving immunocorrective medication at acute COPD stages accompanied by CLL. Immunotherapy was combined with cytoxan, chlorambucil and prednisolone chemotherapy on universally accepted hematological patterns, and with permanently monitored clinical symptoms, expectoration time according to the amount of inhaled inulin excretion, and tussal clearance, studied by tussography for immunographic characteristics I and II.

Diucifon treatment removed COPD symptoms sooner than with controls. Same about inhaled inulin excretion, and numerical reduction of general and maximum tussal beats. The number of T and B lymphocytes remained unchanged, against an improved helper/suppressor ratio and a tangible improvement of phagocytic characteristics.

Резюме

У 29 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на фоне хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) изучено влияние иммуномодулятора диуцифона. Результаты исследования сравнивались с результатами обследования 27 больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ, не получавших иммунокорректора. Иммунотерапия проводилась в сочетании с химиотерапией циклофосфаном, хлорбутином, преднизолоном по общепринятым в гематологии схемам. Под контролем находились динамика клинических проявлений, время экспекторации, определяемое по количеству выделенного ингалированного инулина, кашлевой клиренс, исследуемый путем мониторинга кашля туссографом ИКТ-1 и параметров иммунограммы.

Оценка приведенного клинического материала показала, что у больных, получавших диуцифон, быстрее происходило исчезновение клинических симптомов ХОБЛ, выделение ингалированного инулина, уменьшение количества как общих кашлевых толчков, так и количества максимальных кашлевых толчков. При анализе изменений иммунологических показателей под влиянием диуцифона установлено, что у больных на фоне химиотерапии на том же уровне оставалось количество Т- и В-лимфоцитов, в положительную сторону изменялось соотношение хелперов и супрессоров, достоверно улучшались показатели фагоцитоза.

Серьезной проблемой, по нашему мнению, остается проблема иммунологической защищенности человеческого организма при лимфопролиферативных забо-

леваниях крови. Снижение иммунобиологической реактивности способствует развитию у больных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, что утя-

Таблица 1

Сравнительная оценка клинических проявлений у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ на фоне приема диуцифона и без него

Показатели	Длительность сохранения (дни)	
	Контрольная группа	Основная группа
Слабость	11,4±2,1	9,1±1,4
Потливость	8,6±1,6	6,7±1,8
Лихорадка	8,8±1,1	6,1±1,3*
Кашель	15,4±1,7	11,5±1,9*
Выделение мокроты	12,6±2,9	10,5±2,5
Хрипы	7,4±1,3	7,5±0,9
Одышка	3,8±0,6	3,7±0,5
Значение СОЭ	18,7±2,4	15,2±2,1

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 * — достоверные различия от контроля ($p < 0,05$).

желаяет и учащает обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В соответствии с этим разработка методов иммунокорригирующей терапии — одна из актуальных задач клинической практики.

Целью нашей работы явилось изучение целесообразности применения иммунокорректора диуцифона у больных с обострением ХОБЛ на фоне хронического лимфолейкоза (ХЛЛ).

Диуцифон, ранее известный как противолепрозный препарат, рекомендован фармакологическим комитетом Минздрава СССР к применению как у взрослых, так и у детей в качестве иммуностимулятора. Химическое название его пара-пара-бис (2,6-диокси-6-метилпиримидинил-5-сульфоамида)-дифенилсульфон, эмпирическая формула $C_{22}H_{20}N_6O_{10}S_3$, молекулярная масса 624,6. Вещество представляет собой мелкокристаллический порошок, плохо растворимый в воде, спирте и хлороформе. Препарат применялся внутрь по 0,1 г два раза в день в течение пяти дней. Суммарная доза диуцифона на курс составила 1 г.

Эффективность иммуномодулятора изучали с учетом динамики клинических проявлений, оценки состояния времени экспекторации, кашлевого клиренса, показателей иммунитета. Для оценки лечебного действия диуцифона использовали следующие клинические критерии: общая слабость, потливость, лихорадка, кашель, выделение мокроты, одышка, наличие хрипов, изменение СОЭ. Оценка трахеобронхиального очищения проводилась по времени выделения ингалированного инулина, а исследование кашлевого клиренса проводилось путем мониторинга кашля туссографом ИКТ-I, разработанным профессором В.М.Провоторовым совместно с инженерами ОКБМ г.Воронежа [3]. При изучении иммунного статуса использовали показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета. Количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов определяли методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием специфических моноклональных антител (ОКТ-11, ОКТ-4, ОКТ-8, ОКВ 2), уровень иммуноглобулинов — по G.Mancini et al. [4]. Фагоцитарное звено исследовали с применением строго стандартизированных функциональных тестов. Оценку поглотительной способности нейтрофилов характеризовали с помощью фагоцитарного индекса (ФИ) — процент нейтрофилов, поглотивших частички латекса диаметром 1,4—1,5 мкм и фагоцитарного числа (ФЧ) — среднее количество частиц, захваченных одной клеткой.

Исследования проводили на 1-3-й день от момента поступления в стационар и 13—14-й день нахождения в стационаре. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Нами обследовано 56 человек с обострением ХОБЛ и сопутствующими ХЛЛ (25 мужчин и 31 женщина). Диуцифон применен у 29 человек (13 мужчин и 16 женщин). Эти больные вошли в основную группу. Контрольную группу составили 27 человек (12 мужчин и 15 женщин), не получавших иммунокорректор. Возраст больных от 44 до 72 лет. Длительность заболевания ХОБЛ — от 2 до 12 лет, ХЛЛ — от 1 до 7 лет. Все больные основной и контрольной групп ранее и в момент обследования, а больные основной группы во время приема диуцифона получали цитостатическую и стероидную терапию (циклофосфан, хлор-

Таблица 2

Динамика показателей экспекторации у больных контрольной и основной групп

Показатели		Контрольная группа	Основная группа
Общее количество кашлевых толчков	до лечения	114,1±34,6	111,7±33,1
	после лечения	28,5±20,1	24,2±18,4
Количество максимальных кашлевых толчков	до лечения	31,2±14,6	33,4±15,4
	после лечения	11,2±4,2	7,2±3,1
Время выделения инулина, час	до лечения	61,8±6,1	61,4±5,9
	после лечения	42,7±2,8	35,8±2,5*

Влияние диуцифона на иммунологические показатели

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФИ, %	59,2±1,5	55,6±1,2	58,3±0,9	72,8±1,3*
ФЧ, усл. ед.	3,75±0,1	3,64±0,08	3,88±0,08	6,63±0,1*
Лимфоциты, %	37,5±0,9	32,2±1,1	38,1±0,7	32,5±0,9
абс. (10/л)	2,9±0,2	2,2±0,3	2,8±0,1	2,6±0,2
Т-лимфоциты, %	65,1±0,9	59,1±1,4	67,7±1,2	66,8±1,7*
Т-хелперы, %	32,2±1,1	25,6±1,0	30,9±0,8	28,8±1,3*
Т-супрессоры, %	26,1±1,2	23,8±0,9	25,3±0,9	20,8±0,7*
В-лимфоциты, %	10,2±0,5	9,7±0,6	10,9±0,6	13,2±1,1*
Хелперно-супрессорный индекс	1,23±0,07	1,07±0,09	1,22±0,1	1,38±0,08*
Ig A, г/л	2,12±0,2	1,69±0,1	1,85±0,1	1,14±0,15
Ig M, г/л	1,44±0,3	1,51±0,1	1,54±0,2	1,48±0,15
Ig G, г/л	6,28±0,7	6,38±0,6	6,47±0,8	8,07±0,6*

бутин, преднизолон) по общепринятым в гематологии схемам.

Оценка динамики клинических проявлений у больных, получавших диуцифон, и больных без соответствующей иммунокорригирующей терапии представлена в табл.1. Результаты лечения оценивались по степени продолжительности представленных нами в таблице клинических симптомов. В основной и контрольной группах различали больных с отчетливым улучшением, улучшением, отсутствием эффекта и ухудшением. Динамику клинических симптомов сравнивали с больными, не получавшими диуцифон, на 13—14-й день нахождения в стационаре. Отчетливым улучшением считалось исчезновение к указанному сроку лихорадки, кашля, потливости, одышки, сухих хрипов, практически прекращалось выделение мокроты, отмечалась положительная динамика лабораторных показателей. Улучшением считалась выраженная положительная динамика клинических симптомов. При ухудшении имела место отрицательная динамика 1—3 указанных показателей. Таким образом, по данной градации больные основной группы распределялись следующим образом: отчетливое улучшение — 9 больных, улучшение — 19 больных, ухудшение — 1. В контрольной группе соотношение было следующим: отчетливое улучшение — 5, улучшение — 13, отсутствие эффекта — 7, ухудшение — 2.

Изучая время экспекторации, определяемое по количеству выделенного инулина в каждой порции мокроты, было выявлено увеличение его у всех больных обеих групп в момент обострения ХОБЛ. При этом преобладал неравномерный тип его выделения, характеризующийся то увеличением, то уменьшением количества инулина в последовательных порциях мокроты, что указывает на наличие цилиарной дискинезии. Динамика показателей экспекторации у больных контрольной и основной групп представлена в табл.2. Время экспекторации инулина у всех больных суще-

ственно не отличалось до лечения. Однако к 13—14-му дню лечения быстрее выделение ингалированного индикатора происходило у больных, получавших диуцифон (35,8±2,5 часа), где время экспекторации стало на 16,2% меньше. К 13—14-му дню лечения неравномерность выделения инулина в контрольной группе сохранилась у 10 больных (до лечения у 19), в основной группе — у 7 (до лечения у 22).

Исследуя кашлевой клиренс в течение 8 часов в дневное время, можно видеть, что у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ после приема диуцифона к указанному сроку в целом несколько больше уменьшилось количество как общих кашлевых толчков, так и количество максимальных кашлевых толчков.

Анализ изменений иммунологических показателей под влиянием диуцифона показал, что в большинстве случаев у больных на фоне приема цитостатиков и гормонов происходило абсолютное снижение Т- и В-лимфоцитов, а относительное количество их оставалось примерно на том же уровне. В контрольной группе больных отмечалось снижение и абсолютного, и относительного количества Т- и В-лимфоцитов. В положительную сторону изменялось соотношение ОКТ-4 и ОКТ-8 (табл.3) у больных основной группы. На фоне приема диуцифона прослеживалось снижение Т-супрессоров и замедление темпа снижения Т-хелперов. Таким образом, у больных основной группы в большинстве случаев повышался хелперно-супрессорный индекс. Наибольший эффект применение иммунокорректора произвело на фагоцитарное звено иммунитета. Нами обнаружено бесспорное улучшение показателей фагоцитоза, несмотря на сопутствующую химиотерапию. ФИ к 13—14-му дню увеличился на 25%, а ФЧ на 71%, в то время как в контрольной группе оба показателя к указанному сроку имели тенденцию к снижению. Нами не обнаружено каких-либо закономерностей влияния диуцифона на синтез иммуногло-

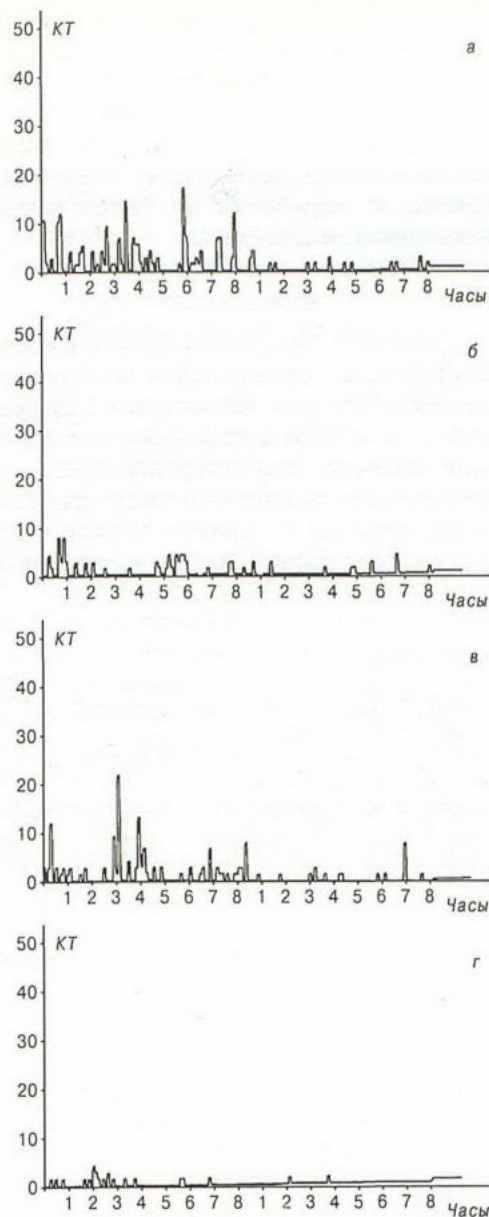


Рис.1. Туессограммы обследованных больных. а — больного С. до лечения; б — того же больного на 14-й день пребывания в стационаре; в — больного П. до лечения; г — того же больного на 14-й день пребывания в стационаре.

На рисунках по оси абсцисс — время наблюдения в часах, по оси ординат — количество кашлевых толчков (КТ). Слева на туессограмме регистрация общего количества кашлевых толчков за 8 часов. Справа на туессограмме — регистрация количества максимальных по уровню кашлевых толчков за 8 часов.

булинов (Ig). Отмечен лишь незначительный рост IgG у больных основной группы. Можно предположить, что иммуномодулирующее действие диуцифона в первую очередь связано с активирующим влиянием на фагоцитарное звено иммунитета, а также, возможно, с увеличением количества Т- и В-лимфоцитов, изменением соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров.

В представленных ниже клинических примерах действие диуцифона показательно.

Клинический пример 1 (контрольная группа). Больной С., 51 год, болен ХЛЛ около 3 лет. Страдает хронической обструктивной болезнью легких в течение 5 лет. Обострения 3—4 раза в год.

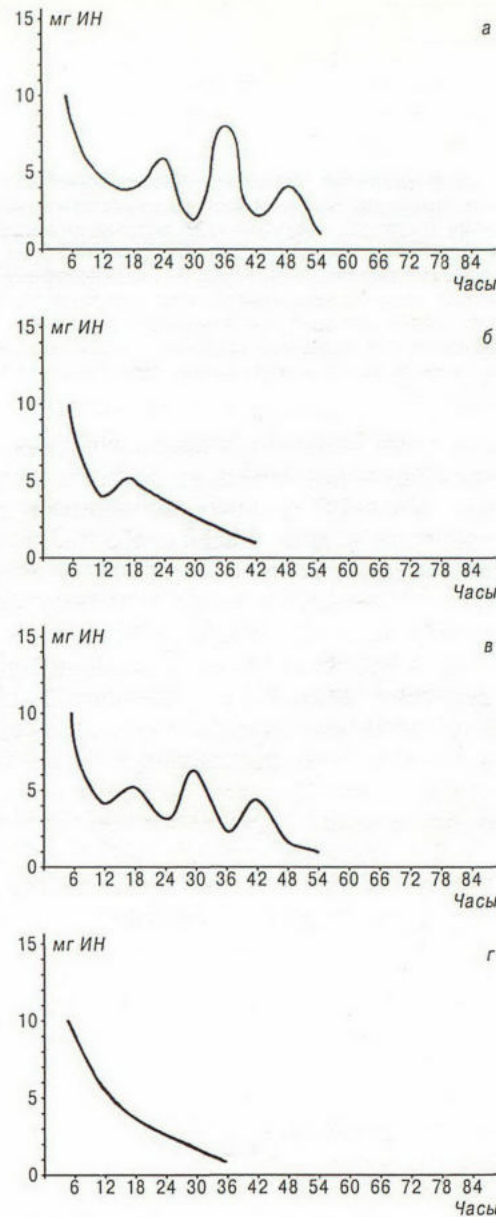


Рис.2. Выделение инулина обследованными больными. а — больным С. при поступлении в стационар; б — тем же больным на 14-й день лечения; в — больным П. при поступлении в стационар; г — тем же больным на 14-й день лечения.

Последнее стационарное лечение 1,5 месяца назад. Находился в стационаре с 10.01.96 г. по 08.02.96 г. Заключительный диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ДН I. Хронический лимфолейкоз, II стадия.

При поступлении жалобы на сильную общую слабость, повышенную температуру до 38,9°C, кашель с мокротой желто-зеленого цвета до 30 мл в сутки. Объективно у больного отмечались увеличенные подчелюстные лимфатические узлы до 0,5 — 1 см в диаметре, безболезненные, подвижные. Больной, наряду с традиционной терапией (антибиотики, противовоспалительные, отхаркивающие, бронхолитики и др.), получал курсовую терапию хлорбутином и преднизолоном. До лечения время экспекторации 54 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис.2,а). На 14-й день нахождения в стационаре кашель стал реже, мокрота преимущественно слизисто-гнойного характера, небольшое количество. Время экспекторации 42 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис.2,б). На рисунках приведены туессограмма при поступлении (рис.1,а), туессограмма на 14-й день (рис.1,б).

Клинический пример 2 (основная группа). Больной П., 53 года, болен ХЛЛ 3,5 года. Страдает ХОБЛ в течение 4,5 — 5 лет. Обострения до 2—4 раз в год. Последнее стационарное лечение 3

месяца назад. Находился в стационаре с 7.12.95 г. по 29.12.95 г. Заключительный диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ДН I. Хронический лимфолейкоз, II стадия.

При поступлении жалобы на общую слабость, повышенную температуру, кашель с гнойной мокротой до 25—30 мл в сутки, одышку при физической нагрузке. У больного так же, как и в первом клиническом примере, наблюдалось увеличение шейных лимфоузлов до 1 см в диаметре. Пациент, помимо антибактериальной, противовоспалительной, отхаркивающей, цитостатической и стероидной терапии (лейкеран, преднизолон), получал диуцифон по 0,1 г два раза в день в течение пяти дней. До лечения время экспекторации 54 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис.2,в). На 14-й день лечения кашель практически прекратился, одышка не наблюдалась, выделение мокроты не происходило, время экспекторации — 36 часов, тип выделения инулина — равномерный (рис.2,г). Приведены туссограмма при поступлении (рис.1,в), туссограмма на 14-й день (рис.1,г).

В целом, нами отмечается положительная суммарная оценка общего клинического эффекта диуцифона. У больных основной группы уменьшилась длительность сохранения по дням общей слабости, потливости, лихорадки, продолжительности кашля, уменьшилась интенсивность выделения мокроты и быстрее происходило изменение ее характера от гнойного к слизисто-гнойному, слизистому. Клинико-иммунологическая оценка действия диуцифона, являющаяся наиболее эффективной, позволяет отчетливо выявить корреляцию динамики иммунологических показателей с клиническим эффектом препарата. Это дает возможность рекомендовать его для лечения сложной сочетанной патологии, а также в комплексном лечении ХЛЛ. Кроме того, использование диуцифона можно рассматривать в качестве фармакологической коррекции во время или после курсового применения полихимиотерапии. В

доступной литературе нами были обнаружены рекомендации применения препарата как иммуномодулятора у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [1,2].

На данном этапе исследования мы не ставили перед собой цель изучения влияния диуцифона на лимфоидную пролиферацию и выработки наиболее эффективной схемы применения и дозировки.

Выводы

1. Диуцифон может быть рекомендован в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического лимфолейкоза.
2. Диуцифон может быть использован в комплексной терапии хронического лимфолейкоза.
3. Использование диуцифона можно рассматривать в качестве "терапии прикрытия" во время или после курсового применения цитостатической и стероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.М., Глазко А.В., Деревнина Н.А. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.90—93.
2. Лесков В.П., Костюк Л.Е., Горлина Н.К. и др. // Иммунология.— 1982.— №5.— С.34—37.
3. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прицепов Ю.Л. и др. // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.49—51.
4. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // Immunochemistry.— 1965.— Vol.2.— P.235—254.

Поступила 14.02.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.272.4

С.В.Лапик, В.А.Жмуров, Т.В.Попова

ЭМОКСИПИН В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (Сообщение I)

Тюменская медицинская академия

EMOXYPYNE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS. Part I

S.V.Lapik, V.A.Zhmurov, T.V.Popova

Summary

We studied membranopathological processes in the alveolar macrophages (AM) of bronchial asthmatic patients in various phases of the disease: 59 affected with infection-dependent BA and 24 with atopic. Subject to monitoring were the activities of antioxidant AM compound system (superoxide dismutase, catalase, etc.), the contents of malonic dialdehyde (MDA), diene conjugates (DC) and hydrogen peroxide, and the levels of membrane phospholipids. The AM in acute BA demonstrated hyperactive lipid peroxidation, suppressed antioxidant potentials of lipids, and intense hydrogen peroxide generation processes. MDA and DC concentrations were reduced, though not to a normal level, during remissions, to reveal a trend toward higher AM antioxidant activity than in acute phases.

Целью настоящего исследования было изучение мембранопатологических процессов в альвеолярных макрофагах (АМ) больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от фазы заболевания. Наблюдалось 59 больных инфекционно-зависимой БА и 24 больных атопической БА. Замерялись деятельность составляющих противоокислительной системы АМ (перекись дисмутазы, каталаза и др.), содержание диальдегида малонила (МДА), диеновых соединений (ДК) и перекиси водорода, а также уровни мембранных фосфолипидов. АМ давали следующие результаты при обострении БА: сверхактивное перекисание липидов, подавленная противоокислительная способность липидов и четко выраженные генерационные процессы перекиси водорода. При ремиссии содержание МДА и ДК снижалось, хотя и не достигало нормы. Отчетливо наблюдалась тенденция к повышению противоокислительной активности АМ по сравнению с фазой обострения.

Широкая распространенность хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), особенно бронхиальной астмы (БА), во всех странах, увеличение тяжелых форм и смертности от них, значительные трудности в подборе лечебных и профилактических средств определяют высокое медико-социальное значение этих заболеваний и обуславливают необходимость поиска новых патогенетических механизмов ХОЗЛ, разработки эффективных методов диагностики и лечения.

В настоящее время в генезе развития БА важное значение придается мембранопатологическим процессам в бронхолегочной ткани, в том числе на уровне клеточных факторов защиты. Среди важнейших механизмов, приводящих к дестабилизации клеточных мембран, необходимо отметить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), избыточную активность эндогенных и экзогенных фосфолипаз, влияние макромолекул, недостаточность антиоксидантной системы и другие [11]. Полноценное функционирование бронхов и легких тесно связано с эффективным действием защитных систем респираторного тракта, где ведущую роль играют альвеолярные макрофаги (АМ). Их роль не ограничивается фагоцитозом, они также влияют на возникновение и течение воспалительного процесса, вырабатывают целый ряд биологически активных веществ, участвуют в иммунных процессах, тесно взаимодействуют с другими клеточными и субклеточными механизмами [3,14].

Таким образом, изучение мембранопатологических процессов в АМ, как клетках многофункциональных, является перспективным направлением в изучении генеза бронхиальной обструкции при БА и открывает новые возможности в разработке лечебных и профилактических мероприятий на основе включения в комплексную терапию препаратов антиоксидантного и мембранопротекторного действия.

В работе исследовали механизмы дестабилизации клеточных мембран АМ у больных БА для оценки их клинического значения и разработки эффективных схем коррекции этих нарушений. Под наблюдением находились 24 больных с атопической формой БА (АБА) и 59 больных инфекционно-зависимой БА (ИЗБА). Из группы больных ИЗБА выделили две подгруппы, одна из которых получала традиционное комплексное лечение (40 чел.), другая — общепринятую терапию и антиоксидант эмоксипин (19 чел) [8]. Обследование больных проводили в период обострения заболевания

и по достижении периода ремиссии, то есть после окончания курса лечения. В качестве контрольной группы обследовали 25 человек с неизменной слизистой оболочкой бронхов и нормальной вентиляционной способностью легких. Материалом для специальных исследований служили АМ, полученные из бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом селективного центрифугирования на градиенте плотности у перечисленных выше групп больных [2,5].

В АМ определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [9], диеновых конъюгатов (ДК) [10], шиффовых оснований (ШО) [4], перекиси водорода (H_2O_2) [15], α -токоферола [7], основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидных кислот), холестерина и его эфиров методом тонкослойной хроматографии [13]. Оценивали активности супероксиддисмутазы (СОД) [12], каталазы (Кат) [13], глутатионпероксидазы (ГТП) [16], глутатионредуктазы (ГТР) [6], фосфолипазы А2 [1].

Как показали проведенные исследования (таблица), у больных АБА в периоде обострения заболевания в АМ отмечалось значительное повышение содержания продуктов ПОЛ: ДК, ШО и особенно МДА ($p < 0,001$). К периоду ремиссии их уровни достоверно снижались, но содержание ДК и МДА превышало показатели у группы здоровых лиц. При этом обращала на себя внимание динамика содержания H_2O_2 — уменьшение ее концентрации от периода обострения к периоду ремиссии по сравнению с контролем, что, возможно, связано с генетическим дефектом системы, генерирующей H_2O_2 в АМ у больных АБА.

У больных ИЗБА в периоде обострения заболевания наблюдалась значительная активация процессов ПОЛ в АМ на фоне накопления H_2O_2 . В период ремиссии уровни ШО и МДА снижались, но достоверно превышали нормативные показатели, а содержание ДК почти не изменялось по сравнению с периодом обострения.

Сравнивая показатели ПОЛ и содержание H_2O_2 в АМ у больных АБА и ИЗБА, следует обратить внимание на тот факт, что купирование обострения АБА происходило значительно быстрее, чем ИЗБА, с чем связана и меньшая длительность пребывания больных АБА в стационаре. При обследовании ряда больных этой группы в амбулаторных условиях через 2—3 месяца после выписки из клиники наблюдали почти

Показатели системы ПОЛ—антиоксиданты и липидного профиля в АМ у больных АБА и ИЗБА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	АБА	ИЗБА
H ₂ O ₂ , мкмоль/л	21,950±1,153	20,283±0,696 15,270±0,517	26,108±1,433 23,131±1,051
ДК, нмоль/мг лип.	4,112±0,329	8,728±0,606 5,495±0,434	7,784±0,547 6,703±0,488
МДА, нмоль/мг лип.	12,586±0,605	26,486±1,147 21,078±1,412	22,884±0,9761 7,741±0,875
ШО, у.е./мг лип.	13,759±0,928	17,762±1,009 12,567±0,844	18,731±0,897 16,069±0,682
Кат, ед. акт/мг белка	0,360±0,021	0,323±0,021 0,359±0,022	0,257±0,017 0,327±0,024
СОД, ед. акт/мг белка	0,490±0,013	0,317±0,025 0,542±0,015	0,425±0,017 0,446±0,015
ГТР, ед. акт/мг белка	0,304±0,026	0,186±0,016 0,305±0,024	0,163±0,011 0,205±0,017
ГТП, ед. акт/мг белка	0,248±0,024	0,171±0,020 0,247±0,024	0,125±0,011 0,212±0,015
α-токоферол, нмоль/10 ⁵ кл	10,110±0,251	3,000±0,251 4,780±0,289	2,354±0,176 3,613±0,296
Свободный холестерин, нмоль/10 ⁵ кл	0,172±0,019	0,206±0,036 0,177±0,027	0,335±0,022 0,245±0,019
Эфиры холестерина, нмоль/10 ⁵ кл	0,243±0,022	0,280±0,031 0,143±0,016	0,262±0,024 0,260±0,023
Общий холестерин, нмоль/10 ⁵ кл	0,425±0,021	0,486±0,034 0,320±0,022	0,597±0,023 0,505±0,021
Лизофосфатидилхолин, нмоль/10 ⁵ кл	0,023±0,002	0,036±0,004 0,035±0,004	0,036±0,002 0,032±0,001
Фосфатидилсерин, нмоль/10 ⁵ кл	0,034±0,003	0,030±0,002 0,034±0,002	0,030±0,001 0,032±0,001
Сфингомиелин, нмоль/10 ⁵ кл	0,031±0,003	0,027±0,003 0,025±0,003	0,027±0,001 0,026±0,001
Фосфатидилхолин, нмоль/10 ⁵ кл	0,039±0,003	0,056±0,004 0,031±0,002	0,042±0,001 0,035±0,001
Фосфатидилэтаноламин, нмоль/10 ⁵ кл	0,030±0,002	0,031±0,003 0,029±0,002	0,038±0,001 0,032±0,003
Фосфатидные кислоты, нмоль/10 ⁵ кл	0,009±0,001	0,014±0,001 0,014±0,001	0,016±0,002 0,014±0,001
Фосфолипаза А ₂ , у.е./10 ⁵ кл.	1,061±0,073	1,636±0,188 1,176±0,103	1,737±0,092 1,311±0,068

П р и м е ч а н и е. В двух последних колонках первый показатель — фаза обострения, второй — в фаза ремиссии.

полную нормализацию содержания продуктов ПОЛ с сохранением низкой концентрации H₂O₂ в АМ. Этот факт позволяет нам говорить о более доброкачественном течении АБА в условиях нашего региона по сравнению с ИЗБА.

Проведённые исследования активности основных ферментов антиоксидантной защитной системы и содержания α-токоферола выявили, что у больных АБА в период обострения заболевания отмечалось достоверное снижение активности СОД ($p < 0,001$), ГТР ($p < 0,001$), ГТП ($p < 0,05$) и недостоверно — Кат. В периоде ремиссии у этой группы больных наблюдалась нормализация уровней Кат, ГТР, ГТП и увеличение активности СОД. Кроме этого у больных АБА снижалось содержание α-токоферола, которое не нор-

мализовывалось в период ремиссии. У больных ИЗБА в период обострения регистрировалось значительное снижение активности всех антиоксидантных ферментов и уменьшение в четыре раза содержания α-токоферола по сравнению с контролем ($p < 0,001$). К периоду ремиссии все антиоксиданты повышали свою активность, но оставались ниже нормативных показателей, особенно СОД, ГТР и α-токоферол.

Характеризуя липидный профиль мембран АМ у больных АБА (см. таблицу), следует отметить, что в периоде обострения значительно увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина ($p < 0,01$), фосфатидилхолина ($p < 0,001$) и фосфатидных кислот по сравнению с нормативными показателями; почти не изменялось содержание фосфатидилэтаноламина и незна-

чительно снижалось содержание фосфатидилсерина и сфингомиелина. В периоде ремиссии у этой группы больных уровни лизофосфатидилхолина и фосфатидных кислот почти не отличались от таковых в периоде обострения заболевания, снижался уровень фосфатидилхолина и нормализовывалось содержание фосфатидилсерина. Наряду с этим у больных АБА в мембранах АМ происходило накопление свободного холестерина и его эфиров со снижением к периоду ремиссии.

У больных ИЗБА в мембранах АМ в периоде обострения заболевания в полтора раза повышалось содержание лизофосфатидилхолина ($p < 0,001$), фосфатидилэтаноламина ($p < 0,001$) и фосфатидных кислот по сравнению с нормативными показателями. К периоду ремиссии уровни фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидных кислот, сфингомиелина и лизофосфатидилхолина снижались. Содержание общего холестерина в мембранах АМ в период обострения ИЗБА повышалось в основном за счет свободного холестерина, а в период ремиссии их уровни достоверно снижались, но превышали контрольные показатели.

Основной мембранодестабилизирующий фермент фосфолипаза A_2 усиливал свою активность при обострении БА. В периоде ремиссии активность этого фермента возвращалась к исходному уровню только у больных АБА, а у больных ИЗБА активность фосфолипазы A_2 сохранялась на довольно высоком уровне.

Для объективной оценки влияния дисбаланса в системе ПОЛ—антиоксиданты и патологических изменений липидной фазы мембран на генез синдрома бронхиальной обструкции нами проведен корреляционный анализ, характеризующий связь основных исследованных биохимических показателей со степенью обструкции бронхов по спирографическим тестам (ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅), выраженной в баллах (от 0 до 5). Как оказалось, активация перекисления липидов, дефицит ферментативных и неферментативных антиоксидантов, усиление деградации фосфолипидов на фоне повышения активности фосфолипазы A_2 в АМ оказывали существенное влияние на формирование и прогрессирование бронхиальной обструкции у больных БА.

Таким образом, для БА характерны интенсификация процессов ПОЛ в АМ, сопровождающаяся неадекватной реакцией антиоксидантной защитной системы на свободнорадикальный стресс, а также нарушения липидного состава мембран АМ на фоне повышения активности эндогенных фосфолипаз и избыточной активации ПОЛ, приводящие к изменениям физико-химического состояния мембран и усилению аллергического фона.

Выводы

1. При атопической форме бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания в альвеолярных макрофагах накапливаются продукты перекисного окисления липидов и деградации фосфолипидов на фоне умеренной депрессии антиоксидантной защитной системы и относительно низкого уровня перекиси водорода; к периоду ремиссии происходит

частичное восстановление липидной фазы клеточных мембран и ферментативного звена антиоксидантной системы.

2. Инфекционно-зависимая форма бронхиальной астмы характеризуется более выраженным дисбалансом в системе перекисное окисление липидов—антиоксиданты и липидной фазы мембран альвеолярных макрофагов в периоде обострения заболевания и с сохранением указанных изменений в периоде ремиссии.
3. На мембранопатологические процессы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой оказывают влияние хроническая гипоксия и гипоксемия, которые развиваются у больных по мере нарастания бронхиальной обструкции, аллергическое и инфекционное воспаление в бронхах и окружающей ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Метод определения фосфолипазной активности эритроцитов // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С.18—20.
2. Каминская Г.О., Омаров Т.О., Блонская Г.Ю. и др. Оценка функциональной активности альвеолярных макрофагов по результатам исследования клеток крови // Там же.— 1991.— № 2.— С.30—34.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд.— Новосибирск: Наука, 1989.
4. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе // Бюл. exper. биол.— 1979.— № 10.— С.404—406.
5. Провоторов В.М., Солодовникова Б.Ю. Изучение ферментов макрофагов альвеолярного лаважа при различных формах хронического бронхита // Лаб. дело.— 1987.— № 9.— С.663—665.
6. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы // Методы биохимических исследований.— Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982.— С.181—183.
7. Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П. Оценка антиоксидантной системы организма // Лаб. дело.— 1982.— № 3.— С.19—22.
8. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. β -оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов, синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим.-фарм. журн.— 1982.— № 4.— С.28—44.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С.66—68.
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Там же.— М.: Медицина, 1977.— С.63—64.
11. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Федосеев Г.Б. и др.— Л.: Наука, 1984.
12. Чумаков В.С., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медьзависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С.712—716.
13. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.— М.: Мир, 1965.
14. du Bios R. The alveolar macrophage // Thorax.— 1985.— Vol.40.— P.321—327.
15. Graf E., Gona T. Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay // J. Clin. Chem.— 1980.— Vol.26, № 5.— P.658—660.
16. Paglia O., Valentine W. Studies on the quantitative characterisation of erythrocyte glutathione // J. Lab. Clin. Med.— 1967.— Vol.70, № 1.— P.158—169.

*Н.А.Никитина, Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалин***РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ И ПНЕВМОНИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ МОСКВЫ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

**THE INCIDENCE OF CHRONIC PULMONARY DISEASES AND PNEUMONIA IN ADOLESCENT POPULATION
GROUPS FOR MOSCOW***N.A.Nikitina, T.N.Bilichenko, A.G.Chuchalin***S u m m a r y**

Morbidity analyses of pulmonary diseases among Moscow adolescents of 15—17 years of age, proceeding from official municipal statistics for 1991—1994, revealed growing incidence of bronchial asthma, allergic rhinitis and chronic diseases of upper respiratory tracts ($p<0.001$), and reverse trends for pneumonia ($p<0.05$). Our studies specified the incidence geography for preventive efforts as several districts demonstrated peak morbidity of chronic pulmonary diseases: bronchial asthma and chronic bronchitis for the city north; chronic pharyngitis and sinusitis for the northeast; allergic rhinitis for the west and southwest; bronchial asthma for satellite town Zelenograd; and bronchial asthma, and chronic pharyngitis, sinusitis, adenoiditis and tonsillitis for the city centre. Figures for the other parts of the city were within the average, while differences between the districts for pneumonia morbidity were statistically negligible.

Р е з ю м е

Проанализирована распространенность болезней органов дыхания — БОД (МКБ IX пересмотра, коды 472—493) среди подросткового населения 15—17 лет. Использована официальная статистическая информация по городу Москве за период 1991—1994. Выявлено увеличение распространенности бронхиальной астмы, аллергического ринита и хронических заболеваний верхних дыхательных путей ($p<0,001$), снижение заболеваемости пневмонией ($p<0,05$) среди указанной группы населения. Выявлены округа с повышенными уровнями хронических БОД. А именно: для Северного округа столицы характерны высокие показатели бронхиальной астмы и хронического бронхита. Юноши и девушки, проживающие в Северо-Восточном округе чаще страдают хроническими фарингитами, синуситами, чем подростки в среднем по Москве. В Западном и Юго-Западном округах выявлена высокая распространенность аллергического ринита, а в Зеленограде бронхиальной астмы. Для подросткового населения Центрального округа характерно превышение средних показателей по городу бронхиальной астмы, хронических фарингитов, синуситов, а также хронических болезней миндалин и аденоидов. В остальных округах превышения средних показателей распространенности заболеваний не выявлены. Заболеваемость пневмонией по округам не различалась достоверно. Выявление округов Москвы с повышенным уровнем заболеваемости населения позволит правильно планировать профилактические мероприятия.

За последние 40 лет получены данные о наличии связи между частотой острых и хронических заболеваний органов дыхания и уровнем загрязнения атмосферного воздуха городов [3,10]. Повреждающее действие городских поллютантов (SO_2 , NO_x , озон, пыль) и других загрязнителей воздушной среды (табачный дым, природный газ, используемый при приготовлении пищи и др.) на органы дыхания может способствовать подавлению системы местной защиты против вирусных и бактериальных агентов и формированию острого и хронического воспаления [5]. Больные астмой реагируют на такое воздействие увеличением числа обострений и учащением приема противоастматических

препаратов, снижением показателей ФВД и возрастанием числа госпитализаций и случаев смерти [3,7].

Многочисленные научные исследования в разных странах показывают рост распространенности хронических аллергических болезней органов дыхания. То, что это не просто следствие улучшения диагностики, подтверждают повторные эпидемиологические исследования спустя 10—20 лет с использованием одинаковых методов [2,6,8,9].

Результаты анализа статистической информации по отдельным городам Российской Федерации показывают, что для подросткового населения Москвы характерны наиболее высокие уровни распространенности аллергических заболеваний органов дыхания [4].

РУЛИД®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Р О К С И Т Р О М И Ц И Н

НОВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ



КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИЛА ЭФФЕКТИВНОГО МАКРОЛИДА



- ПРЕВОСХОДСТВО ПО СРАВНЕНИЮ
С КЛАССИЧЕСКИМИ МАКРОЛИДАМИ
В ОТНОШЕНИИ БИОДОСТУПНОСТИ
И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
- ПОДТВЕРЖДЕННОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ
ДЕЙСТВИЕ НА ВСЕ МИКРООРГАНИЗМЫ,
ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ
ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА И КОЖНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Курс лечения успешно прошли 60 миллионов пациентов,
взрослых и детей, более чем в 80 странах мира

Хёхст Мэрион Руссель

Распространенность хронических болезней органов дыхания и пневмонии среди подростков города Москвы (на 100 000 населения)

Заболевания	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	χ^2	$p <$
Бронхиальная астма	965	1087	1110	1176	10,854	0,0009
Аллергический ринит	434	562	588	655	42,643	0,00001
Хронические фарингиты, синуситы	474	648	666	682	4,178	0,00001
Хронические болезни миндалин и аденоидов	1321	1505	1499	1807	0,848	0,00001
Хронический бронхит	372	427	377	416	33,581	0,358
Пневмония	276	230	172	249	69,834	0,040

Данное исследование проведено с целью изучения основных закономерностей в распространенности болезней органов дыхания среди подростков, проживающих в различных округах Москвы.

Для анализа использовались данные Бюро медицинской статистики Комитета здравоохранения Москвы за период 1991—1994 гг. Анализировалась группа заболеваний из класса “Болезни органов дыхания” (МКБ IX, коды 472—493). Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Еpi 5 (1995). Для оценки динамики показателей за 4 года использован линейный регрессионный анализ. Оценка уровней относительного риска распространенности заболеваний в округах проведена по отношению к среднему уровню по Москве. Распространенность заболеваний рассчитана на 100 тыс. подросткового населения. Достоверность отличий оценена на основании критерия Стьюдента с уровнем значимости 0,05.

Анализ динамики статистических данных по Москве показал, что распространенность бронхиальной астмы составляла в 1991 г. 965 случаев на 100 тысяч подросткового населения, а к 1994 г. достигла уровня 1176 случаев ($p < 0,0009$) — табл.1, рис.1. Распространенность аллергического ринита соответственно увеличилась с 1991 к 1994 г. с 434 до 655 случаев ($p < 0,00001$). Распространенность хронических болезней верхних дыхательных путей (фарингитов, синуситов) за изучаемый период возросла с 474 до 682 случаев ($p < 0,00001$), хронических болезней миндалин и аденоидов — с 1321 до 1807 случаев ($p < 0,00001$).

Анализ тренда заболеваемости пневмонией выявил, что число случаев снизилось за рассматриваемый

период с 276 до 249 ($p < 0,04$), а хронического бронхита существенно не изменилось — с 372 до 416 случаев ($p < 0,358$).

Анализ относительного риска (RR) болезней органов дыхания позволил выделить зоны города с наиболее высокими уровнями распространенности заболеваний в 1994 г. (табл.2).

Достоверное превышение распространенности бронхиальной астмы по отношению к среднегородскому показателю наблюдалось в Зеленограде (RR 1,81; 95% CI 1,69—1,94), в Центральном округе (RR 1,21; 95% CI 1,12—1,30) и Северном округе (RR 1,13; 95% CI 1,05—1,22). В остальных зонах этот показатель был ниже среднего.

