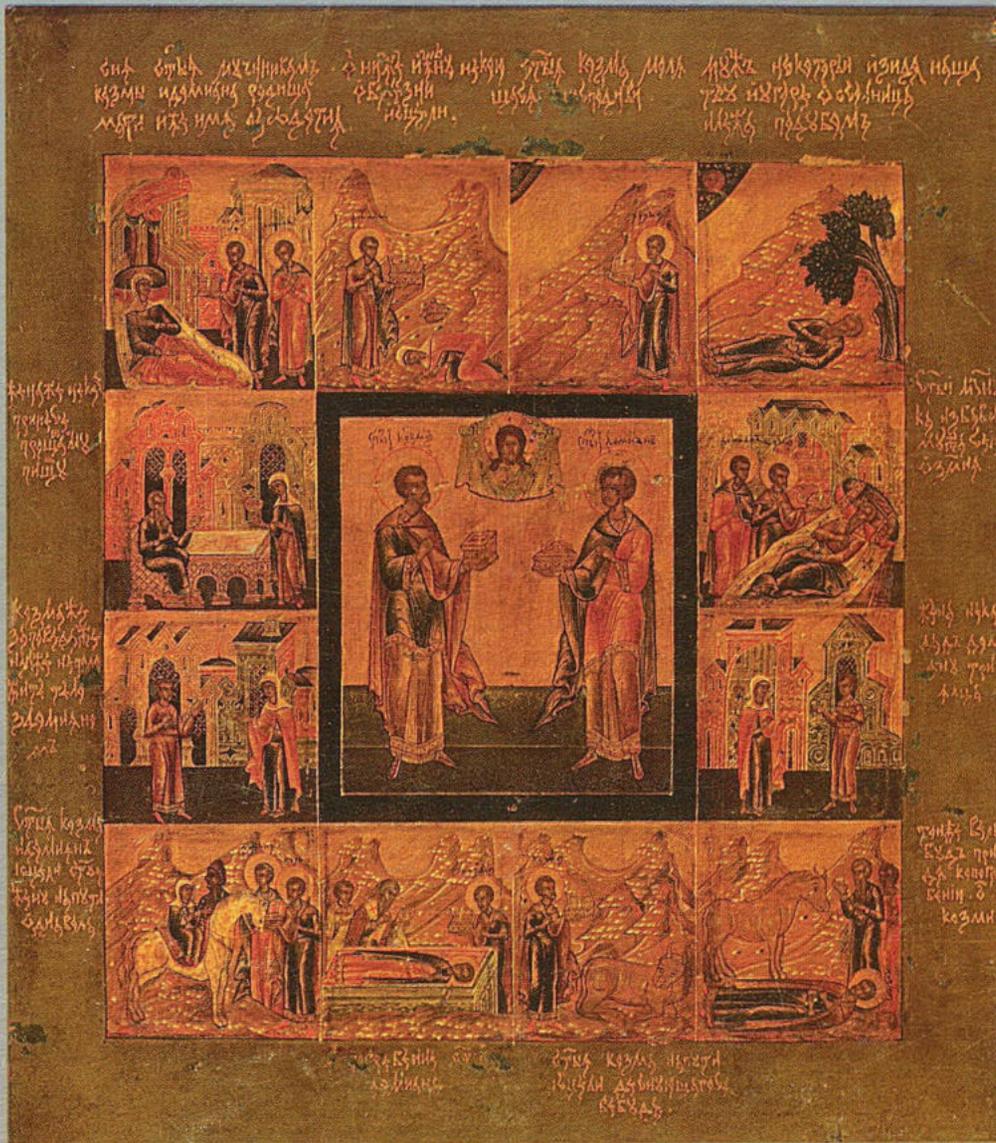


# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 2'98



3  
1750455

Л Е Г К О !

**ДЫШАТЬ**



# Серевент

САЛЬМЕТЕРОЛА КСИНАФОАТ

## Наилучший КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уникальный механизм действия

Пролонгированный бронхолитический эффект

Устранение симптомов астмы



GlaxoWellcome

Тел.: (095) 258-6722 Факс: (095) 258-6723

дов  
нении

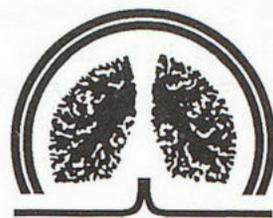
**ЗНИ**

сящийся к  
о действия,  
ой астмы у  
в виде до  
й пудры со  
лет коорди-

С Е Р Е

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 2'98

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), МАРACHEВ А.Г. (Москва), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас), ШУЛУТКО М.Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин)

Журнал выпускается при поддержке 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*



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Редакционная колонка

### Editorial column

#### Передовая статья

#### Editorial

*Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С.* Окись азота и легкие . . . . .

6

*Voznesensky N.A., Chuchalin A.G., Antonov N.S.* Nitric oxide (NO) and lungs

#### Доклады молодых ученых

#### Reports of young scientists

*Аммосова С.П., Копылев И.Д., Чучалин А.Г.* Результаты годичного применения перорального N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС с патологией органов дыхания

11

*Ammosova S.P., Kopilev I.D., Chuchalin A.G.* The results of one-year-term N-acetylcysteine oral use in treatment of chernobyl accident liquidators with chronic respiratory diseases

*Куценко М.А., Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г.* Сравнение масочно-клапанных систем "ADAM" и "Respironics" при проведении неинвазивной вентиляции легких у пациентов со стабильной гиперкапнической хронической дыхательной недостаточностью . . . . .