Аллергический ринит достоверно чаще встречался у подростков в Юго-Западном (RR 1,53; 95% CI 1,38—1,68) и Западном округе (RR 1,51; 95% CI 1,03—1,27).

Высокие уровни распространенности хронических фарингитов, синуситов отмечались в Северо-Восточном (RR 1,88; 95% CI 1,71—2,06) и Центральном округе (RR 1,19; 95% CI 1,07—1,31).

В Центральном округе зарегистрирован уровень хронических болезней миндалин и аденоидов, превышающий средний московский показатель (RR 1,09; 95% CI 1,02—1,16).

Показатели пневмонии по округам достоверно не различались.

Хронический бронхит чаще встречался у подростков Северного округа столицы (RR 1,18; 95% CI 1,03—1,34).

Наблюдаемый во всем мире рост аллергических заболеваний органов дыхания не находит до сих пор убедительных объяснений. Многие исследователи поддерживают гипотезу о связи роста распространенности с индустриализацией общества. Урбанизация и индустриализация приводят к росту загрязнения атмосферного воздуха [3,10].

В Москве выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух в 1992 г. составили 131,55 кг на одного жителя в год, тогда как в 1989 г. — 119,4 кг, причем основной вклад в загрязнение воздуха вносит автотранспорт [1]. Постоянное увеличение парка автомобилей и отсутствие необходимых мероприятий по снижению загрязнения могут способствовать росту респираторной заболеваемости. Промышленные зоны,



Рис. Распространенность болезней верхних и нижних дыхательных путей у подростков Москвы (1991—1994).

Уровни распространенности хронических болезней органов дыхания и пневмонии среди подросткового населения различных округов Москвы

Округ	БА (RR;CI)	АР (RR;CI)	ХФС (RR;CI)	ХБМА (RR;CI)	ПН (RR;CI)	ХБ (RR;CI)
Северный	1,13 (1,05—1,22)	0,89 (0,79—0,99)	0,66 (0,59—0,74)	0,94 (0,88—1,00)	1,08 (0,91—1,29)	1,18 (1,03—1,34)
Северо-Восточный	0,87 (0,80—0,94)	0,70 (0,62—0,79)	1,88 (1,71—2,06)	0,85 (0,80—0,91)	1,16 (0,98—1,38)	1,13 (0,99—1,29)
Восточный	0,97 (0,89—1,05)	1,01 (0,90—1,12)	1,01 (0,91—1,12)	0,86 (0,81—0,92)	0,72 (0,60—0,88)	0,70 (0,60—0,81)
Юго-Восточный	0,77 (0,71—0,84)	0,72 (0,64—0,81)	0,65 (0,57—0,73)	1,01 (0,95—1,08)	0,60 (0,49—0,74)	0,46 (0,38—0,54)
Южный	0,86 (0,79—0,93)	0,85 (0,76—0,96)	0,70 (0,63—0,79)	0,80 (0,74—0,85)	1,08 (0,91—1,29)	1,06 (0,93—1,21)
Юго-Западный	0,88 (0,81—0,95)	1,53 (1,38—1,68)	0,75 (0,67—0,84)	1,03 (0,97—1,10)	1,12 (0,95—1,33)	1,11 (0,97—1,26)
Западный	0,84 (0,77—0,92)	1,15 (1,03—1,27)	0,92 (0,83—1,03)	1,05 (0,99—1,12)	0,72 (0,60—0,88)	1,13 (0,99—1,29)
Северо-Западный	0,80 (0,73—0,87)	0,79 (0,71—0,89)	0,44 (0,38—0,50)	0,59 (0,54—0,63)	1,12 (0,95—1,33)	0,72 (0,62—0,84)
Центральный	1,21 (1,12—1,30)	0,84 (0,75—0,94)	1,19 (1,07—1,31)	1,09 (1,02—1,16)	1,12 (0,95—1,33)	0,72 (0,62—0,84)
Зеленоград	1,81 (1,69—1,94)	0,61 (0,54—0,64)	0,67 (0,60—0,76)	0,29 (0,26—0,32)	0,72 (0,60—0,88)	0,60 (0,51—0,78)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АР — аллергический ринит, ХФС — хр. фарингиты, синуситы, ХБМА — хр. болезни миндалин и аденоидов, ПН — пневмония, ХБ — хр. бронхит, RR — относительный риск, CI — доверительный интервал.

расположенные в различных районах города, вероятно, также оказывают неблагоприятное воздействие на местных жителей. Полученные результаты нашего исследования показывают необходимость углубленного изучения причин роста респираторных заболеваний в городе и высоких показателей распространенности в некоторых округах Москвы.

Анализ закономерностей распространенности заболеваний по округам показал, что для подросткового населения Северного округа столицы характерны высокие показатели бронхиальной астмы и хронического бронхита. Юноши и девушки, проживающие в Северо-Восточном округе, чаще страдают хроническими фарингитами, синуситами, чем подростки в среднем по Москве. В Западном и Юго-Западном округах выявлена высокая распространенность аллергического ринита, а в Зеленограде — бронхиальной астмы. Для подросткового населения Центрального округа характерно превышение средних показателей по городу бронхиальной астмы, хронических фарингитов, синуситов, а также хронических болезней миндалин и аденоидов. В остальных округах превышения средних показателей распространенности заболеваний не выявлено.

Выводы

Таким образом, за период 1991—1994 гг. в Москве наблюдался достоверный рост бронхиальной астмы, аллергического ринита и хронических заболеваний верхних дыхательных путей — фарингитов, синуситов, а также болезней миндалин и аденоидов у подростков 15—17 лет.

Распространенность хронических болезней верхних и нижних дыхательных путей различалась по округам Москвы. Распространенность пневмоний во всех зонах находилась в пределах среднего показателя по городу.

Заключение

Болезни органов дыхания являются экологозависимой группой заболеваний. Различия в распространенности этих заболеваний в округах могут быть связаны с характером загрязнения данной зоны, что требует дальнейшего изучения. Выявление зон с повышенным риском заболеваемости позволит практическому здравоохранению правильно организовать профилактические мероприятия для сохранения здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад "О состоянии окружающей природной среды г.Москвы в 1992 году" — М., 1993.
2. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts // Clin. Exp. Allergy. — 1989. — Vol.19. — P.59—63.
3. Bates D.V., Sizto R. Hospital admissions and air pollutants in Southern Ontario: The acid summer haze effect // Environ. Res. — 1987. — Vol.43. — P.317—331.
4. Bilitchenko T.N., Nikitina N.A., Tchoutchalin A.G. Prevalence rates of bronchial asthma in Moscow and in Russia. Allergy // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol.51. — P.44S.
5. Devalia J.L., Ryszczak C., Davies R.J. Air pollution in the 1990s — cause of increased respiratory disease? // Respir. Med. — 1994. — Vol.88. — P.241—244.
6. Haahtela T., Lindholm H., Bjorksten F., Koskenvuo K., Laitinen L.A. Prevalence of asthma in Finnish young men // Br. Med. J. — 1990. — Vol.301. — P.266—268.

Новый подход к лечению бронхиальной астмы

АКОЛАТ

зафирлукаст



Поддерживающая терапия первой линии при бронхиальной астме



Простота в применении: 1 таблетка 2 раза в сутки



Препарат выбора при недостаточном эффекте от симптоматического приема бета₂-агонистами

АКОЛАТ. Информация по назначению (сокращенный вариант). Перед назначением прочитайте информацию. **Применение:** профилактика и постоянная терапия бронхиальной астмы. Назначается в качестве поддерживающей терапии первой линии пациентам с бронхиальной астмой при недостаточной эффективности терапии бета-агонистами (применяемыми при необходимости). **Дозировка:** Взрослые и дети старше 12 лет: начальная доза — 20 мг 2 раза/сут. Поддерживающая доза: 20 мг 2 раза/сут (максимальная доза — 80 мг 2 раза/сут). Не принимать во время еды. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Меры предосторожности:** Препарат следует принимать регулярно, а также при обострениях бронхиальной астмы. Аколат не предназначен для купирования бронхоспазма при остром приступе бронхиальной астмы. Не изучен как

средство для лечения лабильной или нестабильной формы бронхиальной астмы. Препарат не следует назначать в качестве замены после резкой отмены кортикостероидов для ингаляций. Вступает во взаимодействие с ацетилсалициловой кислотой (Аспирин), эритромицином и теофиллином. **Беременность и лактация:** не назначать препарат во время кормления грудью. **Побочные эффекты:** Аколат хорошо переносится. Побочные эффекты обычно слабые и не требуют отмены препарата: головная боль и желудочно-кишечные расстройства. Редко в клинических исследованиях препарат приводил к повышению уровня трансаминаз в плазме крови. В исследованиях с контролируемым плацебо наблюдалось увеличение случаев инфекции (обычно слабой) у пожилых пациентов, не требующих отмены препарата. **Форма выпуска:** Таблетки, содержащие 20 мг зафирлукаста.

ZENECA

ЗЕНЕКА Москва, Бол. Строченовский пер., 22/25, Москва 113054, Россия. Тел.: (095) 2306111. Факс: (095) 2306119



ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ
ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ АСТМЫ

*Для пациентов
старше 5 лет*

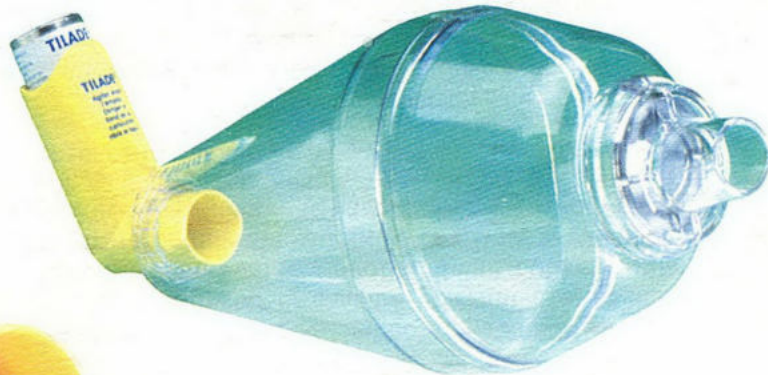
**Преимущества
синхронера**

▲ Эффективность

▲ Визуальный контроль

▲ Приятный вкус

*Для пациентов
младше 5 лет*



Простой режим дозирования: **2** ингаляции 2 раза в день
(При необходимости дозировка может быть увеличена до 2 ингаляций 4 раза в день)

7. Higgins B.G., Francis H.C., Warburton C.J. et al. The effects of air pollution on ocular and respiratory symptoms in subjects with asthma and chronic bronchitis // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.417.
8. Manfreda J., Becker A.B., Wang R.Z., Roos L.L., Antjnisen N.R. Trends in physician-diagnosed asthma prevalence in Manitoba between 1980 and 1990 // *Chest*.— 1993.— Vol.103.— P.151—157.
9. Peat J.K., Haby M., Spijker J., Berry G., Woolcock A.J. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia // *Br. Med. J.*— 1992.— Vol.305.— P.1326—1329.
10. Schwartz J., Spix C., Wichmann H.E., Malin E. Air pollution and acute respiratory illness in five German communities // *Environ. Res.*— 1991.— Vol.56.— P.1—14.

Поступила 28.07.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-053.2-036.22

Е.Г.Кондюрина, Т.Н.Елкина, Т.А.Филатова, С.М.Гавалов

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НОВОСИБИРСКА

Новосибирский медицинский институт

AGE CHARACTERISTICS OF ASTHMA EPIDEMIOLOGY IN CHILDREN FOR NOVOSIBIRSK

E.G.Kondyurina, T.N.Yelkina, T.A.Filatova, S.M.Gavalov

Summary

An epidemiological survey on the ISAAC protocol involved 7,168 schoolchildren, 3,584 aged 13—14 and 3,584 aged 7—8. Medical histories reported wheeze and rale in 25.6% of cases, and 10.4% in the 12 months preceding the survey. 2% had wheezes more than 4 times a year. The junior group revealed a spectacularly higher occurrence of nocturnal wheezes. Exercise-induced wheezes were much more frequent in the 13—14 age group. Bronchial asthma had been diagnosed prior to the survey in 1.6% and 3.3% of cases in the 7—8 and 13—14 age groups, respectively, to reveal BA morbidity drastically understated by the health service, especially with junior children.

Резюме

По данным эпидемиологического обследования по программе "ISAAC" 7168 детей (3584 учащихся в возрасте 13—14 лет и 3584 школьников в возрасте 7—8 лет) распространенность затрудненного хрипящего дыхания, хрипов в грудной клетке составляет в анамнезе 25,6%, в течение 12 месяцев, предшествующих обследованию, — 10,4%. Частые рецидивы (более 4 раз в год) отмечены у 2% обследованных. У младших школьников ночные симптомы встречались достоверно чаще. Бронхоспазм физической нагрузки с большей частотой зафиксирован у восьмиклассников. До обследования диагноз бронхиальной астмы стоял у 1,6% первоклассников, 3,3% — восьмиклассников, что свидетельствует о гиподиагностике бронхиальной астмы, особенно у младших школьников.

Проблема профилактики и реабилитации детей и взрослых, больных бронхиальной астмой (БА), может быть решена на основе комплексного программного изучения патологии, в котором эпидемиологические исследования занимают ключевые позиции, так как именно они позволяют оценить эволюцию заболевания как по тяжести, так и по форме; выявить факторы, определяющие прогрессирование процесса, и оценить эффективность социального и медицинского контроля болезни [4,7,11,12,14].

Данные об эпидемиологических показателях БА у детей России и стран СНГ очень противоречивы. Отсутствие единых критериев в оценке распространенности, обследование детей разных возрастов, анализ статистических показателей обращаемости за стационарной и амбулаторно-поликлинической помощью,

изучение диспансерного контингента педиатрических участков, смертности по основной причине привели к тому, что сопоставить данные исследований заболеваемости, проведенных в разных регионах, нельзя, так же как и определить тенденцию развития патологии. Цифры, выявленные при этом, свидетельствуют, что установленный диагноз БА имели в среднем 0,3—0,4% детского населения Советского Союза со значительными колебаниями по регионам [2,3,4].

Гиподиагностике БА способствовала действовавшая классификация бронхолегочной патологии с размытыми критериями постановки диагноза астматический бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, БА. Работы последних лет показывают, что использование статистической отчетности как базового инструмента изучения дает низкие цифры заболеваемости, хотя

Распространенность бронхиальной астмы среди детского населения России в последнее десятилетие

Регион	Год	Методы исследования	Распространенность, %	Ссылки
Нижегородская обл.	1988	Статистическая отчетность	0,06	[1]
Москва	1990	Статистическая отчетность	0,7	[8]
Москва	1995	Статистическая отчетность	0,461 мальчики 0,227 девочки	[9]
Нижегородская обл.	1994	Статистическая отчетность	0,124	[1]
Казань	1995	Анкеты+скрининг	1,2±0,38	[6]
Санкт-Петербург и промышленные города России	1986—1995	Анкеты+скрининг+углубленное обследование	2,5	[5]
Самара	1996	Статистическая отчетность	0,23	[7]
		С учетом поправочного коэффициента	0,77	
		Скрининг+углубленное обследование	8	
Ангарск	1996	Статистическая отчетность	1	[10]

динамический их анализ выявляет рост распространенности БА в детском возрасте (табл.1). Анкетирование в сочетании с углубленным обследованием детей при проведении сплошных эпидемиологических нестандартизованных исследований выявляет больных БА в промышленных городах в 2,5—8%.

Показатели распространенности БА в зарубежных странах значительно выше и составляют 9—11% в США, 7,3—9,3% в Германии, 10—15% в Англии [12,13,14]. Бурный рост заболеваемости потребовал стандартизации эпидемиологических исследований для получения сравнимых результатов, что привело к созданию и внедрению в практику программы “Международное исследование астмы и аллергии у детей” (“ISAAC”), проводимой во многих странах мира.

Исследования по стандартизованным методикам в России не проводились. Для получения достоверной информации мы по рекомендации Научно-исследовательского института пульмонологии МЗ РФ и его директора академика РАМН профессора А.Г.Чучалина использовали программу “ISAAC”, любезно представленную нам профессором D.Chaprin (Франция) и НИИ пульмонологии. Первый этап проводился в школах Новосибирска в феврале—апреле 1996 года со строгим соблюдением всех требований протокола “ISAAC”. Нами было проанкетировано 7404 школьника (учащихся 1 и 8 классов), из них в обследование вошло

7168 человек (табл.2), так как в рамках программы изучается заболеваемость детей определенного возраста 7—8 лет (1-я группа) и 13—14 лет (2-я группа).

При анализе анкет оказалось, что на симптомы БА в виде затрудненного хрипящего дыхания, свистов в грудной клетке жаловался каждый четвертый ребенок (табл.3), при этом несколько чаще подобную клинику отмечали родители детей 1-й группы. Эти данные сопоставимы с результатами обследования в других странах, где положительный ответ на данный вопрос фиксировался в 20—48%.

В течение года, предшествовавшего обследованию, клинику затрудненного дыхания со свистами в грудной клетке отмечали 10,4% опрошенных. У девочек частота подобных жалоб не менялась, у мальчиков зафиксирована тенденция к уменьшению респираторных эпизодов с возрастом. Распространенность симптомов БА в городе значительно варьировала (от 5 до 15%); при этом можно выделить районы с относительно низкой заболеваемостью в обеих возрастных группах и районы с высокой заболеваемостью детей, совпадающие с экологической характеристикой районов, отличающихся антропогенным загрязнением.

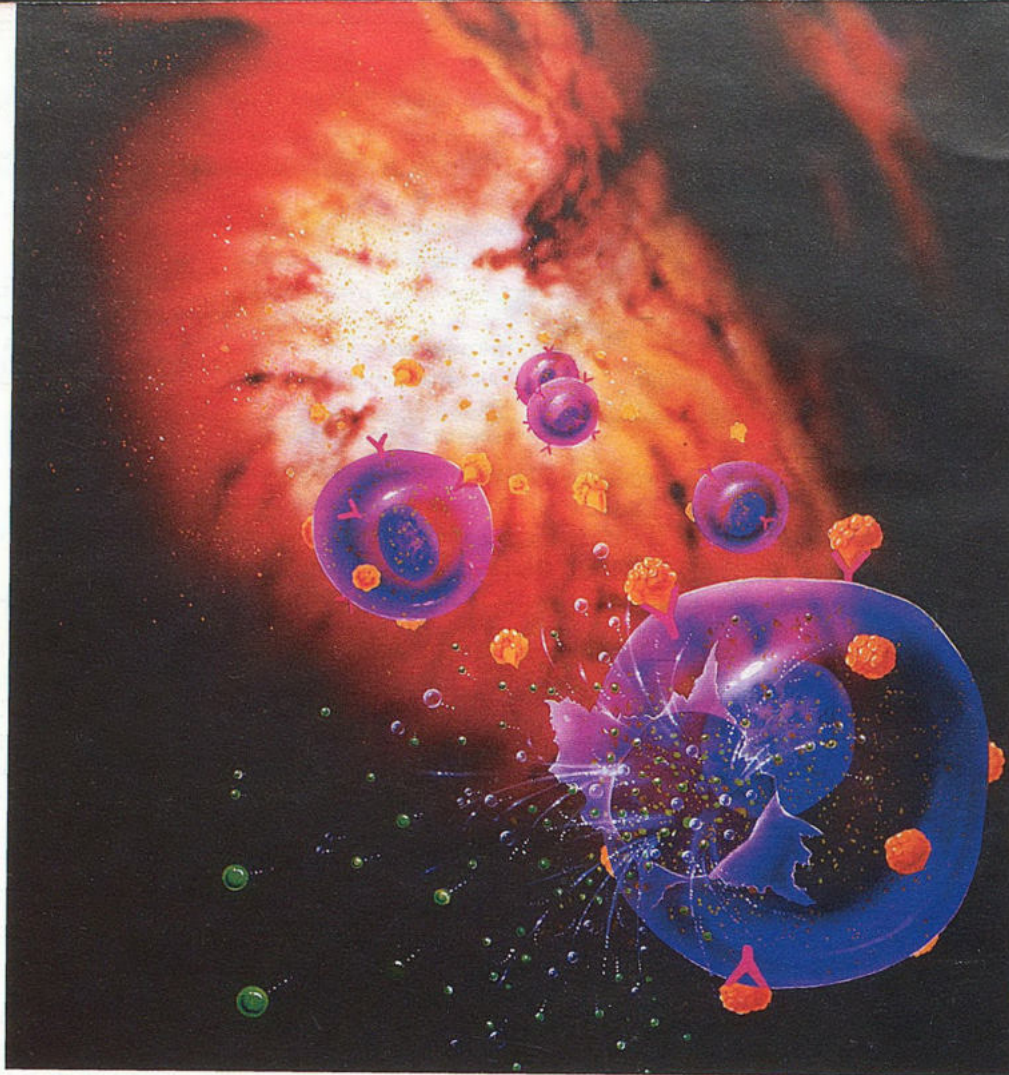
Частота рецидивирования симптомов БА среди этих возрастных групп не отличалась: у большинства детей она не превышала 3 эпизодов в год (рис.1). Ежемесячные и более частые обострения отмечены у 0,5% опрошенных, у которых фиксировалось тяжелое течение заболевания. Распространенность клинически значимой БА не зависела от возраста и была выявлена у 2% проанкетированных детей, которые и составили контингент пациентов, требующих проведения противовоспалительной терапии. Соотношение клинически и эпидемиологически значимой БА по результатам обследования составляет 1:4. Вероятно, это минимальный поправочный коэффициент, который позволяет дать представление о распространенности БА в детском возрасте по данным статистической отчетности.

На ночные симптомы удушья указывали 35,3% школьников группы риска (рис.2). Зафиксированы

Таблица 2

Распределение по полу и возрасту детей, вошедших в эпидемиологическое обследование

Возраст, годы	Пол		Всего
	мальчики	девочки	
13—14	1716	1868	3584
7—8	1838	1746	3584
Итого...	3554	3614	7168



КестинTM

эбастин

с аллергией в два счета



 **RHÔNE-POULENC RORER**

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

РОВАМИЦИН 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

Устраняет инфекцию дыхательных путей - быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



RHÔNE-POULENC RORER

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

Распространенность (в %) симптомов и диагноза БА у детей

Симптомы астмы	Возраст						Все обследо- ванные дети
	7—8 лет			13—14 лет			
	М	Д	Всего	М	Д	Всего	
Наличие симптомов БА когда-либо	29,2	26,2	27,8	22,3	24,3	23,4	25,5
Наличие симптомов БА за последний год	11,7	10,5	11,1	8,9	10,4	9,7	10,4
Диагноз БА, стоявший до эпидемиологиче- ского обследования	2,2	0,86	1,56	3,2	3,3	3,26	2,4

достоверные возрастные различия в частоте встречаемости "ночной" астмы: по данным анкетирования ночные эпизоды бронхиальной обструкции возникали у почти половины детей младшей группы с клиникой БА и только у 25% школьников 13—14 лет. У первоклассников в 2 раза выше распространенность частого (более 1 ночи в неделю) пробуждения от приступа БА по сравнению с восьмиклассниками (см. рис.2). Этот рисунок становится особенно важным при сопоставлении с данными об изолированном ночном кашле у детей, возникающем в период относительного здоровья при отсутствии симптомов острого респираторного заболевания. В 1-й группе он отмечен в 10,3% анкет с одинаковой частотой у мальчиков и девочек (10,3 и 10,2% соответственно). Во 2-й группе ночной кашель выявлен у 11,2% (у 10,6% мальчиков и 11,8% девочек). Таким образом, у детей младшего возраста по данным эпидемиологического обследования ночная симптоматика БА выражена более ярко без различия между полами.

Бронхоспазм при физической нагрузке по данным анкетирования отмечался у 10,5% детей с достоверным различием по возрасту — у 5,7% первоклассников и 15,3% восьмиклассников. Последующее проведение тестов с физической нагрузкой позволило уточнить значимость положительных ответов. Оказалось, что многие родители недооценивают физическую нагрузку как триггерный фактор, сознательно ограничивая физическую активность детей для предупреждения приступа. С другой стороны, в анкетах восьмиклассников

встречаются ложноположительные ответы, обусловленные желанием ребенка получить освобождение от уроков физкультуры. Но даже после углубленного обследования во 2-й группе бронхоспазм при физической нагрузке зафиксирован с большей частотой.

По данным статистической отчетности в Новосибирске распространенность БА оставляла 0,41% на 1 января 1996 года. Анкетирование показало, что до эпидемиологического обследования в учреждениях практического здравоохранения диагноз БА был выставлен 1,6% первоклассников и 3,3% восьмиклассников, то есть во 2-й группе частота ранее установленного диагноза в 2 раза выше. Если сопоставить эти данные с распространенностью симптомов БА (см. табл.3), которые в 1-й группе встречались несколько чаще, то становится очевидным факт поздней постановки диагноза и гиподиагностики БА в раннем детском возрасте. Последующее обследование показало, что недиагностированной остается в основном БА легкой степени тяжести с редкими приступами, хотя казуистически мы выявили и тяжелые формы заболевания, которые трактовались как рецидивирующий обструктивный бронхит и даже нейродермит.

Таким образом, проведенное по программе "ISAAC" изучение эпидемиологии БА у школьников Новосибирска свидетельствует о высокой распространенности заболевания, сопоставимой с результатами обследования детей стран со сходными климатогеографическими и экологическими характеристиками. Эта работа позво-

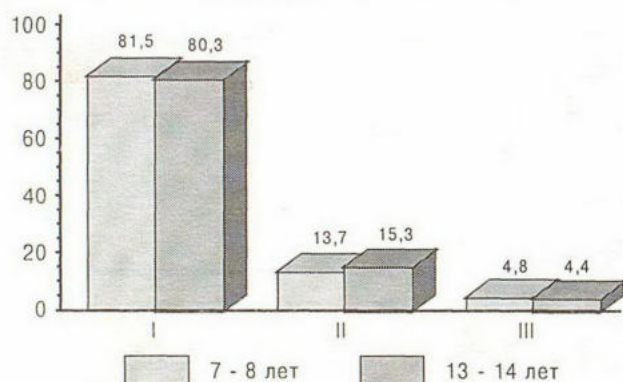


Рис.1. Частота рецидивирования симптомов бронхиальной астмы за 12 месяцев в возрастном аспекте.

I — от 1 до 3, II — от 4 до 12, III — более 12.

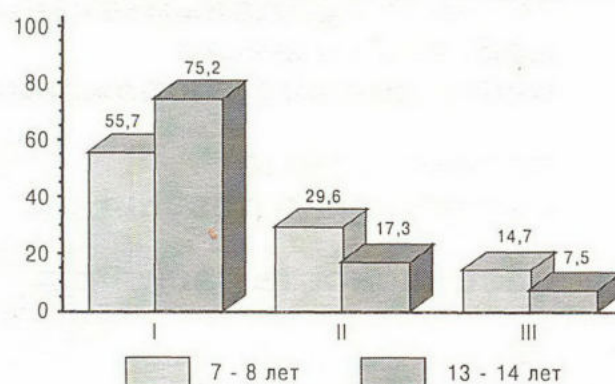


Рис.2. Распространенность ночных симптомов бронхиальной астмы за 12 месяцев в возрастном аспекте

I — никогда не просыпался, II — менее чем 1 ночь в неделю, III — 1 и более ночей в неделю.

лила выявить слабые звенья в системе практического здравоохранения и разработать план совершенствования аллергопульмонологической службы города, в котором большое внимание уделено ранней диагностике и профилактике БА, особенно у детей раннего возраста.

Выводы

1. Данные эпидемиологического обследования свидетельствуют о поздней постановке диагноза и гиподиагностке БА, особенно у детей младшей возрастной группы. Показатели статистической отчетности существенно ниже истинной заболеваемости БА.
2. Использование программы "ISAAC" позволяет оценить заболеваемость БА. Достоверных отличий распространенности симптомов и частоты рецидивирования БА в зависимости от возраста не зафиксировано.
3. Большая частота и тяжесть ночных приступов БА отмечена в младшей возрастной группе.
4. Частота бронхоспазма при физической нагрузке с возрастом увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелевич М.М., Тарасова А.А., Колпащикова И.Ф. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Нижегородской области // Международная конф. "Улучшение качества жизни при астме и аллергии": Сборник резюме.— СПб., 1995.
2. Аллергические заболевания у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.Я.Студеникина, Т.С.Соколовой.— М.: Медицина, 1986.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
4. Ковалевская М.Н., Розанова Н.Н. Возрастная эволюция и исходы бронхиальной астмы у детей // Рос. вестн. перинатол. педиатр.— 1997.— № 1.— С.34—38.
5. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Распространенность и некоторые основные эпидемиологические характеристики бронхиальной астмы у детей в Санкт-Петербурге // Международная конф. "Улучшение качества жизни при астме и аллергии". Сборник резюме.— СПб., 1995.
6. Маланичева Т.Г., Шамова А.Г. Распространенность и структура бронхиальной астмы среди детского населения // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1032.
7. Медникова О.Б., Родина Т.П., Костюкова Н.А. и др. Бронхиальная астма по данным эпидемиологических исследований // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме.— Новосибирск, 1996.— С.568.
8. Ревич Б.А. Состояние здоровья детского населения Москвы в связи с загрязнением атмосферного воздуха // Экологические исследования в Москве и Московской области.— М., 1990.— С.95—108.
9. Слогоцкая Л.В., Чуканова В.П. Некоторые аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы в Москве // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1034.
10. Томилов В.Г., Облизанова Г.А., Щербатова И.А. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей в Ангарске // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме.— Новосибирск, 1996.— С.568.
11. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Русск. мед. журн.— 1995.— № 2.— С.7—10.
12. Anderson H. Epidemiology of asthma // Brit. J. Hosp. Med.— 1992.— Vol.47, № 2.— P.99—102.
13. Debelie M. Besonderheiten des Asthmas bei Kindern und Jugendlichen // Atemwegs u. Lungenkr.— 1992.— Bd.18, № 1.— S.980—987.
14. Leupold W. Häufigkeit von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern in vereinten Deutschland // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1993.— Bd 118, № 18.— S.686—687.

Поступила 29.05.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-003.4-004.1-053.8-085.23

В.А.Самойленко, Е.Л.Амелина, Л.А.Кронина, А.Л.Черняев

МЕРОНЕМ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CLINICAL USE OF MERONEM ON ADULT MUCOVISCIDOTIC PATIENTS

V.A.Samoilenko, E.L.Amelina, L.A.Kronina, A.L.Cherniayev

Summary

Meronem (Zeneca Co.), a new Carbapenem antibiotic, was used for monotherapy of adults affected with mucoviscidosis.

This antibacterial therapy was evaluated on the following criteria: the dynamics of clinical manifestations on the Schwachmann scale; X-ray studies of thoracic organs in their dynamics; and determination of the external respiratory function with the use of general bodyplethysmography and bacteriological studies of mucus. Meronem sensitivity was measured by agar diffusion with standard disks provided by the Zeneca.

Meronem was administered in intravenous infusions at 60 mg/kg of body weight every 24 hrs during 10 days. Positive clinical effects were observed with 3 patients. One achieved clinical stability. We attained bacteriological

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

Линекс®

против любых проявлений дисбактериоза



**Комбинированный препарат,
содержащий 3 компонента
естественной микрофлоры
из разных отделов кишечника**

Фармацевтическо-химический завод А/О.

Представительство в Москве: 123837 Москва, пр. Маршала Жукова, 4, эт. 3. Тел.: (095) 195 66 78, (095) 195 64 14. Факс: (095) 234 17 13.

confirmation of a spectacular titer reduction to occasional colonies: *Ps.aeruginosa* with 2 patients, and *Ps.aeruginosa mucosa* with 3 women patients. The doses we were using revealed good tolerance and an absence of side effects. The studies showed Meronem monotherapy at a daily 60 mg/kg to be effective and recommendable for adult mucoviscidotic patients.

Резюме

В настоящем исследовании приведены результаты использования нового антибиотика из класса карбапенемов меронема (фирма "Zeneca") у 4 взрослых, больных муковисцидозом, в виде монотерапии.

Оценка эффективности антибактериальной терапии осуществлялась по следующим критериям: динамика клинических проявлений при помощи шкалы Швахмана; рентгенологическое исследование органов грудной клетки в динамике; определение функции внешнего дыхания с использованием общей бодиплетизмографии и бактериологическое исследование мокроты. Чувствительность к меронему определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных дисков, представленных фирмой "Zeneca".

Меронем назначали в дозе 60 мг/кг в сутки в виде внутривенной инфузии 3 раза в день в течение 10 дней. Положительный клинический эффект получен у 3 больных, в 1 наблюдении достигнута стабилизация клинического состояния. Бактериологически подтверждено значительное снижение титра до единичных колоний: *Ps.aeruginosa* у 2 больных, *Ps.aeruginosa mucosa* у 3 пациенток. Отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у меронема в применяемых дозах. Настоящее исследование показало, что использование меронема в дозе 60 мг/кг в сутки в виде монотерапии является эффективным и может быть рекомендовано для лечения взрослых больных муковисцидозом.

Муковисцидоз (МВ) — это системная наследственная экзокринопатия, вызываемая мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), расположенного на длинном плече 7-й пары хромосом. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется неуклонно прогрессирующим течением [2].

В последние годы, благодаря ранней диагностике и совершенствованию лечебно-реабилитационных мероприятий, средняя продолжительность жизни этих больных увеличивается. В 1940 г. она равнялась 2 годам, в 1970 г. — 15, в 1991 г. — 31 году в странах Западной Европы и Северной Америки. В то же время средняя продолжительность жизни больных МВ в России по-прежнему составляет около 14 лет [1].

У взрослых больных МВ в клинической картине доминирует патология органов дыхания: хронический гнойный или гнойно-обструктивный бронхит, брохиолит и бронхоэктазы [3].

Этиологически значимым фактором воспаления в бронхолегочной системе у детей являются золотистый

стафилококк и гемофильная палочка, у взрослых больных МВ определяется ассоциация грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, среди которых прогностически наиболее неблагоприятным является хроническая колонизация синегнойной палочки, особенно ее мукоидных форм, резистентных к большинству антибактериальных препаратов [7].

У подростков и взрослых больных МВ *Staphylococcus aureus* высевается в 60% случаев, *Haemophilus influenzae* — в 68%, *Pseudomonas aeruginosa* — в 83% [7]. *Pseudomonas cepacia* (*Burkholderia cepacia*) и *Pseudomonas maltophilia* (*Xantomonas maltophilia*) являются наиболее прогностически неблагоприятными нозокомиальными микроорганизмами, которые представляют опасность не только для больных МВ, но и для их родственников и медицинского персонала [7,11].

В клинической картине МВ определяющим является нарушение мукоцилиарного клиренса и раннее хроническое инфицирование бронхолегочной системы, что требует постоянной антибактериальной терапии.

Таблица 1

Результаты микробиологического исследования мокроты больных муковисцидозом до и после лечения

Больные	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл		<i>Pseudomonas aeruginosa mucosa</i> в 1 мл		<i>Xantomatis maltophilia</i> в 1 мл		<i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	104	един. колонии	106	един. колонии				
2	106	един. колонии	106	104				
3			106	един. колонии				
4					106	107	104	102

Таблица 2

Динамика основных спирометрических показателей у больных муковисцидозом (%)

Больные	ФЖЕЛ		ОФВ ₁		ПОС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	16,4	51,5	18,7	31,2	20,1	35,7
2	42,4	46,8	23,3	24,4	34,6	40,5
3	21,9	21	18,2	17	19,6	19
4	38	48	26	32	32	52

Появление на рынке фармакологических препаратов новых антибиотиков, относящихся к классу карбапенемов, которые обладают бактерицидным действием в отношении широкого спектра грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробов, открывает новые возможности в лечении и реабилитации больных МВ. Однако следует отметить, что резистентность штаммов *Ps.cepacia* и *X.maltophilia* к большинству антибиотиков, в том числе и к новой генерации карбапенемов, сохраняется [6,11].

Меропенем относится к β -лактамным антибиотикам и так же, как имипенем, является представителем класса карбапенемов. Обладает расширенным спектром антибактериологического действия, включающим грамотрицательные, грамположительные, аэробные и анаэробные микроорганизмы. Меропенем превосходит по активности имипенем в отношении грамотрицательных бактерий, но несколько уступает ему в отношении *St.aureus* [4].

Бактерицидное действие меропенема обусловлено воздействием на синтез клеточной стенки бактерий. Он обладает значительной аффинностью к белкам, связывающим пенициллин, и высоким уровнем ста-

бильности к большинству β -лактамаз. Его стабильность к воздействию почечной дегидропептидазы, а также отсутствие нефротоксичности позволяет его использовать без циластатина [4].

Задачей настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности меропенема (Меронем, фирма "Zeneca") у взрослых больных МВ.

В группу вошли 4 женщины в возрасте 21—35 лет (средний возраст $25 \pm 3,9$ года), весоростовой показатель в пределах 13,5—19,1 (средний показатель $16,3 \pm 1,6$) [10]. У всех пациентов была легочно-кишечная форма МВ в стадии обострения с тяжелым поражением бронхолегочной системы в виде хронического гнойно-обструктивного бронхита, бронхиолобронхоэктазов с развитием хронического легочного сердца при наличии хронического панкреатита с ферментативной недостаточностью. У всех больных при поступлении имело место увеличение количества гнойной мокроты, усиление одышки, субфебрилитет, появление симптомов интоксикации. Диагноз верифицирован на основании семейного анамнеза, клинико-лабораторных данных, положительного потового теста, положительных результатов генетической диагностики.

Оценка эффективности антибактериальной терапии включала в себя следующие исследования: динамику клинических проявлений при помощи шкалы Швахмана; двукратное рентгенологическое исследование органов грудной клетки в процессе лечения; определение функции внешнего дыхания с использованием общей бодиплетизмографии и сравнения скоростных, объемных показателей (ОФВ₁, ПОС, ФЖЕЛ), а также бактериологическое исследование мокроты.

Шкала Швахмана традиционно применяется при полуколичественном анализе клинических показателей у больных МВ и включает в себя оценку общего состояния больного, данные клинического осмотра и состояние питания пациента [9].

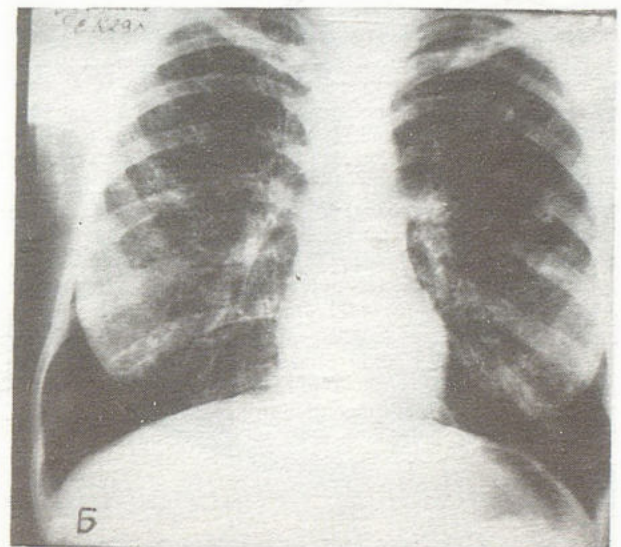
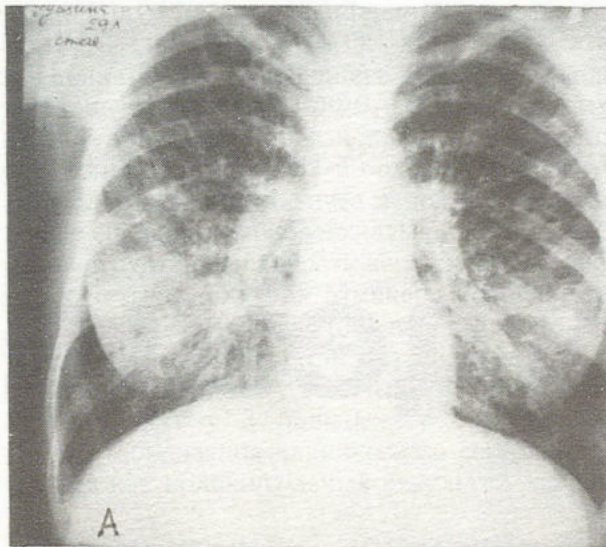


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки 1-й больной до (А) и после лечения (Б).

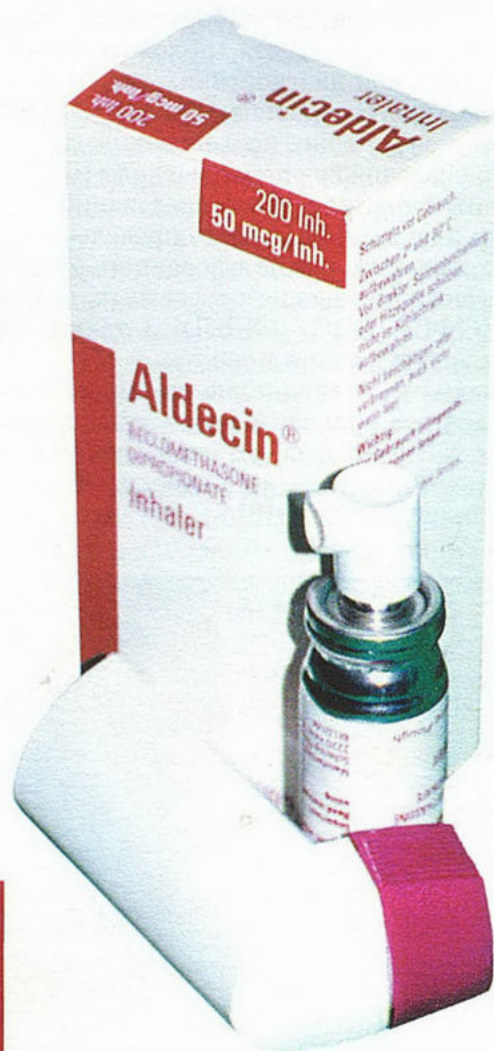
А — Деформация и перибронхиальная инфильтрация в обоих легких с очаговым и диффузным пневмосклерозом. Корни легких расширены, не структурны.
Б — Положительная динамика за счет снижения перибронхиальной инфильтрации, улучшения структурированности корней легких.

Новые возможности лечения

- аллергических ринитов
- бронхиальной астмы

Уменьшение разовой дозы

Наилучшая форма для детей и взрослых



*Беклометазона дипропионат
в аэрозольном баллончике 200 доз
Разовая доза 50 мкг*

НОСОВОЙ АППЛИКАТОР!

Альдецин



Шеринг-Плау/США

Россия, 121069, Москва, Хлебный пер., 19

Тел.: (095) 916-71-00, 916-71-01

Факс: (095) 916-70-94

Тел. в Санкт-Петербурге: (812) 327-88-88

Факс: (812) 327-88-87

Чувствительность к Меронему определяли методом диффузии в агаре с помощью стандартных дисков по критериям, предоставленным фирмой "Zeneca" (Англия). Микроорганизм считался чувствительным к антибиотiku, если зона подавления роста была больше или равна 14 мм, резистентным — до 11 мм, подавление роста в зоне от 12 до 14 мм оценивали как промежуточную чувствительность. Диагностически значимым считали концентрацию 10^6 и более бактерий в 1 мл.

Меронем назначался внутривенно капельно через каждые 8 часов из расчета 60 мг/кг массы тела в сутки. Средняя длительность терапии составила 10 дней.

У первых трех пациенток при поступлении состояние оценивалось как средней степени тяжести и составляло 42, 45 и 50 баллов по шкале Швахмана, после курса комплексной терапии с использованием Меронема состояние их улучшилось и было расценено как удовлетворительное (60, 56 и 55 баллов соответственно). У четвертой больной достигнута стабилизация клинического состояния: уменьшились симптомы интоксикации, увеличилась толерантность к физической нагрузке, уменьшились проявления дыхательной недостаточности. При этом общая сумма баллов по Швахману осталась без изменений: 35 баллов до и после проведенной терапии.

При микробиологическом исследовании у 1-й пациентки высевалась ассоциация *Ps.aeruginosa* и *Ps.aeruginosa mucosa* (в титре 10^4 и 10^6 соответственно). У 2-й больной также определялась ассоциация *Ps.aeruginosa* и *Ps.aeruginosa mucosa* (в титре 10^6 и 10^6 соответственно). У 3-й пациентки высеяна *Ps.aeruginosa mucosa* в виде монокультуры (титр 10^6). У 4-й больной высеяна ассоциация *X.maltophilia* и *S.aureus* (титр 10^6 и 10^4). После курса антибактериальной терапии достигнуто снижение титра *Ps.aeruginosa* у 1-й и 2-й пациентки до единичных колоний. Титр *Ps.aeruginosa mucosa* снизился до единичных колоний у 1-й и 3-й больной. Титр *X.maltophilia* имел тенденцию к росту у 4-й больной, титр *S.aureus* у той же пациентки снизился (табл.1).

При оценке функции внешнего дыхания выявлена стабилизация скоростных (ОФВ₁, ПОС) и объемных (ФЖЕЛ) показателей у трех больных и выраженная положительная динамика у 1-й больной (табл.2).

Рентгенологически достигнута положительная динамика в виде снижения перибронхиальной инфильтрации, улучшения структурированности корней легких (рис.1).

Во всех четырех случаях отмечена хорошая переносимость Меронема и отсутствие побочных эффектов.

Проведенное исследование показало эффективность использования Меронема у больных МВ. Клинический эффект достигнут у 3 больных, у 4-й пациентки достигнута стабилизация клинического состояния, что оценивается как положительный результат терапии у

данной категории больных. Значительное снижение титра *Ps.aeruginosa* и *Ps.aeruginosa mucosa* достигнуто у первых трех больных, у 4-й больной сохранялся высокий титр *X.maltophilia*. Неудача терапии в 4-м наблюдении связан с исходно крайне тяжелым состоянием больной, а также с наличием штамма *X.maltophilia*, резистентного к данному антибактериальному препарату. Сложность ведения больных с МВ обусловлена невозможностью добиться полной элиминации бактериальных агентов, что связано со значительным нарушением мукоцилиарного клиренса, а также с быстрым развитием резистентности *Ps.aeruginosa* к проводимой антибактериальной терапии. Тем не менее систематическая антибактериальная терапия при МВ необходима, чтобы контролировать уровень инфицированности бронхолегочной системы. По данным N. Hoiby [8], этот подход к лечению МВ приводит к увеличению продолжительности жизни больных МВ на 10 лет и более в 90% случаев.

Таким образом, Меронем может назначаться в виде монотерапии взрослым больным МВ в дозе 60 мг/кг массы тела в сутки, но, учитывая изменение фармакокинетики антибиотиков у больных МВ, повышение их клиренса и снижение периода полувыведения, возможно увеличение дозы Меронема до 120 мг/кг массы тела в сутки [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.6—16.
2. Кронина Л.А. Муковисцидоз взрослых: клиничко-лабораторная характеристика патологии легких и программа лечения: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1996.
3. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.17—23.
4. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Меропенем — новый бета-лактаменный карбапенемовый антибиотик для лечения тяжелых госпитальных инфекций // Вестн. интенс. тер.— 1996.— № 2—3.— С.34—42.
5. Adam D. Challenges in the management of serious infections in children // Antimicrob. Drugs Chemother.— 1996.— Vol.14, № 1.— P.48.
6. Burne S. et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. infections in cystic fibrosis patients // J. Antimicrob. Chemother.— 1995.— Vol.36, Suppl.A.— P.135—143.
7. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic Fibrosis.— London, 1995.
8. Hoiby N. Изоляция и лечение больных муковисцидозом, страдающих заболеваниями легких, вызванными *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia* и мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa* // Русск. мед. журн.— 1996.— № 1.— С.15—21.
9. Lynn M., Taussing M.D. Cystic Fibrosis.— New York, 1984.
10. Mcloskey C. et al. Nutrition, diabetes, pancreatic function and survival in a Birmingham cystic fibrosis clinic // Thorax.— 1996.— Vol.51, Suppl.3.— P.86.
11. Webb A.K. The treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis // Scand. J. Infect. Dis.— 1995.— Vol.96, Suppl.— P.24—27.

Поступила 16.06.97.

С.С.Якушин, В.И.Свирина

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХНЗЛ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА
ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Государственный медицинский университет, Рязань

THE INCIDENCE OF CHRONIC NON-SPECIFIC BRONCHOPULMONARY DISEASES WITH CHERNOBYL RESCUERS

S.S.Yakushin, V.I.Svirina

Summary

103 male Chernobyl rescuers and 52 control persons were observed in epidemiological studies of bronchopulmonary pathologies. The control group revealed a spectacularly lower morbidity of chronic non-specific lung diseases. Questionnaires filled in by rescuers employed in the nuclear station area demonstrated a much higher incidence of bronchopulmonary pathologies, in particular, chronic bronchitis and bronchial asthma.

Резюме

В настоящей работе проведено эпидемиологическое исследование бронхолегочной патологии у 103 мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и 52 человек, составивших группу контроля. Заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких в опытной группе достоверно выше, чем в группе контроля. Отмечается нарастание частоты бронхолегочной патологии у "ликвидаторов" после работы в зоне ЧАЭС. Выставленные по результатам анкетирования эпидемиологические диагнозы хронического бронхита и бронхиальной астмы в группе "ликвидаторов" достоверно выше, чем в группе контроля.

Болезни органов дыхания, которые занимают третье место среди причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения, остаются одной из актуальных медико-социальных проблем [5,8]. Эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности болезней органов дыхания: бронхита, пневмонии, бронхиальной астмы, свидетельствуют о стремительном их росте [3,8]. Многочисленными исследованиями подтверждена зависимость уровня заболеваемости хроническими обструктивными заболеваниями легких от экзо- и эндогенных факторов риска: курения, производственных вредностей, повторных бронхолегочных заболеваний [1,3,4,6].

Особенностью аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году было сочетанное воздействие внешней проникающей радиации и радионуклидов, попавших в

легкие людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии [2,9]. Сухая жаркая погода после аварии способствовала тому, что радионуклиды попадали в легкие "ликвидаторов" как в виде аэрозолей, так и на поверхности частиц пыли. При повреждении реактора в атмосфере оказались частицы топлива и материалы конструкции станции, которые также могли адсорбировать на своей поверхности радионуклиды. Все эти радиоактивные частицы в виде аэрозолей, пыли, топлива, элементов конструкции станции попадали в воздухоносные пути и легкие людей, участвовавших в восстановительных работах на ЧАЭС. Более крупные из этих частиц оседали на слизистой оболочке воздухоносных путей, вызывая появление таких симп-

Таблица 1

Результаты сопоставления возраста, роста и массы в опытной и контрольной группах

Показатель	Опытная группа	Контроль
Средний возраст, лет	36,1±0,6	35,6±0,8
Средний рост, см	173,7±1,4	174,6±1,4
Средняя масса тела, кг	75,1±2,2	76,2±2,4

Таблица 2

Результаты сопоставления обследованных лиц по статусу курения, употребления алкоголя (%)

Признак	Опытная группа	Контроль
Курение		
в настоящее время	68,9±4,6	77,0±5,8
раньше	13,6±3,4	9,5±4,1
не курят	17,5±3,7	13,5±4,7
Алкоголь	89,3±3,0	91,1±3,9

Таблица 3

Результаты сопоставления обследованных лиц по социальным факторам

Признак	Опытная группа	Контроль
Жилищные условия (отдельная квартира, %)	87,4±3,3	92,3±3,7
Средняя заработная плата на 1 человека (тыс.руб.)	165	174
Профессия, %		
водители	72±4,4	75±6
слесари	18±3,8	25±6

томов, как кашель, сиплость голоса, насморк, першение в горле, свисты и хрипы в груди, приступы затруднения дыхания. Постепенно эти частицы выводились из дыхательных путей с помощью механизма мукоцилиарного клиренса, что и проявлялось исчезновением у большинства обследованных вышеперечисленных симптомов. Частицы размером от 0,2 до 1 мкм могли проникнуть в респираторные отделы легких. Часть из них элиминировалась альвеолярными макрофагами (АМ), это в основном растворимые частицы. Исследования, проведенные в 1992—1993 гг. показали, что часть радионуклидов до сих пор находится в ткани легких людей и в виде включений в АМ [2,7,9].

Таблица 4

Сопоставление клинической симптоматики в опытной и контрольной группах (%)

Симптомы	Опытная группа	Контроль
Кашель		
по утрам	68,9±4,5*	36,6±6,6
днем и ночью	64,1±4,7*	30,8±6,4
3 месяца подряд	30,1±4,5*	7,7±3,7
Мокрота		
по утрам	49,5±4,9*	25±6
днем и ночью	38,8±4,8*	17,3±5,2
3 месяца подряд	24,3±4,2*	3,8±2,7
Одышка		
подъем на 1 лестничный пролет	45,6±4,9*	3,8±2,7
при ходьбе в обычном темпе	37,9±4,8	0
при одевании	10,7±3,1	0
Свисты и хрипы в груди	62,1±4,8*	34,6±6,6
Приступы удушья		
во время работы	24,3±4,2*	3,8±2,7
ночью	18,4±3,8*	3,8±2,7

Примечание. Здесь и в следующих таблицах знак * означает достоверную разницу между показателями в опытной и контрольной группах.

Таблица 5

Распространенность заболеваний органов дыхания в группах обследованных (%)

Клинический диагноз	"Ликвидаторы"		Контроль
	до ЧАЭС	после ЧАЭС	
ХБ	5±2,2	42,5±4,9*	7,7±3,7
ОБ	1±1	8,3±2,7*	1,9±1,9
Пневмония	12,5±3,3	27,5±4,4*	11,5±4,4
БА	1±1	5,0±2,2	1,9±1,9

Целью настоящей работы явилось проведение эпидемиологического исследования по выявлению бронхолегочной патологии у "ликвидаторов" аварии на ЧАЭС, проживающих в г. Рязани и Рязанской области.

Для этого использовалось заполнение анкеты, разработанной при посредничестве Европейского сообщества угля и стали для выявления заболеваний органов дыхания, адаптированной к данной группе обследованных дополнением вопросов, касающихся выполнения профессиональных обязанностей на ЧАЭС.

Для обследования была взята группа "ликвидаторов", отобранная по следующим критериям:

- мужчины в возрасте 30—45 лет;
- работавшие в зоне ЧАЭС в 1986—1987 гг. — наиболее неблагоприятном по радиационной обстановке времени;
- не имеющие инвалидности (работающие в настоящее время);
- не имеющие профессиональной вредности;
- выполнявшие работы на ЧАЭС, связанные с выраженной запыленностью воздуха (уборочные работы, строительство насыпных дамб, строительство железной дороги, дезактивация машин и оборудования, снятие и захоронение зараженного грунта, лесопалочные работы, вождение автотранспорта).

Контрольную группу составили лица, работающие на одном из автопредприятий г.Рязани (75±6% водителей, и 25±6% слесарей) с учетом того факта, что в опытной группе 72±4,4% "ликвидаторов" работают водителями и 18±3,8% слесарями.

Нами обследовано 103 "ликвидатора" и 52 человека, составившие контрольную группу. Как свидетельствуют результаты, приведенные в табл.1, достоверных различий по возрасту, росту, массе тела в опытной и контрольной группах не выявлено.

Кроме того, сопоставление мы проводили еще по ряду признаков, имеющих значение в возникновении ХНЗЛ (табл.2,3). Таким образом, опытная и контрольная группы были сопоставимы по всем исследованным признакам.

В результате проведенного анкетирования нами получена следующая частота встречаемости основных симптомов дыхательной патологии (табл.4). По всем приведенным признакам отмечается более высокая частота встречаемости основных симптомов болезни

Таблица 6

Результаты эпидемиологической диагностики (%)

Эпидемиологический диагноз	"Ликвидаторы"	Контроль
ХБ	15,5±3,6*	3,8±2,7
БА	14,6±3,5*	1,9±1,9

у "ликвидаторов", достоверно отличающаяся от контроля. Наиболее значимые отклонения от контроля имеются по следующим симптомам: наличие кашля и мокроты на протяжении 3 месяцев, одышки и приступов удушья. Причем одышка в группе контроля в 3,8% встречается только при подъеме на один лестничный пролет, в то время как в группе "ликвидаторов" имеется одышка и при ходьбе по ровной поверхности в обычном темпе, и при одевании и раздевании, то есть одышка, а следовательно, и дыхательная недостаточность в опытной группе более выражены.

При анализе перенесенных заболеваний со стороны органов дыхания выявлено, что заболеваемость бронхолегочной патологией в группе "ликвидаторов" достоверно выше (табл.5).

Как видно в табл.5, заболеваемость хроническим бронхитом (ХБ), острым бронхитом (ОБ), пневмонией и бронхиальной астмой (БА) в группе "ликвидаторов" до участия их в восстановительных работах на ЧАЭС не отличалась от заболеваемости в контрольной группе. После работ в зоне ЧАЭС заболеваемость ХБ в опытной группе возросла в 8,5 раза, ОБ — в 8,3 раза, в 2,2 раза чаще возникали пневмонии и в 5 раз увеличилась заболеваемость БА. Сопоставив эти данные, мы получили достоверное различие в опытной и контрольной группах по частоте встречаемости ХБ, ОБ и пневмонии. БА в группе "ликвидаторов" встречается чаще, чем в контроле, но достоверного различия достигнуто не было. На основании требований анкеты нами формулировался эпидемиологический диагноз. При этом обнаружена высокодостоверная разница в опытной и контрольной группах (табл.6).

Таблица 7

Частота встречаемости симптомов в группах "ликвидаторов", имевших и не предъявлявших жалобы во время работы на ЧАЭС (%)

Симптомы	"Ликвидаторы", имевшие жалобы (n=82)	"Ликвидаторы", не имевшие жалобы (n=21)
Кашель	32,9±5,2	19±8,6
Мокрота	28±5*	9,5±6,4
Приступы удушья		
днем	24,4±4,7	9,5±6,4
ночью	18,3±4,3*	4,8±4,7

Таблица 8

Распространенность заболеваний органов дыхания в группах "ликвидаторов", имевших и не имевших жалобы во время работы на ЧАЭС %

Клинический диагноз	"Ликвидаторы", имевшие жалобы	"Ликвидаторы", не имевшие жалобы
ХБ	22±4,6*	4,8±4,7
ОБ	4,8±2,4	2,4±3,3
Пневмония	14,6±3,9	9,5±6,3
БА	2,4±1,7	0

По результатам анкетирования заболеваемость в опытной группе ХБ в 4 раза, а БА — в 8 раз выше, чем в контрольной группе.

Во время работы в зоне ЧАЭС у "ликвидаторов" отмечались в 79,6% жалобы на кашель, насморк, свисты и хрипы в груди, першение и боли в горле, осиплость голоса. Мы провели сравнение всех симптомов в группах "ликвидаторов", не имевших жалоб и имевших жалобы во время работ на ЧАЭС. У "ликвидаторов", которые имели жалобы, в настоящее время чаще отмечается кашель и мокрота в течение дня и ночи, а процент встречаемости кашля и мокроты на протяжении 3 месяцев значительно превышает этот показатель в группе "ликвидаторов", не предъявлявших жалоб. Приступы удушья также чаще встречаются в группе "ликвидаторов", имевших жалобы во время работы на ЧАЭС (табл.7).

При анализе распространенности заболеваний органов дыхания заболеваемость ХБ в первой группе в 4,6 раза больше, чем во второй ($p<0,02$). ОБ, пневмония, БА в первой группе больных, имевших жалобы во время работы на ЧАЭС, встречаются чаще, чем во второй, однако достоверных различий не получено (табл.8).

Кроме того, мы провели анализ симптомов и имеющих бронхолегочных заболеваний в группе курящих среди "ликвидаторов" (86 человек) и курящих в контрольной группе (45 человек) — табл.9,10.

Таблица 9

Сопоставление частоты симптомов в группах курящих среди "ликвидаторов" и в контроле (%)

Симптомы	Курящие "ликвидаторы" n=86	Курящие в контроле n=45
Кашель	75,6±4,6*	40±7,3
Мокрота	40,7±5,3*	20,0±6
Одышка	47,7±5,4*	4,4±3,1
Свисты	64,0±5,2*	33,3±7,1
Хрипы	52,3±5,4*	4,4±3,1
Удушье	24,4±4,6*	2,2±2,2

Таблица 10

Распространенность заболеваний органов дыхания в группах курящих "ликвидаторов" и в контроле (%)

Клинический диагноз	"Ликвидаторы" n=86	Контроль n=45
ХБ	22,1±4,5*	6,7±3,7
ОБ	2,3±1,6	2,2±2,2
Пневмония	21±4,4*	6,7±3,7
БА	2,3±1,6	2,2±2,2

Приведенные в табл.9 и 10 данные свидетельствуют о высокодостоверном увеличении всех симптомов в группах курящих среди "ликвидаторов" по сравнению с контролем, причем наиболее значимы оказались различия по частоте хрипов в груди, одышки и приступов удушья. Заболеваемость ХБ и пневмонией в первой группе также достоверно выше, чем среди курящих в контрольной группе, а частота ОБ и БА отличается незначительно.

Таким образом, у участников ликвидации аварии на ЧАЭС в сравнении с сопоставимой контрольной группой обследованных установлена более высокая заболеваемость ХБ и БА, а также частота перенесенных ОБ и пневмоний. Учитывая достоверное возрастание частоты острых и хронических неспецифических заболеваний легких у "ликвидаторов" аварии на ЧАЭС, развившихся после 1986 г., и их участия в работах на станции, более высокую заболеваемость ХБ у курящих "ликвидаторов" по сравнению с курящими в контрольной группе и более высокую частоту острых и хронических неспецифических заболеваний легких у "ликвидаторов", отмечавших появление бронхолегочных жалоб в первые дни работы на станции, можно предположить, что ингалирование радионуклидов в комплексе с другими факторами повлияло на развитие хронической бронхолегочной патологии "ликвидаторов" аварии на ЧАЭС.

Выводы

1. Эпидемиологические исследования позволили выявить высокую заболеваемость ХНЗЛ (хронический бронхит, бронхиальная астма) у участников ликвидации аварии на ЧАЭС в сопоставлении с контрольной группой.

2. Частота острых и хронических бронхолегочных заболеваний у участников ликвидации аварии на ЧАЭС после работы в зоне ЧАЭС достоверно нарастает (в 8,3—8,5 раз) в сравнении с периодом времени до 1986 года.
3. У "ликвидаторов" аварии на ЧАЭС, имевших жалобы со стороны органов дыхания во время работы на станции, по сравнению с "ликвидаторами", у которых подобные жалобы отсутствовали, в настоящее время выявляется достоверно более высокая заболеваемость хроническим бронхитом.
4. В группе "курящих" участников ликвидации аварии на ЧАЭС по сравнению с "курящими" обследованными контрольной группы достоверно чаще отмечаются как бронхолегочные симптомы, так и заболеваемость хроническим бронхитом и пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова Е.А., Дронова Т.А. Отбор патологии системы дыхания и факторов риска хронического бронхита при использовании автоматизированной скринирующей системы // Актуальные проблемы профессиональной и экологической патологии. — Курск, 1994. — С.132—134.
2. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черников В.П. и др. Цитологическая ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки (первое сообщение) // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.51—55.
3. Камардина Т.В., Глазунов И.С., Лисицин В.Ю. и др. Эпидемиологическое изучение хронического бронхита на промышленном предприятии с целью профилактики // Тер. арх. — 1990. — № 11. — С.119—123.
4. Макаревич А.Э. Реакция системы гемостаза в ходе прогрессирования хронического бронхита // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.34—38.
5. Овчаренко С.И., Филиппов В.В. Комплексная оценка нарушений бронхиальной проходимости при хронических obstructивных заболеваниях легких // Тер. арх. — 1990. — № 11. — С.63—66.
6. Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С. Табакокурение и неспецифические заболевания легких // Там же. — 1990. — № 3. — С.39—43.
7. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.20—23.
8. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклиды пневмопатии // Там же. — С.6—9.
9. Чучалин А.Г., Грובה О.М., Черников В.П. и др. // Там же. — С.27—31.

Поступила 01.10.95.

*И.В.Нечай, О.В.Балакирева, К.Л.Кинляйн***ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА "DETENSOR" У БОЛЬНЫХ, ДЛИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩИХ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFECTS OF DETENSOR MATS ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY PATIENTS*I.V.Nechai, O.V.Balakireva, K.L.Kinlein***S u m m a r y**

Detensor elastic therapeutic mats provide mild vertebral traction as patients lie relaxed, without strapping, to unload the kinematic system of the spinal column with optimum lines of traction force.

The present study demonstrates Detensor effects on the functional state of respiratory muscles of chronic obstructive pulmonary patients. The characteristics dependent on efforts during treatment (VC, PIF, PEF, FIF₁ and MVV) reveal a major increase after ten sessions in the experimental group, while staying unchanged in the control group.

Detensor treatment as part of all-round rehabilitation of COP patients spectacularly increases respiratory muscular strength and endurance.

Simplicity of this treatment makes it applicable not only in hospital but in outpatient clinics and at home.

Р е з ю м е

Метод "Детензор" предназначен для щадящего вытяжения позвоночного столба при помощи специального эластичного устройства терапевтического мата "Детензор". При укладывании пациента (свободно, без привязывания) на "Детензор" в условиях релаксации формируются оптимально направленные силы вытяжения, что приводит к разгрузке кинематической системы позвоночника.

Проведенное исследование показывает эффективность воздействия метода "Детензор" на функциональное состояние дыхательных мышц у больных ХОЗЛ. Параметры, зависящие от усилий во время выполнения маневра (VC, PIF, PEF, FIF₁, MVV) достоверно возрастают после 10 сеансов в основной группе, без изменений — в контрольной группе. Повышается и уровень MVV у больных в основной группе.

Таким образом, включение метода в комплексную реабилитацию больных ХОЗЛ улучшает показатели ФВД, отражающие деятельность респираторных мышц (их силу и выносливость).

Простота метода позволяет применять его не только при стационарном лечении, но и в амбулаторной практике и на дому.

В последние годы отмечается неуклонный рост хронических обструктивных заболеваний легких. Не всегда эффективная медикаментозная терапия, ранняя инвалидизация больных, осложнения самой медикаментозной терапии способствуют развитию немедикаментозных, вспомогательных методов лечения, направленных на восстановление функциональных возможностей организма [4].

В основе формирования и развития таких осложнений хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), как обструктивная эмфизема и дыхательная недостаточность, не последнюю роль играет нарушение функции дыхательной мускулатуры и главным образом диафрагмы [2,5,10]. Помимо ограничения потока воздуха на выдохе, которое приводит к гипервоздушности в формировании эмфиземы, большую роль играет повышенная тоническая активность инспираторных мышц во время вдоха [1,2,4]. При сформировавшейся стойкой эмфиземе возникают неблагоприятные условия

для инспираторных мышц, происходит уплощение диафрагмы, уменьшение радиуса ее кривизны, укорочение волокон других мышц — все это приводит к асинхронной, неэффективной работе респираторного мышечного аппарата [4,6]. В условиях повышенной нагрузки, которую он испытывает при бронхиальной обструкции и эмфиземе, развивается синдром утомления дыхательной мускулатуры [3,4,6]. Выявлено, что степень выраженности субъективных ощущений затрудненного дыхания зависела от наличия у больного клинических проявлений усталости респираторных мышц: различной степени диспноэ, боли в мышцах груди и живота после приступа удушья, при осмотре наличие асинхронности дыхательных движений грудной и брюшной стенки [6,8,10].

Целью нашего исследования было определить эффективность применения метода "DETENSOR" у больных с ХОЗЛ и нарушением функции дыхательных мышц по клиническим симптомам. Метод "DETENSOR"

Клиническая характеристика групп больных

Группы	Нозология	Число наблюдений	Пол		Возраст, лет	Длительность болезни	Стероидозависимость
			м	ж			
Основная (n=28)	ХОБ	6	4	2	средн. 54	9	—
	ИБА	22	16	6	(45—63)	(5—15)	10
Контрольная (n=14)	ХОБ	6	4	2	средн. 54	9	—
	ИБА	8	5	3	(45—63)	(5—15)	4

(Кинляйн К.Л., Германия, 1978) основан на физиологической разгрузке позвоночника. Пациент находится в горизонтальном положении. Метод DETENSOR-терапии отвечает основным требованиям, предъявляемым к идеальной системе для восстановления позвоночника. Создаваемое длительное вытяжение позвоночного столба происходит в условиях релаксации и в оптимальных направлениях в сочетании с правильным функциональным положением позвоночника при сохранении его физиологических изгибов. Это обеспечивается эластичной конструкцией, имеющей наклонные ребра, положение которых меняется под действием веса пациента. При укладке пациента на систему формируются оптимально направленные силы вытяжения, строго зависящие от массы тела пациента, что в совокупности приводит к разгрузке кинематической системы позвоночника и исключает перерастяжение, а следовательно, и возможность травматизации, в отличие от применявшихся ранее приспособлений для вытяжения позвоночника (петля Глиссона, столы с петлями и др.)

Система состоит из матраца и терапевтического мата. Матрац для сна обеспечивает вытяжение до 5—10% массы тела, терапевтический мат, предназначенный для дневных процедур, — в среднем до 18—25%.

Важными достоинствами настоящей системы являются эмоциональный комфорт пациента во время проведения процедуры (отсутствие сложных приспособлений, а также ремней, грузов и т.п., которые

могли бы оказать стрессовое воздействие на пациента), возможность длительного однократного вытяжения, возможность и целесообразность торсионных движений во время проведения процедуры вытяжения [7,9].

Работа проводилась на базе центра “МЕДАРТ поликура” и пульмонологического отделения поликлиники № 22 Москвы.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Исследовать эффективность применения метода “DETENSOR” у больных с ХОЗЛ и нарушением функций дыхательных мышц по клиническим симптомам.
2. Изучить характер воздействия метода на функциональное состояние дыхательной мускулатуры.

Для решения поставленных задач было обследовано 42 пациента, длительно страдающих хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИБА). Клиническая характеристика групп больных представлена в табл.1.

Больные были разделены на две группы: основная — 28 человек, которым проводилась DETENSOR-терапия и контрольная группа — 14 пациентов. Пациенты обеих групп имели клинические проявления респираторного мышечного утомления, находились в стадии нестойкой ремиссии, потребность в ингаляциях симпатомиметиков возникала 4—5 раз в день.

Таблица 2

Физические методы исследования синдрома усталости дыхательных мышц

Метод	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=14)	
	до процедуры	после процедуры	до процедуры	после процедуры
I. Контроль относительного смещения грудной клетки и живота (одна ладонь врача на груди пациента, другая на животе)	Асинхронное дыхание	Исчезает	Асинхронное дыхание	Сохраняется
II. Пальпация живота с целью определения, нарастания внутрибрюшного давления во время вдоха	Внутрибрюшное давление нарастает, единичные сокращения абдоминальных мышц	Не нарастает, нет сокращений абдоминальных мышц	Внутрибрюшное давление нарастает, единичные сокращения абдоминальных мышц	Сохраняется

Динамика показателей ФВД (% должн.)

Параметры	Основная группа (n=28)			Контрольная группа (n=14)	
	исходно	после 1 сеанса	после 10 процедур	исходно	после 1 процедуры
MVV	56,4±5,4*	63,0±6,9	66,5±8,7	48,5±5,8	49,1±5,2
VC	74,1±7,5*	88,1±9,6	93,2±8,8*	82,4±9,8	84,1±7,8*
IC	99,1±9,8	90,1±9,2	90,0±8,9	75,6±8,4	76,7±7,9
ERV	56,1±9,5	59,2±5,2*	51,2±4,8*	62,9±9,6	66,2±9,5
FVC	67,8±8,9	77,7±8,3*	83,7±8,0*	65,2±6,2*	62,4±6,2*
FEV ₁	42,6±4,1*	48,8±4,6*	57,5±5,7	53,4±5,3	56,2±5,8
PEF	25,2±2,4*	35,4±3,2*	32,6±8,8	27,8±8,4	31,4±4,2
MEF ₅₀	27,3±3,1	27,12±2,1*	23,8±2,3	34,5±3,2*	36,4±3,2*
MEF ₂₅	26,7±2,7*	28,5±2,8*	26,7±2,4*	30,4±2,9*	32,6±2,9*
MMEF _{25/75}	24,3±2,2*	26,5±3,4	26,4±2,5*	41,4±4,0*	40,4±3,9*
FIV ₁	42,5±5,3*	56,4±5,2*	63,5±6,1*	44,9±7,6	48,7±8,2
Rocc	110,0±12,1	84,0±8,2*	68,2±6,9	104,0±12,4	102,0±13,4

Примечание. * — $p < 0,05$.

Правила проведения исследования:

1. Отдельное помещение, миорелаксирующая музыка.
2. Длительность процедур 40 минут ежедневно в течение 15 дней. Больные основной группы проходили терапию на мате DETENSOR. Пациенты в контрольной группе находились в положении лежа на обычном поролоновом матрасе.
3. Пациентам объяснялось, что надо максимально расслабиться, что после процедуры будет проведено обследование функции дыхания с целью выявления восстановительной способности дыхательных мышц после отдыха в положении лежа, то есть психологически пациентов не настраивали на релаксирующие свойства мата DETENSOR.
4. Процедуры проводились на фоне базисной терапии.

Эффективность процедур оценивалась по данным клинического наблюдения, листам самоконтроля, функции внешнего дыхания (ФВД) до и после курса терапии. В основной группе отмечалось улучшение у 82% больных с ХОБ, 75% пациентов с ИБА по всем показателям. В контрольной группе у больных отмечалось улучшение только субъективных ощущений. Анализируя субъективные ощущения, главным и общим для всех больных было в значительно меньшей степени ощущение затрудненного дыхания после процедур.

В листах самоконтроля отражались жалобы больных, суточная потребность в симпатомиметиках. В основной группе больных у всех пациентов проходили боли в мышцах груди и живота, улучшалось самочувствие, сокращались приступы удушья в течение дня и уменьшалось количество ингаляций в сутки. После прекращения процедур эффект сохранялся в течение недели, затем больной возвращался к исходному состоянию. В контрольной группе выраженного положительного эффекта не было. Динамика проявлений синдрома утомления дыхательной мускулатуры у боль-

ных при помощи физических методов исследования отражена в табл.2.

Определение механики дыхания проводилось на аппарате "Флоускрин" ("Эрих Егер", Германия). Проводился анализ показателей, характеризующих функциональное состояние дыхательной мускулатуры, отражающих ее силу и выносливость: MVV — максимальная вентиляция легких, VC — жизненная емкость легких, PEF — пиковый экспираторный поток, PIF — пиковый инспираторный поток, FEV₁ — объем форсированного выдоха за одну сек., Rocc — бронхиальное сопротивление, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем. ERV — резервный объем выдоха, IC — емкость вдоха [3,8,10]. Компоненты работы дыхания определялись записью кривой "поток-объем". Пиковые инспираторный и экспираторный потоки были получены при исследовании кривых "поток-объем" форсированного выдоха и вдоха. Для получения показателя MVV проводился стандартный 12-секундный маневр. Полученные результаты выражались в процентах к должным величинам. Статистическая обработка результатов проведена по непараметрическим критериям Вилкоксона и методом вариационной статистики с использованием Т-критерия Стьюдента. Динамика показателей ФВД представлена в табл.3.

Как видно из таблицы, пациенты основной и контрольной групп исходно находились в функционально неблагоприятных условиях, связанных с сочетанием высокой степени обструкции и гипервоздушности. Напряженная работа дыхательных мышц в этих условиях ведет к еще большему падению их силы и выносливости и развитию декомпенсированной респираторной мышечной недостаточности [4,10]. Параметры, зависящие от усилий во время выполнения маневра (VC, PIF, PEF, FEV₁, MVV) достоверно возрастают после 10 сеансов в основной группе, без изменений — в контрольной группе. Повышается и уровень MVV

у больных в основной группе. В совокупности эти результаты говорят о возрастании силы и выносливости дыхательной мускулатуры. Одновременное возрастание параметров ФВД, зависящих от силы и выносливости дыхательной мускулатуры, и снижение показателей интенсивности их работы по поддержанию адекватной вентиляции говорят об увеличении так называемого силового резерва (разницы между постоянно прилагаемыми и максимально возможными усилиями) [3,6]. Такое изменение функциональных характеристик дыхательных мышц во многом обусловлено изменением условий их деятельности и, следовательно, воздухообменем легких на уровнях функциональной остаточной емкости легких и остаточного объема, сопротивлением дыхательных путей и растяжимостью легочной ткани. При прекращении процедур данные постепенно (в течение недели) возвращаются к исходным показателям.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать метод DETENSOR для ежедневного индивидуального применения (в стационарно-поликлинических условиях) у больных, длительно страдающих ХОБ и ИБА, в том числе стероидозависимых, а также для применения в сочетании с другими немедикаментозными методами лечения. В настоящее время нами ведется работа по изучению сочетанного применения метода DETENSOR и галотерапии (управляемого микроклимата соляных шахт).

Выводы

1. Метод не сложен в применении и не требует длительного обучения.

2. Метод оказывает восстановительное влияние на функциональное состояние дыхательной мускулатуры у больных ХОЗЛ.
3. Включение метода в комплексную реабилитацию больных ХОЗЛ улучшает показатели ФВД, отражающие деятельность респираторных мышц (их силу и выносливость).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Н.П., Исаев Г.Г. Проблема утомления дыхательных мышц // Физиол. журн. им.И.М.Сеченова.— 1992.— Т.78, № 10.— С.1—14.
2. Александрова Н.П., Голубева Е.В., Миняев В.П. Взаимодействие наружных межреберных мышц и диафрагмы при развитии утомления дыхательной мускулатуры // Актуальные вопросы медицины.— М., 1993.— С.114—122.
3. Айсанов З.Р. Утомление дыхательных мышц: Вопросы диагностики и лечения: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
4. Бичев А.А., Чучалин А.Г. Механизмы утомления дыхательной мускулатуры // Пульмонология.— 1992.— № 4.— С.82—89.
5. Туранова З.П. Утомление диафрагмальной мышцы — диагностика и лечение // Тер. арх.— 1994.— № 8.— С.77—80.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких // Тер. арх.— 1988.— № 8.— С.126—132.
7. Кинляйн К.Л., Штраус Й., Романов А.И., Балакирева О.В. Лечение заболеваний позвоночника с применением многоцелевой системы "ДЕТЕНЗОР" // Клин. вестн.— 1996.— № 1.— С.64.
8. Edwards P.H.T. Physiological analysis of skeleton muscle weakness and fatigue // Clin. Sci. Mol. Med.— 1978.— Vol.54.— P.463—470.
9. Kienlein K.L. Die Detensor-Methode. Selbstverlag.— Roethenbach, 1990.— S.3—20.
10. Poussos C., Macklem P.T. Inspiratory muscle fatigue // Handbook of Physiology. The Respiratory System.— Washington, 1986.— Vol.3, Pt 2.— P.511—527.
11. Rousoss C.S., Macklem P.T. Diaphragmatic fatigue in man // J. Appl. Physiol.— 1977.— Vol.43, № 1.— P.189—197.

Поступила 29.04.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-089.843

Ю.Н.Левашев, П.К.Яблонский, Т.А.Степаненко, Т.А.Федорова, Т.Е.Гембицкая,
С.М.Черный

ОТБОР РЕЦИПИЕНТОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Часть 1: Показания и противопоказания

Государственный научный центр пульмонологии

RECIPIENT SELECTION FOR LUNG TRANSPLANTATION

Y.N.Levashev, P.K.Yablonsky, T.A.Stepanenko, T.A.Fedorova, T.E.Gembitskaya, S.M.Cherny

Summary

Lung or heart-lung transplantations provide the only effective cure of many pulmonary diseases which result in bad respiratory failures at the end stage. Great surgical risks and acute donor lung shortages necessitate a thorough search of recipients, limited to patients with whom transplantation is the only way to prolong life and improve its quality. The study specifies basic indications and counterindications for lung and heart-lung transplantations, and the principles of timing lung transplantation surgery for a number of diseases.

При многих заболеваниях органов дыхания, которые в конечной своей стадии приводят к развитию тяжелой дыхательной недостаточности, единственным эффективным методом лечения является трансплантация легких или комплекса сердце–легкие. Учитывая высокий риск операции и значительный дефицит донорских органов, необходим тщательный отбор больных, у которых возможно выполнение трансплантации и которые только благодаря операции могут надеяться на продление и улучшение качества жизни. В данном обзоре приведены основные показания и противопоказания к трансплантации легких и комплекса сердце–легкие, принципы определения оптимального времени для проведения трансплантации легких при различных заболеваниях.

Трансплантация легких и комплекса сердце–легкие вошла в клиническую практику в начале 80-х годов. В 1963 г. *J.Hardy* с ассистентами сделали попытку пересадить легкое от человека человеку, страдающему онкологической патологией [22]. Этот опыт показал принципиальную возможность осуществления подобных операций.

В 1981 г. в Стенфорде *B.A.Reitz* и его коллегам удалось выполнить пересадку комплекса сердце–легкие пациентке с первичной легочной гипертензией [42], а в 1983 г. торонтская группа серией блестящих трансплантаций легких, преимущественно у пациентов с идиопатическим фиброзом легких, убедительно доказала перспективность этого метода в случае, когда традиционная терапия становится неэффективной [1,53]. Это явилось толчком для развития сердечно-легочной и легочной трансплантации во всем мире. По данным на 15.02.95 г. в мире выполнено 1708 трансплантаций комплекса сердце–легкие, 2465 трансплантаций одного легкого и 1344 трансплантаций обоих легких [24]. Но успех хирургов не только количественный, высокая выживаемость и улучшение функции легких — вот подлинная победа трансплантологов. В Международном регистре сердечной и легочной трансплантации приведены следующие цифры, характеризующие выживаемость после трансплантации: 56% в

течение 1 года после трансплантации комплекса сердце–легкие, 67% в течение 1 года после трансплантации одного или двух легких; 42% реципиентов одного легкого живут более 4 лет [24].

Но для успеха трансплантации легких и комплекса сердце–легкие необходим тщательный отбор таких больных, которым возможна операция и которые только благодаря операции могут надеяться на продление и улучшение качества жизни.

Если попытаться сформулировать показания для трансплантации легких одной фразой, то это будут практически все пациенты с терминальной стадией легочного или легочно-сердечного заболевания, когда традиционная терапия уже неэффективна. В период первых попыток трансплантации легких реципиентами становились больные, страдающие самыми разнообразными заболеваниями легких: это были и неоперабельные по различным причинам злокачественные новообразования легких, и токсические альвеолиты, и силикоз, и легочная гипертензия [51]. С начала 80-х годов, когда пересадка легких перестала быть шагом отчаяния, более жесткими стали показания. В первую очередь был очерчен круг заболеваний, при которых может быть выполнена сердечно-легочная или легочная трансплантация [34] (табл.1).