17

*Kutsenko M.A., Avdeev S.N., Tretyakov A.V., Grigoryants R.A., Chuchalin A.G.* Comparison of "ADAM" and "Respironics" mask-valve systems during non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic respiratory failure

*Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., Чуканов С., Черняк А.В., Самсонова М.В., Чучалин А.Г.* Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких . . . . .

22

*Avdeeva O., Lebedin Y., Avdeev S., Chukanov S., Cherniack A., Samsonova M., Chuchalin A.* Glycolyl-sialylated mucin antigen 3EG5-serum marker of activity and severity of interstitial lung diseases

*Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л.* Туссография — метод мониторинга кашля . . . . .

28

*Averyanov A.V., Pashkova T.L.* Tussography is method of cough monitoring

*Авдеев С.Н., Куценко М.А., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г.* Факторы, влияющие на исход неинвазивной вентиляции легких у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне ХОБЛ . . . . .

30

*Avdeev S.N., Kutsenko M.A., Tretyakov A.V., Grigoryants R.A., Chuchalin A.G.* Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation in COPD patients

*Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г.* Ретроспективный анализ клинического статуса и легочной функции взрослых больных муковисцидозом за 1993—1997 гг

42

*Amelina E., Cherniack A., Cherniakov A., Chuchalin A.* Retrospective analysis of clinical status and lung function of adult patients with cystic fibrosis during 1993—1997

*Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева Н.М., Блохина Т.А., Аванов А.А., Соловьева Л.И., Щербаков И.Т.* Вирусно-бактериальный дисбиоз и клинико-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме . . . . .

47

*Balkarova E.O., Chuchalin A.G., Grachiova N.M., Blohina T.A., Avonov A.A., Solovieva L.I., Scherbakov I.T.* Viral-and-bacterial dysbiosis and clinical and morphological changes in respiratory and gastrointestinal tracts in atopic syndrome

*Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г., Колганова Н.А., Бабак С.Л., Щербаков И.Т.* Роль рефлюкс-эзофагита и синдрома апноэ в генезе ночных приступов удушья . . . . .

53

*Beytuganova I.M., Chuchalin A.G., Kolganova N.A., Babak S.L., Scherbakov I.T.* The role of reflux-esophagitis and sleep-apnea syndrome for nighttime asthma attacks

*Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Пleshko Р.И., Геренг Е.А., Полторацкий А.Н.* Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом . . . . .

59

*Salikaeva Yu.O., Volkova L.I., Pleshko R.I., Gereng E.A., Poltoratsky A.N.* Characteristic of bronchial washouts in patients with different forms of bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis

*Тихова Ю.С.* Оценка эффективности лекарственных препаратов при лечении бронхиальной астмы с учетом их влияния на вегетативный гомеостаз . . . . .

64

*Tichova Yu.S.* The efficacy of medication in bronchial asthma according to its influence on homeostasis of autonomic nervous system

#### Оригинальные исследования

#### Original studies

*Трофимов В.И., Евсюкова Е.В., Бондаренко В.Л., Катисева Н.С.* Глюкокортикоидная функция надпочечников и уровень мелатонина у больных аспириновой астмой . . . . .

68

*Trofimov V.I., Evisukova E.V., Bondarenko V.L., Katisheva N.S.* Glucocorticoid adrenal function and melatonin level in aspirin-induced asthmatic patients

*Смуглов Е.П., Кузнецов Н.С., Нескоромный В.Н.* Возможности коррекции антипротеиназного потенциала у больных острой пневмонией . . . . .

71

*Smuglov E.P., Kuznetsov N.S., Neskromny V.N.* Anti-protease correction possibilities in acute pneumonia patients

*Дубровская В.Ф., Кириллов Ю.А., Волчков В.А., Клестова О.В., Миrolубова О.Ю., Шульга А.Э., Лошакова Л.В., Сейлиев А.А., Розенберг О.А.* Модификация радиоиндуцированной патологии легких интратрахеальным введением фосфатидилхолин-холестериновых липосом . . . . .

74

*Dubrovskaya V.F., Kirillov Yu.A., Volchkov V.A., Klestova J.V., Mirolubova O.Yu., Shulda A.E., Loshakova L.V., Seiliev A.A., Rosenberg O.A.* Modification of X-ray-induced lung pathology after intratracheal administration of phosphatidylcholine-cholesterol liposomes

## Обзоры

- Шмелев Е.И., Беда М.В., Paul W. Jones, Rob Thwaites, Чучалин А.Г. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких. . . . . 79
- Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. . . . . 81

## Заметки из практики

- Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И., Вахнин А.М., Святкина О.Б. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме. . . . . 87

## Новое о лекарственных препаратах

- Илькович М.М. Опыт применения азитромицина (сумамед) при внегоспитальных пневмониях. . . . . 89

## Юбилей

## Хроника. Информация

## Reviews

- Shmelev E.I., Beda M.V., Paul W. Jones, Rob Thwaites, Chuchalin A.G. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary diseases
- Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Induced sputum method in evaluation of airway inflammatory intensity

## Practical notes

- Didkovsky N.A., Treskunov V.K., Suchova N.I., Vachnin A.M., Svetkina O.B. Akolat decreases leucotriens production in aspirin-induced asthma

## New data about drugs

- Ilkovich M.M. Experience of azythromycin (sumamed) use in community-acquired pneumonias

## Anniversaries

## 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 св.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 св.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 течение последних двух лет успешно развивается сотрудничество российских и немецких пульмонологов, чему во многом способствовало проведение научных конференций с участием Президента Европейского Респираторного общества профессора Диекермана, президента пульмонологического общества Германии профессора Р.Лодденкемпера, профессоров Н.Кониецко, Х.Маттиаса и др. Между двумя научными обществами достигнуто соглашение о подготовке молодых российских профессоров в области пульмонологии. Это соглашение предполагает конкурсный отбор наиболее перспективных российских ученых в возрасте до 35 лет для стажировки в лучших пульмонологических центрах Германии сроком до 1 года.

Условиями конкурса являются:

- представление научного руководителя;
- *curriculum vitae* молодого специалиста;
- предоставление лучшей научной публикации (на выбор конкурсанта);
- участие в 8-м национальном Конгрессе по болезням органов дыхания с представлением постерного доклада по материалам своих исследований. Требования к подготовке постерного доклада — см. Рекомендации Европейского Респираторного Общества. Постер должен быть подготовлен на английском или немецком языках и защищен исследователем перед конкурсной комиссией, включающей в себя представителей Президиума Всероссийского научного Общества пульмонологов и Европейского Респираторного Общества.

Окончательное решение о стажировке молодого специалиста будет приниматься рабочим комитетом с участием ведущих российских и немецких пульмонологов.

Ответственным за организацию конкурса с российской стороны является заместитель директора НИИ пульмонологии МЗ РФ по научным вопросам Антонов Николай Сергеевич: Тел./факс (095) 465-53-64.

Желаем успеха и надеемся встретить на конкурсе молодых ученых, который может серьезно повлиять на Вашу профессиональную карьеру!

Главный редактор,  
академик

РАМН профессор А.Г.Чучалин.

## ОКИСЬ АЗОТА И ЛЕГКИЕ

Н.А. Вознесенский, А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

## Введение

Оксид азота (NO) — газ, обнаруживаемый в атмосфере в концентрации от 1 до 600 ppb<sup>1</sup> [1]. Исследования последних лет выяснили, что оксид азота — один из важнейших биологических медиаторов в организме животных и человека. Хотя эмпирически доноры оксида азота используются в медицине более века (W. Murrell использовал нитроглицерин для лечения стенокардии в 1879 г.) [2], только в последние 10—15 лет стали более ясны механизмы участия оксида азота во многих физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой (регуляция тонуса и структуры сосудов, антитромботическое действие), дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (участие в регуляции гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем; возможный медиатор функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты) [5].

Новейшая история исследования NO в медицине начинается с 1980 г., когда Furchgott и Zawadzki открыли, что для расслабления стенки аорты в ответ на ацетилхолин необходимо присутствие интактного эндотелия, который продуцирует эндотелиальный расслабляющий фактор (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*) [3]. Впоследствии были получены доказательства, что EDRF — не что иное, как оксид азота (Palmer, Ignarro, Moncada, 1987) [4]. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при воздействии различных изоформ NO-синтаз (NOS) (Moncada и соавт., 1989; Nathan, 1992) [4] — ферментов, обнаруженных во многих клетках организма: эндотелии, нейронах, миоцитах сосудов, скелетных мышцах, миокарда; тромбоцитах, фибробластах, иммунных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, гепатоцитах [5]. Идентифицировано 3 изоформы NO-синтаз, каждая из которых кодируется собственным геном (Nathan, Xie, 1994) [6]. В легких оксид азота образуется в клетках

эндотелия артерий и вен, нейронах неадренергической холинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах и др. [3].

В 1991 г. Gustafsson и др. обнаружили оксид азота в выдыхаемом воздухе у животных и здоровых людей [7]. В дальнейшем Alving, Kharitonov, Persson с помощью хемиллюминесцентного анализатора выявили повышенные уровни NO в выдыхаемом воздухе у больных с бронхиальной астмой [8,9] и с бронхоэктазами [10]. Было доказано, что источником оксида азота у этих больных являются нижние отделы респираторного тракта [9], причем уровень NO снижается при лечении глюкокортикоидами [11]. Таким образом, неинвазивный метод определения оксида азота в выдыхаемом воздухе можно использовать для диагностики и мониторинга активности воспалительных респираторных заболеваний [1].

Следующее направление исследований — применение оксида азота в качестве терапевтического агента. От других вазодилататоров, используемых при легочной гипертензии, оксид азота выгодно отличается способностью при ингаляционном введении (концентрация от 10 до 80 ppm<sup>2</sup>) расширять только сосуды легких без системной вазодилатации (благодаря быстрому связыванию с гемоглобином: время полужизни 2—6 с) [12] и увеличивать оксигенацию крови за счет улучшения перфузионно-вентиляционных отношений (избирательное расширение сосудов вентилируемых областей) [3]. Начиная с 90-х гг. Zapol и др.; Frostell и др.; Pepke-Zaba и др.; Roberts и др.; Adnot и др. начали применять ингаляционно NO в лечении первичной легочной гипертензии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, персистирующей легочной гипертензии новорожденных, хронической обструктивной болезни легких, в сердечно-сосудистой хирургии и при трансплантации легких и сердца [2,3,6]. Кроме этого, ингаляция оксида азота используется для

<sup>1</sup> ppb — частиц на миллиард.