Затем были выработаны общие показания для трансплантации легких: предполагаемая продолжительность жизни не превышает одного–двух лет; заболевание уже имеет некурабельный и прогрессирующий характер, но, с другой стороны, у пациента достаточный запас жизненных сил, чтобы перенести операцию, и нет выраженной патологии других органов и систем; наконец, пациенты должны быть психологически урав-

Таблица 1

Основные показания к трансплантации легких

Заболевания с преимущественным поражением сосудов легких:

- первичная легочная гипертензия;
- легочная гипертензия при тромбоэмболиях и пороках сердца;
- кардиомиопатия с легочной гипертензией.

Обструктивные заболевания легких:

- эмфизема при недостаточности α_1 -антитрипсина;
- муковисцидоз;
- двусторонние распространенные бронхоэктазы;
- бронхолегочная дисплазия;
- облитерирующий бронхит;

Рестриктивные заболевания легких:

- идиопатический фиброз легких;
- саркоидоз;
- пневмокониозы (асбестоз);
- гистиоцитоз Х (эозинофильный гранулематоз);
- лейомиоматоз.

Таблица 2

Основные противопоказания к трансплантации легких

- инкурабельное системное заболевание;
- активная внелегочная инфекция;
- недостаточность паренхиматозных органов;
- кахексия или ожирение;
- кортикостероидная терапия при дозе более 20 мг преднизолона в сутки;
- лекарственная, алкогольная или табачная зависимость;
- психосоциальная нестабильность;
- предшествующие операции на грудной клетке;
- возраст старше 60 лет для пересадки одного легкого и старше 50 лет для пересадки двух легких.

новешены, верить в идею трансплантации и быть согласными со всеми требованиями, связанными с ней.

Сейчас основным фактором, сдерживающим широкое применение трансплантации легких у этих больных, является дефицит пригодных донорских органов. Поэтому необходимо иметь более жесткие критерии отбора реципиентов. Немаловажен также экономический аспект: сейчас трансплантация легких обходится в 165 тыс. долларов, а последующее ведение — 12 тыс. долларов/месяц в течение 1-го года и 4,5 тыс. долларов/месяц в дальнейшем [41].

Главные факторы риска, связанные с высокой смертностью в послеоперационном периоде, считаются основными противопоказаниями к трансплантации легких. Эти противопоказания общеприняты и суммированы в табл.2 [16,34,36].

Однако по мере накопления опыта успешных трансплантаций легких у самых различных больных перечень противопоказаний постепенно сокращается. По-прежнему абсолютными противопоказаниями к любому виду трансплантации легких являются лекарственная, алкогольная или табачная зависимость и психосоциальная нестабильность. Считается достаточным отказ от курения в течение последних 6 месяцев [12,14].

Таблица 3

Выбор трансплантации при заболеваниях легких и сердца

Трансплантация комплекса сердце—легкие и “домино”-пересадка:

- муковисцидоз/бронхоэктазы (при отсутствии сердечной декомпенсации);
- эмфизема легких/хронические обструктивные заболевания легких (при отсутствии сердечной декомпенсации);
- первичная легочная гипертензия (при отсутствии значительной правожелудочковой недостаточности);

Двусторонняя трансплантация легких:

- муковисцидоз/бронхоэктазы;
- эмфизема легких/хронические обструктивные заболевания легких;

Односторонняя трансплантация легких:

- фиброз легких;
- эмфизема легких;
- бронхолегочная дисплазия;
- первичная легочная гипертензия (без значительной правожелудочковой недостаточности);
- посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит;

Односторонняя пересадка легкого с коррекцией сердечного дефекта:

- синдром Эйзенменгера с коррекцией врожденного порока сердца:
пересадка правого легкого — при дефекте межпредсердной перегородки, небольшом дефекте межжелудочковой перегородки;
пересадка левого легкого — при открытом артериальном протоке.

Пересадка одного легкого и сердца:

- заболевания, требующие как пересадки сердца, так и пересадки легкого у пациентов с предшествующей торакотомией.

Наличие системных заболеваний стало лишь относительным противопоказанием с тех пор, как были выполнены многочисленные успешные трансплантации легких больным муковисцидозом [15,48]. Кроме того, обычным показанием к трансплантации одного легкого является фиброз легких при саркоидозе и склеродермии, выполняются трансплантации легких при ревматоидном артрите [5,23,35]. Однако большинство других системных заболеваний по-прежнему считается противопоказанием к трансплантации легких из-за непредсказуемости их течения на фоне последующей иммуносупрессивной терапии.

Трансплантация невозможна у пациентов с активной внелегочной инфекцией, так как вероятность инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии в таких случаях очень высока. Однако при наличии очагов хронической инфекции в легких, например при муковисцидозе или бронхоэктазах, возможно выполнение трансплантации обоих легких или комплекса сердце—легкие.

Пациенты, направляющиеся для трансплантации, должны иметь достаточную функцию печени и почек. Это обусловлено тем, что большинство иммуносупрессивных, антибактериальных и антифунгальных препаратов, которые требуются в послеоперационном периоде, обладают гепато- или нефротоксическим действием. Все пациенты должны иметь до операции уровень креатинина менее 0,15 ммоль/л и суточный клиренс креатинина более 50 мл/мин [25]. Исключение могут составить лишь пациенты, страдающие выраженной легочной гипертензией, которая обуславливает снижение перфузии почек, и у которых клиренс креатинина не менее 35 мл/мин [34].

Стойкая и высокая системная гипертензия, устойчивая к терапии, является относительным противопоказанием к трансплантации из-за гипертензионного эффекта циклоспорина [11].

Несмотря на наличие у больных тяжелой дыхательной недостаточности, общее физическое состояние кандидатов на трансплантацию должно быть относительно хорошим с сохранением мышечной массы и тонуса. Однако есть данные о том, что даже у истощенных и ослабленных пациентов возможно проведение трансплантации легких, а физическое состояние быстро улучшается в послеоперационном периоде [8].

Выраженное ожирение также является противопоказанием к операции, так как затруднена мобилизация и нарушена функция диафрагмы, что может осложнить период выздоровления, и невозможен контроль массы тела при проведении кортикостероидной иммуносупрессии. Идеальными реципиентами являются кандидаты, имеющие отклонение от идеальной массы не более 20%, учитывая рост, пол, этнические особенности [16,34].

Первое время считалось, что системная кортикостероидная терапия является противопоказанием для трансплантации легких как основная причина трахеальной и бронхиальной несостоятельности в раннем послеоперационном периоде [16,34]. Сейчас большинство авторов признает возможность трансплантации

легких у больных, получающих 10-20 мг преднизолонa в сутки [8,12,14]. Ингаляционные кортикостероиды можно применять в любой дозе [14].

Не выполняется трансплантация легких у больных с онкологическими заболеваниями. При онкологических заболеваниях любых органов в анамнезе должно пройти не менее 5 лет после радикального лечения [11].

Предшествующие торакальные и абдоминальные операции, оперативный или химический плевродез создают определенные трудности при проведении трансплантации легких. Необходимость разделять плевральные сращения после торакальных операций или плевродеза увеличивает риск интра- и послеоперационных кровотечений, особенно при использовании искусственного кровообращения. Предшествующая обширная абдоминальная операция может быть препятствием для проведения мобилизации свободной ножкой сальника анастомоза дыхательных путей, что необходимо учитывать при отборе реципиентов [11].

Некоторые программы трансплантации считают невозможной трансплантацию легких у больных, требующих механической вентиляции, поскольку бактериальная колонизация дыхательных путей может привести к нозокомиальной инфекции, а нарушение функции дыхательной мускулатуры может потребовать длительной вентиляции в послеоперационном периоде. Однако сейчас имеется опыт проведения успешных трансплантаций у больных, находящихся до операции на искусственной вентиляции от 5 до 115 дней, хотя у этих пациентов и несколько повышается риск недостаточности паренхиматозных органов и неврологических нарушений в послеоперационном периоде [10,13,17].

Что касается возраста реципиентов, то общепринято отбирать для трансплантации одного легкого больных моложе 60 лет, для трансплантации обоих легких — моложе 50 лет. Имеются данные об успешных трансплантациях легких у больных старше 60 лет [6]. При тщательном отборе реципиентов результаты трансплантации легких у пожилых людей не хуже, чем у более молодых. У них более высокий риск инфекционных осложнений, но реже и менее выражены реакции отторжения [49].

Следующий вопрос, который надо решить при отборе реципиентов на трансплантацию легких — это выбор оптимального типа трансплантации. Принципиально существует три вида операций: трансплантация одного легкого, трансплантация двух легких и трансплантация комплекса сердце-легкие. В табл.3 отражены оптимальные операции для различных заболеваний

Трансплантация одного легкого — наиболее заманчивый вариант, поскольку эта операция технически несложна и позволяет экономно использовать дефицитные донорские органы. В первую очередь она применяется при интерстициальных заболеваниях легких различной этиологии. Именно при них впервые стала применяться трансплантация одного легкого, и долгое время они считались единственным показанием для этой операции [53]. Это связано с тем, что, с одной стороны, у этих больных растяжимость остающегося легкого снижена, а сопротивление сосудов в нем

повышено, поэтому и вентиляция, и перфузия происходят преимущественно в трансплантате, что уменьшает нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений и улучшает оксигенацию. С другой стороны, у этих больных, как правило, не бывает хронической инфекции в легких, поэтому риск инфекционных осложнений в послеоперационном периоде минимальный.

До 1989 г. эмфизема легких рассматривалась как противопоказание к односторонней трансплантации легких. Считалось, что после трансплантации у этих больных будет перераздувание родного легкого, смещение средостения со сдавлением трансплантата и значительные вентиляционно-перфузионные нарушения. Однако в 1989 г. появились первые сообщения об успешных трансплантациях одного легкого у больных с конечной стадией хронической обструктивной болезни легких [9,32]. Сейчас больные с обструктивными заболеваниями являются наиболее частыми пациентами в центрах трансплантации легких. Опыт показал, что кровоток после операции распределяется более-менее равномерно, с прохождением приблизительно 60% сердечного выброса через трансплантат, что, наряду с более низким давлением в легочной артерии, уменьшает послеоперационный отек трансплантата. У этих больных обычно лучше выживаемость и функциональные результаты [9,12,21,55].

Третью группу больных, у которых возможно выполнение односторонней трансплантации легких, составляют больные с легочной гипертензией. До 1990 г. в этой группе выполнялась, как правило, трансплантация комплекса сердце-легкие. Теоретически при трансплантации одного легкого у больных с легочной гипертензией следует ожидать развития вентиляционно-перфузионного дисбаланса, поскольку кровоток будет преобладать в трансплантате, тогда как вентиляция может быть больше в родном легком, где сохранена эластичность и не нарушена функция дыхательных путей, в то время как растяжимость трансплантата снижается в результате отека и реперфузионного повреждения. Поэтому у этих больных следует ожидать худшей оксигенации и отека легких после трансплантации. Однако есть много сообщений об успешных трансплантациях одного легкого у больных с легочной гипертензией, первичной или связанной с пороком сердца [31,39]. Все же эти больные, как правило, требуют более длительной интенсивной терапии и искусственной вентиляции после операции, число осложнений у них больше [5,12]. Возможно, это связано также с тем, что операция у этих больных обычно проводится с использованием искусственного кровообращения из-за значительно нарушенной функции правого желудочка. В некоторых центрах предпочитают у пациентов с легочной гипертензией трансплантацию обоих легких или комплекса сердце-легкие [4].

Что касается трансплантации обоих легких, то ее применяют в случаях двустороннего инфекционного процесса в легких, то есть у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, части больных хронической обструктивной болезнью легких, что позволяет уменьшить риск инфекционных осложнений на фоне

послеоперационной иммуносупрессии [30]. Также трансплантация обоих легких используется у молодых пациентов с эмфиземой легких, чтобы добиться лучших функциональных результатов, и у части больных с первичной легочной гипертензией.

Трансплантацию комплекса сердце—легкие используют у больных с необратимо нарушенной функцией правого желудочка, а также у больных с синдромом

Эйзенменгера; хотя у них также применяется трансплантация одного или обоих легких с одновременной коррекцией порока сердца.

Описана также трансплантация сердца и одного легкого. Хотя опыт этой процедуры небольшой, она может являться методом выбора у больных с легочно-сердечной патологией и выраженными односторонними плевральными спайками [27].

ОТБОР РЕЦИПИЕНТОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Часть 2: определение "окна трансплантации"

Наиболее сложным вопросом представляется определение оптимального времени для трансплантации. В общем, трансплантация должна выполняться тогда, когда у больного есть шансы прожить после трансплантации дольше, чем без нее. Общепринятым критерием является ожидаемая продолжительность жизни без трансплантации от 12 до 18 месяцев в момент взятия больного на учет как кандидата для трансплантации легкого. Следует учитывать, что время ожидания трансплантации может составлять от нескольких дней до 30 месяцев [29,33,37], и далеко не все больные доживают до нее.

Оптимальным временем для трансплантации является период, когда пациент болен настолько, что требует трансплантации, но достаточно здоров, чтобы перенести ее. Этот период обозначают термином "окно трансплантации" [34]. К сожалению, не существует четких критериев, позволяющих установить его границы, но ряд факторов играют первостепенную роль.

Во-первых, важное значение имеет темп прогрессирования заболевания. При неуклонно прогрессирующем течении, при отсутствии ответа на медикаментозную терапию трансплантация остается единственным методом лечения. Поэтому важно хорошо знать историю развития болезни у конкретного больного, чтобы установить, когда медленное стабильное течение заболевания сменяется быстрым ухудшением. Таким поворотным пунктом может быть появление аритмий или признаков правожелудочковой сердечной недостаточности у больных с легочной гипертензией, или присоединение синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. Несомненно, показана трансплантация легких, если у больного появляются угрожающие жизни аритмии или легочное кровотечение, тяжелые приступы стенокардии, обусловленные выраженной гипоксемией. В то же время наш опыт трансплантации легких у 2 больных с терминальной стадией эмфиземы легких, осложненной тяжелой дыхательной недостаточностью и высокой легочной гипертензией, показывает, что при наличии клинических признаков декомпенсации, прежде всего сердечно-сосудистой системы, имплантация донорского легкого уже не может предотвратить летальный исход [2].

Толерантность к физической нагрузке является важным признаком, косвенно характеризующим функциональные резервы организма. В легочной трансплантологии общепринято выполнение теста Купера, который

оценивается обычно по расстоянию, пройденному больным за 6 мин в вольном режиме; снижение его является одним из наиболее точных указаний на предстоящее ухудшение.

Кроме того, при каждом конкретном заболевании определены основные параметры, позволяющие определить прогноз заболевания и целесообразность проведения трансплантации легких. Так, для больных с легочной гипертензией такими факторами являются среднее давление в легочной артерии, давление в правом предсердии и снижение сердечного выброса [11,18,26]. При среднем давлении в легочной артерии 40 мм рт.ст. больной имеет в 91% вероятность выжить в течение 6 месяцев, а при среднем давлении 80 мм рт.ст. — лишь 62% [37]. По данным *N.Kanemoto, H.Sasamoto* (1979) среднее давление в легочной артерии больше или равное 50 мм рт.ст., сердечный индекс менее или равный 2,81 л/мин/м², среднее давление в правом предсердии более или равное 6 мм рт.ст., индекс работы правого желудочка менее или равный 2,05 кг/мин/м² и легочная сатурация менее 70% свидетельствуют о плохом прогнозе у больных с первичной легочной гипертензией. Для больных с давлением в легочной артерии более 85 мм рт.ст. медиана выживаемости составляет 10 месяцев [11]. Существует формула, позволяющая рассчитать шансы больного с первичной легочной гипертензией на выживание в течение 1—5 лет без трансплантации легкого в зависимости от среднего давления в легочной артерии (x) и правом предсердии (y), сердечного индекса (z):

$$P(t) = |H(t)|^{A(x,y,z)};$$

$$H(t) = 0,88 - 0,14t + 0,01t^2;$$

$$A(x,y,z) = \exp(0,007325x + 0,0526y + 0,3275z),$$

где $P(t)$ обозначает шансы больного на выживание, а $t = 1,2 \dots 5$ — годы после установления диагноза [40]. Сравнивая полученные цифры с выживаемостью больных после трансплантации легких, которая составляет, по данным различных авторов, 78—89% в течение 1 года и 61—71% в течение 3 лет [13,39,40], можно оценить целесообразность проведения трансплантации легкого у каждого больного.

В качестве критерия предлагается также использовать способность легочных сосудов отвечать на воздействие нитропруссиды натрия и кислорода. В случае их

ареактивности эффективность трансплантации очень низка, выше смертность, больше число послеоперационных осложнений, то есть в этом случае осуществлять трансплантацию легких уже поздно [39].

Основным критерием, определяющим прогноз и целесообразность проведения трансплантации у больных хронической обструктивной болезнью легких, является ОФВ₁ [7,11,46]. Обычно больные направляются на трансплантацию легких при ОФВ₁ 15—20% Д. В числе других показателей предлагается использовать жизненную емкость легких (при ЖЕЛ < 20% Д продолжительность жизни составляет 12—24 месяца, то есть это как раз то время, когда следует делать трансплантацию легких [10]; снижение напряжения кислорода артериальной крови при дыхании воздухом [7,46]. Однако лишь ОФВ₁ является общепринятым критерием, определяющим состояние и прогноз у больных обструктивными заболеваниями легких.

Имеется также формула, позволяющая определить 2-летнюю выживаемость при консервативном лечении для больных с эмфиземой, обусловленной дефицитом α_1 -антитрипсина. Она показывает простую экспоненциальную зависимость между 2-летней выживаемостью и ОФВ₁:

$$2\text{-летняя выживаемость} = \exp(-0,058 \text{ ОФВ}_1\% \text{ Д}),$$

Таким образом, при ОФВ₁ > 30% Д почти 100% больных живут 2 года, а при ОФВ₁ < 15% Д — менее 50% [44]. Выживаемость же больных эмфиземой после трансплантации легких в течение 2 лет составляет 78—80% [23]. Правда, ОФВ₁ — не единственный фактор, влияющий на выживаемость больных эмфиземой легких, имеют значение также недостаточность правого желудочка, диффузионная способность легких, газовый состав артериальной крови. Однако все эти показатели у больных с дефицитом α_1 -антитрипсина коррелируют с ОФВ₁. Следует также учитывать, что качество жизни при ОФВ₁ = 15—20% Д крайне невысоко и обычно значительно улучшается при трансплантации легких.

Наиболее сложным представляется определение оптимального времени трансплантации легких для больных интерстициальными заболеваниями. На эту тему больше всего публикаций и меньше всего конкретных данных. Большинство авторов сходятся на том, что течение этих заболеваний крайне вариабельно, а индивидуальные прогнозы, как правило, неудачны. В целом трансплантацию легких предлагается проводить у пациентов с прогрессирующим ухудшением, увеличением потребности в кислороде в покое и/или при нагрузке, не отвечающих на терапию кортикостероидами [20]. Неоднократно делались попытки отыскать критерии, позволяющие предсказать будущее течение заболевания и оценить шансы больного выжить в течение определенного времени. По-видимому, к этим критериям относятся следующие:

1. Гистопатологические находки: при преобладании в гистологическом препарате воспалительных изменений прогноз значительно лучше, чем при преобладании фиброза.

2. Ответ на кортикостероидную терапию: больные, получающие кортикостероиды, но не дающие при этом положительной динамики, живут значительно меньше, чем больные, вовсе не леченные гормонами. У тех больных, у которых получен ранний положительный эффект на кортикостероидную терапию, выживаемость гораздо выше [58].

3. Показатели функции внешнего дыхания: здесь данные противоречивы. Одни связывают худший прогноз со значительным снижением ЖЕЛ, в то время как изменения ООЛ не коррелируют с продолжительностью жизни и степенью ухудшения состояния [7]. Другие придают решающее значение диффузионной способности легких [3,56], отказывая при этом в прогностическом значении спирометрическим показателям.

4. Показатели газообмена являются, вероятно, наиболее точными критериями ухудшения состояния больного и, возможно, выживаемости. Наличие гипоксемии в покое коррелирует со степенью легочной гипертензии и худшим прогнозом [38]. Другим показателем, позволяющим прогнозировать ухудшение состояния больного, является снижение альвеоло-артериальной разницы по кислороду при физической нагрузке. Однако этот показатель не коррелирует со смертностью [3].

Существует комплексная шкала оценки состояния больных фиброзирующим альвеолитом, учитывающая степень одышки, рентгенологические изменения, спирометрические показатели и легочные объемы, диффузионную способность легких по СО, альвеоло-артериальную разницу по кислороду в покое и при нагрузке [60]. Состояние пациентов оценивается в баллах от 0 (здоровый человек) до 100 (самое плохое состояние). Однако нет каких-либо указаний, при каком числе баллов целесообразно думать о трансплантации легкого.

Таким образом, не существует общепринятых критериев для оценки своевременности проведения трансплантации легких у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Вероятно, ориентироваться все же надо на самочувствие больного, быстрый прогресс заболевания и отсутствие эффекта от гормональной терапии.

Достаточно труден прогноз и для больных с муковисцидозом. В последние годы вследствие появления антибактериальных препаратов широкого спектра действия и эффективных муколитиков длительность жизни пациентов с муковисцидозом увеличилась и стало возможным выполнение трансплантации легких этим больным. По данным литературы, наиболее значимыми для определения прогноза длительности жизни этих пациентов являются ОФВ₁, парциальное напряжение кислорода в крови и парциальное напряжение углекислого газа в крови. При значениях ОФВ₁ менее 30%, парциального напряжения кислорода в крови менее 55 мм рт.ст., парциального напряжения углекислого газа в крови более 55 мм рт.ст. частота смертности в течение ближайших двух лет приближается к 50%. Женщины и молодые пациенты могут

считаться реципиентами и на более ранних стадиях [28]. С 1958 г. для оценки состояния больных муковисцидозом используется шкала Швахмана-Кульчицкого. Английские и французские трансплантологи используют эту оценку для определения "окна трансплантации" больным муковисцидозом. По их данным оценка в 50—55 баллов является показанием для операции, однако эта оценка является в значительной мере субъективной, не имеет количественных критериев и, на наш взгляд, не позволяет рассчитать ожидаемую продолжительность жизни больного.

Оценивая пациентов в качестве кандидатов для трансплантации легких, следует также учитывать, что от момента записи в лист ожидания до момента трансплантации может пройти немалый срок, от нескольких дней до многих месяцев [29,33,37]. Из кандидатов 20—40% умирают, не дождавсь донорских органов [19,21,29,33,52]. Шансы больных дожить до трансплантации зависят от исходного заболевания, своевременности постановки диагноза и взятия на учет, наличия в крови антител к цитомегаловирусу. Дольше всех могут ждать трансплантации больные с синдромом Эйзенменгера, затем с эмфиземой легких, меньше всех — больные фиброзирующими заболеваниями легких. Больные, имеющие в крови антитела к цитомегаловирусу, получают трансплантат почти в 2 раза быстрее, чем не имеющие их [21, 45].

Таким образом, трансплантация легких является на сегодняшний день единственным методом, позволяющим увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у больных с терминальными стадиями различных заболеваний легких, когда медикаментозная терапия уже неэффективна. В настоящее время определены основные показания и противопоказания к трансплантации легких, однако определение сроков выполнения операции для каждого конкретного больного требует дальнейшей разработки. Своевременное направление больного на трансплантацию является залогом успеха оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куро Л. Опыт легочной и сердечно-легочной трансплантации университетской клиники торакальной хирургии госпиталя Ксавье-Арноза (г.Бордо, Франция) // Пульмонология.— 1991.— № 3.— С.6—11.
2. Левашиев Ю.Н., Яблонский П.К., Черный С.М. и др. Два случая односторонней трансплантации легкого при первичной эмфиземе в терминальной стадии // Там же.— 1992.— № 3.— С.82—89.
3. Agusti C., Haubert A., Agusti A.G.N., Roca J., Ramirez J., Rodriguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7, № 4.— P.643—650.
4. Bando K., Armitage J.M., Paradis I.L., Keenan R.J., Hardesty R.L., Konishi H., Komatsu K., Stein K.I., Shah A.N., Bahnson H.T. Indications for and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1994.— Vol.108, № 6.— P.1056—1065.
5. Bando K., Keenan R.J., Paradis I.L., Konishi H., Komatsu K., Hardesty R.Z., Griffith B.P. Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation // Ann. Thorac. Surg.— 1994.— Vol.58, № 5.— P.1336—1342.
6. Bando K., Paradis I.L., Keenan R.J., Armitage J.M. Comparison of outcomes after single and bilateral lung transplantation for

- obstructive lung disease // J. Heart Lung Transpl.— 1995.— Vol.14, № 4.— P.692—698.
7. Briffa N.P., Dennis C., Higgenbottom T., Nashef S.A.M., Large S.R., Wallwork J., Wells F.C. Single-lung transplantation for end-stage emphysema // Thorax.— 1995.— Vol.50, № 5.— P.562—564.
8. Calhoun J.H., Grover F.L., Gibbons W.J., Bryan C.L., Levine S.M., Bailey S.R., Nichols L., Lum C., Trinkle J.K. Single-lung transplantation: alternative indications and technique // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1991.— Vol.101, № 5.— P.816—825.
9. Cooper J.D. The evaluation of techniques and indications for lung transplantation // Ann. Surg.— 1990.— Vol.212, № 3.— P.249—256.
10. Cooper J.D., Patterson G.A., Trulock E.T. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1994.— Vol.107, № 2.— P.460—471.
11. Davis R.D., Pasque M.K. Pulmonary transplantation // Ann. Surg.— 1995.— Vol.221, № 1.— P.14—28.
12. Davis R.D., Trulock E.P., Manley J., Pasque M.K., Sundareshan S., Cooper J.D., Patterson A. Differences in early results after single-lung transplantation // Ann. Thorac. Surg.— 1994.— Vol.58, № 5.— P.1327—1334.
13. Dennis C., Wallwork J. Mechanical ventilation and lung transplantation // J. Heart Lung Transpl.— 1994.— Vol.13, № 1.— Pt.1.— P.22—23.
14. Doud J.R., McCabe M.M., Montoya A., Garrity E.R. The Loyola University lung transplant experience // Arch. Intern. Med.— 1993.— Vol.153, № 24.— P.2769—2773.
15. Egan T.M., Detterbeck F.C., Mill M.R., Paradowsky L.J., Lackner R.P., Ogden W.D., Yankaskas J.R., Westermann J.H., Thompson J.T., Weiner M.A. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1995.— Vol.109, № 2.— P.224—234.
16. Egan T.M., Trulock E.P., Boychuk J., Ochoa L., Cooper J.D. Analysis of referrals for lung transplantation // Chest.— 1991.— Vol.99, № 4.— P.867—870.
17. Flume P.A., Egan T.M., Westerman J.H., Paradowski L.J., Yankoskos J.R., Detterbeck F.C., Mill M.R. Lung transplantation for mechanically ventilated patients // J. Heart Lung Transpl.— 1994.— Vol.13, № 1.— Pt.1.— P.15—21.
18. Gorscan J., Edwards T.D., Ziady G.M., Katz W.E., Griffith B.P. Transthoracic echocardiography to evaluate patients with severe pulmonary hypertension for lung transplantation // Ann. Thorac. Surg.— 1995.— Vol.59, № 3.— P.717—722.
19. Granville A.R., Burke C.M., Theodore J., Robin E.D. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation // Chest.— 1987.— Vol.91, № 5.— P.675—681.
20. Grossman R.F., Frost A., Zamel N., Patterson G.A., Cooper J.D., Myron P.R., Dear C.L., Maurer J. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis // N. Engl. J. Med.— 1990.— Vol.322, № 11.— P.727—733.
21. Hayden A.M., Robert R.C., Kriett J.M., Smith C.M., Nicolson K., Jamieson S.V. Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates // Transplantation.— 1993.— Vol.55, № 5.— P.1048—1050.
22. Hardy J.D., Webb W.R., Dalton M.L., Walker G.R. Lung homotransplantation in man // J. Am. Med. Assoc.— 1963.— Vol.186, № 12.— P.99—108.
23. de Hoyos A.L., Patterson G.A., Maurer J.R., Ramirez J.C., Miller J.D., Winton T.L. Pulmonary transplantation: early and late results // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1992.— Vol.103, № 2.— P.295—306.
24. Hosenpud J.D., Novick R.J., Breen T.J. The registry of the international society for heart and lung transplantation. Twelfth official report — 1995 // J. Heart Lung Transpl.— 1995.— Vol.14, № 5.— P.805—815.
25. Jamieson S.W., Stinton E.B., Oyer P.E., Reitz B.A., Baldwin J., Modry D., Dawkins K., Theodore J., Hunt S., Shumway N.E. Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension // Ann. Thorac. Surg.— 1984.— Vol.38, № 6.— P.554—562.
26. Kanemoto N., Sasamoto H. Pulmonary hemodynamics in PPH // Jpn. Heart J.— 1979.— Vol.20.— P.395—405.
27. Kawaguchi A., Gandjbakhch J., Pavie A., Bors V., Leger P., Cabrol A., Eugene M., Delcourt A., Cabrol C. Heart and unilateral lung transplantation in patients with end-stage cardiopulmonary

- disease and previous thoracic operations // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1989.— Vol.98, № 3.— P.343—349.
28. Kerem E., Reisman J., Corey M., Canny G.J., Levinson H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol.326, № 18.— P.1187—1191.
29. Kotloff R.M., Zuckerman J.B. Lung transplantation for cystic fibrosis. Special consideration // Chest.— 1996.— Vol.109, № 3.— P.787—798.
30. de Leval M.R., Smyth R., Whitehead B., Scott J.P., Elliot M.J., Sharples L., Caine N., Helms P., Martin J.R., Higgenbottam T. Heart and lung transplantation for terminal cystic fibrosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1991.— Vol.101, № 4.— P.633—642.
31. Levine S.M., Gibbons W.J., Bryan C.L., Walling A.D., Brown R.W., Bailey S.R., Cronin T., Calhoun J.P., Trinkle J.K., Jenkinson S.G. Single-lung transplantation for primary pulmonary hypertension // Chest.— 1990.— Vol.98, № 5.— P.1107—1115.
32. Mal H., Andreassian B., Pamela F., Duchatelle J.P., Rondeau E., Dubois F., Baldeyron P., Kitzis M., Sleiman C., Pariente M. Unilateral lung transplantation in end stage pulmonary emphysema // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 3.— P.797—802.
33. Mannes G.P.M., de Boer W.J., van der Bij W. Three hundred patients referred for lung transplantation. Experiences of the dutch lung transplantation program // Chest.— 1996.— Vol.109, № 2.— P.408—413.
34. Marshall S.E., Kramer M.R., Lewiston N.J., Starnes V.A., Theodore J. Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation // Ibid.— 1990.— Vol.98, № 6.— P.1488—1494.
35. Mayer E., Jacob H.G., Hake U., Dahm M., Patterson G.A., Ollert H. Isolierte Lungentransplantation. Indikationen und Auswahlkriterien // Pneumologie.— 1992.— Bd 46, № 10.— S. 505—508.
36. Morrison D., Williams T.V., Patterson G.A., Maurer J.R. Selection of patients for lung transplantation // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141, № 4.— Pt 2.— P.A. 682.
37. Nootens M., Freels S., Kaufmann E., Levy P.S., Rich S. Timing of single-lung transplantation for primary pulmonary hypertension // J. Heart Lung Transpl.— 1994.— Vol.13, № 2.— P.276—281.
38. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli A., King T.E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment // Am. J. Med.— 1990.— Vol.88, № 4.— P.396—404.
39. Pasque M.K., Kaiser L.R., Dresler C.M., Trulock E., Triantafyllou A.N., Cooper J.D. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension: technical aspects and immediate hemodynamic results // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1992.— Vol.103, № 3.— P.475—481.
40. Pasque M.K., Trulock E.P., Cooper J.D., Triantafyllou A.N., Huddleston C.B., Rosenbloom M., Sundaresan S., Cox J.L., Patterson G.A. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients // Circulation.— 1995.— Vol.92, № 8.— P.2252—2258.
41. Ramsey S.D., Patrick D.L., Albert R.K. The cost-effectiveness of lung transplantation // Chest.— 1995.— Vol.108, № 6.— P.1594—1601.
42. Reitz B.A., Wallwork J.L., Hunt S.A., Pennock J.L., Billingham M.E., Oyer P.E., Stinton E.B., Shumway N.E. Heart-lung transplantation successful therapy for patients with pulmonary vascular disease // N. Engl. J. Med.— 1982.— Vol.306, № 10.— P.557—564.
43. Schwarz D.A., Helmers R.A., Galvin J.R., van Fossen D.S., Frees K.L., Dayton C.S., Burmeister L.F., Hunninghale G.W. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 2.— Pt 1.— P.450—454.
44. Seersholm N., Dirksen A., Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe α 1-antitrypsin deficiency // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7, № 11.— P.1985—1987.
45. Sharples L., Belcher C., Dennis C., Higgenbottam T., Wallwork J. Who waits longest for heart and lung transplantation? // J. Heart Lung Transpl.— 1994.— Vol.13, № 2.— P.282—291.
46. Skwarski K., MacNee W., Wraith P.K., Sliwinski P., Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy // Chest.— 1991.— Vol.100, № 6.— P.1522—1527.
47. Smith R.L., Higgenbottam T.W., Scott J.P., Wallwork J. Mortality and morbidity following heart-lung transplantation for cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141, № 4.— Pt 2.— P.A. 685.
48. Smith R.L., Higgenbottam T.W., Scott J.P., Wallwork J. The current state of lung transplantation for cystic fibrosis // Thorax.— 1991.— Vol.46, № 3.— P.213—216.
49. Snell G.I., de Hoyos A., Winton T., Maurer J.R. Lung transplantation in patients over the age of 50 // Transplantation.— 1993.— Vol.55, № 3.— P.562—566.
50. Squier H.C., Ries A.L., Kaplan R.H., Prewitt L.M., Smith C.M., Krieff J.M., Jamisson S.W. Quality of well-being predicts survival in lung transplantation candidates // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152, № 6.— Pt 1.— P.2032—2036.
51. Stamatis G. Report about thoracic research Scholarship at Toronto with a contribution to the current status of single-lung transplantation in this Institution and review of the literature // Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1987.— Vol.35.— P.366—371.
52. Theodore J., Lewiston N. Lung transplantation comes of age // N. Engl. J. Med.— 1990.— Vol.322, № 11.— P.772—774.
53. Toronto Lung Transplantation Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis // Ibid.— 1986.— Vol.314.— P.1140—1145.
54. Toronto Lung Transplant Group. Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis // J. Am. Med. Assoc.— 1988.— Vol.259, № 15.— P.2258—2262.
55. Trulock E.P., Egan T.M., Kouchoukos N.T., Kaiser L.R., Pasque M.K., Ettinger N., Cooper J.D. Single-lung transplantation for severe chronic obstructive pulmonary disease // Chest.— 1989.— Vol.96, № 4.— P.738—742.
56. Tukiainen P., Taskinen E., Holsti P., Korhola O., Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis // Thorax.— 1983.— Vol.38.— P.349—355.
57. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival // Ibid.— 1980.— Vol.35.— P.171—180.
58. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival // Ibid.— P.593—599.
59. Van Trigt P., Davis R.D., Shaeffer G.S. Survival benefits of heart and lung transplantation // Ann. Surg.— 1996.— Vol.223, № 5.— P.576—584.
60. Watters L.C., King T.E., Schwarz M.I., Waldron J.A., Stanford R.E., Cherniack R.M. A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.133, № 1.— P.97—103.

Поступила 01.10.97.

Н.Н.Литвинов, Ю.Н.Остапенко, В.И.Казачков, З.П.Григоревская

ПРОБЛЕМА ОСТРЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ХЛОРА ПРИ ВОЗМОЖНЫХ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ АВАРИЯХ

Информационно-консультативный токсикологический центр МЗ РФ

ACUTE EFFECTS OF CHLORINE INHALED IN CHEMICAL INDUSTRIAL ACCIDENTS

N.N.Litvinov, Y.N.Ostapenko, V.I.Kazachkov, Z.P.Grigorevskaya

Summary

This study introduces pioneer evaluation methods of acute toxic effects of chlorine proceeding from a comparison of clinical toxicological characteristics of many forms of bad chlorine poisonings with estimated chlorine concentration in the air.

Резюме

Разработаны новые методические подходы к оценке острой токсичности хлора при возможном аварийном выбросе, которые базируются на сопоставлении данных клинико-токсикологической характеристики различных форм острых отравлений хлором с расчетными концентрациями хлора в воздухе.

В последние годы возрастает риск техногенных химических аварий и возникновения связанных с ними чрезвычайных ситуаций, что является побочным неблагоприятным эффектом тотальной химизации всех сфер жизнедеятельности современного человеческого общества. Проблема неизмеримо усложняется в результате стремительного технического и морального старения химически опасных технологий и нехватки для их модернизации или замены необходимых финансовых возможностей во многих странах, включая Россию и страны СНГ.

В итоге такие технологии представляют собой потенциальную, а во многих случаях реальную опасность как для жизни и здоровья людей, так и нормального функционирования экосистем окружающей среды и течения биосферных процессов на региональном и глобальном уровнях. В большинстве развитых и развивающихся стран мирового сообщества, а также государств с переходной экономикой эта опасность в первую очередь касается населения мегаполисов и крупных промышленных центров в связи с объективной тенденцией к концентрации в них подавляющего количества человеческих ресурсов и основного индустриального потенциала. Основным путем воздействия потенциально опасных промышленных веществ на население является ингаляционный.

По данным Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, аммиак и хлор определяют соответственно 50 и 35% химической опасности российского промышленного комплекса [1]. Ранее мы уже рассмотрели проблему острых ингаляционных воздействий аммиака при воз-

можных техногенных промышленных авариях [8—11]. Учитывая, что хлор в 10 раз более токсичен, чем аммиак, представляется актуальным провести клинико-токсикологическую оценку острых ингаляционных воздействий хлора как важной составной части системы мер по профилактике и ликвидации потенциальных чрезвычайных ситуаций.

Цель нашей работы заключается в том, чтобы обратить внимание клиницистов различного профиля, прежде всего пульмонологов и клинических токсикологов, на необходимость быть готовыми к оказанию медицинской помощи значительным контингентам городского населения в случае возникновения техногенных аварийных ситуаций.

Мировой опыт ликвидации техногенных химических чрезвычайных ситуаций, а также прогнозирования их потенциального риска для здоровья и жизнедеятельности человеческих популяций свидетельствует об исключительной сложности и непредсказуемости возникающих последствий. Тем не менее, на основе этого опыта мы разработали классификацию возможных химических чрезвычайных ситуаций в результате техногенных аварий.

Эта классификация включает в себя пять классов и имеет чисто практическую направленность на оптимальное решение повседневных задач службы экстренной медицинской помощи Минздрава России, органов управления здравоохранением крупных городов, а также Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий и заинтересованных организаций любого другого ведомственного подчинения. Согласно этой классификации,

Характеристика различных степеней отравления хлором

Предел токсичности, г/м ³	Степень тяжести отравления	Симптомокомплекс
0,002—0,012	Легкая степень	Сознание не нарушено. Первичная рефлекторная реакция на интоксикацию выражена слабо или вовсе отсутствует. Жалобы на першение в горле, симптомы острого ринита, конъюнктивита (покраснение конъюнктивы, резь в глазах, слезотечение). При своевременном удалении пострадавшего из очага и лечении симптомы исчезают в течение 24—48 часов.
0,013—0,09	Средней тяжести	Сознание сохраняется. Жалобы на головную боль, сухой лающий ("хлорный") кашель, могут отмечаться за грудиные боли, жжение и резь в глазах, слезотечение. Клиническая картина: дыхание учащено, могут быть осиплость голоса, беспокойство, головная боль, головокружение, обморочные состояния, временная потеря сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии. Аускультативно: рассеянные сухие хрипы в легких. Отмечается гипотермия, отечность слизистой зева. При своевременном лечении симптомы исчезают в течение 7—15 дней.
0,1—0,5	Тяжелая (смертельная)	После периода ремиссии, который может продолжаться от 2—3 до 8 и более часов и характеризуется тем, что стихает кашель и больной успокаивается, нарастают явления токсического отека легких. Усиливается одышка до 60 в минуту, интенсивно нарастают сухие и влажные хрипы, пенистое отделяемое из дыхательных путей. Развивается цианоз. Дыхательные нарушения протекают на фоне тахикардии, снижения артериального давления. Кровь становится темной, густой, быстро свертывается. Смерть наступает при явлениях сердечно-легочной недостаточности.
0,51—1,2 и выше	Крайне тяжелая (молниеносная)	В крайне тяжелых (смертельных) случаях отравления появляются клонические сокращения мышц грудной клетки и стойкий рефлекторный ларингоспазм. Наблюдается выраженный цианоз, экзофтальм, потеря сознания, резкое вздутие вен на лице и шее, конвульсивные движения рук и ног, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Пострадавший погибает в течение нескольких минут при явлениях быстро нарастающего удушья, остановки дыхания и сердечной деятельности либо практически мгновенно вследствие рефлекторной остановки дыхания и сердечной деятельности.

чрезвычайные ситуации, которые могут возникать в результате аварийных выбросов хлора, относятся к первым двум классам.

1. Аварийные ситуации, возникающие в результате аварийных выбросов в окружающую среду высокотоксичных промышленных химических веществ, главным образом в виде испаряющегося сжиженного газа или летучих жидкостей. Производственный персонал, помимо химических, часто подвергается действию физических факторов, а городское население — воздействию ядовитых парообразных облаков веществ легче воздуха или паров веществ тяжелее воздуха, которые распространяются по поверхности земли, скапливаются в низинах и т.д.

2. Чрезвычайные ситуации, связанные с авариями при эксплуатации газо-, нефте-, аммиако- и других продуктопроводов и транспортировке химических, прежде всего жидких, веществ. Можно выделить два основных варианта таких чрезвычайных ситуаций:

- массивное одномоментное поступление опасных химических веществ в окружающую среду;
- постепенное поступление опасных химических веществ с трудноучитываемым началом аварии; ее токсическими и экологическими последствиями.