<sup>2</sup> ppm — частиц на миллион.

## Характеристика изоформ NO-синтаз [5]

	тип 1 (nNOS) конститутивный	тип 2 (eNOS) конститутивный	тип 3 (iNOS) индуцибельный
Кодирующая хромосома	12	7	17
Локализация в клетке	Цитоплазма	Связаны с мембраной	Цитоплазма
Типы клеток	Нейроны, миоциты скелетной мускулатуры	Эндотелий, тромбоциты, эндокард, миокард	Миоциты сосудов, эндотелий, эндо/миокард, гепатоциты, астроциты, фибробласты, макрофаги
Активация	Кальцийзависимая	Кальцийзависимая	Не зависит от кальция
Ответ на стимуляцию (пример)	Конститутивный фермент (взаимодействие глутамата с рецептором нейрона ведет к немедленному выделению NO дендритами)	Конститутивный фермент (взаимодействие ацетилхолина с рецептором сосудистого эндотелия ведет к немедленному выделению NO)	Индукция синтеза фермента (липополисахариды и цитокины приводят к отсроченному на 2—6 часов выделению большого количества NO)
Неселективные ингибиторы	Аналоги L-аргинина (L-NAME, L-NMMA)	Аналоги L-аргинина (L-NAME, L-NMMA)	Аналоги L-аргинина (L-NAME, L-NMMA)
Селективные ингибиторы. Регуляция			Аминогуанидин, кортикостероиды и ингибиторы белкового синтеза предотвращают индукцию фермента.

оценки вклада в повышенное легочное сосудистое сопротивление вазоспастического (обратимого) компонента [2].

### Биохимия и физиология оксида азота

Оксид азота (NO) — летучий газ, один из оксидов азота. Благодаря непарному электрону на одной из молекулярных орбит молекула NO обладает свойствами свободного радикала. Оксид азота термодинамически нестабилен, однако трансформация NO в N<sub>2</sub>O и NO<sub>2</sub> происходит только при значительном повышении давления (около 200 атмосфер при 30°C). При комнатной температуре и атмосферном давлении оксид азота достаточно устойчив, не разрушается на свету [12].

В организме оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина под действием стереоспецифических ферментов NO-синтаз (NOS) [15]. NO-синтазы — гемопротейны, катализирующие окислительно-восстановительную реакцию с участием кислорода и ряда кофакторов (НАДФН, тетрагидробиоптерин) [5]. В настоящее время описано 3 типа (изоформы) NO-синтаз, молекулы их клонированы и определены аминокислотные последовательности [4,13]. Функционально выделяют конститутивные и индуцибельные NO-синтазы. Две изоформы NOS — конститутивные: эндотелиальная NOS (eNOS или тип 3) и нейрональная NOS (nNOS или тип 1), и одна — индуцибельная (iNOS, тип 2) [3,14]. Изоформы NO-синтаз отличаются друг от друга кодирующим геном, распределением в клетках, способом регуляции, скоростью ответа на стимул (табл.1) [5].

Конститутивные изоформы NOS (cNOS) постоянно экспрессированы в эндотелиоцитах, нейронах и других клетках. Активируясь при увеличении concentra-

ции внутриклеточного кальция в ответ на стимуляцию рецепторов одним из медиаторов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин), конститутивные NOS быстро (в течение секунд или минут) синтезируют небольшие количества (пикомоли) NO [5,14], участвуя таким образом в передаче физиологического сигнала [3].

Индукцибельная NO-синтаза обнаружена в цитоплазме иммунных, эпителиальных, гладкомышечных и других клеток, не зависит от кальция. iNOS вновь синтезируется клеткой в течение нескольких часов (начиная с транскрипции гена) в ответ на действие цитокинов (интерферона-γ, фактора некроза опухолей — TNF-α, интерлейкина-1β), эндо- или экзотоксина [5]. После экспрессии iNOS образует в 1000 раз большие, чем cNOS, количества оксида азота (наномоли). Одно из возможных физиологических назначений этого процесса — токсическое действие образовавшейся оксида азота на микроорганизмы и опухолевые клетки [3].

В исследованиях, посвященных оксиду азота, важнейшую роль играют неселективные ингибиторы NO-синтазы — структурные аналоги L-аргинина, конкурентно блокирующие продукцию оксида азота всеми типами NO-синтаз: L-NG-монометил-аргинин (L-NMMA) и L-NG-аргинин-метил-эфир (L-NAME) [12]. Аминогуанидин селективно ингибирует индуцибельную NO-синтазу, а глюкокортикоиды предотвращают ее индукцию [5].

Оксид азота, образовавшись, выполняет свои физиологические функции и подвергается метаболизму одним из трех основных способов, причем время полужизни составляет несколько секунд [5].

Основной путь метаболизма — реакция с гемопротейнами. Во-первых, многообразные клеточные эффекты NO (расслабление гладких миоцитов и т.д.) запускаются при связывании оксида азота с гемосдер-

жащим ферментом гуанилатциклазой. Во-вторых, NO быстро реагирует с гемоглобином эритроцитов, образуя метгемоглобин и анионы  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  [12].

Второй путь метаболизма NO, объясняющий цитотоксичность окиси азота, — реакция с супероксид-анионом ( $\text{O}_2^-$ ), через пероксинитрит ( $\text{OONO}^-$ ) приводящая к образованию гидроксил-радикала ( $\text{OH}^\cdot$ ). Оба этих вещества — оксиданты, высокоактивные в отношении липидов, белков и нуклеиновых кислот [12,5].

Третий путь метаболизма — образование нитрозотиилов в быстрой обратимой реакции  $\text{NO} + \text{RSH} \rightarrow \text{RSNO}$ . Возможно, нитрозотиолы, присутствующие в плазме человека, — стабилизированная форма окиси азота в биологических тканях [12]. Образование  $\text{NO}_2$  из NO в физиологических условиях не происходит.

В респираторном тракте представлены все три типа NO-синтаз [5]. Окись азота продуцируют конститутивные NOS эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиальных клеток [3], а также индуцибельные NOS эпителия дыхательных путей [13], воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток), эндотелия, миоцитов [3]. Окись азота участвует в таких процессах, как регуляция тонуса и структуры легочных сосудов (NO — медиатор, через который эндотелий передает миоцитам команду о расширении сосудов при действии ацетилхолина, гистамина), бронходилатация (у человека выражена слабо, преимущественно в крупных бронхах), цилиарный транспорт, воспаление и иммунная защита [5].

### Измерение окиси азота в выдыхаемом воздухе

Окись азота может быть обнаружена в выдыхаемом воздухе у человека и животных в концентрации от 1 до нескольких сотен ppb. Методики измерения могут быть разными, но большинство приборов основано на принципе хемилюминесценции: в результате реакции NO с озоном, генерируемым анализатором, образуется молекула диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) с высокоэнергети-

ческим электроном, впоследствии испускающая фотон, регистрируемый датчиком. Принципиальная схема хемилюминесцентного анализатора представлена на рис.1. Современные анализаторы позволяют проводить измерения окиси азота в выдыхаемом воздухе в режиме реального времени с точностью до десятых долей ppb в пределах от 1 ppb до десятков ppm (рис.2).

Первоначально измерения NO проводили в воздухе, собранном за несколько выдохов в резервуар, но затем было обнаружено, что концентрация NO неодинакова в различных отделах респираторного тракта: в полости носа, околоносовых пазухах и носоглотке содержание NO значительно выше, чем в нижних дыхательных путях. Так, нормальная концентрация NO в бронхах, определенная при бронхоскопии или через трахеостому, составляет около  $7 \pm 4$  ppb, а концентрация NO в полости носа и носоглотке достигает 1000 ppb. Таким образом, необходимо разделять уровень NO на разных уровнях респираторного тракта, избегая ложного завышения уровней NO в нижних дыхательных путях из-за контаминации воздухом из полости носа и носоглотки. Это достигается либо окклюзией носоглотки с помощью специальных приспособлений, либо при выдохе с сопротивлением, когда мягкое небо закрывает вход в носоглотку.

В связи с тем, что в разных исследованиях нередко использовались различные методики измерения и дыхательные маневры, возникла потребность в стандартизации подходов к измерениям. Такой консенсус был принят группой ведущих исследователей в сентябре 1996: "*Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations*" — рекомендации по измерению выдыхаемой и назальной окиси азота [1]. В этом документе изложены требования к аппаратуре, рекомендации по калибровке, контролю точности и безопасности измерений; методики измерения; технические и физиологические факторы, оказывающие влияние на величину выдыхаемой окиси азота.

Наиболее предпочтительной методикой является выдох через загубник с ограничителем потока, создающим небольшое (5—20 см водного столба) положи-

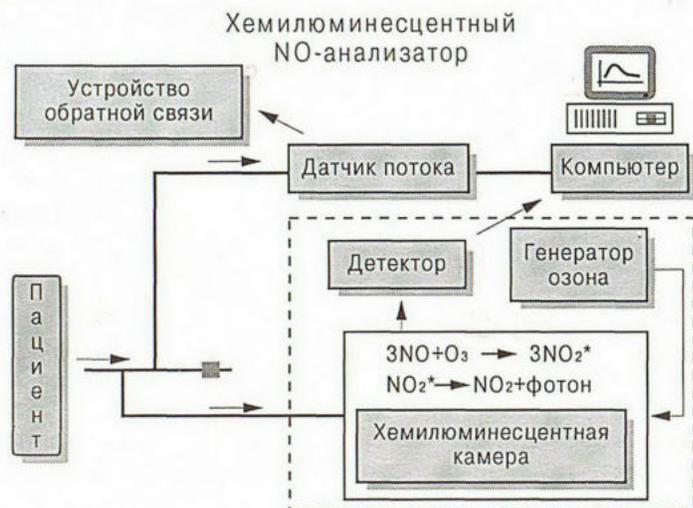


Рис.1. Схема NO-анализатора.