Первоочередной опасности при таких химических воздействиях подвергаются аварийные бригады, не

имеющие специального защитного снаряжения, а также население прилегающих к месту аварии селитебных районов.

Клинико-токсикологическая оценка хлора основывалась на библиографических данных, фактическом опыте ряде отечественных центров лечения острых отравлений, описывающих:

- физико-химические свойства и поведение в окружающей среде;
- пути поступления, распределения, метаболизма и выведения из организма;
- пределы токсичности;
- механизм действия и патогенез отравлений;
- клинику отравлений;
- клиническую и токсиметрическую оценку отравлений;
- неотложную помощь и другие характеристики.

При этом были использованы: компьютерная монография "ХЛОР" компьютерной информационно-поисковой токсикологической системы (КИПТС) "POISON"¹; критерий — документ № 21 "Хлор и хлористый водород" Международной программы ЮНЕП/МОТ/ВОЗ по безопасности химических веществ; базы данных Международного регистра потенциально токсичных химических веществ ЮНЕП и Российского регистра потен-

¹ КИПТС "POISON" разработана ИКТЦ МЗ РФ, сертификат № 180 от 27.12.95 [6].

Переносимость человеком различных концентраций газообразного хлора в зависимости от времени воздействия

Концентрации в воздушной среде, г/м ³	Время воздействия, мин	Наблюдаемый эффект
0,001—0,006	Нет данных	Раздражение дыхательных путей
0,012	5—10	Переносится с трудом
0,1—0,2	30	Опасны для жизни
0,5	15	Смертельная
2,9	Мгновенно	Смертельная

циально токсичных химических веществ, другие отечественные и зарубежные литературные источники [2—5,7,12—15].

Как известно, по механизму действия хлор относится к веществам с преимущественно удушающим действием. В клинической практике различают четыре степени тяжести острого отравления хлором: легкая, средней тяжести, тяжелая (смертельная), крайне тяжелая (молниеносная).

Далее приводится разработанная нами на основе литературных данных [5,10—15] и их сопоставления с расчетными данными сотрудничающей с нами Ассоциацией "Содействие защите населения" клинко-токсикологическая характеристика острого ингаляционного воздействия хлора на основе зависимости "концентрация—эффект" (табл.1).

Учитывались также систематизированные нами многочисленные литературные данные по переносимости человеком различных концентраций хлора в зависимости от длительности воздействия, приведенные в табл.2.

Как самостоятельная форма рассматривается хроническое отравление хлором. При хроническом воздействии низких концентраций хлора в условиях производства у персонала наблюдаются атрофические катары верхних дыхательных путей, хронические бронхиты, иногда астмоидного характера. Отмечается склонность к пневмониям, развитие токсического пневмосклероза. Эта патология сопровождается диспепсическими явлениями: отсутствием аппетита, приступами тошноты, хроническими катарами желудка и кишок, гингивитами и стоматитами. Характерны прогрессирующее похудание, малокровие, головные боли, головокружение, бессонница. Наблюдаются также изменения со стороны кожных покровов: экземы, дерматиты, пиодермия. Патогномичным признаком таких отравлений являются хлорные угри.

По данным Ассоциации "Содействие защите населения"², при гипотетической аварии на производстве, использующем в технологическом процессе газообразный хлор, или при аварии железнодорожной цистерны с хлором, сопровождающейся излитием сжиженного хло-

ра массой 30 т, при температуре внешней среды 20°C и скорости ветра 1 м/сек ожидаются его значительные концентрации, которые приводят к клинко-токсикологической ситуации, оценка которой на основе зависимости "концентрация—эффект" дана в табл.3.

Как видно из табл.3, по мере удаления от места выброса хлора и увеличения времени от момента возможного события степень тяжести отравления уменьшается от смертельной до легкой. Так, за 51 мин от момента аварии воздействию смертельных концентраций хлора будет подвергнуто население, находящееся на расстоянии 6000 м на оси следа выброса токсичного вещества. Концентрации, вызывающие тяжелую степень отравления, будут регистрироваться на расстоянии от 7000 до 10 000 м через 58 мин и 1 час 19 мин соответственно. Среднетяжелая степень отравления будет наблюдаться у населения на расстоянии 15 000 — 40 000 м в интервале времени 1 ч. 52 мин. — 4 ч 20 мин и лишь на расстоянии 50 000 м через 5 ч 13 мин при отсутствии каких-либо мероприятий по эвакуации людей из опасной зоны будут регистрироваться концентрации, вызывающие легкую степень отравления.

Приведенные в табл.3 данные отчетливо показывают, в какие сроки, на каком расстоянии от центра аварии и в каких масштабах должны проводиться мероприятия по оказанию медицинской помощи пострадавшим, а также эвакуационные работы для предотвращения возможности отравления населения, находящегося на значительном расстоянии от места аварии.

Необходимо иметь в виду, что аварийные очаги аммиака и хлора относятся к нестойким и быстродействующим. Однако если аммиак, будучи легче воздуха, распространяется в атмосфере, то пары хлора будут скапливаться преимущественно в нижних этажах зданий, подвалах, низинах, оврагах.

Представляется очевидным, что при отсутствии средств индивидуальной защиты уже в первые 5 минут можно ожидать 100% гибель работающих на промышленной площадке и не имеющих средств защиты людей, находящихся на оси следа выброса газообразного хлора.

Если принять, что при самом оптимальном стечении обстоятельств минимальные сроки, необходимые для начала оказания на месте аварии медицинской помощи населению, составят 20—30 мин, то к этому периоду времени смертельные концентрации будут регистрироваться уже на расстоянии 3000 м от места события и захватят большие контингенты населения жилых районов.

В связи с относительно большой скоростью распространения облака хлора даже при скорости ветра 1м/с смертельные его концентрации достигнут 6000 м ориентировочно через 51 минуту с момента аварии. При таких условиях единственным путем спасения максимального числа человеческих жизней становится скорейшее оповещение населения о случившейся аварии с целью эвакуации их в зоны, не доступные для воздействия высоких концентраций токсичного вещества.

2

Ассоциация "Содействие защите населения" является активным участником программы "Безопасность Москвы" Правительства Москвы".

Клинико-токсикологическая характеристика аварийного газообразного выброса хлора массой 30 тонн. Динамика концентраций хлора на оси следа выброса

Рас- стояние, м	Время, мин											
	2	5	6	7	8	11	15	20	23	28	32	36
50	4,038 мГн											
100	11,828 мГн											
150	182,214 мГн											
200	0,644 мГн											
250	0	1,176 мГн										
300	0	1,004 мГн										
350	0	33,839 мГн										
400	0	29,004 мГн										
450	0	0	35,778 мГн									
500	0	0	15,987 мГн									
600	0	0	0	14,667 мГн								
750	0	0	0	0	8,733 мГн							
1000	0	0	0	0	0	6,627 мГн						
1500	0	0	0	0	0	0	7,408 мГн					
2000	0	0	0	0	0	0	0	3,0 мГн				
2500	0	0	0	0	0	0	0	0	0,568 мГн			
3000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,108 мГн		
3500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,615 мГн	
4000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,861 мГн

Принципы оказания медицинской помощи

Первая медицинская помощь в очаге поражения осуществляется в порядке само- и взаимопомощи, спасателями и заключается в защите дыхательных путей, глаз от токсичного вещества, для чего необходимо промыть глаза и обмыть лицо водой, надеть противогаз или защитную маску. Открытые участки кожи обильно обмываются водой с мылом; пострадавших немедленно выносят из очага на носилках. Обязательными условиями являются предупреждение охлаждения и физического напряжения.

По выходе из зараженной зоны медицинская помощь оказывается в местах сбора пораженных. Прежде всего необходимо снять противогаз, освободить от стесняющей дыхание одежды, обмыть пораженные участки кожи водой с мылом или мыльным раствором, согреть пострадавшего. При болях в глазах закапать 2% раствор новокаина или 0,5% раствор дикаина, в дальнейшем 30% раствор сульфацила натрия. При раздражении дыхательных путей (кашель, першение в горле) — теплое питье, лучше молоко с питьевой содой. При необходимости оказывается врачебная помощь.

Врачебная помощь должна осуществляться сразу же после выноса пострадавшего из очага заражения. Объем медицинской помощи зависит от условий ее проведения — место сбора пораженных, бригада скорой помощи, больница общего типа или специализированный токсикологический центр. При этом выделяется первая врачебная, квалифицированная, специ-

ализированная помощь. Очень важно, чтобы на всех этапах медицинская помощь проводилась в соответствии с патогенезом данного отравления и базировалась на общепринятых методах неотложной помощи при острых отравлениях вообще и ядами раздражающего действия в частности.

Следует заметить, что антидота при данном отравлении нет, а основное значение имеют профилактика и лечение поражения органов дыхания — токсического трахеобронхита, отека легких в токсикогенной, пневмонии — в соматогенной фазе. Основой в данном случае является терапия кортикостероидами парентерально, при этом суточная доза гидрокортизона может достигать 5000 мг, преднизолон 500 мг на период течения токсического отека легких; показана также ингаляция гидрокортизона по 125 мг 4—6 раз в сутки. Помимо кортикостероидов вводятся антигистаминные и десенсибилизирующие медикаменты, аскорбиновая кислота, антиоксидантные препараты (масляный 30% раствор витамина Е).

При выраженном отеке легких, сопровождающемся обильным выделением секрета, показано применение пеногасителя (антифомсилан), а в случаях прогрессирующей дыхательной недостаточности при выраженной гипоксии методом выбора может явиться искусственная вентиляция легких с применением ПДКВ. В случае сочетания токсического отека легких с признаками острой левожелудочковой недостаточности определенный эффект может принести применение кардиотонических препаратов, диуретиков, наложение жгутов

Клинико-токсикологическая характеристика аварийного газообразного выброса хлора массой 30 тонн. Динамика концентраций хлора на оси следа выброса (продолжение)

Расстояние, м	Время, мин											
	36	43	51	58	65	79	112	143	174	203	260	313
4000	0,861 мгн											
5000	0	0,809 мгн										
6000	0	0	0,574 мгн									
7000	0	0	0	0,414 тяж								
8000	0	0	0	0	0,324 тяж							
10 000	0	0	0	0	0	0,208 тяж						
15 000	0	0	0	0	0	0	0,092 ср					
20 000	0	0	0	0	0	0	0	0,045 ср				
25 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0,031 ср			
30 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02 ср		
40 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,013 ср	
50 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004 лег

на конечности, однако самостоятельного значения эта терапия не имеет.

Тяжелые отравления хлором сопровождаются, как правило, экзотоксическим шоком. Поэтому при проведении мероприятий интенсивной терапии необходимо проводить противошоковое лечение (реополиглюкин, полиглюкин, гемодез в сочетании с препаратами, улучшающими микроциркуляцию) под контролем таких показателей как ЦВД, гематокрит, параметры центральной гемодинамики.

Симптоматическая терапия направлена на уменьшение субъективных ощущений, связанных с поражением слизистой оболочки дыхательных путей: введение обезболивающих, противокашлевых, бронхолитических препаратов, при возбуждении вследствие гипоксии или стрессовой реакции (при массовых отравлениях) вводятся седативные препараты, транквилизаторы. В соматогенной фазе отравления основное внимание должно быть направлено на лечение трахеобронхита, пневмонии, являющихся характерными осложнениями отравления хлором. Это — раннее применение антибиотиков и других антибактериальных средств, витаминотерапия, иммуностимулирующие медикаменты или физиотерапия (ультрафиолетовое облучение крови).

Следует очень острожно относиться к ингаляции чистого кислорода в токсикогенной фазе отравления, поскольку кислород, будучи сильным окислителем, как и хлор, отрицательно влияет на состояние легочного эпителия. Субъективно это ведет к усилению кашля, ощущения удушья у пострадавших.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии защиты населения и территории Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. — М., 1995.

2. Жамгоцев Г.Г., Предтеченский М.Б. Медицинская помощь пораженным СДЯВ. — М., Медицина, 1993.
3. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. — М.: Медицина, 1977.
4. Избранные вопросы медицинских катастроф. — М. 1994.
5. Ильяшенко К.К., Гольдфарб Ю.С. Характеристика массовых отравлений хлором и окислами азота // Медицина катастроф — часть медико-социальной защиты населения от стихийных бедствий и технологических катастроф. — М., 1989. — С.92—95.
6. Казачков В.И., Литвинов Н.Н. Что такое информационно-поисковая токсикологическая система "POISON"? // Токсикол. вестн. — 1994. — № 6. — С.36—37.
7. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. — Л.: Химия, 1977. — С. 90—91.
8. Литвинов Н.Н., Казачков В.И., Григорьевская З.П., Гасимова З.М., Кусякина И.А. Проблема острых ингаляционных воздействий аммиака при промышленных авариях // Пульмонология. — 1995. — № 2. — С.68—72.
9. Литвинов Н.Н., Григорьевская З.П., Казачков В.И. Клинико-токсикологическая оценка острого ингаляционного воздействия аммиака при возможном аварийном выбросе // Токсикол. вестн. — 1996. — № 6. — С. 27—30.
10. Литвинов Н.Н., Григорьевская З.П., Казачков В.И. Клинико-токсикологическая оценка острых воздействий СДЯВ // Всероссийская конф. "Фундаментальные и прикладные проблемы современной военной токсикологии", 6-я: Тезисы. — СПб., 1996. — С.61—62.
11. Литвинов Н.Н., Остапенко Ю.Н., Казачков В.И., Григорьевская З.П. Клинико-токсикологическая оценка острых воздействий опасных химических веществ // Медицина катастроф. — 1997 (в печати).
12. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления: Пер. с нем. — М., Медицина, 1983.
13. Могош Г. Острые отравления. — Бухарест: Мед. изд-во, 1984. — С.434—437.
14. Малышев В.П., Бурдаков Н.И., Елюхин А.Н., Голощапов Ю.Н., Нехорошев С.Н. Определение объема экстренной медицинской помощи при авариях с токсическим выбросом // Актуальные вопросы медицины катастроф. — М., 1990. — С.117—120.
15. Chlorine and Hydrogen Chloride. Environmental Health Criteria № 21. World Health Organization. — Geneva, 1982.

Поступила 09.07.97.

Н.Г.Астафьева, Д.Ю.Кобзев, А.М.Старшов

ВЛИЯНИЕ АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ НА ОБРАЩАЕМОСТЬ ЗА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПО ПОВОДУ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В г.САРАТОВЕ

Саратовский государственный медицинский университет

THE INFLUENCE OF AIR POLLUTANTS ON BA PATIENTS' DEMAND FOR EMERGENCY CARE IN SARATOV

N.G.Astafieva, D.Y.Kobzev, A.M. Starshev

S u m m a r y

Based in Saratov, a major industrial city, the present study compares the number of ambulance calls by bronchial asthmatic patients in cold and warm seasons, and estimates respective peak and daily average concentrations of dust, nitrogen and sulphur dioxides, carbon monoxide, ammonia, phenol and formaldehyde in the city atmosphere to evaluate the pathogenic role of air pollution.

Sulphur dioxide and phenol in industrial smog were established as the main BA pathogens in wintertime, with their concentration and the number of ambulance calls correlated as 0.4069 and 0.3648.

Summer revealed the strongest pathogenic influence of nitrogen dioxide ($r=0.5810$) as principal component of photochemical smog.

Emphasis must be laid on monitoring the concentrations of sulphur dioxide and phenol in winter, and nitrogen dioxide in summer to improve preventive treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary diseases. Health services, ambulance stations included, need exhaustive and regular information on environmental situations and the impact and concentrations of air pollutants.

Р е з ю м е

Для определения влияния аэрополлютантов как факторов, вызывающих БА, проводился сравнительный анализ максимальной единичной и среднесуточной концентрации пыли, двуокиси азота, угарного газа, серного газа, аммиака, фенола и формальдегида в атмосфере крупного промышленного города Саратова и количества обращений за скорой медицинской помощью по поводу БА в холодный и теплый сезон.

Как было установлено, двуокись азота и фенол как составляющие промышленного смога являются основными возбудителями астмы зимой. Факторы корреляции между их содержанием в атмосфере и количеством вызовов скорой медицинской помощи отмечались как 0,4069 и 0,3648.

В летнее время обнаруживалась зависимость между количеством вызовов и содержанием двуокиси азота как основной составляющей фотохимического смога ($r=0,5810$). Наивысшее действие смога летнего и зимнего типов является важной причиной повышения обращаемости за скорой медицинской помощью по поводу БА.

Совершенствование профилактики БА и ХОБ при смоге зимнего типа может основываться на замерах содержания двуокиси серы и фенола, а летнего — двуокиси азота.

Работники здравоохранения, включая станции скорой помощи, нуждаются в исчерпывающей информации о состоянии окружающей среды, содержании аэрополлютантов и их действии.

В качестве причин обострения бронхиальной астмы важную роль играют воздушные поллютанты. Эпидемиологические исследования достаточно убедительно показывают, что повышение концентрации вредных примесей в атмосфере может приводить как к драматическим "эпидемиям", так и в целом к увеличению распространенности и смертности от бронхиальной астмы [1,2,6,8]. Не все эпидемиологические исследо-

вания при слабой загрязненности воздуха регистрируют заметное влияние на астму. Из множества различных факторов, провоцирующих обострение болезни (включая, например, влияние холодного воздуха на гиперреактивность бронхов), для экологического медицинского прогноза важным является поиск тех компонентов, которые имеют высокий удельный вес в структуре причин, воздействующих как раздражители на органы дыхания.

С целью оценки различных видов риска для обострения бронхиальной астмы, ассоциируемых с эпизодическим воздействием повышенных концентраций

загрязнителей воздуха зимой и летом ("зимний" и "летний" смог), проведен корреляционный анализ между числом вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и уровнями загрязнения воздуха на территории города Саратова.

Для определения числа вызовов из общего потока обращений за СМП были отобраны все вызовы на дом по поводу обострения бронхиальной астмы на основании диагноза, имеющегося в картах вызова скорой и неотложной помощи (уч.ф. № 3000/82/8).

Изучение числа вызовов проводилось на базе городской станции СМП, охватывающей территорию всех 6 административных районов города Саратова с населением численностью около 1 млн. человек. Выборка "во времени" осуществлялась в самый теплый (июль) и самый холодный (январь) месяцы года.

В настоящем исследовании использованы данные систематического измерения концентраций загрязняющих веществ в атмосфере г.Саратова на пунктах наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха. Материалы по наблюдениям на стационарных постах за загрязнением атмосферного воздуха, метеорологическими параметрами предоставлены Саратовским центром по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды.

В городе Саратове в постоянном режиме на период исследования работало 6 постов [4] (рис.1):

— ПНЗ-1 и ПНЗ-2 — в Заводском районе; они характеризуют состояние приземных слоев атмосферы вблизи промплощадок АО "Нитрон", АО "Кре-



Рис.1. Схема размещения постов наблюдения за состоянием окружающей среды г.Саратова.

кинг" и других предприятий (южная часть Приволжской котловины);

- ПНЗ-5 — в Волжском районе (в пределах северной части Приволжской котловины), характеризует район вблизи Фурнитурного и Судоремонтного заводов;
- ПНЗ-6 и ПНЗ-7 — расположенные в Ленинском районе, характеризуют участки вблизи промплощадок АО "Саратовстекло" и ПО "Рефлектор" в пределах Елшано-Курдюмской равнины на границе с Гусельской равниной (ПНЗ-6) и участки вблизи промплощадки "Жиркомбинат", СЭПО, ПО "Тантал" на границе между Приволжской котловиной и Гусельской равниной (ПНЗ-7);
- ПНЗ-8 размещается в Кировском районе (в пределах северной части Приволжской котловины) и характеризует участок вблизи промплощадок АО "Саратоврезинотехника", АО "Лакокраска", АО "Проммаш".

Пространственное размещение постов наблюдения сделало возможным изучение эпизодического воздействия максимальных разовых концентраций загрязнителей воздуха на число вызовов СМП для всех городских жителей по поводу бронхиальной астмы.

Изучались такие загрязнители воздуха: пыль (ПДК максимальная разовая — ПДК_{мр} 0,5 мг/м³), двуокись азота (ПДК_{мр} 0,085 мг/м³), окись углерода (ПДК_{мр} 5,0 мг/м³), сернистый газ (ПДК_{мр} 0,5 мг/м³, ПДК среднесуточная 0,008 мг/м³), аммиак (ПДК_{мр} — 0,2 мг/м³, среднесуточная 0,04 мг/м³), фенол (ПДК_{мр} 0,001 мг/м³), формальдегид (ПДК_{мр} 0,035 мг/м³).

Исследуемые поллютанты по определению [5] можно отнести к двум основным типам загрязнителей окружающей среды: компонентам преимущественно промышленного смога (твердые частицы — пыль, монооксид углерода, диоксид серы, полициклические ароматические углеводороды) и компонентам преимущественно фотохимического смога (окислы азота, озон, альдегиды и другие недоокисленные продукты).

В индустриальном центре, таком как Саратов, одновременно присутствуют оба вида загрязнений. Проведенные исследования позволили выявить следующие закономерности.

Концентрация твердых частиц (пыль неорганического происхождения — дисперсия в воздухе твердых частиц размером более 10 мкм) определялась при отборе проб воздуха в приземном слое. В период наблюдения превышения ПДК максимальных разовых (и среднесуточных) для пыли были очень редкими и незначительными — 0,6—1,0 мг/м³ (3 дня в январе и 2 дня в июле). Следует отметить, что в июле концентрация пылицы аллергенных растений в городе относительно невысокая, так как в этот период злаковые травы уже закончили период поллинииции, а сорные его только начинают в конце июля — начале августа. Ежедневная обращаемость за СМП по поводу бронхиальной астмы не коррелировала с данным показателем ($r_{\text{январь}} = -0,19$, $r_{\text{июль}} = -0,23$).

Монооксид углерода (СО) образуется в результате неполного сгорания материалов, содержащих углерод. Основным источником выбросов служат двигатели

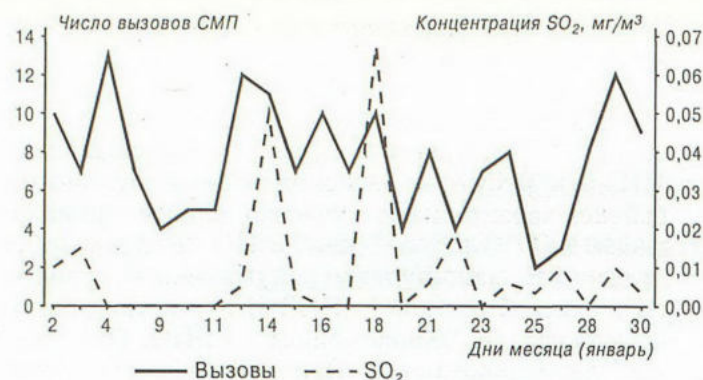


Рис. 2. Динамика обращений за скорой медицинской помощью по поводу бронхиальной астмы и максимальных разовых концентраций диоксида серы в атмосфере г. Саратова в зимнее время.

внутреннего сгорания [3]. Кроме того, источником монооксида углерода являются теплоэлектростанции, а также промышленные предприятия (в г. Саратове АО "Саратоврезинотехника", АОЗТ "Мебельная фабрика № 3). В быту главным источником СО являются сигаретный дым и неотрегулированные бытовые приборы. Окись углерода не принадлежит к кумулятивным ядам. Экскреция или абсорбция окиси углерода определяется парциальным давлением этого газа в атмосферном воздухе и процентом насыщения гемоглобина. Для достижения равновесного состояния требуется несколько часов. В связи с изложенным важными факторами, влияющими на процессы абсорбции и экскреции СО, являются уровень СО в окружающем атмосферном воздухе, содержание карбоксигемоглобина (СОHb) в крови, продолжительность воздействия, скорость вентиляции [7]. Превышений концентраций (максимальных разовых и среднесуточных) за период исследования не наблюдалось. Корреляция с числом вызовов как в летние, так и в зимние месяцы отсутствует ($r_{\text{январь}} = -0,27$, $r_{\text{июль}} = -0,22$).

Диоксид серы (сернистый газ, SO₂) является главным компонентом индустриального смога и может вызвать раздражительный эффект, бронхоконстрикцию, транзиторное повышение гиперреактивности бронхального дерева, выделение из С-волокон нейропептидов и развитие нейрогенного воспаления и таким образом влияет на астматический ответ [7,8,10]. Роль этого аэрополлютанта проявляется в г. Саратове преимущественно в зимний период. Летние концентрации этого газа были на порядок ниже, чем зимой (максимальные разовые концентрации SO₂ определялись 3 и 4 июля и не превышали 0,012—0,015 мг/м³, а в январе могли достигать 0,067—0,081 мг/м³ — данные за 2 и 18 января). Случаев массового загрязнения атмосферы диоксидом серы и превышения ПДК за период исследований не выявлено. Однако воздействие таких концентраций этого газа, как 0,037—0,081 мг/м³, которые периодически определялись в зимний период, приводит к достоверному увеличению числа вызовов СМП по поводу бронхиальной обструкции (рис. 2). Коэффициент корреляции для SO₂ и числа вызовов в январе составил 0,4069 (в июле $r = -0,0124$). Достоверной зависимости между диоксидом серы и

концентрациями других загрязнителей воздуха выявлено не было.

Помимо взвешенных пылевых частиц, монооксида углерода, двуокиси серы, важное значение придается таким загрязнителям атмосферного воздуха, как сероводород (H₂S).

Сероводород относится к числу химических асфиксантов — соединений, которые угнетают процессы окисления в тканях [3,6]. Сероводород препятствует доставке кислорода преимущественно за счет угнетения (вплоть до паралича) дыхательного центра вследствие воздействия на нервную систему. Как правило, жалобы населения часто связаны с действием этого загрязнителя как источника неприятного запаха.

Загрязненность атмосферы г. Саратова сероводородом, по всей вероятности, обусловлена производственной деятельностью АОЗТ "Крекинг", поскольку превышение ПДК_{мр} наблюдалось на ПНЗ-2 вблизи локального источника загрязнения.

Зимние и летние максимальные разовые концентрации сероводорода (0,008 мг/м³ за 4.01 и 0,021 мг/м³ за 2.01, 0,006 мг/м³ за 11.07 и 0,012 мг/м³ за 20.07) и среднесуточные не имели корреляции с числом вызовов СМП ($r = -0,2267$), но отмечена связь роста концентрации сероводорода с повышением содержания фенола в зимнее время ($r = 0,5589$). В летнее время такая корреляция отсутствовала ($r = -0,0208$).

Среди загрязнителей, отрицательно влияющих на дыхательные пути вследствие раздражающего действия, изучался аммиак. Превышения ПДК_{мр} и среднесуточной для этого ингредиента в январе и июле отмечались по два дня в месяц (0,18 мг/м³ 27.01 и 0,22 мг/м³ 31.01, 0,46 мг/м³ 02.07 и 0,91 мг/м³ 18.07). Возможными источниками загрязнения атмосферы аммиаком, вероятно, являлись АОЗТ "Рефлектор", "Саратовстекло", СЭПО (ПНЗ-7), а также АО "Нитрон" (ПНЗ-2). Корреляция между выявленными в Саратове концентрациями аммиака и числом вызовов СМП отсутствовала ($r_{\text{январь}} = -0,2042$, $r_{\text{июль}} = -0,1441$). Возможно, что длительное воздействие этого поллютанта может predispose к более выраженным формам бронхиальной обструкции. Анализ данных о связи выбросов аммиака с другими компонентами корреляции не выявил.

Формальдегид чаще выступает в роли поллютанта помещений, так как высвобождается из строительных материалов и отделок типа пенопластов, клеев, обожженных досок, ковровых покрытий и тканей, его содержащих. Являясь простым химическим агентом, он выступает преимущественно в роли гаптена, вызывающего сенсibilизацию дыхательных путей [9]. Как внешний поллютант формальдегид не оказывал влияния на частоту вызовов СМП по поводу бронхиальной обструкции ни в летний, ни в зимний период. Коэффициенты корреляции составили соответственно ($r_{\text{июль}} = -0,1590$, $r_{\text{январь}} = -0,0809$).

Фенол заслуживает внимания как представитель углеводородов, способный проявить фотохимическую активность. В результате взаимодействия фенола и оксидов азота с солнечным светом могут появляться



Рис.3. Динамика обращений за скорой медицинской помощью по поводу бронхиальной астмы и максимальных разовых концентраций фенола в атмосфере г.Саратова в зимнее время.

фотохимические оксиданты (пероксиацилнитраты, озон), которые вызывают раздражение слизистых оболочек и увеличение частоты приступов астмы [6]. Главными источниками фенола в г. Саратове являются предприятия химической и лакокрасочной промышленности (АООТ "Саратоврезинотехника", АОЗТ "Мебельная фабрика № 3" и др.), а также автомобильный транспорт. В зимнее время повышение концентрации фенола совпадало преимущественно с повышением концентрации в воздухе сероводорода и формальдегида (коэффициенты корреляции составили 0,5589 для H_2S и 0,3446 для формальдегида). В январе была выявлена средней тесноты связь между концентрацией фенола и симптомами обострения астмы ($r=0,3648$) — рис.3. В летнее время эта корреляция отсутствовала ($r=-0,2326$).

Интерпретация результатов исследования фенола как компонента "летнего" смога осложняется комплексной природой загрязнений, более высокой скоростью фотохимических реакций и, следовательно, более быстрым расхождением субстрата. В этот период не представилось возможным обнаружить и корреляцию между степенью загрязнения атмосферы фенолом и сероводородом ($r_{июл}=-0,028$), фенолом и формальдегидом ($r_{июл}=-0,0474$), в то время как в зимний период они могли оказывать пиковое синергичное

Окислы азота, образуются в процессе сжигания топлива при температуре свыше $1000^{\circ}C$. Наиболее важными из этих окислов являются NO и NO_2 ; при определении они выражаются по NO_2 [3]. Основными источниками выбросов являются двигатели внутреннего сгорания и теплоэлектростанции. В высокой концентрации диоксид азота присутствует в производстве силоса. Необходимо отметить, что окислы азота являются важными компонентами не только атмосферного воздуха, но и помещений, так как образуются при горении газа, топке печей, каминов, при курении [2,9].

С воздействием двуокиси азота связаны определенные биологические эффекты. Установлено, что двуокись азота токсична для различных видов экспериментальных животных [3].

Исследования, осуществленные с участием добровольцев, указывают на тесную связь между содержанием диоксида азота во вдыхаемом воздухе и обструкцией бронхов, а также бронхиальной астмой. Von Nieding и Krekuler не обнаружили изменений функции дыхательных путей при вдыхании диоксида азота в концентрации менее $1,5 \cdot 10^{-4} \%$ в течение 15—60 минут как здоровыми людьми, так и больными хроническими обструктивными заболеваниями. С повышением концентрации диоксида азота во вдыхаемом воздухе до $5 \cdot 10^{-4} \%$ отмечали увеличение респираторной резистентности независимо от наличия начальной обструкции бронхов [3].

Окислы азота могут быть связаны с фотохимическим загрязнением воздуха, так как в результате химического соединения реактивных углеводородов с окислами азота под воздействием солнечного света образуется озон, пероксиацилнитраты и другие соединения. Солнечный свет является важным фактором, обеспечивающим указанные химические реакции необходимой энергией.

В зимнее время тесной связи двуокиси азота с числом вызовов СМП выявлено не было ($r=0,3044$). Но в летний период коэффициент корреляции между концентрацией NO_2 и числом вызовов составил 0,5810, что свидетельствует о значимой связи симптомов обструкции с этим компонентом (рис.5).

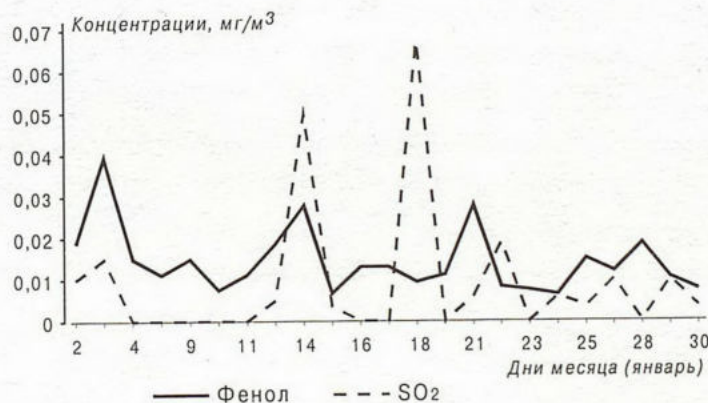


Рис.4. Динамика максимальных разовых концентраций диоксида серы и фенола в атмосфере г.Саратова в зимнее время.

действие (рис.4).



Рис.5. Динамика обращений за скорой медицинской помощью по поводу бронхиальной астмы и максимальных разовых концентраций диоксида азота в атмосфере г.Саратова в летнее время.

Следует отметить, что воздействие загрязнителей воздуха в г.Саратове в основном может быть охарактеризовано как "слабое" и "среднее".

В летнее время они преимущественно связаны с окислами азота (фотохимический смог), в зимнее — с диоксидом серы, фенолом (индустриальный смог). Не исключается возможный синергизм действия различных загрязнителей.

Пиковые воздействия смога "летнего" или "зимнего" типа могут быть причиной увеличения числа вызовов СМП.

Для уменьшения влияния вредного действия поллютантов, кроме разработки мероприятий, направленных на выявление источников загрязнения, и принятия к ним мер административного и экономического воздействия, необходима отработка системы предупреждения пациентов с астмой и другими хроническими обструктивными болезнями легких. Системы предупреждения в отношении "смога" зимнего типа могут основываться на двуокиси серы и фенола, в летний период главным ориентиром должен быть уровень диоксида азота.

Работники системы здравоохранения, в том числе и СМП, должны обеспечиваться полной информацией о результатах измерения и масштабах воздействий аэрополлютантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б.Федосеева.— СПб., 1996.— С.37—39.
2. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.; Агар, 1997.— Т.1.— С.412—415.
3. Влияние окружающей среды на здоровье человека.— Женева: ВОЗ, 1974.— С.215
4. Доклад о состоянии окружающей среды г.Саратова в 1994 году.— Саратов: ТОО "Водолей—94", 1995.— С.61—71.
5. Charpin D., Vervloet D. Role of atmospheric pollutants in asthma // *Rev. Pneumol. Clin.*— 1996.— Vol.52, № 2.— P.70—78.
6. Hendrick D.J., Hammad Y.Y., Salavaggio J.E. Загрязнение атмосферы и бронхиальная астма // *Бронхиальная астма* / Под ред. М. Гершвина: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1984.— С.245—269.
7. Leikauf G.D., Kline S., Albert R.E., Baxter C.S., Bernstein D.I., Bunder C.R. Evaluation of a possible association of urban air toxics and asthma (rev.) // *Environ. Health Perspect.*— 1995.— Vol.103, Suppl.6.— P.253—271.
8. Pauli G., Kopferichmitt M.Ch., Spirlet F., Charpin D. Air pollutants and allergic sensitisation // *From Genetics to Quality of Life* / Ed.P.Chanez, J.Bousquet, F.B.Michel, P.Godard.— Seattle: Hogrefe Huber Publ., 1996.— P.80—90.
9. Samet J.M., Marbury M.C., Spindler J.D. Health effects and sources of indoor pollution. Part I // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1486—1508.
10. Wardlaw A.J. The role of air pollution in asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1993.— Vol.23.— P.81—96.

Поступила 01.12.97.

Лекция

© ЛОЩИЛОВ Ю.А., 1998

УДК 616.24-003.656-091

Ю.А.Лощиков

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

НИИ медицины труда РАМН, Москва

Пыль вызывает в легких хроническое воспаление — пневмонит. Его интенсивность и характер зависят от физико-химических свойств пыли и величины пылевой нагрузки. Основным осложнением и результатом морфологических нарушений при пневмокониозе является пневмофиброз. И.В.Давыдовский среди пневмокониозов выделял две наиболее часто встречающиеся формы: антракоз и силикоз. В настоящее время продолжает сохраняться традиция называть пневмокониоз по виду ингалированной пыли: силикоз, асбестоз, талькоз, силикатоз, антракоз, сидероз, алюминоз, бериллиоз и т.д., хотя эта традиция и требует пересмотра [1,4]. На секции умерших от пневмокониоза обращают на себя внимание признаки эмфиземы легких и легочного сердца. При работе с пылью асбеста на пальцах рук

и ног, кистях, ладонях и подошвах возникают асбестовые бородавки. Соединения же бериллия вызывают на коже изъязвления в виде так называемых "птичьих глазков". Плевральные полости обычно облитерированы плотными спайками. Под утолщенной склерозированной висцеральной плеврой видны отложения пыли. При пневмокониозе характерен и внешний вид легких. Они увеличены в объеме, очень плотные, маловоздушные, при разрезании слышится хруст. Поверхность разрезов сухая, серого цвета. Резко выражен распространенный межуточный склероз. При силикозе ткань легких усеяна мелкими узелками и крупными узлами серого или серо-черного цвета. Микроскопически эти мелкие узелки имеют характерное слоистое концентрическое расположение пучков коллагена (силикотические узел-

ки). У шахтеров угольных шахт легкие сплошного черного цвета, однако благодаря эмфиземе нижние доли бывают более светлыми. В крупных склеротических узлах могут возникать некрозы — это чахотка рудокопов при антракозе и силикотические каверны при силикозе. На окраску легких принципиально влияет цвет ингалированной пыли: окислы железа придают желтовато-буро-красный цвет (красный сидероз), а соединения закиси железа — черный цвет (черный сидероз); пыль алюминия придает аспидно-серый цвет с металлическим блеском; соединения олова — буровато-аспидный, соединения хрома — темно-бурый, а вольфрамово-молибденовая руда — серовато-зеленый, оливковый цвет. Постоянно и повсеместно наблюдается эмфизема. Она обычно хорошо выражена по краям легких (буллезная эмфизема). При силикозе и асбестозе эмфизема более выражена в верхних отделах, а при антракозе и алюминозе — в нижних. Вследствие тяжелых склеротических изменений возникают значительные нарушения и в бронхах: сужения просветов, деформация, бронхоэктазия. Встречаются различные формы бронхитов: десквамативный, катаральный, склерозирующий и др. При исследовании умерших от пневмокониоза пристальное внимание необходимо обращать на лимфатические узлы грудной полости. Однако в патологический процесс вовлекается лимфатическая система не только органов дыхания, но и лимфатические узлы, расположенные вне грудной полости (шейные и брюшные). При этом склероз часто приводит к полному нарушению строения лимфатического узла, что является анатомическим выражением нарушения периферических органов иммунной системы. Накопившаяся пыль окрашивает лимфатический узел в характерный для нее цвет. Как считает *П.П. Движков*, легочное сердце формируется у умерших от пневмокониоза в 80% случаев. Это связано с выраженным пневмофиброзом и гипертензией в малом круге кровообращения. Толщина миокарда правого желудочка может достигать 1—1,5 см. Инфаркты миокарда, инсульты и общий атеросклероз при пневмокониозе обычно не встречаются. В желудке, двенадцатиперстной кишке, тонком кишечнике при силикозе развиваются атрофические изменения слизистой оболочки, которые связаны с постоянным заглатыванием во время работы значительных количеств пыли. В настоящее время основной причиной смерти при пневмокониозе является сердечно-легочная недостаточность. Однако с течением времени клинико-анатомический профиль пневмокониозов меняется. Так, при силикозе начинает преобладать не тяжелая узловатая форма, а текущая более доброкачественно диффузно-склеротическая (межуточная) форма. Меняются и морфологические методы диагностики профессиональных заболеваний легких. Систематическое исследование биопсийного материала методами клинической морфологии показало, что структурные маркеры нозологических форм [3] все чаще теряют свою специфичность. Так, структуры, аналогичные “асбестовым тельцам”, обнаружены не только при асбестозе, но и при талькозе, и при воздействии двуокиси титана, шлаковой

пыли, слюдяной пыли, пыли графита, пыли алюминия и др. Это же произошло и с “конхоидальными структурами” при бериллиозе. Они выявляются при многих легочных заболеваниях, морфогенез которых связан с появлением эпителиоидноклеточных гранул. Даже силикотический узелок на стадии его гиалиноза утрачивает свою специфическую значимость, так как его практически нельзя отличить от облитерированных бронхиол при хроническом бронхиолите различной этиологии.

Прижизненное изучение биоптатов больных при воздействии различных видов промышленной пыли показало, что этиологическое многообразие пневмокониоза не находит убедительного морфологического подкрепления [2]. Морфологически пневмокониоз проявляется в двух формах, интерстициальной и интерстициально-гранулематозной. Тканевые изменения при обеих формах складываются из довольно однотипных структурных нарушений. Их выраженность зависит от характера пылевой нагрузки. При этом в слизистой оболочке бронхов формируется хронический эндобронхит. В респираторных отделах развивается серозно-десквамативный альвеолит, которому предшествует альвеолярный липопроотеиноз. Альвеолит завершается десквамативно-инфильтративной обтурацией альвеол и бронхиол. Важно подчеркнуть, что первыми в патологический процесс включаются лимфатические сосуды вокруг посткапиллярных венул легочных долек. Это является центральным звеном в формировании пневмокониоза, поскольку в дальнейшем процесс приобретает прогрессирующий характер и ведет к пневмофиброзу. Длительное присутствие пыли приводит к вовлечению все новых участков органа, поэтому в различных участках кониотический процесс находится на разных стадиях морфологического развития. Если все это представить в виде последовательно сменяющихся тканевых изменений, то в развитии пневмокониоза следует выделить четыре гистологические стадии: I ст. — альвеолярный липопроотеиноз, II ст. — серозно-десквамативный альвеолит с формированием катарального эндобронхита, III ст. — кониотический лимфангит с возможным формированием гранулематозного воспаления и IV ст. — кониотический пневмосклероз с прогрессирующим склерозирующим эндобронхитом. Учитывая внутриорганную гетерогенность морфогенеза, стадии тканевых изменений нельзя отождествлять с клинической картиной болезни.