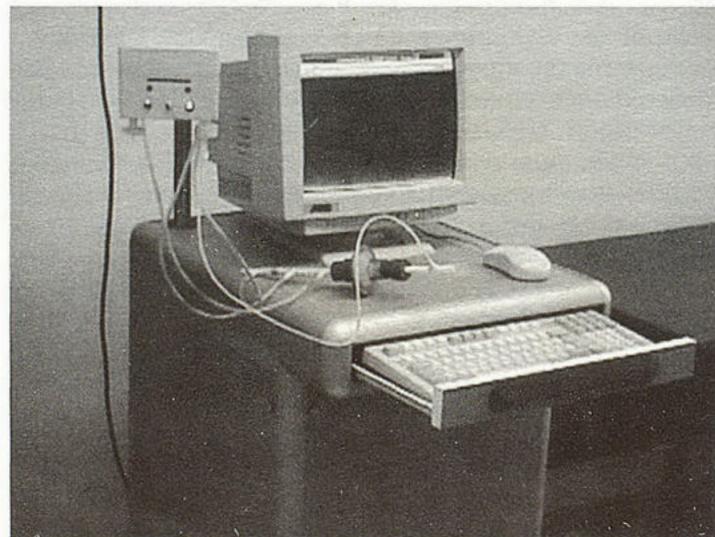


Рис.2. Хемилюминесцентный NO-анализатор Logan Research.

Таблица 2

## Факторы, влияющие на выдыхаемую окись азота (NO)

Увеличение NO	Уменьшение NO
Введение L-аргинина	Введение ингибиторов NOS, глюкокортикоидов
Физическая нагрузка	Курение
Задержка дыхания	Прием алкоголя
Фаза менструального цикла	Фаза менструального цикла
Бронхиальная астма	ХОБЛ
Бронхоэктазы	Муковисцидоз
Системная красная волчанка с поражением легких	Системная склеродермия с легочной гипертензией
Вирусная инфекция респираторного тракта	ВИЧ-инфекция
Цирроз печени	
Синдром обструктивного апноэ сна	

тельное давление. Воздух для анализа забирается через T-образно подсоединенную трубку. Пациент находится в покое в положении сидя, после максимального вдоха производит единственный выдох с постоянной скоростью (10—15 л/мин), ориентируясь на показания устройства обратной связи в течение 5—30 секунд. Полученная кривая (рис.3) имеет начальный пик, соответствующий воздуху мертвого пространства. Эта порция воздуха (около 0,5—0,75 л в зависимости от ЖЕЛ) контаминирована назальной и/или атмосферной окисью азота и практического интереса не представляет. Состояние нижних дыхательных путей характеризует фаза плато, следующая за начальным пиком и совпадающая по времени с максимумом углекислого газа при одновременном измерении. Значения NO в фазу плато соответствуют значениям, полученным прямым измерением при бронхоскопии ( $7 \pm 4$  ppb). Эта методика применима у взрослых и детей старше 6 лет. У младших детей и тех взрослых, которые не в состоянии поддерживать заданную скорость выдоха, исследование можно проводить при спокойном дыхании, в том числе собирая воздух в резервуар. В этом случае необходимо учитывать параметры дыхания.

На величину выдыхаемой окиси азота влияют ряд факторов (табл.2). Так, во избежание связывания NO дыхательный контур должен быть сделан из инертных материалов (нержавеющая сталь, тефлон), непосредственно перед измерением нельзя использовать дезинфектанты, содержащие этанол.

Имеются противоречивые сообщения о влиянии возраста и пола на величину NO; в одном из исследований найдена зависимость NO от площади поверхности тела. Физическая нагрузка незначительно увеличивает выделение NO. Задержка дыхания приводит к росту пика NO, более выраженному у больных астмой по сравнению со здоровыми. Курение снижает уровень NO, оказывая как хронический, так и острый

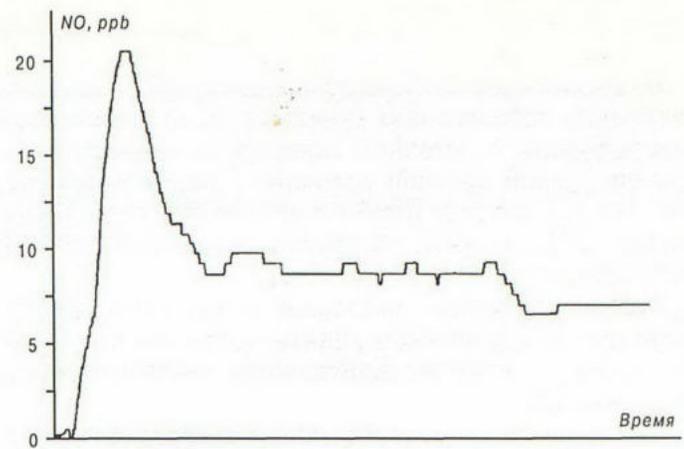


Рис.3. Выдыхаемая окись азота: норма.

эффект; при отказе от курения уровень NO постепенно возвращается к норме. Алкоголь снижает выделение NO, тормозя iNOS. Уровень NO зависит от фазы менструального цикла, достигая наибольших значений в его середине. Увеличение NO может наблюдаться при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей. Колебания содержания L-аргинина в обычной диете значимо не влияют на уровень NO [1].

Большой интерес представляют изменения выдыхаемой окиси азота при различных заболеваниях (см. табл.2). Концентрация NO возрастает при воспалительных заболеваниях дыхательных путей: бронхиальной астме [8,9], бронхоэктазах [10], инфекциях респираторного тракта [1].

Изменениям NO при бронхиальной астме посвящено много работ, окись азота признана маркером аллергического воспаления при астме [27]. Известно, что выделение NO увеличивается при обострении астмы, в позднюю фазу ответа на аллерген, когда провоспалительные цитокины вызывают экспрессию индуцибельной NOS. Уровень NO не повышается при бронхоконстрикции, вызванной метахолином или гистамином (прямое действие на миоциты) [18]. Под влиянием противовоспалительной терапии глюкокортикоидами *per os* или ингаляционно происходит снижение уровня NO до нормального (глюкокортикоиды блокируют экспрессию iNOS) [19], при уменьшении дозы ингаляционных глюкокортикоидов уровни NO возрастают, причем динамика NO опережает изменения других функциональных тестов [20]. Обнаружена корреляция между выдыхаемой окисью азота и другими маркерами воспаления (эозинофилами в индуцированной мокроте, эозинофильным катионным протеином), но не степенью бронхиальной гиперреактивности [22,26]. При исследовании динамики окиси азота не удалось получить доказательств противовоспалительного действия бета-агонистов, но отдельные работы позволяют предполагать противовоспалительный эффект у антагонистов лейкотриенов (пранлукаст) [22]. Таким образом, благодаря простоте и неинвазивности метода, исследование окиси азота может использоваться для дифференциальной диагностики, мониторинга воспаления в дыхательных путях, ис-

следований противовоспалительной активности лекарственных препаратов и оптимизации терапии [27].

Изменения окиси азота обнаружены при некоторых системных заболеваниях (уменьшение при системной склеродермии с легочной гипертензией, увеличение при системной красной волчанке с поражением легких) [17,23]; циррозе печени с печеночной недостаточностью [24]; синдроме обструктивного апноэ сна [25], ВИЧ-инфекции [21].

Повышение уровня назальной окиси азота обнаружено при аллергическом рините, тогда как при муковисцидозе и синдроме Картагенера наблюдается его снижение [27].

Окись азота, "биологический медиатор десятилетия", остается, наряду с другими биомаркерами, областью активных исследований на стыке медицины, биологии, биохимии и фармацевтики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.1683—1693.
2. Adatia I., Wessel D.L. Therapeutic use of inhaled nitric oxide // *Curr. Opin. Pediatr.*— 1994.— Vol.6, № 5.— P.583—590.
3. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung // *Respir.-Physiol.*— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
4. Nijkamp F.P., Folkerts G. Nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness // *Arch. Int. Pharmacodyn.*— 1995.— Vol.329, № 1.— P.81—96.
5. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.699—707.
6. Higenbottam T. Lung disease and pulmonary endothelial nitric oxide // *Exp. Physiol.*— 1995.— Vol.80, № 5.— P.855—864.
7. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? // *Curr. Opin. Anaesthesiol.*— 1996.— Vol.9.— P.542—548.
8. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1368—1370.
9. Kharitonov S.A., Fan Chung K., Evans D.J., O'Connor B.J., Barnes P.J. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*— 1996.— Vol.153.— P.1773—1780.
10. Kharitonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J., Cole P.J., Hansell D.M., Logan-Sinclair R.B., Barnes P.J. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis // *Ibid.*— 1995.— Vol.151, № 6.— P.1889—1893.
11. Yates D.H., Kharitonov S.A., Robbins R.A., Thomas P.S., Barnes P.J. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide // *Ibid.*— 1995.— Vol.152, № 3.— P.892—896.
12. Edwards A.D. The pharmacology of inhaled nitric oxide // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*— 1995.— Vol.72, № 2.— P.F127—F130.
13. Guo F.H., De-Raeve H.R., Rice T.W., Stuehr D.J., Thunnissen F.B., Erzurum S.C. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol.92, № 17.— P.7809—7813.
14. Nijkamp F.P., Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity // *Clin. Exp. Allergy.*— 1994.— Vol.24, № 10.— P.905—914.
15. Belvisi M.G., Ward J.K., Mitchell J.A., Barnes P.J. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways // *Arch. Int. Pharmacodyn.*— 1995.— Vol.329, № 1.— P.97—110.
16. Nardini S. Measurement of exhaled nitric oxide and chest disease // *Monaldi. Arch. Chest. Dis.*— 1994.— Vol.49, № 4.— P.356—357.
17. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease (editorial; comment) // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol.333, № 4.— P.251—253.
18. Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*— 1995.— Vol.151, № 6.— P.1894—1899.
19. Kharitonov S.A., Yates D.H., Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // *Ibid.*— 1996.— Vol.153, № 1.— P.454—457.
20. Kharitonov S.A., Yates D.H., Chung K.F., Barnes P.J. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide level in asthmatic patients // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9.— P.196—201.
21. Loveless M.O., Phillips C.R., Giraud G.D., Holden W.E. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection // *Thorax.*— 1997.— Vol.52, № 2.— P.185—186.
22. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N., Nakata J., Takemura H., Nagai A., Takizawa T., Konno K. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*— 1997.— Vol.155, № 4.— P.1235—1240.
23. Rolla G., Brussino L., Bertero M.T., Colagrande P., Converso M., Bucca C., Polizzi S., Caligaris-Cappio F. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.*— 1997.— Vol.24, № 6.— P.1066—1071.
24. Soumlderma C., Leone A., Furst V., Persson M.G. Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol.32, № 6.— P.591—597.
25. Olopade C.O., Christon J.A., Zakkar M., Hua C., Swedler W.I., Scheff P.A., Rubinstein I. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea // *Chest.*— 1997.— Vol.111, № 6.— P.1500—1504.
26. Satouchi M., Maeda H., Yu Y., Yokoyama M. Clinical significance of the increased peak levels of exhaled nitric oxide in patients with bronchial asthma // *Intern Med.*— 1996.— Vol.35.— № 4, P.270—275.
27. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Выдыхаемый оксид азота: новый тест в оценке функции легких // *Пульмонология.*— 1997.— № 3.— С.7—13.