Кроме того, в развитии любой формы и вида пневмокониоза следует выделять два патоморфологических периода. Период воспалительно-дистрофических нарушений и период продуктивно-склеротических изменений. Первый период длится до тех пор, пока преобладают нарушения первых трех стадий морфогенеза: альвеолярный липопроотеиноз, серозно-десквамативный альвеолит и кониотический лимфангит. Первый период заканчивается стадией кониотического лимфангита, который является многокомпонентным процессом и включает различные стороны воспалительной реакции. При воздействии кварцсодержащих пылей в этот период может развиться гранулематозное воспаление. В

первый период формируются предпосылки следующего за ним периода продуктивно-склеротических изменений. Главной чертой второго периода является прогрессирующее развитие соединительной ткани во всех структурах легочных долек. Фибропластические изменения при пылевой патологии развиваются в русле трех основных процессов: взаимодействия пылевой частицы и макрофага, хронизации воспаления при длительном запылении, а также ишемии легочной дольки вследствие кониотического лимфангита. В этот период в легких проявляется все многообразие рентгенологической симптоматики пневмокониоза. Целесообразность выделения двух морфологических периодов в развитии пневмокониозов продиктована новым взглядом на морфогенез пылевой патологии легких в свете достижений клинической морфологии. В основе его лежит принцип единства общепатологических нарушений при различных видах пылевого воздействия.

Итак, при длительном ингалировании промышленного аэрозоля в легких развивается хроническое воспаление. Это, первое, направление морфогенеза связано с длительным воздействием значительного количества неорганической, органической или смешанной пыли. Оно приводит к формированию диффузного пневмонита.

Однако на уровне альвеолярной области тканевые изменения могут протекать и в ином русле. Это, второе, направление морфогенеза при пылевой патологии связано с наличием в составе промышленных аэрозолей веществ сенсибилизирующего характера, в первую очередь металлов-аллергенов. Например, соединения бериллия. При этом в легких формируется

гиперчувствительный пневмонит, для которого наиболее характерен эпителиоидно-клеточный гранулематоз. В этом случае пылевая нагрузка на органы дыхания может быть и незначительной. Развитие морфогенеза в этом направлении встречается при различных заболеваниях легких (например, при экзогенном аллергическом альвеолите от органической пыли, бериллиозе, саркоидозе и т.д.).

Необходимо отметить, что морфогенез при силикозе, наиболее широко известной форме пылевой патологии, не укладывается в русло названных выше двух видов морфогенеза. Ему могут быть изначально присущи черты и пневмокониоза, и гранулематозного воспаления. При силикозе мы встречаем формирование в альвеолярной области зрелых макрофагальных гранул с высоким уровнем активности клеток. Это вынуждает выделять патогистологические изменения при силикозе в особый вид морфогенеза пылевых заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоцилов Ю.А. Вопросы классификации пневмокониозов по данным клинической морфологии // Профилактика профессиональных заболеваний пылевой этиологии. — М., 1991. — С.184—189.
2. Лоцилов Ю.А. Клиническая морфология пневмокониозов // Международный союз ассоциаций патологоанатомов. Съезд, 1-й: Тезисы. — М., 1995. — С.96—97.
3. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М., 1989.
4. Heppleston A.G. Relationship of lipid secretion and particle size to diffuse interstitial change in pneumoconiosis: a pathogenetic perspective // Am. J. Ind. Med. — 1989. — Vol.15, № 4. — P.427—439.

Поступила 04.11.97.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" В 1997 г.

Передовые статьи

- Барнс П.Дж. см. Харитонов С.А.
Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. 4, 7
Каширская Н.Ю. см. Капранов Н.И.
Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. 2, 7
Непомнящих Л.М. см. Непомнящих Г.И.
Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. 3, 7
Чучалин А.Г. см. Харитонов С.А.

Оригинальные исследования

- Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности на фоне ХОЗЛ. 2, 21
Авдеев С.Н. см. Соколов А.С.
Агафонов Ю.В. см. Зашихин А.Л.
Акельев С.И. см. Стрельцов И.М.
Александрова Н.И. см. Суховская О.А.
Александрова Р.А. см. Федосеев Г.Б.

- Анфиногенова Я.Д. см. Баскаков М.Б.
Апульцина И.Д. см. Соколов А.С.
Бабарсков Е.В. см. Соколов А.С.
Балта Н.Г. см. Богадельникова И.В.
Баранов В.Ф. см. Зуга М.В.
Баранов В.Ф. см. Невзорова В.А.
Барт Б.Я., Соловьев С.С., Засеева О.В., Мамцев Б.Н., Романова М.В., Бенеvская В.Ф., Михайлуcова М.П. Эффективность и перспективность применения цефалоспоринового антибиотика зиннат при лечении больных пневмонией в поликлинических условиях. 1, 50
Баскаков М.Б., Капилевич Л.В., Медведев М.А., Ковалев И.В., Петров Е.Ю., Анфиногенова Я.Д. Внутриклеточные сигнальные системы в эпителии и гладких мышцах воздухоносных путей. 2, 72
Бевз И.А. см. Овчаренко С.И.
Белевский А.С. см. Сенкевич Н.Ю.
Бельтюков Е.К. см. Берестецкий А.Б.
Бенеvская В.Ф. см. Барт Б.Я.
Берестецкий А.Б., Леценко И.В., Кардашина И.А. Изменение свойств эозинофилов под влиянием сыворотки больных бронхиальной астмой. 2, 57
Берестецкий А.Б., Леценко И.В., Бельтюков Е.К., Попова С.Д., Кардашина И.А. Различия свойств эозинофилов крови у боль-

- ных бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и описторхозом. 4, 34
- Богадельникова И.В., Калинина М.В., Балта Н.Г., Грачева М.П., Шестерина М.В., Перельман М.И. Индивидуализация лечебной тактики при инфильтративном туберкулезе легких. 2, 35
- Богадельникова И.В. см. Коган Е.А.
- Бондаренко В.Л. см. Федосеев Г.Б.
- Булычев А.Г. см. Суховская О.А.
- Бусарова Г.А. см. Воробьев Л.П.
- Быков В.П. см. Зашихин А.Л.
- Великая О.В. см. Провоторов В.М.
- Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Факторы, влияющие на исходы острой пневмонии. 1, 18
- Гарцман Т.Ю. см. Зуга М.В.
- Гельцер Б.И. см. Зуга М.В.
- Гельцер Б.И. см. Невзорова В.А.
- Гончарова В.А. см. Федосеев Г.Б.
- Горфинкель А.Н. см. Инсарская Т.И.
- Грантынь В.А. см. Черемисина И.А.
- Грачева М.П. см. Богадельникова И.В.
- Григорьянц Р.А. см. Авдеев С.Н.
- Гугуцидзе Е.Н. см. Зубков М.Н.
- Гугуцидзе Е.Н. см. Соколов А.С.
- Даниляк И.Г. см. Пальман А.Д.
- Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Дембо Е.М., Леенман Е.Е. Гистиоцитоз Х легких из клеток Лангерганса. 4, 68
- Дембо Е.М. см. Двораковская И.В.
- Дранкович Э.В. см. Трубников Г.В.
- Дробижев М.Ю. см. Овчаренко С.И.
- Дудина О.В., Пань Лю Лан. О некоторых терапевтических возможностях интала. 3, 53
- Дуков Л.Г. см. Мартыненко Т.И.
- Елигулашвили Т.С. см. Пальман А.Д.
- Елисеева Е.В. см. Невзорова В.А.
- Ельков А.Н. см. Ильяшенко К.К.
- Ермаков В.С., Соколов А.С., Корчагин В.П., Чучалин А.Г. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических средств. 3, 65
- Ермаков В.С. см. Соколов А.С.
- Жаворонков А.А. см. Ростовицков А.С.
- Жданов В.Ф. см. Кузнецова В.К.
- Загустина Н.А. см. Федосеев Г.Б.
- Заостровская Л.А. см. Зашихин А.Л.
- Засеева О.В. см. Барт Б.Я.
- Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Заостровская Л.А., Черняев А.Л., Быков В.П. Морфофункциональная организация гладкой мышечной ткани бронхов различных генераций у человека. 3, 61
- Зонис Б.Я., Карпов В.В., Лукашевич М.Г. Функциональное состояние β -адренорецепторов лимфоцитов у детей с обструктивным бронхитом и эффективность терапии β -адреноагонистами. 4, 73
- Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Микробиологические аспекты диагностики пневмоний. 1, 41
- Зуга М.В., Невзорова В.А., Баранов В.Ф., Гельцер Б.И. Активность НАДФН-диафоразы эпителия бронхов и их подвижность при ингаляции ацетилхолина. 3, 32
- Зуга М.В., Невзорова В.А., Гарцман Т.Ю., Гельцер Б.И. Активность НАДФН-диафоразы и состояние тучных клеток бронхов при вагусной деафферентации легкого крысы. 3, 39
- Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Савина А.С., Ястребова Е.В., Ельков А.Н., Кутателадзе Н.В. Особенности пневмоний при острых экзогенных отравлениях. 1, 68
- Инсарская Т.И., Горфинкель А.Н., Котихина Л.Н. Летальность от пневмонии по данным центра экологической пульмонологии. 1, 25
- Ищенко Э.Н. см. Овчаренко С.И.
- Калинина М.В. см. Богадельникова И.В.
- Капилович Л.В. см. Баскаков М.Б.
- Кардашина И.А. см. Берестецкий А.Б.
- Карпов В.В. см. Зонис Б.Я.
- Катосова Л.К. см. Таточенко В.К.
- Кеменова В.А. см. Соколов А.С.
- Клячкин Л.М., Щеголков А.В., Ярошенко В.П. Реабилитация больных острой пневмонией. 1, 64
- Ковалев И.В. см. Баскаков М.Б.
- Ковальский Г.Б. см. Черемисина И.А.
- Коган Е.А., Богадельникова И.В., Секамова С.М., Перельман М.И. Туберкулез легких и карциногенез. 3, 46
- Колпакова А.Ф., Скачилова С.Я. Изучение эффективности савентола при лечении хронических обструктивных заболеваний легких на Севере. 4, 52
- Копылев И.Д. см. Ноников В.Е.
- Корчагин В.П. см. Ермаков В.С.
- Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний в клинической практике. 1, 7
- Кузнецова В.К., Жданов В.Ф., Яковлева Н.Г., Кузубова Н.А. Динамика проходимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой под влиянием трентала. 4, 46
- Кузнецова Л.М. см. Пальман А.Д.
- Кузубова Н.А. см. Кузнецова В.К.
- Кутателадзе Н.В. см. Ильяшенко К.К.
- Кучкина Н.В. см. Соколов А.С.
- Левченко Т.Н. см. Можожкина Г.Н.
- Леенман Е.Е. см. Двораковская И.В.
- Леонтьева Е.А. см. Суховская О.А.
- Лещенко И.В. см. Берестецкий А.Б.
- Лисочкин Б.Г. см. Двораковская И.В.
- Логвиненко И.И. Хронические неспецифические заболевания легких — биологический индикатор экологического благополучия крайнего Севера. 2, 52
- Лужников Е.А. см. Ильяшенко К.К.
- Лукашевич М.Г. см. Зонис Б.Я.
- Макарова О.В. см. Ноников В.Е.
- Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э. Легочная гипертензия и возможности ее коррекции у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. 3, 57
- Малевиц М. см. Семенова Н.Д.
- Мамцев Б.Н. см. Барт Б.Я.
- Мартыненко Т.И., Шойхет Я.Н., Дуков Л.Г. Лечение тяжелых форм пневмоний. 1, 71
- Медведев М.А. см. Баскаков М.Б.
- Минаев В.И. см. Ноников В.Е.
- Минеев В.Н., Нестерович И.И., Федосеев Г.Б., Шпетная Е.А. Диагностика лекарственной непереносимости на эритроцитарной модели. 4, 64
- Минеев В.Н. см. Федосеев Г.Б.
- Михайлусова М.П. см. Барт Б.Я.
- Можожкина Г.Н., Смирнова Н.С., Левченко Т.Н. Влияние максаквина на ультраструктуру микобактерий туберкулеза. 2, 38
- Невзорова В.А., Протопопова М.Ю., Елисеева Е.В., Баранов В.Ф., Гельцер Б.И. НАДФН-диафоразная активность эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме. 2, 68
- Невзорова В.А. см. Зуга М.В.
- Нестерович И.И. см. Минеев В.Н.
- Никаноров Б.А. см. Федоров С.Ю.
- Никитина Н.Н. см. Провоторов В.М.
- Никонова Е.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Клинико-диагностические аспекты пневмоний. 1, 60
- Ноников В.Е., Макарова О.В., Копылев И.Д., Минаев В.И., Ритчик Л.А. Эффективность лечения бактериальных пневмоний 3-дневным курсом азитромицина в сравнении с 10-дневной терапией ко-амоксиклавом. 1, 46
- Овчаренко С.И., Тхостов А.Ш., Дробижев М.Ю., Ищенко Э.Н., Бевз И.А. Особенности течения бронхиальной астмы и структура внутренней картины болезни. 3, 13
- Павлов В.М. см. Соколов А.С.
- Пальман А.Д., Елигулашвили Т.С., Даниляк И.Г., Погромов А.П., Кузнецова Л.М., Ройтман Е.В. Влияние лечения методом дыхания с постоянным положительным давлением воздуха на артериальное давление в малом и большом круге кровообращения у больных с синдромом апноэ во сне. 2, 16
- Пань Лю Лан см. Дудина О.В.
- Перельман М.И. см. Богадельникова И.В.
- Перельман М.И. см. Коган Е.А.
- Периц С. см. Семенова Н.Д.
- Петров Е.Ю. см. Баскаков М.Б.
- Погромов А.П. см. Пальман А.Д.
- Попова С.Д. см. Берестецкий А.Б.
- Походзей И.В. см. Суховская О.А.
- Провоторов В.М., Семенкова Г.Г., Великая О.В., Никитина Н.Н. Динамика клинических проявлений и активности ферментов в бронхиальном смыве при лечении больных затяжной пневмонией с применением энтеросорбента. 1, 32
- Протопопова М.Ю. см. Невзорова В.А.
- Пыжеева Е.С., Чучалин А.Г. Опыт пятилетнего клинического применения препарата РУЗАМ в комплексной терапии больных бронхиальной астмой. 2, 61
- Ритчик Л.А. см. Ноников В.Е.
- Ройтман Е.В. см. Пальман А.Д.
- Романова М.В. см. Барт Б.Я.

- Ростовщиков А.С., Черняев А.Л., Жаворонков А.А. Стереоструктурный анализ трахеи и бронхов крыс при экспериментальном ступенчатом общем охлаждении. 4, 59
- Савина А.С. см. Ильяшенко К.К.
- Свирина В.И. см. Якушин С.С.
- Секамова С.М. см. Коган Е.А.
- Семенкова Г.Г. см. Провоторов В.М.
- Семенова Н.Д., Малевич М., Периц С. Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале Клуба для больных астмой). Часть I: групповая психотерапия и групповая динамика. 3, 22
- Семенова Н.Д., Малевич М., Периц С. Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале Клуба для больных астмой). Часть II: основное содержание психотерапии. 3, 28
- Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (Астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). 3, 18
- Синицина Т.М. см. Федосеев Г.Б.
- Скачилова С.Я. см. Колпакова А.Ф.
- Скачилова С.Я. см. Соколов А.С.
- Смирнова Н.С. см. Можожкина Г.Н.
- Соколов А.С., Апульцина И.Д., Авдеев С.Н., Гугуцидзе Е.Н., Кучкина Н.В. Цефепим в лечении инфекций нижних дыхательных путей. 1, 36
- Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Кеменова В.А., Павлов В.М., Ермаков В.С. Подходы к современной фармакотерапии бронхиальной астмы в России. 2, 76
- Соколов А.С. см. Ермаков В.С.
- Соловьев С.С. см. Барт Б.Я.
- Стрельцов И.М., Акельев С.И., Халанский А.Н. Лечение детей с инородными фрагментированными телами бронхов. 2, 49
- Суховская О.А., Походзей И.В., Александрова Н.И., Бульчев А.Г., Леонтьева Е.А. Поглощательная и ферментативная активность фагоцитирующих клеток при хроническом обструктивном бронхите. 4, 55
- Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Этиологический спектр пневмонии у детей. 2, 29
- Третьяков А.В. см. Авдеев С.Н.
- Трубников Г.В., Дранкович Э.В. Опыт использования рокситромицина в лечении больных с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы. 1, 28
- Тхостов А.Ш. см. Овчаренко С.И.
- Федоров А.М. см. Таточенко В.К.
- Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А. Видеоэндоскопическая регистрация реакций структур гортаноглотки на ингаляции порошковых лекарственных средств. 2, 43
- Федосеев Г.Б., Александрова Р.А., Синицина Т.М., Минеев В.Н., Гончарова В.А., Бондаренко В.Л., Загустина Н.А. К вопросу о возможных механизмах действия акупунктуры при лечении больных бронхиальной астмой. 4, 77
- Федосеев Г.Б. см. Минеев В.Н.
- Хадарцев А.А. см. Федоров С.Ю.
- Халанский А.Н. см. Стрельцов И.М.
- Цинзерлинг В.А., Черемисина И.А. Динамика летальных исходов при пневмониях в Санкт-Петербурге. 1, 53
- Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии. 3, 71
- Черемисина И.А., Черняев А.Л., Ковальский Г.Б., Грантынь В.А. Пневмонии и их диагностика в стационарах Санкт-Петербурга по данным аутопсий. 1, 13
- Черемисина И.А. см. Цинзерлинг В.А.
- Черняев А.Л. см. Зашихин А.Л.
- Черняев А.Л. см. Никонова Е.В.
- Черняев А.Л. см. Ростовщиков А.С.
- Черняев А.Л. см. Черемисина И.А.
- Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
- Чучалин А.Г. см. Ермаков В.С.
- Чучалин А.Г. см. Никонова Е.В.
- Чучалин А.Г. см. Пыжова Е.С.
- Чучалин А.Г. см. Сенкевич Н.Ю.
- Шестерина М.В. см. Богадельникова И.В.
- Шмелев Е.И. см. Макарьянц Н.Н.
- Шойхет Я.Н. см. Мартыненко Т.И.
- Шпетная Е.А. см. Минеев В.Н.
- Щегольков А.М. см. Клячкин Л.М.
- Эргешов А.Э. см. Макарьянц Н.Н.
- Юшон Жерар. Внебольничные пневмонии. 1, 56
- Яковлева Н.Г. см. Кузнецова В.К.
- Якушин С.С., Свирина В.И. Выявление вентиляционных нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. 2, 55
- Ярошенко В.П. см. Клячкин Л.М.
- Ястребова Е.В. см. Ильяшенко К.К.

Конкурс

- Авдеев С.Н. Сравнительное контролируемое исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. 4, 30
- Волкова Н.В. Применение норваска для коррекции системной и легочной артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме. 4, 24
- Гирихиди В.П. Плазмаферез как средство, повышающее эффективность медикаментозной терапии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ИБС. 4, 26
- Карпушкина А.В. Ингаляционные кортикостероидные препараты при бронхиальной астме у детей. 4, 28
- Лев Н.С. Нейропептиды и бронхиальная астма у детей. 4, 29
- Пальман А.Д. Давление в легочной артерии у больных с синдромом апноэ во сне и его динамика в процессе лечения. 4, 32
- Петров М.В. Этиологическая верификация внутрибольничных пневмоний и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов в многопрофильной больнице. 4, 22
- Самсонова М.В. Морфологическая характеристика воспаления в легких и оценка эффективности комплексной терапии у взрослых больных муковисцидозом. 4, 27
- Семенова Н.В. Особенности нарушения иммунного статуса при сочетании бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита и подходы к иммунокоррекции. 4, 19
- Черняк А.В. Бронхопротективное действие гемисукцината салбутамола у больных бронхиальной астмой. 4, 17

Обзоры

- Алейников С.О., Чучалин А.Г. Респираторные эффекты озона. 3, 81
- Бабак С.Л., Белов А.М., Бузунов Р.В., Григорьянц Р.А., Козлова Л.И., Стеблецов С.В., Чучалин А.Г. Лечение синдрома апноэ во сне постоянным положительным давлением в воздухоносных путях. 2, 86
- Белов А.М. см. Бабак С.Л.
- Бузунов Р.В. см. Бабак С.Л.
- Волкова К.И., Кокосов А.Н. СПИД: Пневмоцистная пневмония. 4, 86
- Гельцер Б.И. см. Невзорова В.А.
- Григорьянц Р.А. см. Бабак С.Л.
- Козлова Л.И. см. Бабак С.Л.
- Кокосов А.Н. см. Волкова К.И.
- Лоцилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления). 4, 82
- Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемоциркуляция легких. 2, 80
- Печковский Д.В. см. Потапнев М.П.
- Потапнев М.П., Печковский Д.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме. 3, 74
- Стеблецов С.В. см. Бабак С.Л.
- Чучалин А.Г. см. Бабак С.Л.
- Чучалин А.Г. см. Алейников С.О.

Заметки из практики

- Лысова Н.Л. см. Трусов О.А.
- Мартыненко Т.И. Клиническое наблюдение крайне тяжелой пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом. 2, 93
- Трусов О.А., Черняев А.Л., Лысова Н.Л. Аденокистозный рак трахеи. 3, 92
- Черняев А.Л. см. Трусов О.А.

В.Л.Ковалева, А.Г.Чучалин, Н.А.Колганова

АНТАГОНИСТЫ И ИНГИБИТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ВНЦ БАВ, НИИ пульмонологии МЗ РФ

Одним из ведущих направлений фармакологии антиастматических средств является поиск высокоактивных соединений нового биологического класса — антагонистов и ингибиторов лейкотриенов (LT). Разработкой антилейкотриеновых препаратов в той или иной степени занимаются многие крупные фармацевтические фирмы: *Ciba-Geigy*, *Lilly*, *Zeneca*, *Abbott Pharm.*, *Bayer Pharm.*, *Merk Frost*, *Roche*, *SmithKline Beecham* и др.

Большой интерес к антилейкотриеновым соединениям как лекарствам с принципиально новым механизмом действия обусловлен пониманием той роли, которую, по современным представлениям, играют LT в патогенезе аллергического воспаления стенки бронхов, характерного для бронхиальной астмы (БА). Разработка антилейкотриеновых препаратов стала возможной благодаря последним достижениям в области изучения химической структуры LT, их биологических функций, механизмов взаимодействия с другими важнейшими медиаторами аллергии и воспаления (биогенные амины, интерлейкины, нейропептиды).

Как известно, LT представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты (АА), осуществляемого в клеточных мембранах 5-липоксигеназой. В конце 70-х годов *Morris et al.* [84] показали, что медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А), выделенная из легких сенсibilизированных морских свинок при воздействии на них змеиного яда, является сложной смесью химических соединений. Дальнейшие работы *Borgeet*, *Samuelson* [14] доказали, что МРС-А представляет собой смесь метаболитов АА. Структуру LT впервые установили *Murphy et al.* [85]. Вскоре был осуществлен химический синтез LT, что позволило начать их фармакологическое изучение [101].

Основные этапы биотрансформации АА хорошо изучены и многократно описаны [52,77].

Липоксигеназный путь метаболизма АА представлен следующими стадиями. Результатом окисления, а затем и дегидратации АА является образование LTA₄ — нестабильного соединения с периодом полураспада 3—5 минут. Две последующие метаболические стадии

ведут к образованию высокоактивных веществ. Одна из них включает энзиматический стереохимический гидролиз LTA₄, протекающий при участии LTA₄-гидролазы и приводящий к образованию LTB₄. В другой стадии конъюгация LTA₄ с глутатионом приводит к образованию LTC₄. Дальнейший энзиматический метаболизм LTC₄ приводит к образованию LTD₄ и LTE₄. В процессе последующей биотрансформации LTE₄ образуются продукты с низкой биологической активностью, не представляющие интереса для фармакологического изучения.

Лейкотриены C₄, D₄, E₄ принципиально отличаются от LTB₄ как по химической структуре, так и по физиологическим свойствам. Идентификация их структуры показала, что LTC₄, LTD₄, LTE₄ являются пептидолейкотриенами [25]. Они быстро метаболизируются омега- и бета-окислением и элиминируют в виде неактивных соединений с желчью и мочой. LTE₄ — основной метаболит в моче, измерение концентрации которого используют для оценки интенсивности синтеза пептидолейкотриенов в клинике.

Физиологические свойства LT к настоящему времени изучены достаточно глубоко. В экспериментальных и клинических работах показано, что LTC₄ и LTD₄, являясь главными компонентами МРС-А, обладают мощным бронхоконстрикторным действием, в 1000 раз более сильным, чем гистамин [28,31,92,93,94,116]. Особенности бронхоконстрикторного эффекта пептидо-LT заключаются в том, что в отличие от "гистаминового" бронхоспазма, развивающегося в течение минуты, "лейкотриеновый" спазм бронхов развивается медленнее, но является более продолжительным [100,101]. Кроме того, важно подчеркнуть, что пептидоLT отличается по механизму бронхоконстрикторного действия от двух других сильных спазмогенов, также представляющих собой метаболиты АА, — PAF и TXA₂ [29,31]. Другой важнейшей чертой пептидоLT является их способность усиливать проницаемость эндотелия сосудов. И в этом случае LTD₄, LTC₄ действуют в 1000 раз сильнее гистамина [11,28,29,30,37,118]. Электронно-микроскопическое исследование показало, что LTE₄ увеличивает проницаемость сосудов благодаря обра-

зованию "щелей" в эндотелии венул за счет сокращения эндотелиальных клеток [63].

Необходимо отметить еще одно важное свойство пептидоLT — их способность резко усиливать секрецию гликопротеинов, содержащихся в слизи бронхов, причем в этом качестве LTD4 значительно активнее LTC4 [82].

В отношении влияния LT на сосудистый тонус необходимо подчеркнуть сложный многофазный характер этого влияния. Для легочной патологии имеет значение способность пептидоLT вызывать дозозависимое уменьшение коронарного кровообращения на 40—50% и снижение сократимости миокарда [101].

Как уже упоминалось, LTB4 по своим биологическим эффектам значительно отличается от пептидоLT [105]. Показано, что LTB4 является сильным хемоаттрактантом: в низких концентрациях (10^{-10} М) он оказывает хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы [40,105]. Внутрикожное введение LTB4 кроликам или добровольцам (через "кожное окно") вызывает быстрое накопление нейтрофилов [29]. Кроме того, LTB4 вызывает агрегацию гранулоцитов и их адгезию к эндотелию [29,53]. Особенно важно подчеркнуть, что LTB4 способен контролировать хемотаксис эозинофилов, являющихся, как известно, ключевыми клетками в патогенезе БА и других аллергических заболеваний [41,71]. Есть доказательства влияния LTB4 на гомеостаз Ca^{2+} : он быстро и дозозависимо увеличивает проницаемость мембран нейтрофилов для Ca^{2+} , при этом кратковременно повышается в клетках уровень свободного Ca^{2+} [105].

Исключительно важно выяснение роли LT в инициации патологических процессов в легких человека. Опубликовано большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о патогенетической роли LT в механизмах развития ряда аллергических реакций, характерных для БА. Известно, что LT в норме образуются во всех органах и тканях, но главное место их синтеза — легкие, аорта и тонкий кишечник. Установлено, что синтез LT наиболее интенсивно осуществляется альвеолярными макрофагами и гранулоцитами (нейтрофилами и эозинофилами) [40,67]. Особенно значительные количества LT образуются при анафилаксии и аллергических реакциях 3-го типа [84,112]. Концентрация LT повышалась при воздействии иммунных комплексов на альвеолярные макрофаги [100]. Описано выделение LT из гранулоцитов человека при фагоцитозе микробов, действии зимозана, бактериальных экзотоксинов, Ca^{2+} -ионофора A23187 [105].

За последние годы опубликовано большое число клинических исследований, в которых приводятся доказательства активизации синтеза LTC4, LTD4, LTB4 у больных БА, аллергическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом и др. [2,8,10,89,117]. Так, у больных БА выявлена повышенная экскреция LT после провокационного теста с аллергеном [57,72,108,111], после приема аспирина [24,69,91], после физической нагрузки [65]. Повышение уровня LT было обнаружено в моче больных с респираторным дистресс-синдромом [115],

в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у больных БА [3,72,108,115,120].

Есть прямые доказательства участия LT в индукции бронхиальной гиперреактивности [10]. Так, ингаляция морской свинке одной дозы LTD4 повышала чувствительность бронхов к внутривенному введению метахолина, а ингибиторы биосинтеза LT полностью подавляли эту гиперреакцию бронхов на метахолин [26,30]. В другом исследовании было показано, что введение астматикам LT аэрозольным путем усиливало ответ на метахолин и гистамин, причем этот эффект сохранялся в течение недели [26,27,30]. Сравнение бронхоконстрикторного эффекта ингаляции LT у добровольцев и больных БА показало, что на бронхи больных БА действуют сильнее, чем на бронхи здоровых людей [28].

Таким образом, основные биологические свойства LT: бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отек слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия бронхов — позволяют выделить их в группу наиболее важных, ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при БА [34—36,99,110].

В связи с изложенным выше становится понятным интерес, проявляемый фармакологами и клиницистами к новой группе потенциальных антиастматических средств — антагонистов и ингибиторов LT, способных либо тормозить активность ключевых ферментов липоксигеназного пути метаболизма АА и таким образом подавлять синтез LT, либо избирательно блокировать рецепторы LT. Соответственно этому антагонисты LT подразделяют на:

1. Ингибиторы биосинтеза LT. К ним относится в первую очередь довольно большая группа ингибиторов 5-липоксигеназы (5-LO) — цитозольного фермента, содержащего в активном центре негемовое железо;

2. Селективные блокаторы рецепторов LT.

В свою очередь среди соединений 1-й группы выделяют ингибиторы 5-LO прямого действия, подавляющие активность фермента посредством нескольких механизмов: а) редокс-механизм, или "ловушка" свободных радикалов; б) хелатирование и/или восстановление негемового железа в активном центре фермента;

в) обратимое связывание активных или регуляторных участков 5-LO [113].

Чаще всего встречается комбинация всех трех механизмов. Ингибиторы 5-LO прямого действия не нашли применения в клинике, так как очень быстро выяснилось, что при применении сильных редокс-ингибиторов происходит необратимая модификация фермента и других белков, сопровождающаяся образованием большого количества активных свободных радикалов, вызывающих развитие лекарственной токсичности [15,103].

Более перспективными оказались соединения со слабо выраженными редокс-свойствами. Одно из первых соединений этого типа -АА-861-, назначаемое по 75 мг

2 раза в день перорально, улучшало носовое дыхание при аллергическом рините [15].

Наиболее изученным непрямым ингибитором 5-LO является производное гидроксимочевина — *Zileuton* (Abbott Pharm.). Это первый селективный оральный ингибитор 5-LO, который вызывал у здоровых добровольцев торможение синтеза LTB₄ ex vivo в образцах крови [15].

Zileuton проявил высокую эффективность в экспериментальных условиях [22, 102]. Однако при клинических испытаниях его активность оказалась менее значительной [18, 54, 55]. Так, у больных атопической астмой *Zileuton* при однократном пероральном применении в дозе 800 мг не влиял ни на раннюю, ни на позднюю астматическую реакцию и на уровень LTE₄ в моче [58, 59]. Однако в этой же дозе *Zileuton* существенно ингибировал спазм бронхов у астматиков, вызванный воздействием холодного воздуха и физическим усилием [36, 58, 60]. Наконец, у 142 больных БА, которые получали *Zileuton* в дозе 600 мг 4 раза в день ежедневно в течение 23 дней, было отмечено улучшение FEV₁ на 13% и снижение симптомов астмы на 23% (в сравнении с плацебо) [59]. У пациентов с терапевтическим эффектом от приема *Zileuton* было отмечено снижение уровня LTE₄ в моче и LTB₄ в образцах плазмы [59]. Дальнейшее изучение *Zileuton* в клинике позволит сделать более определенный вывод о его терапевтической эффективности.

В последние годы появилась группа ингибиторов 5-LO нового типа, ингибирующих активность этого фермента посредством связывания с FLAP (белком, активирующим 5-LO) [33]. Наиболее известным и изученным соединением этой группы является МК-886 (Merck Res.). В эксперименте было показано, что МК-886 не влияет на активность ключевых ферментов метаболизма АА: фосфолипазу А₂, циклооксигеназу, 12- и 15-липоксигеназу, но ингибирует мембранную транслокацию 5-LO, необходимую для перехода энзима из неактивного состояния в активное [97, 98]. Группой авторов были представлены доказательства, что МК-886 имеет высокий аффинитет к FLAP-белку, активирующему 5-LO, и, связывая FLAP, это соединение таким образом блокирует транслокацию энзима [47, 61, 66].

В опытах *in vitro* МК-886 высокоэффективно подавлял продукцию LTB₄ в гранулоцитах человека, стимулированных ионофором [97, 98]. Опубликованы данные и о терапевтической эффективности МК-886 при БА [9, 42]. Так, 8 больных с атопической астмой легкой степени в двойном слепом перекрестном исследовании получали МК-886 перорально в 2 дозах — 500 и 250 мг за 1 и через 2 часа после ингаляции аллергена. Эффект лечения оценивали по степени изменения бронхиальной гиперреактивности на аллерген (EAR и LAR) и гистамин, а также по содержанию LTE₄ в моче больных. МК-886 статистически достоверно ингибировал при сравнении с плацебо раннюю астматическую реакцию на аллерген на 58,4% (AUC 0-3h) и позднюю реакцию — на 43,6% (AUC 3-7h). Однако не было выявлено различий между эффектами МК-886 и плацебо через 30 часов после ингаляции аллергена с

гистаминовой пробой (0,33 и 0,27 двойной дозы). Экскреция LTE₄ с мочой была снижена на 51,5% во время EAR и на 80% при LAR в сравнении с плацебо [42].

Другой FLAP-ингибитор — недавно синтезированное соединение BAY*1005 (BAYER PHARMA). В настоящее время опубликованы результаты только экспериментальных исследований. Из данных, полученных в эксперименте *in vitro*, следует, что это соединение отличается по механизму действия от МК-886. Поэтому представляется особенно интересным проанализировать клинический профиль BAY*1005, его сходство и отличие от МК-886 [113].

Недавно были синтезированы “гибридные” химические структуры, получившие название “хинолиндо-лы”. Одно из таких новых соединений — МК-0591 (Merck Res.) [17, 56, 83]. В экспериментальных работах показано, что МК-0591 ингибирует на 90% экскрецию LTE₄ с мочой при бронхоспазме, значительно подавляет продукцию LTB₄ в лейкоцитах и существенно укорачивает длительность бронхоконстрикторной реакции (уменьшение площади под кривой на 40%). Важно подчеркнуть, что это соединение подавляет бронхиальную гиперреактивность, измеряемую по концентрации ацетилхолина (0,41 ± 0,15 против 0,23 ± 0,05%). По мнению авторов, новый селективный ингибитор биосинтеза LT МК-0591 более перспективное соединение, чем МК-886 [7, 107, 110].

Следующую многочисленную группу антилейкотриеновых соединений образуют селективные антагонисты рецепторов LTD₄, LTC₄, LTB₄. К настоящему времени детально исследованы специфические мембранные рецепторы пептидоLT. Было показано, что LTD₄ высокоспецифично связывается с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, и эти рецепторы отличаются как от LTB₄-рецепторов, так и от участков связывания с LTC₄ [4, 5, 99, 103].

Накопленный за последние годы экспериментальный материал, касающийся структуры рецепторов LT, позволил выделить три их основных типа [113].

1. Рецептор LTC/D/E₄ получил название LT₁ (в литературе его часто называют LTD₄-рецептором) — именно он опосредует бронхоконстрикторный эффект LT.
2. Рецептор смешанного типа LTC/D/E₄, не чувствителен к большинству антагонистов, назвали рецептором LT₂. Он играет незначительную роль в бронхоконстрикции, но имеет значение в контроле сосудистой проницаемости [70].
3. Рецептор LTB₄ идентифицирован главным образом в лейкоцитах человека и опосредует хемотаксические эффекты LT.

Первым антагонистом LTD₄, описанным Augstein *et al.* в 1973 г. как антагонист MPC-A, был FPL-55712 из класса оксиацитофенонов [15]. Однако клинические исследования показали, что у этого соединения низкая биодоступность и очень короткий период полувыведения (несколько минут) [104]. Позже были синтезированы другие соединения этого класса, однако в клинике ни одно из них не проявило достаточной эффективности.

В конце 80-х гг. были синтезированы другие гидроксиацетофеноны — LY 171883 [44], LY 290324 [13] и производные бензопирана — *Pranlucast* (ONO 1078) и SB 205312 [86]. В эксперименте на морских свинках эти соединения показали высокую эффективность [13, 87, 88]. *Pranlucast* значительно уменьшал проницаемость сосудов трахей, главных бронхов и легочной паренхимы морской свинки, обусловленную воздействием антигена [11, 116]. Недавние исследования установили, что *Pranlucast* воздействует на нейрогенное воспаление, ингибируя высвобождение нейропептидов [116]. В клинике в плацебоконтролируемом двойном слепом перекрестном исследовании у 10 больных атопической БА *Pranlucast*, вводимый перорально в разовой дозе 150 мг в течение недели каждые 12 часов, существенно редуцировал раннюю астматическую реакцию на аллерген, выделенный из домашней пыли [43, 109].

Недавно были созданы структурные аналоги рецептора LTD4: BAY 3991 и др. (*Bayer Pharm*) — и впервые идентифицирован фармакофор — “ключевая” фармакологическая группа, ответственная за антагонизм к LTD4 [113]. Другой аналог рецептора LTD4 — SK&F 104353 — показал при ингаляционном пути введения добровольцам значительную активность. В дозе 100 мкг это соединение сдвигало кривую “доза-эффект” вправо более чем в 10 раз, однако при увеличении дозы до 640 мкг — только в 3 раза [51]. У больных БА эти соединения не проявили эффекта. Таким образом, клинические результаты были неутешительны из-за низкой эффективности этих соединений.

Кроме названных выше, третью фазу клинических испытаний проходят представители последнего поколения селективных антагонистов рецепторов LT (*cysLT1*) из различных химических классов — *montelucast* (МК-476), *pobilucast*, *verlucast* (МК-679). Эти соединения характеризуются близкими фармакологическими свойствами и некоторой эффективностью в отношении бронхоконстрикции, вызываемой антигеном, аспирин, холодным воздухом и физическим усилием как в эксперименте, так и в клинике у больных БА [1, 45, 73].

Наиболее впечатляющие результаты были получены с двумя сильными и высокоселективными антагонистами рецептора LTD4 — МК-571 (*Merck Res.*) [1, 62] и ICI-204219 [4, 20, 21, 23]. Первые клинические испытания, проведенные с МК-571 и ICI-204219, показали, что оба соединения обладают протективным эффектом в отношении бронхоконстрикции, индуцированной LTD4, как у добровольцев, так и у больных БА [74, 75]. Оба соединения ингибировали как раннюю, так и позднюю реакцию, вызванную антигеном у больных атопической БА [95]. Кроме того, МК-571 показал значительную активность при бронхоконстрикции, индуцированной физическим усилием [79, 80].

Для выяснения степени клинической эффективности МК-571 у 12 больных с умеренно-тяжелой БА было проведено двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое исследование. Инфузия МК-571 вызывала у больных статистически существенное увеличение FEV₁ на 20% в сравнении с плацебо. Это увеличение

FEV₁ было отмечено в первые 20 минут после инфузии МК-571 и сохранялось в течение 5 часов. Кроме того, при использовании у больных Albuterol + МК-571 был выявлен аддитивный бронходилатирующий эффект [46].

В другом исследовании МК-571 был изучен у больных БА в дозах 150 мг 4 раза в день в течение 4 недель. Во время лечения было отмечено улучшение многих функциональных показателей, включая увеличение FEV₁, уменьшение количества дневных и ночных астматических приступов, а также снижение дозы β_2 -агонистов [81].

Заслуживает внимание экспериментально установленное свойство МК-571 в дозе 1 мг/кг р.о. тормозить антигениндуцированную аккумуляцию эозинофилов в подслизистом слое бронхов. Этим свойством не обладали антагонисты H₁- и H₂-рецепторов (циметидин и мепирамин) и индометацин [41].

В настоящее время интенсивно исследуется другой антагонист рецепторов LT — ICI-204219, разработанный фирмой ZENECA и проходящий клинические испытания под названием *Accolate* (*zafirlucast*). При экспериментальном исследовании была установлена высокая селективность этого соединения для рецептора LTD4/E4 [68]. При введении *Accolate* в дозе 40 мг добровольцам ингаляционным путем однократно эффект, оцениваемый по кривой доза— эффект, увеличился через два часа после ингаляции в 117 раз по сравнению с плацебо [106]. Однако при ингаляции аллергена этот эффект увеличивался лишь в 10 раз [38].

K.P.Hui и N.C.Barnes [54] испытали *Accolate* при однократном пероральном введении в разовой дозе 40 мг у 11 больных БА (исходные значения FEV₁ составляли 50—80% от должного) в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании. Эффект препарата оценивали по росту FEV₁ и sGaw, средние значения которых увеличивались на 8—10% и максимум ответа наблюдался через 3,5 ч после приема антагониста LTD4. Через 4 часа больным ингалировали в течение 5 мин сальбутамол в виде аэрозоли в дозе 5 мг/2 мл. После приема β_2 -агониста наблюдалось дальнейшее увеличение FEV₁ на 26% (в группе “плацебо” увеличение составило 18%). Был сделан вывод, что ICI-204219 в сочетании с β_2 -агонистом проявляет “аддитивный бронходилатирующий эффект”.

В другом исследовании у 10 больных атопической астмой легкого персистирующего течения (FEV₁ составлял 75% от должного) лечение *Accolate* проводили в течение 4 месяцев. Терапевтический эффект оценивали с помощью бронхопровокационного теста со специфическим аллергеном. В группе больных, получавших этот антагонист LT перорально в суточной дозе 20 мг, средняя разрешающая доза аллергена увеличивалась в 5,5 раза, а PD₂₀ — в 2,5 раза по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Восстановление после антигенной провокации происходило в первой группе в течение 40 мин, во второй — 60 мин. Положительный результат был отмечен у 72% леченых больных (эффект у трех пациентов с наиболее низкими значениями FEV₁ и PD₂₀ не был выявлен). ICI-204219 ингибировал отек и покраснение

кожи в месте внутрикожного введения LTD4 на 15 и 20—30% соответственно. Однако корреляция между дозозависимыми эффектами *Accolate* при внутрикожном и ингаляционном введении LTD4 у отдельных больных не была выявлена. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что кожные тесты со специфическим аллергеном не могут быть рекомендованы для оценки терапевтического эффекта антагониста LTD4 при его длительном применении. Необходимо подчеркнуть избирательность действия ICI204219 — он не ингибировал кожную воспалительную реакцию, вызванную гистамином. Авторы сделали заключение, что их данные подтверждают полученные ранее результаты о важной роли пептидоLT в патогенезе аллергениндуцированной обструкции бронхов и позволяют рассматривать антагонисты LT как новые потенциальные средства терапии БА [27,28,30]. В отличие от своих предшественников ICI-204219 может достаточно длительно проявлять терапевтический эффект [28].

Эффективность *Accolate* при пероральном применении была оценена у 11 больных с БА в двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании. Больные с положительными кожными пробами на антиген получали в течение 7 дней 20 мг препарата 2 раза в день или плацебо с интервалом между курсами в 2—3 недели. Через 5 дней после окончания лечения больным проводили бронхопровокационную пробу с аллергеном, причем БАЛЖ исследовали непосредственно после пробы и через двое суток после нее. Терапевтический эффект оценивали по содержанию клеток в ЖБАЛ и степени активности альвеолярных макрофагов, которую исследовали *ex vivo* с помощью форболмиристатацетата (по образованию радикала супероксиданиона). Результаты проведенного исследования показали, что в группе больных, получавших антагонист LT, через 48 ч после бронхопровокации было отмечено существенное снижение числа базофилов, лимфоцитов и уровня гистамина по сравнению с группой больных, получавших плацебо (0 и 16 000 клеток/мл; 41 000 и 61 000 клеток/мл; 6445 и 9078 пкг/мл, соответственно). В отношении эозинофилов была отмечена лишь тенденция к снижению. Интенсивность образования супероксиданиона альвеолярными макрофагами также была существенно меньше в первой группе по сравнению со второй: 22,3 и 33,3 нмоль/кл⁶/час соответственно. Авторы пришли к выводу, что 1) *Accolate* способен подавлять инфильтрацию и активацию клеток воспаления и аллергии, обусловленную воздействием антигена; 2) что участие базофилов и продуцируемых ими медиаторов может играть важную роль в поздней фазе астматической реакции [19].

Был исследован стероидсберегающий потенциал *Accolate*: 359 пациентов с БА легкого персистирующего течения, получавшие в качестве базисной терапии ингаляционные кортикостероиды в суточной дозе 400—750 мкг, проходили в течение 20 недель мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование: 242 больных получали *Accolate* в суточной

дозе 20 мг 2 раза в день, 117 больных получали плацебо. Дозу кортикостероидов постепенно снижали, в каждой группе эта степень снижения составила 85%, но при этом сохранялся контроль над течением БА. Индекс дневных симптомов БА до начала лечения и в конце его составил в группе “*Accolate*” 0,56 и 0,48, в группе “плацебо” — 0,60 и 0,57 соответственно. Подтверждением терапевтического успеха применения антагониста LT явилось и снижение потребности в бета-адреномиметиках: 2,48 и 2,46 вдох/день для первой группы и 2,72 и 2,62 вдох/день — для второй соответственно. Через неделю после лечения утренний показатель PEF был также существенно выше в первой группе, чем во второй [6].

Высоко специфическое действие *Accolate* было также продемонстрировано недавно в клиническом исследовании *Floreani et al.* [39]. Эффект препарата в сравнении с плацебо оценивали по метахолиновому, гистаминовому и LTD4 тестам у 8 больных БА легкого течения. *Accolate* увеличивал FEV₁ на 20% и уменьшал время восстановления на 30 мин только после ингаляционной провокации с LTD4, не влиял на величину FEV₁ после провокационной пробы с метахолином или гистамином. При использовании препарата не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что *Accolate* является хорошо переносимым высокоселективным и эффективным антагонистом рецептора LTD4.

Особый практический интерес представляет возможность использовать *Accolate* для профилактики и лечения “аспириновой астмы”. Как хорошо известно, “аспириновая астма” трудно поддается терапевтическому воздействию. Согласно наиболее популярной гипотезе, развитие астматической триады обусловлено блокированием нестероидными противовоспалительными средствами (аспирин, индометацин, бруфен и др.) циклогеназного пути метаболизма АА, что приводит к резкому увеличению синтеза LT (через механизм шунтирования) [91]. Эта теория послужила основанием для использования антагонистов LT для профилактики обострения “аспириновой астмы” [26, 27,69]. Назначаемый в течение 6 недель *Accolate* вызывал у больных “аспириновой астмой” существенное снижение назальных, желудочно-кишечных и кожных симптомов заболевания и улучшение функциональных показателей [91].

Кроме того, оказалось, что *Accolate* способен предупреждать спастическую реакцию бронхов, вызванную ингаляцией SO₂, что было продемонстрировано на 12 больных БА легкого и среднетяжелого течения [76].

Профилактический эффект *Accolate* был выявлен также при астме физического усилия: ингаляция 400 мкг за 30 мин до начала физических упражнений у 9 больных БА в рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном двойном слепом исследовании существенно тормозила падение FEV₁ — на 14,5%, а у больных, получавших плацебо, — на 30,2%. У одного больного эффект не был получен [78].

В одной из последних публикаций, посвященных клиническим эффектам *Accolate*, анализируется его

воздействие на EAR и LAR у 12 больных с atopической формой БА. После 7-дневного приема внутрь 80 мг bid *Accolate* и 10 мг bid *loratadine* (антагонист гистаминовых рецепторов) или их комбинации было отмечено существенное торможение (в сравнении с контрольной группой) как ранней, так и поздней астматической реакции на аллерген, причем комбинация препаратов вызывала более выраженный эффект, чем каждый из препаратов в отдельности. Особенно отчетливо преимущество комбинированного воздействия проявилось в отношении LAR. Авторы приходят к заключению, что и гистамин, и пептидоLT участвуют в ранней и поздней астматических реакциях, однако антагонизм к H-рецепторам играет менее значительную роль в проявлении терапевтического действия препаратов, чем антагонизм к рецепторам LT. Результатом суммации фармакологических эффектов является выраженное (не менее 75%) торможение обеих фаз астматической реакции бронхов на аллерген [96].

Исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств *Accolate* показало его хорошую переносимость в диапазоне разовых доз 1—100 мг и отсутствие аккумуляции через 7 дней после приема препарата в суточной дозе 40 мг [48].

Accolate прошел клиническую апробацию и в НИИ пульмонологии МЗ РФ у 20 больных с БА: 19 из них имели среднюю степень тяжести, 1 больной — легкую степень заболевания. Больные принимали препарат в течение 6 недель в разовой дозе 20 мг 2 раза в сутки (через 12 часов). Результаты исследования показали улучшение показателей функции внешнего дыхания (FEV₁ и PEF) у 80% больных и увеличение коэффициента бронходилатации (КБД > 15%) через 3 часа после приема препарата — у 50% больных. Кроме того, через 1—2 недели лечения 80% больных снизили (в среднем вдвое) количество ингаляций бета-2-адреномиметиков, а через 6 недель у 15 больных из 20 прекратились ночные приступы удушья. Прием *Accolate* позволил большинству больных (80%) увеличить объем физических нагрузок. Отмечена хорошая переносимость препарата. Тем не менее в процессе лечения *Accolate* были зарегистрированы эпизоды головной боли у 1 больного, острая вирусная инфекция у другого и в двух случаях обострение фарингита. На основании полученных результатов был сделан вывод о терапевтической эффективности *Accolate* у больных БА легкой и средней степени тяжести.

В отношении антагонистов рецепторов LT₂ показано, что новое соединение ВАУ-9773 обладает высокой активностью в эксперименте. Аналогичная ситуация существует в отношении антагонистов LT₄: они достаточно основательно изучены в эксперименте [32, 90, 113], но нет ни одной публикации об их клиническом применении.

По мнению ряда исследователей, антагонисты и ингибиторы синтеза лейкотриенов, первыми представителями которых в клинике являются *Zileuton* и *Accolate*, доказали свою терапевтическую активность при лечении БА и поэтому могут рассматриваться как

новый перспективный класс антиастматических средств [23, 50, 114, 118]. Другие исследователи относятся к этой идее более сдержанно [16, 51, 113].

Заключение

Обобщая экспериментальный и клинический материал по изучению новых антиастматических средств — антагонистов и ингибиторов LT можно сделать следующие основные выводы:

1. Лейкотриены, несомненно, являются важнейшими медиаторами, опосредующими формирование основных патогенетических механизмов при БА и других аллергических заболеваниях. Результаты терапевтического применения ингибиторов 5-липоксигеназы и высокоселективных антагонистов LT₁ как при экспериментальной астме, так и у больных астматиков убедительно доказывают это положение.
2. Среди антагонистов LT наиболее существенный терапевтический успех при пероральном применении у больных с atopической БА легкой степени имели высокоселективные антагонисты LT₁ — МК-571 и ICI-204219 (*Accolate*), среди селективных ингибиторов 5-LO — *Zileuton*.
3. По нашим представлениям, само направление поиска антилейкотриеновых соединений является весьма перспективным, так как дает в руки исследователя принципиально новый инструмент изучения тонких патогенетических механизмов, лежащих в основе прогрессирования БА, а также механизмов действия многих антиастматических лекарств. Что же касается использования в клинике ингибиторов и антагонистов LT для монотерапии БА, то их невысокая терапевтическая эффективность в рамках монотерапии, возможно, объясняется тем, что, блокируя локально какое-либо одно (пусть даже центральное) звено патогенетической цепи, трудно добиться решающего успеха в терапии БА. Этим же можно объяснить неэффективность в клинике многочисленных РАФ-антагонистов. Чем выше селективность соединения, тем уже спектр его фармакологического действия. По-видимому, наиболее высокую терапевтическую активность следует ожидать от антиастматических лекарств, действующих на патогенетическую мишень не только высокоэффективно, но и достаточно широко, захватывая многие ключевые звенья аллергического воспаления.
4. В комплексной терапии БА антилейкотриеновые препараты, очевидно, займут надлежащее место, особенно на ранней стадии заболевания. Об этом свидетельствуют значительный аддитивный эффект, выявленный при совместном использовании селективного антагониста LT₁ — МК-571 и альбутерола, и результаты клинических испытаний *Accolate*.
5. Особенно перспективным представляется использование антагонистов LT для профилактики и лечения "аспириновой астмы", благодаря той особенно важной роли, которую играют LT в патогенетических механизмах астматической триады.

1. Abraham W.M., Stevenson J.S. A new leukotriene D4 antagonist L-660711 blocks allergen-induced late responses in allergic sheep // *FASEB J.*— 1988.— Vol.2.— P.4425.
2. Adelroth E., Morris M.M., Hargreave F.E., O'Byrne P.M. Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patient with asthma and normal controls // *N. Engl. J. Med.*— 1986.— Vol.315.— P.480—484.
3. Arm J.P., Lee T.H. Sulphidopeptide leukotriene in asthma // *Clin. Sci.*— 1993.— Vol.84.— P.501—510.
4. Barnes N.C., Kuitert L. Influence of leukotriene antagonists on baseline pulmonary function and asthmatic responses // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.217—226.
5. Barnes P.J., Lee T.H. Recent advances in asthma // *Postgrad. Med. J.*— 1992.— Vol.68.— P.942—953.
6. Bateman E.D., Holgate S.T., Binks S.M., Tams I.P. A multicentre study to assess the steroid-sparing potential of Accolate (zafirlucast; 20 mg bd) // *Allergy.*— 1995.— Vol.50, Suppl.26.— P.320.
7. Becker A.B., Black C., Lilley M.K. et al. Antiasthmatic effects of leukotriene biosynthesis inhibitor (MK-0591) in allergic dogs // *J. Appl. Physiol.*— 1995.— Vol.78.— P.615—622.
8. Bel E.H., Tanaka W., Spector R. et al. MK-886, an effective oral leukotriene biosynthesis inhibitor on antigen-induced early and late asthmatic reactions in man // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.A31.
9. Bel E.H., van der Veen H., Kramps J.A. et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D4 in normal subjects // *Ibid.*— 1987.— Vol.136.— P.979—984.
10. Bisgaard H., Groth S., Madsen F. Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine to exogenous asthma // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol.290.— P.1468—1471.
11. Bochnowicz J., Underwood D.C. Dose-dependent mediation of leukotriene D4-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction in the guinea-pig // *Prostagland. Leukotr. Essent Fatty Acids.*— 1995.— Vol.52.— P.403—411.
12. Bone R.C. Asthma: new treatments will improve disease management // *Clin. Pulmon. Med.*— 1995.— Vol.2, № 5.— P.249—257.
13. Boot J.R., Bond A., Thomas K.H. et al. The pharmacology of LY 290324 in the guinea-pig: an orally active, potent and selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.231.— P.83—89.
14. Borgeat P., Samuelsson B. Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol.76.— P.3213—3217.
15. Brooks D.W., Summers J.B., Stewart A.O. et al. Novel inhibitors of leukotriene biosynthesis // *Perspectives in Medicinal Chemistry.*— Weinheim, 1993.— P.119—134.
16. Busse W.W., Gaddy J.N. The role of leukotriene antagonists and inhibitors in the treatment airway disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.103—107.
17. Brideau C., Chan C., Charleson S. et al. Pharmacology of MK-0591, a potent orally active leukotriene biosynthesis inhibitor // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1992.— Vol.70.— P.799—807.
18. Busse W.W., Gaddy J.N. The role of leukotriene antagonists and inhibitors in the treatment of airway disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, Pt 2.— P.S103—S107.
19. Calhoun W.J., Lavins B.J., Glass M. Effect of 'Accolate' (zafirlucast) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, Pt 2.— P.A42.
20. Calverley P.M.A. Asthma // *Postgrad. Med. J.*— 1996.— Vol.72.— P.12—18.
21. Carruthers N.I., Kaminski J.J. Recent developments with investigational drugs potentially useful in the treatment of allergic and inflammatory disorders // *Exp. Opin. Invest. Drugs.*— 1995.— Vol.4.— P.1021—1025.
22. Carter G.W., Young P.R., Albert D.R. et al. 5-Lipoxygenase inhibitory activity of Zeleuton // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1991.— Vol.256.— P.929—937.
23. Chanarin N., Johnston S.L. Leukotrienes as a target in asthma therapy // *Drugs.*— 1994.— Vol.47.— P.12—24.
24. Christie P.E., Tagari P., Ford-Hutchinson A.W. et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.1025—1029.
25. Chung K.F. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.1203—1213.
26. Dahlen B. Leukotrienes as mediators of asthma induced by aspirin and allergen 1993, 1-68 // ISBN: 91-628-0961-X.
27. Dahlen B., Dahlen S.E. Leukotrienes as mediators of airway obstruction and inflammation in asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, Suppl. 2.— P.50—54.
28. Dahlen B., Zetterstrom O., Bjorck T. et al. The leukotriene antagonist ICI-204219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.324—331.
29. Dahlen S.E., Bjorck J., Hedqvist P. et al. Leukotrienes promotes plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: *in vivo* effects with relevance to the acute inflammatory response // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1981.— Vol.78.— P.3887—3891.
30. Dahlen S.E., Dahlen B., Kumlin M., Bjoerck T., Ihre E. Clinical and experimental studies of leukotrienes as mediators of airway obstruction in humans // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.155—166.
31. Dahlen S.E., Hedqvist P., Hammarstrom S., Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi // *Nature.*— 1980.— Vol.288.— P.484—486.
32. Daines R.A., Chambers P.A., Pendrak I. et al. Trisubstituted pyridine leukotriene B4 receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.*— 1993.— Vol.36.— P.3321—3332.
33. Dixon R.A.F., Diehl R.E., Opas E. et al. Requirement of a 5-lipoxygenase protein for leukotriene synthesis // *Nature.*— 1990.— Vol.343.— P.282—284.
34. Drazen J. The role of leukotrienes in asthma. Mediating the inflammation in asthma // *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Satellite Symposium.*— Rotterdam, 1993.— P.4.
35. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.985—988.
36. Drazen J.M., Lilly C.M., Sperling R., Rubin P., Israel E. Role of cysteinyl leukotrienes in spontaneous asthmatic responses // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.251—262.
37. Evans T.W., Rogers D.F., Aursudkij B. et al. Regional and time-dependent effects of inflammatory on airway microvascular permeability in the guinea-pig // *Clin. Sci.*— 1989.— Vol.76.— P.479—485.
38. Findlay S.R., Barden J.M., Easley C.B. et al. Effect of the oral leukotriene antagonist JCJ 204. 219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.1040—1045.
39. Floreani A., Robbins R., Melson J., Rennard S. Inhibitory effect of LTD4 receptor antagonist 'Accolate' on agonist-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.*— 1996.— Vol.76.— P.98.
40. Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A., Doig M.E. et al. Leukotriene B: a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes // *Nature.*— 1980.— Vol.286.— P.264.
41. Foster A., Chan C.C. Peptide leukotriene involvement in pulmonary eosinophil migration upon antigen challenge in the actively sensitized guinea pig // *Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1991.— Vol.96.— P.279—284.
42. Friedman B.S., Bel E.H., Buntinx A. et al. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.839—844.
43. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y. et al. Effect of a leukotriene antagonist ONO-1078 on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87.— P.133—138.
44. Fuller R.W., Black P.N., Dolley C.T. Effect of the oral leukotriene D4 antagonist LY 171883 on inhaled and intradermal challenge with antigen and leukotriene D4 in atopic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.939—944.
45. Gaddy J.N., Buch R.K., Margoleske D. et al. The effects of leukotriene D4 antagonist (MK 571) in mild to moderate asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.195.

46. Gaddy J.N., Margoleske D.J., Buch R.K. et al. The effects of a potent and selective leukotriene D4 antagonist (MK 571) in moderate asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.358—363.
47. Gillard J., Ford-Hutchinson A.W., Chan C. et al. MK-886, njvel orally active leukotriene biosynthesis inhibitor // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1989.— Vol.67.— P.456—464.
48. Glass M. Initial results with oral administration of ICI 204219 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1991.— Vol.629.— P.143—147.
49. Haahtela T. The importance of inflammation in early asthma // *Respir. Med.*— 1995.— Vol.89, № 7.— P.461—462.
50. Harris R.R., Carter G.W., Bell R. et al. Clinical activity of leukotriene inhibitors // *Int. J. Immunopharmacol.*— 1995.— Vol.17.— P.147—156.
51. Hay D.W.P., Muccietelli R.M., Tucker S.S. et al. Pharmacologic profile of SK&F 104353: a novel, potent and selective peptidoleukotriene receptor antagonist in guinea pig and human airways // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1987.— Vol.243.— P.474—481.
52. Hay D.W.P., Torphy T.J., Undem B.J. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks // *Trends Pharmacol. Sci.*— 1995.— Vol.16.— P.304—309.
53. Hoover R.L., Karnovsky M.J., Austen K.F. et al. Leukotriene B4 action on endothelium mediates augmented neutrophil/endothelial adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol.81.— P.2191—2193.
54. Hui K.P., Barnes N.C. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist // *Lancet.*— 1991.— Vol.337.— P.1062.
55. Hui K.P., Taylor J.K., Taylor G.W. et al. Effect of 5-Lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.184—189.
56. Hutchinson J.H., Reindeau D., Brideau C. et al. Thiopyrano [2, 3, 4 — cd] indoles as 5-Lipoxygenase inhibitors: synthesis, biological profile // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol.37.— P.1153—1164.
57. Ishichara Y., Uchida Y., Kitamura S. Measurement of leukotrienes in peripheral venous blood from patients with bronchial asthma // *Clin. Res.*— 1985.— Vol.33.— P.466A.
58. Israel E., Dermarkarian R., Rosenberg M. et al. The effects of 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold dry air // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1740—1744.
59. Israel E., Drazen J., Cohn J., Rubin P. A double blind multicenter study of Zileuton, a potent 5-Lipoxygenase inhibitor versus placebo in the treatment of spontaneous asthma in adults // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.236—238.
60. Israel E., Rubin P., Kemo J.P. et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol.119.— P.1059—1066.
61. Jacobs R.T., Veale C.A., Wolanin D.J. Pulmonary and antiallergy agents // *Annu. Rep. Med. Chem.*— 1992.— Vol.27.— P.109—118.
62. Jones T.R., Zamboni R., Belley M. et al. Pharmacology of L-660711 (MK 571): a novel potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1989.— Vol.67.— P.17—28.
63. Joris J., Majno G., Corey E.J., Lewis R.A. The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction // *Am. J. Pathol.*— 1987.— Vol.126.— P.19—24.
64. Kaliner M.A. Allergic inflammation and asthma // *Prog. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.3.— P.301—304.
65. Kikawa V., Hosoi S., Inoue V. et al. Exercise-induced urinary excretion of leukotriene E4 in children with atopic asthma // *Pediatr. Res.*— 1991.— Vol.29.— P.455.
66. Knapp H.R. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1745—1748.
67. Konig W., Schonfeld W., Raaulf M. et al. The neutrophil and leukotrienes — basic in health and disease // *Eucosanoids.*— 1990.— Vol.3.— P.1—22.
68. Krell R.D., Aharony D., Buckner C.K. et al. The preclinical of ICI 204219, a peptide leukotriene antagonist // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.978—987.
69. Kumlin M., Dahlen B., Bjouck T. et al. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4 and histamine in asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.96—103.
70. Labat C., Ortiz J.L., Norel X. et al. A second cysteinyl leukotriene receptor in human lung // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1992.— Vol.63.— P.800—805.
71. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. et al. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.989—990.
72. Lam S., Chan H., LeRiche J.C. et al. Release of leukotrienes in patients with bronchial asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.1711—1717.
73. Lammers J.W., Cheng J.B. Early efficacy data with a newer generation of LTD4 antagonists in anti-asthma trials // *Pulmon. Pharmacol.*— 1992.— Vol.5.— P.121—125.
74. Lay S.R., Barden J.M., Easley C.B. et al. Effect of the oral leukotriene antagonist JCI 204219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.1040—1045.
75. Larsen J.S. Leukotriene — receptor antagonists and 5 — lipoxygenase inhibitors in asthma // *Ann. Pharmacother.*— 1993.— Vol.27.— P.898—903.
76. Lazarus S.T., Lavins B.J., Wong H., Watts M.J., Minkwitz M.C. Effect of oral 'Accolate' on sulfur dioxide (SO2) — induced bronchoconstriction in patients with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, Pt 2.— P.A41.
77. MacIouf J., Fitzpatrick F.A., Murphy R.C. Transcellular biosynthesis of eicosanoids // *Pharmacol. Res.*— 1989.— Vol.21.— P.1—7.
78. Makker H.K., Lau L.C., Thomson H.W. et al. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204219 against exercise — induced asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, Pt 1.— P.1413—1418.
79. Manning P.J., Rokach J., Malo J.-L. et al. Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.86.— P.211—220.
80. Manning P.J., Watson R.M., Morgolske D.J. et al. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4 receptor antagonist // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1736—1739.
81. Margolske D., Bodman S., Dockhorn R. et al. The therapeutic effects of MK-571, a potent and selective leukotriene D4, receptor antagonist in patients with chronic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.87.— P.309.
82. Marom Z.V.L., Shelhamer J.H., Bach M.K. et al. Slow-reacting substance, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.126.— P.449—451.
83. Miller D.K., Gillard J.W., Vickers P.J. et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production // *Nature.*— 1990.— Vol.343.— P.278—281.
84. Morris H.R., Taylor G.W., Piper P.J., Tippins J.R. Structure of slow reacting substance of anaphylaxis from guinea-pig lung // *Ibid.*— 1980.— Vol.285.— P.104—106.
85. Murphy R.C., Hammarstrom S., Samuelsson B. Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol.76.— P.4275—4279.
86. Nakai H., Konno M., Kosuge S. et al. New potent antagonist of leukotrienes C4 and D4 1. Synthesis and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.*— 1988.— Vol.34.— P.84.
87. Nakagawa N., Obata T. Effect of a peptide leukotriene receptor antagonist, ONO-1078, on guinea-pig models of asthma // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.235.— P.211—219.
88. Obata T., Okada Y., Motoishi M. et al. In vitro antagonism of ONO-1078, a newly developed antiasthma agent, against peptide leukotrienes in isolated guinea pig tissues // *Jap. J. Pharmacol.*— 1992.— Vol.60.— P.227—230.
89. O'Hickey S.P., Hawksworth J., Fong C.V. et al. Leukotrienes C4D4-E4 enhance histamine responsiveness in asthmatic airways // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.144.— P.1053—1057.
90. Ohmi Naoko, Tani C., Yamada K., Fukui M. Pharmacological profile of a novel, orally active leukotriene B4 antagonist, SM-15178 // *Inflammation.*— 1994.— Vol.18.— P.129—140.
91. Picado C., Ramis J., Rosello J. et al. Release of peptide leukotriene in to nasal secretions after local instillation of aspirin in

- sensitive asthmatic patients // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.145.— P.65—69.
92. *Piper P.J.* Formation and actions of leukotrienes // *Pharmacol. Rev.*— 1984.— Vol.64.— P.744—761.
93. *Piper P.J.* Leukotriene in airways and blood vessels // *Arzneim.-Forsch.*— 1989.— Bd 39.— S. 1005—1009.
94. *Piper P.J.* Leukotrienes: potent mediators of airway constriction // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1985.— Vol.76, Suppl. 1.— P.43—48.
95. *Rasmussen J.B., Morgolskee D.J., Eriksson L.O. et al.* Leukotriene (LT) D₄ is involved in antigen-induced asthma: a study with the LTD₄ receptor antagonist MR-571 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1991.— Vol.629.— P.436.
96. *Roquet A., Dahlen B., Ihre E. et al.* Cysteinyl-leukotrienes and histamine account for predominant components of early and late phase airway obstruction evoked by allergen-challenge of asthmatics // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.154, № 4.— Pt 2.— P.A214.
97. *Rouzer C.A., Ford-Hutchinson A.W., Morten H.E.* MK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor, blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore challenged leukocytes // *J. Biol. Chem.*— 1990.— Vol.265.— P.1436—1442.
98. *Rouzer C.A., Kargman S.* Translocation of 5-lipoxygenase to the membrane in human leukocytes challenged with ionophore A23187 // *Ibid.*— 1988.— Vol.263.— P.10980—10988.
99. *Sakakibara H., Hirose K., Okawara S.* Peptidoleukotriene receptor antagonists // *Nippon Rinsho.*— 1996.— Vol.54.— P.3049—3055.
100. *Salari H., Borgeat P., Fournier M. et al.* Studies of the release of leukotrienes and histamine by human lung parenchymal and bronchial fragments upon immunologic and nonimmunologic stimulation // *J. Exp. Med.*— 1985.— Vol.162.— P.1904—1915.
101. *Samuelsson B.* Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reaction and inflammation // *Science.*— 1983.— Vol.220.— P.568.
102. *Sato Y., Stanton J.L., Hutchinson A.J. et al.* Substituted Chromenes as potent, orally active 5-lipoxygenase inhibitors // *J. Med. Chem.*— 1993.— Vol.36.— P.3580—3594.
103. *Schroer K.* Pharmacology of allergic inflammation: new approaches to drug treatment by selective modulation of the formation and action of eicosanoids // *Allergologie.*— 1992.— Vol.15.— P.330—335.
104. *Shaw A., Krell R.D.* Peptide leukotrienes: current status of research // *J. Med. Chem.*— 1991.— Vol.34, № 4.— P.1235—1242.
105. *Smith M.J.H., Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A.* Leukotriene B: a potential mediator of inflammation // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1980.— Vol.32.— P.517—518.
106. *Smith L.J., Geller S., Edright L. et al.* Inhibition of leukotriene (LT) D₄-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204219 // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.A33.
107. *Tagari P., Becker A.B., Brideau C. et al.* Leukotriene generation and metabolism in dogs: inhibition of biosynthesis by MK-0591 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1993.— Vol.265.— P.416—425.
108. *Tagari P., Rasmussen J.B., Delore D. et al.* Comparison of urinary leukotriene E₄ and 16-carboxytetranordihydroleukotriene E₄ excretion in allergic asthmatics after inhaled antigen // *Eicosanoids.*— 1990.— Vol.3.— P.75—80.
109. *Taniguchi Y., Tamura G., Honma M. et al.* The effect of an oral leukotriene antagonist, ONO-1078, on allergen-induced immediate bronchoconstriction in asthmatic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92.— P.507—512.
110. *Taylor I.K.* Cysteinyl leukotriene in asthma: current state of therapeutic evaluation // *Thorax.*— 1995.— Vol.50.— P.1005—1010.
111. *Taylor G.W., Black P., Turner N. et al.* Urinary leukotriene E₄ after antigen challenge in acute asthma and allergic rhinitis // *Lancet.*— 1989.— Vol.1.— P.584—588.
112. *Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Choudry N.B. et al.* A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity and increase in urinary leukotriene E₄ excretion // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.575—583.
113. *Taylor W.A.* Eicosanoids in asthma: the therapeutic options // *Perspectives in Medicinal Chemistry* / Ed. B. Testa, E. Kuburz et al.— Weinheim, 1993.— P.445—458.
114. *Virchow J.C., Kroegel C., Luttman W. et al.* Leukotriene-receptor-antagonists, 5-lipoxygenase-activating-protein inhibitors — a new form of therapy in bronchial asthma // *Allergologie.*— 1996.— Vol.19, № 1.— P.3—14.
115. *Wardlaw A.J., Hay H., Cromwell O. et al.* Leukotrienes, LTC₄ and LTD₄ in bronchoalveolar lavage in bronchial asthma and respiratory diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.19—26.
116. *WEI Er-Qing, XIN Xiao-Hua et al.* Effects of ONO-1078, a leukotriene antagonist, on cardiovascular responses induced by vagal stimulation, capsaicin, and substance P in guinea pigs // *Acta Pharmacol. Sin.*— 1995.— Vol.16.— P.485—488.
117. *Weiss J.W., Drazen J.M., Coles H.* Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans // *Science.*— 1982.— Vol.216.— P.196—198.
118. *Whealan C.J.* Prospects for the development of new drugs for the therapy of respiratory diseases // *Drugs Today.*— 1996.— Vol.32.— P.295—311.
119. *Woodward D.F., Weichman B.M., Gill C.A., Wasserman M.A.* The effect of synthetic leukotrienes on tracheal microvascular permeability // *Prostaglandins.*— 1983.— Vol.25.— P.131—142.
120. *Zakrzewski J.T., Barnes H.C., Piper P.J.* Quantitation of leukotrienes in asthmatic sputum // *Br. J. Pharmacol.*— 1985.— Vol.19.— P.574.

Поступила 24.06.97.

И.М.Кахновский, В.Ф.Маринин, С.В.Архипова, Л.А.Сорокина

РОЛЬ И МЕСТО АЛЬДЕЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней № 1 2-го леч. факультета ММА им.И.М.Сеченова

За последнее десятилетие представления о патогенезе и принципах лечения бронхиальной астмы (БА) претерпели значительные изменения. БА рассматривается как первично воспалительный процесс, что и определяет необходимость раннего начала регуляторной противовоспалительной терапии, наиболее эффективной при применении ингаляционных кортикостероидов (ИГК) [3,4].

Для стероидов, вводимых в организм путем ингаляции, не характерны побочные эффекты, возникающие при других способах введения препаратов, но сохраняется высокая местная противовоспалительная активность, что выводит ИГК в первый ряд противоастматических средств [5,6,11,14].

Беклометазона дипропионат — БДП (Бекломет, Бекотид) — является одним из первых препаратов этого ряда, не потерявшим своего значения в терапии БА и до настоящего времени. Он показал свою безопасность и эффективность при лечении и рекомендуется как одно из базовых терапевтических средств. Препарат активнее триамцинолона ацетонида и флунизотида, широко используемых в настоящее время для ингаляций, однако менее активен, чем будесонид и флутиказона пропионат [4,10].

Препарат применяется в так называемом “пропрепарате”, который для достижения полной активности нуждается в гидролизе, что определяет продленный, преимущественно внелегочный его метаболизм [12]. Это, в свою очередь, характеризует более длительный, в сравнении с другими ИГК, период полувыведения — 900 минут. В связи с этим ряд авторов отмечают некоторую системную активность БДП, особенно при применении его в высокой суточной дозе — более 800 мкг [1,7—9,13].

Альдецин (“Шеринг-Плау”, США) — современный ИГК, созданный на основе беклометазона дипропионата. В отличие от других ингаляторов он снабжен дополнительно интраназальным катетером, что расширяет способ его применения при заболеваниях носоглотки (вазомоторный и аллергический ринит).

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинической эффективности Альдецина у больных экзогенной и эндогенной формой БА.

Исследование было проведено у 22 больных БА в возрасте от 21 до 70 лет (в среднем $41 \pm 7,4$ года), среди них 9 женщин и 13 мужчин, со средней длительностью заболевания 8 лет. У всех больных БА имела среднюю тяжесть течения, обследованные пациенты ранее не получали терапию кортикостероидами (ни таблетированно, ни ингаляционно). Эндогенной

(инфекционно-зависимой) формой БА страдали 12 человек (1-я группа), экзогенной (атопической) БА — 10 человек (2-я группа). У 7 больных экзогенной БА имелось сочетание с вазомоторным ринитом. Диагноз заболевания ставился на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Все больные получали Альдецин в суточной дозе по 800 мкг (по 4 вдоха 4 раза в день) через равные промежутки времени. При этом больные с экзогенной БА применяли Альдецин комбинированно — ингаляционно (600 мкг/сут) и интраназально (200 мкг/сут). Курс лечения составил 28 дней.

Результаты лечения оценивали по динамике клинико-лабораторных и инструментальных показателей, включавших в себя оценку: частоты и тяжести приступов удушья в сутки, степени экспираторной одышки, выраженности кашля и количества мокроты днем и

Таблица 1

Динамика показателей ФВД у больных БА на фоне лечения Альдецином

Показатель, % к должн.	ИЗБА	Атопическая БА
до лечения		
ЖЕЛ	63,2 $\pm$ 2,8	61,1 $\pm$ 5,82
ОФВ ₁	51,3 $\pm$ 1,43	54,3 $\pm$ 6,21
MEF ₂₅	23,8 $\pm$ 1,8	24,6 $\pm$ 4,5
MEF ₅₀	20,3 $\pm$ 1,72	21,4 $\pm$ 2,52
MEF ₇₅	29,2 $\pm$ 4,6	24,1 $\pm$ 7,28
через 2 недели		
ЖЕЛ	71,4 $\pm$ 3,4	78,8 $\pm$ 2,59*
ОФВ ₁	57,4 $\pm$ 6,85	69,2 $\pm$ 3,2*
MEF ₂₅	33,8 $\pm$ 5,21	38,3 $\pm$ 7,21*
MEF ₅₀	31,4 $\pm$ 2,7*	39,7 $\pm$ 4,81*
MEF ₇₅	35,2 $\pm$ 4,9	42,4 $\pm$ 2,05*
через 4 недели		
ЖЕЛ	84,9 $\pm$ 9,4**	85,3 $\pm$ 7,21**
ОФВ ₁	71,3 $\pm$ 4,53**	78,1 $\pm$ 5,46**
MEF ₂₅	43,2 $\pm$ 5,98**	46,4 $\pm$ 2,3**
MEF ₅₀	4,7 $\pm$ 4,3**	43,3 $\pm$ 6,95**
MEF ₇₅	51,2 $\pm$ 7,81**	47,8 $\pm$ 4,8**

Примечание. * — достоверность показателей до лечения и через 2 недели лечения Альдецином ($p < 0,05$). ** — достоверность показателей до лечения и через 4 недели лечения Альдецином ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей общего легочного сопротивления у больных БА

Показатель	ИЗБА	Атопическая БА
До лечения	57,8±2,6	60,2±3,8
Через 4 недели	45,2±1,7*	44,9±2,38*

Примечание. * — достоверность показателей до и после лечения Альдецином ($p < 0,05$).

ночью, потребности в ингаляциях симпатомиметиков, характера основных и дополнительных шумов в легких, переносимости препарата и субъективных ощущений в полости рта и глотке.

Оценку состояния функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Custo — vit (Германия) утром натощак до и через 20 мин после вдоха бронхолитика, в начале, на второй неделе и в конце курса лечения. Анализировали следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости на уровне 75%, 50% и 25% форсированной ЖЕЛ (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅, соответственно). Методом непрерывной осциллографии регистрировали показатели общего легочного сопротивления (ОЛС). Полученные результаты рассчитывали в процентах к должным величинам, в соответствии с антропологическими данными, температурой и барометрическим давлением окружающей среды. С помощью портативного прибора "Пикфлоуметр" ежедневно утром и вечером фиксировали пиковый поток на выдохе. Вязкостно-эластические свойства бронхиального секрета изучали с помощью разработанного С.И. Овчаренко (1992 г.) экспресс-метода, в основе которого лежит метод микрокапиллярной вискозиметрии, предложенный W.L. Philippov (1970 г.) [2], в начале, на второй неделе и в конце лечения.

Особое внимание уделяли изучению побочных реакций препарата (депрессия функции коркового вещества надпочечников и ротоглоточный кандидоз). Базальный уровень кортизола плазмы крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов (ИБОХ АН Белоруссии, г. Минск). Радиометрию проводили с помощью счетчика Cinci-gamma 1272 ("LKB-Wollas" Швеция). Взятие крови у больных осуществляли из локтевой вены в одно и то же время суток с 8 до 9 часов, натощак, до приема лекарственных средств.

В плазме крови у больных одновременно исследовали уровень гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) радиоиммунологическим методом.

Диагностика кандидоза полости рта включала оценку клинических проявлений и микологического исследования мокроты.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования показали, что Альдецин является эффективным средством при лечении БА. Субъективно улучшение состояния больные с эндогенной бронхиальной астмой отмечали на 6—7-й день, а с экзогенной БА — уже к 4—5-му дню лечения препаратом. К концу курса лечения Альдецином выявлена положительная динамика клинических показателей, что проявилось в улучшении самочувствия, уменьшении частоты и тяжести приступов удушья, снижении выраженности экспираторной одышки, повышении физической активности, уменьшении частоты приступов кашля и улучшении отхождения мокроты, улучшении качества сна за счет отсутствия ночных приступов удушья. У больных исчезли сухие свистящие хрипы в легких. Нами отмечено исчезновение симптомов вазомоторного ринита к концу 1-й недели лечения Альдецином.

Частота приступов удушья в сутки снизилась почти в два раза (с $6,4 \pm 2,8$ до $3,5 \pm 1,4$) и уменьшилась их выраженность. Наряду с этим снизилась потребность в симпатомиметиках с $5,76 \pm 2,14$ ($p < 0,05$) вдоха в сутки до $3,82 \pm 1,52$ ($p < 0,05$) через 2 недели и до $1,85 \pm 1,23$ ($p < 0,05$) через 4 недели, причем у 20% больных полностью отсутствовала.

Клиническая эффективность Альдецина подтвердилась положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости и улучшением вентиляционной способности легких по данным ФВД (табл.1). Как видно из таблицы, у всех больных, получавших Альдецин, значительно возросли показатели ЖЕЛ, ОФВ₁ и максимальные объемные скорости в момент выдоха. Прирост ОФВ₁ составил в 1-й группе 20%, а во 2-й группе — 23,8%.

Проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов у больных эндогенной БА возросла на 19,4, 20,4 и 22%, а у больных экзогенной БА на 21,8, 21,9 и 23,7% соответственно.

ОЛС к концу курса лечения Альдецином снизилось у больных 1-й группы на 12,6%, а у больных 2-й группы на 15,3% (табл.2).

Показатель пикового потока на выдохе к концу курса лечения увеличился утром на 80 мл/мин и вечером на 130 мл/мин у больных эндогенной БА и

Таблица 3

Динамика показателей гормональной активности щитовидной железы у больных БА

Показатель	Норма	ИЗБА	Атопическая БА
до лечения			
Т ₃ , нмоль/л	1,1 — 2,2	1,74±3,25	1,63±8,24
Т ₄ , нмоль/л	62 — 140	102±7,3	98,4±3,46
ТТГ, мкед/л	0,2 — 3,5	2,1±2,31	1,96±9,2
после курса лечения			
Т ₃ , нмоль/л	1,1 — 2,2	1,89±4,8	1,58±7,81
Т ₄ , нмоль/л	62 — 140	103±2,8	96,7±2,6
ТТГ мкед/л	0,2 — 3,5	2,4±7,12	1,78±7,35

соответственно на 100 и 140 мл/мин у больных экзогенной БА.

При изучении динамики реологических параметров мокроты на фоне лечения отмечено некоторое снижение показателей вязкости и адгезии к 10-му дню терапии Альдецином, однако результаты не носили статистически достоверный характер.

За период лечения Альдецином отмечена его хорошая переносимость, у большинства больных не отмечалось побочных эффектов при применении препарата в суточной дозе 800 мкг. Лишь у 4 из 22 больных были обнаружены в мокроте грибки рода *Candida*, что потребовало назначения антигрибковой терапии, однако это не сопровождалось клиническими проявлениями кандидоза полости рта.

У 2 больных наблюдалась охриплость голоса при лечении Альдецином, которая проходила после временной отмены препарата.

К концу курса лечения Альдецином нами не выявлено статистически достоверных различий в уровнях базального кортизола плазмы крови. Среднее значение кортизола плазмы крови у больных до лечения Альдецином, составило $572, 83 \pm 43,78$ нмоль/л, после лечения $485,72 \pm 54,29$ нмоль/л, при норме 190—750 нмоль/л.

При исследовании функции щитовидной железы уровень показателей гормональной активности существенно не изменился (табл.3).

Итак, результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность Альдецина в дозе 800 мкг/сут при лечении эндогенной и экзогенной форм БА средне-тяжелого течения и хорошую переносимость препарата, а также отсутствие системного действия Альдецина при применении его в этой дозировке.

Полученные нами данные продемонстрировали высокую эффективность Альдецина, при этом наилучший клинический эффект получен у больных с экзогенной БА, о чем свидетельствуют: наступление в более ранние сроки положительной динамики, наибольший прирост показателей ФВД и регресс симптомов (у большинства больных) вазомоторного ринита. Все это способствовало улучшению клинко-функционального состояния больных.

Таким образом, комбинированная форма приема Альдецина делает его наиболее предпочтительным при лечении экзогенной (атопической) БА, особенно в сочетании с вазомоторным и аллергическим ринитом.

Нами не отмечено системного действия Альдецина при применении в суточной дозе 800 мкг, что согласуется с данными большинства исследователей [8,9,13]. Однако *P.Ebden et al.* (1986) отметили, что доза 800 мкг/сут БДП вызывала уменьшение уровня суточного синтеза кортизола на 20%, в то время как доза

будесонида для получения такого эффекта требовалась больше. Этот эффект авторы объясняют фармакокинетическими особенностями БДП [17].

Нами не отмечено случаев местного действия препарата при использовании интраназального катетера.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Альдецин в дозе 800 мкг/сут является эффективным препаратом в лечении бронхиальной астмы.
2. Применение Альдецина улучшает клинко-функциональное состояние больных БА (особенно экзогенной формой заболевания), снижает потребность в ингаляциях симпатомиметиков, улучшает вентиляционную способность легких и проходимость бронхов.
3. Предлагаемая дозировка Альдецина не вызывает системных реакций и не снижает уровень базального кортизола плазмы крови.
4. Комбинированное применение Альдецина (ингаляционное и интраназальное) наиболее эффективно у больных экзогенной (атопической) бронхиальной астмой в сочетании с вазомоторным и аллергическим ринитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лассе Лехтонен. Ингаляция аэрозоля препарата бекломет (дипропионат беклометазона) в терапии бронхиальной астмы. — Пульмонология. — 1992. — № 2. — С.12—19.
2. Овчаренко С.И. Эндобронхиальное применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
3. Федосеев Г.Б. Бронхообструктивный синдром. — М., 1995.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1997. — Т.2, С.224—268.
5. Clark T.J.H. Safety of inhaled corticosteroids // Ibid. — P.235—242.
6. Clarke P.C. The effect of beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity // J. Asthma. — 1982. — Vol.19. — P.91—93.
7. Ebden P., Jenkins A., Houston G., Davies B.H. // Thorax. — 1986. — Vol.41. — P.869—874.
8. Francis R.S. // Clin. Allergy. — 1984. — Vol.14. — P.49—53.
9. Gaddie J., Petrie G.R., Reid W. et al. // Lancet. — 1973. — Vol.2. — P.280—281.
10. Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol.22. — P.523—529.
11. Konig P. // Inhaled corticosteroids — their present and future role in the management of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1988. — Vol.82. — P.297—306.
12. Mollmann H.W., Barth I., Scott D., Vlmer W.T., Derndorf H., Hochhaus G. Differentialtherapeutische Aspekte zum Einsatz von Glukokortikoiden nach Reizgasvergiftungen // Intensivmed. — 1989. — Bd 26. — S.2.
13. Smith M.I., Hodson M.E. Thorax // 1983. — Vol.36. — P.676—681.
14. Vermeire P.A., Wittesaele W.M., Janssens E. et al. European audit of asthma therapy // Chest. — 1986. — Vol.90. — Suppl. L. — P.58—61.

Поступила 12.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.12-008.318-06:616.24-008

И.М.Воронин, А.М.Белов, Д.Ю.Каллистов, Ю.А.Говша, Т.А.Истомина,
А.Г.Чучалин

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА; КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, МЦ УДП РФ, Москва; Тамбовская областная больница

Как было показано в ряде исследований, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) может быть одной из причин возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости [4,8,9,10,12,14,20]. Принимая во внимание большую распространенность СОАГС и других нарушений дыхания во время сна в общей популяции населения и потенциальную опасность кардиоваскулярных осложнений СОАГС для здоровья и жизни пациентов, особый интерес представляют исследования, в которых был показан отчетливый противоаритмический эффект на фоне специфической терапии СОАГС [3,6,10,20]. Основным методом лечения СОАГС и других более легких вариантов нарушения дыхания по типу обструкции верхних дыхательных путей во время сна в настоящее время является вспомогательная вентиляция постоянным положитель-

ным давлением — СРАР-терапия. В то же время в литературе имеются указания на возможность применения определенных групп лекарственных препаратов для коррекции нарушений дыхания во время сна у пациентов с начальными проявлениями СОАГС, переносимость СРАР-терапии которыми, как правило, невелика.

Ниже представлены два клинических наблюдения, в которых нами был отмечен определенный антиаритмический эффект специфической терапии СОАГС — СРАР-терапии и медикаментозной терапии с назначением пролонгированных метилксантинов.

Пример 1

Больной В., 58 лет, находился в кардиологическом стационаре с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения 2 ф.к. Постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 стадии.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет у больного регистрируются повышенные значения АД. В 1996 году пациент перенес

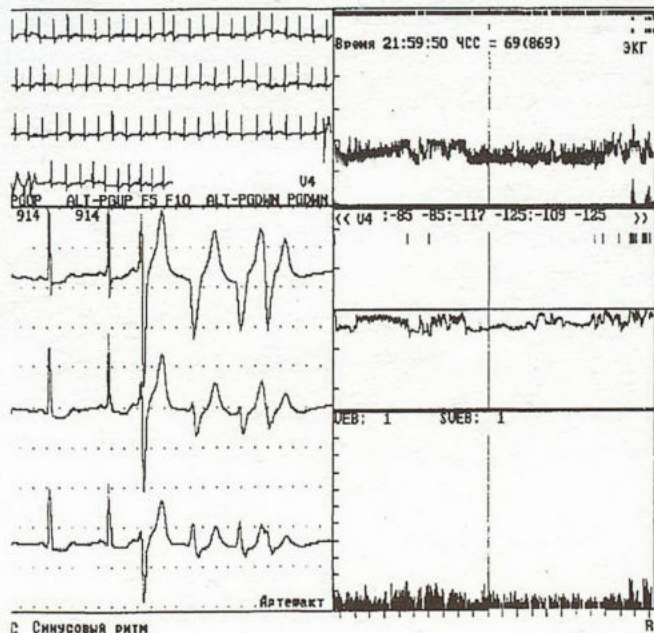


Рис.1. График суточного ЭКГ-мониторирования (справа) и фрагмент записи ЭКГ (слева) больного В. до лечения.

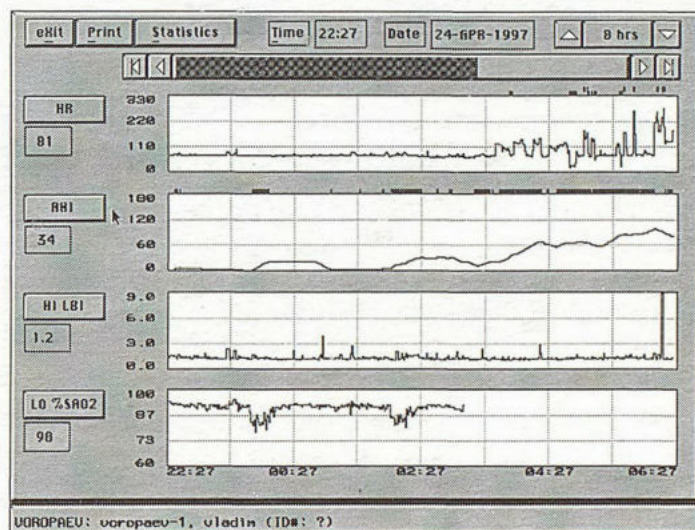


Рис.2. График кардиореспираторного мониторингирования больного В. до начала лечения.

HR — частота сердечных сокращений; HI LBI — индекс нагрузочного дыхания; ANI — средний индекс апноэ — гипопноэ; LO %SAO₂ — средний уровень сатурации.

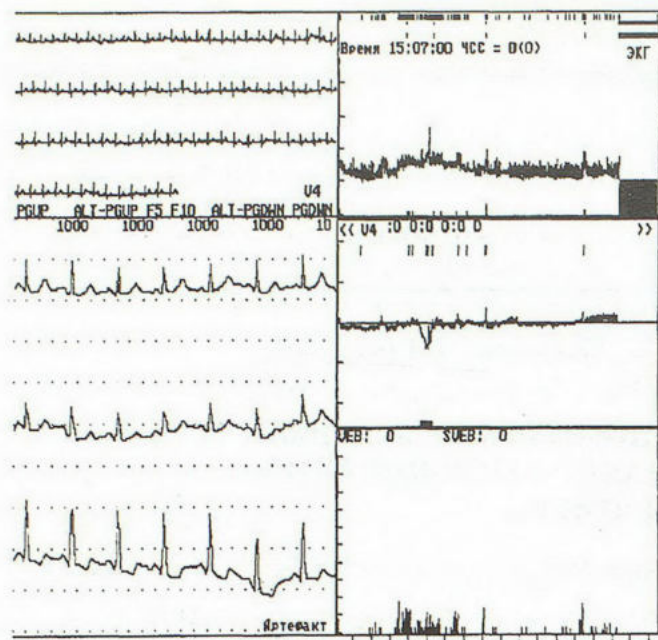


Рис.3. График суточного ЭКГ-мониторирования (справа) и фрагмент записи ЭКГ (слева) больного В. на фоне СРАР-терапии.

интрамуральный инфаркт миокарда и после этого стал отмечать достаточно частые приступы стенокардии.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное, правильного телосложения, повышенного питания, индекс массы тела (ИМТ) составил 40 кг/м². При сборе сомнологического анамнеза больной сообщил, что на протяжении 10 лет у него отмечается громкий ночной храп с остановками дыхания во время сна и беспокойный, неосвежающий сон. Уровень дневной сонливости составлял 13 баллов по шкале Epworth.

При объективном исследовании патологии со стороны системы органов дыхания и пищеварительной системы не выявлено. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца глухие, ритм правильный, ЧСС 85 в минуту, АД 170 / 100 мм рт.ст.

В анализах крови и мочи, биохимических тестах патологии не найдено. ЭКГ покоя: ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка. При суточном мониторингировании ЭКГ (рис. 1): частая наджелудочковая экстрасистолия (в среднем 130 экстрасистол в час, усиливающаяся

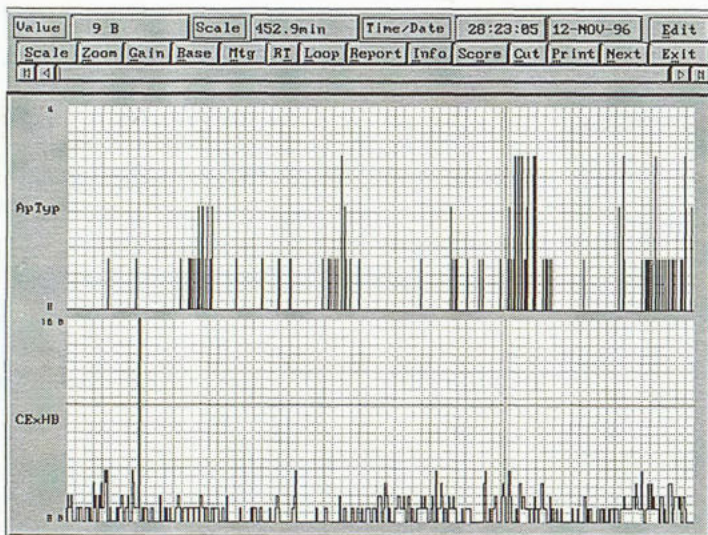


Рис.4. Тренд кардиореспираторного мониторингирования больного К. до назначения лечения.

Здесь и на рис.5. АрТур — количество апноэ и гипопноэ; СЕхВВ — среднее количество экстрасистол в 1 мин.

в ночное время; во время сна короткий пароксизм желудочковой тахикардии). По данным ЭхоКГ — дилатация полости правого желудочка (3,3 см) и умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (1,2 см).

На основании результатов ночного кардиореспираторного мониторинга диагностирован СОАГС тяжелой степени. Средний индекс апноэ-гиппноэ составил 34 респираторных события в час, отмечались эпизоды десатурации до 78% (рис.2).

В качестве основного метода коррекции нарушений дыхания во время сна у пациента была выбрана методика вспомогательной неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением — СРАР-терапия. После подбора режима СРАР-терапии, наряду с нормализацией дыхания во время сна, был отмечен отчетливый антиаритмический эффект. При повторном суточном мониторингировании ЭКГ не только не регистрировались пароксизмы желудочковой тахикардии, но и существенно уменьшилось количество наджелудочковых экстрасистол на протяжении всего времени суток (рис.3).

Пример 2

Пациент К., 40 лет. Пациент обратился с жалобами на перебои в работе сердца, возникающие чаще в ночное время, и приступы стенокардии при значительной физической нагрузке. Считает себя больным в течение трех лет. При неоднократной регистрации суточной ЭКГ определялись эпизоды частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии, преимущественно во время сна.

При объективном исследовании: состояние больного удовлетворительное, правильного телосложения, несколько повышенного питания, ИМТ = 29,3 кг/м². Со стороны легких и желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. Границы сердца расширены влево. Тоны звучные, ритм правильный, ЧСС 75 в мин, АД 120/70 мм рт.ст. При осмотре обращало на себя внимание нарушение носового дыхания и после осмотра отоларингологом были диагностированы гипертрофический ринит и искривление носовой перегородки.

Результаты общих анализов крови и мочи, биохимических тестов в норме, за исключением несколько повышенного уровня холестерина — 7,3 ммоль/л. На рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено. ЭКГ: ритм синусовый, гипертрофия правых отделов сердца. ЭхоКГ: атеросклеротические изменения колец митрального и трикуспидального клапанов и дилатация полости правого желудочка (3,58 см). При исследовании вентиляционной функции легких патологии не обнаружено.

При опросе наличие храпа болевой отрицал, уровень избыточной дневной сонливости по шкале Epworth составил 5 баллов. Однако при кардиореспираторном мониторировании у пациента были выявлены нарушения дыхания во время сна, АНcр составил 14,6 событий в час, отмечались эпизоды десатурации до 89% и при визуальном наблюдении за пациентом отмечался громкий ночной храп. На основании этого у больного был диагностирован СОАГС.

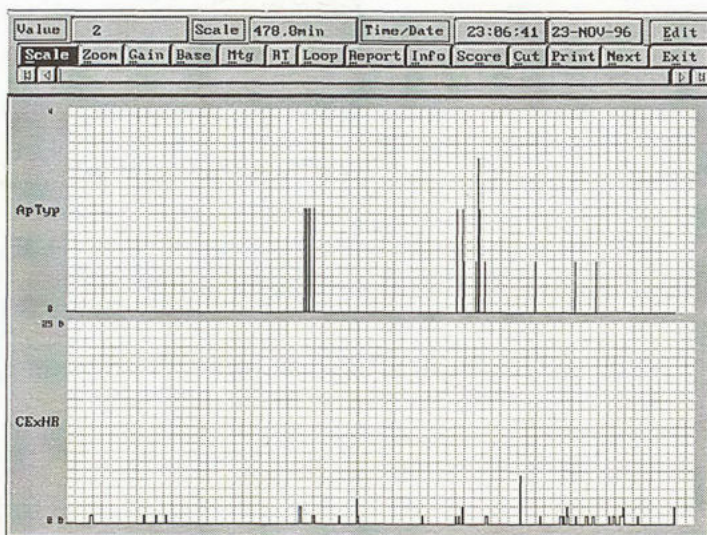


Рис.5. Тренд кардиореспираторного мониторингирования больного К. на фоне приема 30 мг теопэка перед сном. Обращает на себя внимание исчезновение как нарушений дыхания, так и желудочковых экстрасистол.

легко-средней степени тяжести. При анализе записи также обращало на себя внимание появление экстрасистолии в момент возникновения апноэ-гипопноэ (рис.4).

При повторном исследовании на 4-е сутки после назначения 300 мг теопека перед сном храп исчез, АНcр составил 2,4 события в час, сатурация артериальной крови не снижалась ниже 92%. Наряду с исчезновением апноэ и гипопноэ практически полностью исчезли желудочковые экстрасистолы (рис.5), что дает основание предположить наличие связи аритмии и СОАГС. По-видимому, обструктивные нарушения дыхания во сне в сочетании с фоновой кардиологической патологией могли быть одним из факторов, способствовавшим возникновению экстрасистолии. Нарушение носового дыхания, имеющееся у данного пациента, несомненно, способствовало обструкции верхних дыхательных путей во время сна, в связи с чем пациенту также была рекомендована хирургическая коррекция.

Приведенные нами наблюдения, свидетельствующие о возможности воздействовать на различные нарушения сердечного ритма у больных СОАГС путем специфической терапии нарушений дыхания во время сна, наводят на определенные размышления и практические выводы. В настоящее время принято считать, что основными факторами, способствующими возникновению сердечных аритмий при нарушениях дыхания, обусловленных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, являются гипоксия, развивающаяся в момент прекращения дыхания, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма и изменения миокарда вследствие системной артериальной и легочной гипертензии [1,2,5,7,11,13,15—19]. Антиаритмический эффект СРАР-терапии и медикаментозной терапии СОАГС свидетельствует о том, что ликвидация или существенное уменьшение интенсивности факторов нарушенного сна дыхания ликвидирует или уменьшает и факторы, способные стать одним из пусковых механизмов возникновения аритмий. Об удельном весе патофизиологических механизмов, связанных с нарушениями дыхания во время сна, в возникновении аритмий свидетельствует, в частности, то, что улучшение дыхания на фоне применения теофиллинов привело к уменьшению количества экстрасистол, даже несмотря на то, что теофиллины сами по себе обладают определенным аритмогенным эффектом.

Не менее важным выводом, следующим из наших наблюдений, является вывод о том, что у значительного количества пациентов, страдающих от нарушений сердечного ритма, аритмии причинно связаны с нарушениями дыхания во время сна. Традиционная противоаритмическая терапия может оказаться недостаточно эффективной у этих пациентов или может потребоваться применение больших дозировок антиаритмических препаратов. Специфическая терапия СОАГС у этих больных может оказаться весьма эффективным способом коррекции аритмий в качестве монотерапии либо может позволить существенно снизить объем медикаментозной терапии. По нашему мнению, врачам, к которым обращаются пациенты с нарушениями ритма, следует помнить о возможности связи аритмий с нарушениями дыхания во время сна и предпринимать адекватные меры для их диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елигулашвили Т.С., Хаспекова Н.Б. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца в больных с синдромом обструктивных апноэ во сне // Журн. невропатол. и психиатр.— 1995.— № 4.— С.28—31.
2. Andreas S., Hajak G., Breska B. et al. Changes in heart rate during obstructive sleep apnea // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5.— P.853—857.
3. Becker H., Brandenburg U., Peter J.H., Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure // Am. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151.— P.215—219.
4. Bolm-Audorff U., Kohler U., Becker E. et al. Nachtliche herzhuthmus — storungen bei schlafapnoe — Syndrom // Deutsch. Med. Wochenschr.— 1984.— Bd.109.— S.853—856.
5. Bradley T.D., Rutherford R., Grossman R.F. et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P.835—839.
6. Bradley T.D., Shapiro C.M. Unexpected presentations of sleep apnoea: use of CPAP in treatment // ABC of Sleep Disorders / Ed. C.M.Shapiro.— London.— 1992.— P.23.
7. Coccagna G., Mantovani M., Brignani F. et al. Continuous recording of the pulmonary and system arterial pteasure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing // Bull. Physiopathol. Respir.— 1972.— Vol.87.— P.1020—1028.
8. De Olazabal J.R., Miller M.J., Cook W.R., Mithoefer J.C. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease // Chest.— 1982.— Vol.82.— P.548—552.
9. Findley L.J., Blackburn M.R., Goldenberger A.L. et al. Apneas and oscillations of cardiac ectopy in Cheyne-Stokes breathing during sleep // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.130.— P.937—939.
10. Guilleminault C., Connolly S., Winkle R. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome // Am. J. Cardiol.— 1983.— Vol.52.— P.490—494.
11. Lavie P., Yoffe N., Berger I., Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea // Chest.— 1993.— Vol.103.— P.717—721.
12. Miller W.P. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome // Am. J. Med.— 1982.— Vol.73.— P.317—321.
13. Schroeder J.S., Motta J., Guilleminault C. Hemodynamic syudies in sleep apnea (Sleep apnea syndromes / Eds. C.Guilleminault, W.C.Dement.— New York: Alan Liss, 1978.— P.177—199.
14. Shepard J.W.J., Garrison M.W., Grither D.A., Dolan G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with sleep apnea // Chest.— 1985.— Vol.88.— P.335—338.
15. Shiomi T., Guilleminault C. Leftward shift of interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome // Ibid.— 1991.— Vol.100.— P.894—902.
16. Shiomi T., Guilleminault C., Sasanabe R. et al. Augment very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea // Sleep.— 1996.— Vol.19.— P.370—371.
17. Somers V., Zavala D., Marc A., Abboud F. Sympathetic nerve responses to hypoxia during breathing and apnea in normal humans // Circulation.— 1987.— Vol.76, Suppl. IV.— P.48.
18. Stoohs R., Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome // J.Appl.Physiol.— 1992.— Vol.72.— P.583—589.
19. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies during wakefulness and sleep // Ann. Intern. Med.— 1976.— Vol.85.— P.714—719.
20. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy // Am. J. Med.— 1977.— Vol.63.— P.348—358.

Поступила 17.12.97.

*Н.И.Ильина, И.И.Балаболкин, Б.М.Блохин, Л.А.Горячкина, Н.А.Колганова,
А.Н.Пампура, И.В.Сидоренко*

ЭБАСТИН В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В структуре аллергопатологии одним из самых распространенных заболеваний является поллиноз, или "сенная лихорадка".

Сезонный аллергический ринит (САР) является часто основным и ведущим симптомом поллиноза, обычно сочетающимся с зудом в глотке, глазах и ушах, проявлениями аллергического конъюнктивита, нередко бронхоспазмом.

Распространенность САР достаточно высока: по данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние 10—15 лет в нашей стране, заболеваемость в разных климатогеографических зонах колеблется от 0,1 до 15% у всего населения [1—3].

В США поллинозами страдает 10—20% населения, в Великобритании около 10% жителей. Повсеместно отмечается тенденция роста распространенности сенной лихорадки. В городах поллиноз встречается чаще, чем в сельской местности. Так, в США аллергический ринит в 75% наблюдается у жителей городского населения и лишь в 25% — сельского населения [5].

Следует отметить, что обращаемость по поводу сезонного аллергического ринита практически повсеместно не отражает подлинной значимости этого заболевания в структуре общей патологии. Подлинная распространенность данного заболевания значительно больше. Это доказано многочисленными эпидемиологическими исследованиями как в нашей стране, так и за рубежом [1—3]. По нашим данным, поллиноз в структуре аллергических заболеваний занимает от 10 до 80% [3].

Гиподиагностика аллергического ринита обусловлена как низкой обращаемостью больных к врачу по поводу данного заболевания, так и недостаточной подготовкой врачей первичного звена по диагностике аллергических заболеваний. Симптомы САР значительно снижают качество жизни больных: нарушается профессиональная деятельность, социальная активность, сон, ухудшается эмоциональное благополучие.

Вот почему, наряду со своевременной диагностикой САР, весьма важным является адекватная терапия этого заболевания — лечение должно быть эффективным, безопасным и хорошо переносимым.

Лечение аллергических заболеваний вообще и аллергического ринита в частности основано на следующих принципах:

1. Устранение (уменьшение) контакта с "виновным аллергеном".
2. Фармакотерапия.
3. Специфическая иммунотерапия аллергенами.

В соответствии с международным соглашением по диагностике и лечению ринита выделяют 3 основные группы фармакологических препаратов, имеющих значение в лечении САР: блокаторы H_1 -гис-

таминовых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток и глюкокортикостероиды для местного применения.

Блокаторы H_1 -рецепторов — антигистаминные препараты — обычно являются лекарственными средствами первого выбора. Антигистаминные препараты I поколения — этаполамин, этилендиамин, алкиламин, пиперазин и фенотиазид — дают быстрый симптоматический эффект, однако обладают ограниченной селективностью в отношении периферических H_1 -рецепторов, проникая через гематоэнцефалический барьер, могут оказывать выраженное седативное действие и вызывать другие неблагоприятные эффекты. В рекомендуемых дозах они способны взаимодействовать с другими лекарственными препаратами и алкоголем. Всех этих недостатков лишены антигистаминные препараты II поколения (лоратадин, цетиризин, терфенадин и др.)

Кестин (эбастин) — новый антигистаминный препарат II поколения, зарегистрированный в России в 1995 г. и широко представленный в настоящее время на фармацевтическом рынке. Активная составная часть эбастина — 4-дифенилметокси-1-[3-[4-тетр-бутил-бензоил]-пропил]пиперидин. Основным активным метаболитом является каребастин. Выпускается Кестин в виде белых таблеток, покрытых оболочкой и содержащих по 10 мг эбастина. По данным предшествующих клинических испытаний [10] установлено, что эбастин обладает пролонгированным антигистаминным действием (24 часа) при однократном суточном применении. В терапевтической дозе (10 и 20 мг) не вызывает седативного эффекта. Не отмечалось зависимости от частоты нежелательных реакций от дозы эбастина, профиль безопасности для доз 20 и 10 мг был сопоставим [10].

В настоящей работе представлены результаты открытого несравнительного мультицентрового (7 исследовательских центров) исследования эффективности и безопасности Кестина (эбастина). В исследование было включено 226 пациентов в возрасте от 12,0 до 69,2 года (средний возраст пациентов составил $28,0 \pm 13,4$ года), из которых мужчин было 104 (46%) и женщин 122 (54%). Средняя

Таблица 2

Суммарный индекс всех симптомов ринита (визит 1, визит 2)

Показатель	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Изменения относительно 1-й недели	
				к неделе 2	к неделе 3
n	222	222	218	222	218
Mean	6,5	3,1	1,6	-3,5	-4,9
Std	3,2	2,6	1,9	2,4	3,1
p	—	—	—	<0,001	<0,001
Median	6,6	2,5	1,0	-3,0	-4,3
Min	0,9	0	0	-10,6	-13,7
Max	14,3	12,2	12,0	6,5	3,9

Таблица 1

Распределение пациентов в соответствии с дозой Кестина

Дозировка Кестина	n	%
1 таблетка — 10 мг	132	58,4
2 таблетки — 10 мг	94	41,6

Таблица 3

Оценка эффективности лечения больным и исследователем

Оценка эффективности	Мнение больного		Мнение исследователя	
	n	%	n	%
Значительное улучшение	182	82,0	171	77,0
Некоторое улучшение	36	16,2	48	21,6
Без изменений	4	1,8	3	1,4
Всего пациентов	222	100,0	222	100,0

длительность САР, подтвержденного тестом с кожной пробой (Prick-test) и/или с помощью радиоаллергосорбентного теста (RAST), составила 6,8±6,1 года.

Кестин (эбастин) назначался в таблетках по 10 мг (в упаковке 10 таблеток). В ходе исследования пациенты принимали по 1 или 2 таблетки (10 или 20 мг) один раз в сутки. Распределение пациентов представлено в таблице 1.

Пациенты дважды посещали исследователя — начальный визит и через 3 недели заключительный визит. Во время первого визита исследователь собирал данные анамнеза, оценивал выраженность симптомов ринита и состояние здоровья пациента. Во время исследования пациенты вели дневники, в которых регистрировали интенсивность симптомов ринита, прием Кестина и сопутствующих препаратов, а также любые другие симптомы.

Во время заключительного визита исследователь оценивал симптомы ринита, учитывал нежелательные явления, оценивал приверженность лечению и сопутствующую терапию. Данные, полученные в ходе исследования Кестина, были обработаны и статистически проанализированы.

При анализе критериев эффективности препарат Кестин показал высокую эффективность, что проявилось в статистически достоверном ($p < 0,001$) снижении к завершающему визиту суммарного индекса всех симптомов ринита (заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в носу и зуд в глазах) с 11,6 до 1,2 балла (табл.2).

На завершающем визите 82% больных расценили динамику своего состояния здоровья как "значительное улучшение", у 16,2% пациентов было отмечено "некоторое улучшение" и 1,8% пациентов оценили динамику своего состояния здоровья как "без изменений".

На завершающем визите исследователи оценили эффективность лечения у 77% как "значительное улучшение", у 21,6% как "некоторое улучшение" и у 1,4% как "без изменений". Общее мнение больного и исследователя об эффективности лечения отражено в табл.3.

При анализе результатов оценки состояния здоровья пациентов исследователями на визите 1 и визите 2 было отмечено, что количество оценок "хорошее состояние" увеличилось с 1 (0,5%) до 107 (48,2%), количество оценок "очень плохое" уменьшилось с 29 (13,7%) до 1 (0,5%). Данные по оценке состояния здоровья пациентов представлены в табл.4.

При учете количества дней, когда пациент не работал или не мог заниматься повседневными делами за последнюю неделю перед первым визитом и за последнюю неделю перед заключительным визитом, было выявлено, что число пациентов, не пропустивших ни одного дня, увеличилось с 41,4 до 91%.

В ходе исследования ни у одного из пациентов не были зарегистрированы серьезные неблагоприятные явления (НЯ), у 30 (13,3%) пациентов было зарегистрировано 44 НЯ, из них 18 (40,9%) НЯ было зарегистрировано при приеме Кестина в дозе 10 мг и 26 (59,1%) НЯ на приеме 20 мг препарата.

Наиболее часто регистрировались такие НЯ, как сонливость: 13 (5,6%) из 226 пациентов, головная боль — у 6 (2,6%), сухость во рту — у 5 (2,1%). В большинстве случаев развитие НЯ, по мнению исследователей, не потребовало отмены Кестина. Лишь двое пациентов прекратили прием исследуемого препарата в связи с развитием НЯ. У 1 пациента регистрировались сонливость, запоры, а на

Таблица 4

Динамика изменения оценки состояния здоровья пациентов

Оценка состояния здоровья	Визит 1		Визит 2	
	n	%	n	%
Очень плохое	29	13,1	1	0,5
Плохое	81	36,5	3	1,3
Удовлетворительное	111	50,0	21	9,6
Хорошее	1	0,4	107	48,2
Очень хорошее	0	0	90	40,5
Всего пациентов	222	100,0	222	100,0

8-й день лечения у него отмечалось слабое кровотечение из носа, что привело к прекращению участия данного пациента в исследовании Кестина через 10 дней от начала лечения. У второго пациента отмечались сонливость, сильное головокружение и головная боль, что вызвало прекращение приема препарата на 12-й день лечения.

Таким образом, в результате открытого несравнительного мультицентрового исследования препарата Кестин (эбастин), используемого для лечения сезонного аллергического ринита, получены следующие данные:

1. Препарат Кестин (эбастин) — обладает высокой клинической эффективностью при лечении больных с сезонным аллергическим ринитом, что подтверждается статистически достоверным улучшением со стороны всех оцениваемых параметров эффективности.
2. Кестин (эбастин) обладает хорошей переносимостью — при его применении не было отмечено серьезных неблагоприятных явлений.
3. На фоне приема Кестина (эбастин) у больных значительно улучшились состояние здоровья, работоспособность, качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богова А.В. Эпидемиология аллергических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984.
2. Боржева И.И. Клинико-функциональная характеристика и эффективность специфической иммунотерапии поллинозов. Центр Сибири: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1990.
3. Ильина Н.И. Аллергопатология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
4. Aberg N. Asthma in allergic rhinitis in swedish conscripts // Clin. Exp. Allergy. — 1989. — P.59—63.
5. Broder I., Higgins M.W. et al. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community // J. Allergy Clin. Immunol. — 1974. — Vol.53. — P.127.
6. Lucente F.E. Rhinitis and nasal obstruction // Otolaryngol. Clin. North Am. — 1989. — Vol.22. — P.307—318.
7. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis // Allergy. — 1994. — Suppl.19. — P.5—34.
8. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis // Epidemiology of Clinical Allergy / Ed. M. L. Burr. — Basel: Karger, 1993. — P.61—73.
9. Sibbald B., Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis. Clinical presentations and medical history // Thorax. — 1991. — Vol.46. — P.895—901.
10. Wiseman L.R., Faulds D. Ebastine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders // Drugs. — 1996. — Vol.51, № 2. — P.260—277.

Поступила 17.02.98.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 18.10.97.

Профессор Т. А. Федорова. Легочное сердце — современный взгляд на старую проблему.

В докладе обсуждались данные литературы и собственных исследований, касающиеся различных аспектов проблемы хронического легочного сердца (ХЛС) при хронических обструктивных болезнях легких (патогенез легочной гипертензии, диагностика нарушений гемодинамики, лечение).

Представлены сведения о важной роли эндотелия легочных сосудов в формировании легочной гипертензии (ЛГ). При длительной гипоксии на фоне хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) снижается продукция вазодилатирующих субстанций — эндотелийрасслабляющего фактора, простаглицлина, что способствует нарастанию ЛГ, активирует агрегацию тромбоцитов, усугубляет артериальную гипоксемию. Последняя в свою очередь ведет к нарастанию активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эти измерения могут определять резистентность к проводимой терапии, способствовать персистенции воспаления, ускорять процессы фиброза в миокарде, развитие недостаточности кровообращения.

В комплексе методов диагностики при ХЛС (Р-грамма, ЭКГ, реография) наибольшие возможности открывает эхокардиография в двухмерном режиме или импульсная доплерэхокардиография в сочетании с определением ФВД, газов крови, КЩС, использованием нагрузочных тестов. Подобные динамические исследования позволяют не только установить закономерности изменений легочной, центральной гемодинамики с самых ранних стадий развития болезни, количественно определить изменения правых и левых отделов сердца при нарастании ЛГ, но и оценить эффективность проводимой терапии.

Лечение ХЛС при ХОБЛ должно прежде всего предусматривать эффективную терапию основного заболевания, улучшение бронхиальной проходимости. Важнейшим компонентом лечения является кислородотерапия (длительная малопоточная оксигенация, ночная оксигенация, ВИБЛ и др.), позволяющая уменьшить артериальную гипоксемию, прервать патологическую цепь, приводящую к нарастанию давления в малом круге кровообращения. В связи с новыми данными о механизмах развития ХЛС представляется важным проведение корригирующей терапии, способной приостановить гемодинамические нарушения. В докладе обсуждаются основные эф-

фекты препаратов различных групп (антагонисты кальция; ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов АТII; корватон, спиронолактон, антиагреганты) при ХЛС; сроки для их назначения, оптимальные дозы, длительность курсов.

Вопросы:

проф. Е. И. Шмелев: До какого уровня следует снижать давление в легочной артерии?

Ответ: Цель комплексной терапии состоит не в снижении давления в легочной артерии, а в предотвращении развития гемодинамических нарушений, в частности диастолической функции, конечного диастолического давления и т.д.

Академик А. Г. Чучалов. Какой из методов терапии оказал значимое влияние на показатели выживаемости больных с легочным сердцем?

Ответ: Длительная оксигенотерапия.

Врач И. П. Иванова: Возможно ли применение β -блокаторов при развитии нарушений сердечного ритма у больных легочным сердцем?

Ответ: Да, безусловно, для купирования эпизодов аритмий могут быть использованы селективные β -блокаторы.

Выступление в прениях: Проф. Л. И. Дворецкий обратил внимание на два момента — раннюю диагностику и раннее начало терапии, направленной на патогенетические механизмы. В общепринятой практике при отсутствии специальных методов исследования, ориентируясь на функциональные классы В. П. Сильвестрова, диагноз легочного сердца ставится обычно на последней стадии, т.е. при наличии сердечной декомпенсации. В то же время основные патогенетические механизмы формирования легочного сердца включаются значительно раньше. Это требует более раннего включения в комплексную терапию препаратов, влияющих на реологию крови, микроциркуляцию, легочную гипертензию, в том числе ингибиторов АПФ.

В заключительном слове академик РАМН А. Г. Чучалин отметил, что в настоящее время акцент в проблеме легочного сердца перенесен на изучение терапии дыхательной недостаточности, методов, позволяющих уменьшить вентиляционно-перфузионные нарушения. Он подчеркнул, что среди основных категорий пациентов с легочным сердцем именно «синий больной» нуждается в длительной терапии кислородом, которая улучшает качество жизни и увеличивает продолжительность жизни такого больного.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 20.01.98.

Повестка дня: Е. И. Шмелев, И. Э. Степанян (ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва). Фиброзирующие альвеолиты (вопросы этиопатогенеза, стратегия лечения).

Группу фиброзирующих альвеолитов (ФА) составляют заболевания различной этиологии, для которых характерны диффузные воспалительные изменения в интерстиции легких с его последующей фиброзной трансформацией. Рост распространенности экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА) обусловлен экологическим неблагополучием, воздействием производственных поллютантов и лекарственной агрессией. Идиопатический фиброзирующий альвеолит остается фатальным заболеванием. Изучение ФА проводится в ЦНИИ туберкулеза РАМН более 20 лет. Подобно изучены клинические варианты и течение различных ФА, разработаны методы диагностики, в том числе лучевой, иммунологической, цитологической и гистологической, с использованием материала трансбронхиальной биопсии легкого и БАС. Установлена роль грибковой и бактериальной инфекции дыхательных путей в усугублении дыхательных нарушений при ФА. Изучены изменения микроциркуляции в легких и агрегационных свойств эритроцитов и методы их коррекции у больных ФА.

Для подавления воспаления в легочной ткани, как правило, назначают терапию кортикостероидами и цитостатиками, которая черевата многочисленными побочными эффектами. Другим подходом к лечению ФА является использование методов гемифереза. Плазмаферез позволяет уменьшить интенсивность воспаления за счет

элиминации иммунных комплексов и медиаторов воспаления, улучшения микроциркуляции. Одним из важных механизмов лечебного действия лимфоцитафереза является удаление циркулирующего пула кортизолрезистентных лимфоцитов и последующее замещение их клетками, способными отвечать на фармакотерапию. Экстракорпоральная модификация лимфоцитов кортикостероидами и цитостатиками позволяет добиться эффекта путем воздействия на клетки высокими (почти в 400 раз выше терапевтических) концентрациями препаратов и избежать при этом опасных побочных эффектов. Сочетание плазмафереза, отмывания эритроцитов и эритросорбции позволяет удалять IgE антитела, фиксированные на эритроцитах, и таким образом добиваться клинического улучшения в случаях неэффективности фармакотерапии и плазмафереза у больных ЭЛА. Методы гемифереза у больных ФА не являются альтернативой фармакотерапии, комплексное использование различных подходов позволяет повысить эффективность лечения и улучшить его переносимость.

В заключительном слове председатель проф. Л. М. Клячкин подчеркнул важность проблемы фиброзирующих альвеолитов для практической пульмонологии, высоко оценил итоги исследовательской работы отдела гранулематозных заболеваний легких ЦНИИ туберкулеза РАМН в этой области за последние 10 лет. Авторам высказано пожелание подготовить методические рекомендации по диагностике и лечению больных фиброзирующими альвеолитами для врачей-терапевтов.

Л Е Г К О **дышать!**



Бекотид

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ

**ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ**

Оптимальный контроль астмы

Предотвращение прогрессирования заболевания

Нормальная ежедневная активность

качество жизни



Вентолин

САЛЬБУТАМОЛ

GlaxoWellcome

Россия 117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61
Тел.: (095) 258-6722 Факс: (095) 258-6723

Л Е Г К О !

дышать

12091

Серевент

САЛЬМЕТЕРОЛА КСИНАФОАТ

Наилучший КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уникальный механизм действия

Пролонгированный
бронхолитический эффект

Устранение симптомов астмы
и улучшение качества сна

Удобство применения
(2 раза в день)

Снижение дозы
ингаляционных стероидов
при совместном применении

Улучшение качества жизни

СЕРЕВЕНТ (сальметерола ксинафоат) — ингаляционный препарат, относящийся к классу высокоселективных бета-2-агонистов пролонгированного действия, предназначен для длительного контроля симптомов бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 25 мкг, 50 мкг в виде дозированного аэрозольного ингалятора и сухой мелкодисперсной пудры со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует координации дыхания во время ингаляции).



GlaxoWellcome

Россия 117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61
Тел.: (095) 258-6722 Факс: (095) 258-6723