Поступила 09.04.98.

Журнал публикует доклады молодых ученых, сделанные на конгрессе "Человек и Лекарство" в апреле 1998 года в Москве.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-057-085.27

*С.П.Аммосова, И.Д.Копылев, А.Г.Чучалин*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДИЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В ЛЕЧЕНИИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE RESULTS OF ONE-YEAR-TERM N-ACETYLCYSTEINE ORAL USE IN TREATMENT OF CHERNOBYL  
ACCIDENT LIQUIDATORS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

*S.P.Ammosova, I.D.Kopilev, A.G.Chuchalin*

### Summary

The appreciation of one-year-term N-acetylcysteine oral use in treatment of Chernobyl accident liquidators with different forms of chronic bronchitis is given in this article. We have obtained results confirming the high mucolytic and antioxydant activity of this drug. Its property of improving the removal Chernobyl dust particles from airways is shown. The safety of this drug for oral use and the necessity of its long-term prescription in dose 600 mg daily to patients with progressive bronchial and pulmonary diseases associated with gastrointestinal pathology are proved.

### Резюме

В статье дана оценка эффективности применения перорального N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с различными формами хронического бронхита. Получены результаты, подтверждающие наличие высокой муколитической и антиоксидантной активности препарата. Выявлено свойство препарата улучшать элиминацию из дыхательных путей компонентов чернобыльской пыли. Доказана его безопасность при употреблении *per os* и необходимость длительного назначения препарата пациентам с прогрессирующей бронхолегочной патологией при наличии сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта в суточной дозе 600 мг.

Болезни органов дыхания среди лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, занимают большой удельный вес в структуре общей заболеваемости этого контингента [1,9,17].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что именно длительное ингаляционное поступление радиационной пыли, а также многолетнее курение обусловили поражение дыхательных путей и легких, привели к хронизации патологии [4,5,8,14,21,22]. Это подтверждается сформировавшейся через 3—5 лет после аварии у лиц, работавших на ЧАЭС,

хронической бронхолегочной патологией в виде сочетания хронического непрерывно рецидивирующего бронхита, диффузного пневмосклероза и более чем у половины больных развившегося интерстициального легочного фиброза, диагностированного трансбронхиальными биопсиями [3,21,22]. Характерными особенностями заболевания органов дыхания у ликвидаторов являются сохраняющаяся даже через 10 лет после аварии персистенция частиц радиационной пыли в альвеолярных макрофагах легких, интенсификация окислительных процессов в структурах легочной ткани,

## Клиническая характеристика обследуемых больных

Показатели	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=10)	p
Возраст, годы	40,4±2,6	41,4±2,3	>0,05
Число курящих	13	8	
Стаж курения, годы	20,1±5,1	19,5±4,9	>0,05
В анамнезе хр. бронхит			
необструктивный	1 (6,7%)	3 (30%)	
обструктивный	0 (0%)	1 (10%)	
гнойный	8 (53,3%)	2 (20%)	
гнойно-обструктивный	6 (40%)	4(40%)	
Средняя продолжительность бронхита, годы	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, дни	18,1±1,2	16,1±2,2	>0,05

персистенция микроорганизмов в дыхательных путях, нарушенная иммунологическая реактивность и высокая склонность к респираторным инфекциям [3].

На основании выявленных особенностей бронхолегочной патологии в НИИ пульмонологии МЗ РФ разработана комплексная программа лечения [23], основой которой является применение методов, улучшающих элиминацию из дыхательных путей компонентов "чернобыльской пыли": использование бронхоальвеолярных лаважей, муколитических и отхаркивающих средств, бронхолитических препаратов и физиотерапевтических процедур.

С этой же целью в последнее время в лечебную программу включен N-ацетилцистеин [2,23], который является N-производным природной аминокислоты цистеин [18,19], обладает выраженным муколитическим действием, снижает вязкость, адгезию мокроты, увеличивает мукоцилиарный клиренс, предотвращает инфицирование слизистой оболочки бронхов [6,27,32,41]. Препарат стимулирует синтез сурфактанта [31,38,40], участвует в регуляции окислительно-восстановительных реакций, является предшественником глутатиона [11,25,30,34]. Известно, что N-ацетилцистеин оказывает неспецифическое иммунокорригирующее влияние на гуморальный иммунитет: нормализует уровни подклассов IgG [36], восстанавливает выработку секреторного IgA, повышая защиту легких [6]. Препарат используется в качестве антидота при отравлении хлорсодержащими ядами, солями тяжелых металлов, лекарственными препаратами [12,13,29,37]. Кроме того, N-ацетилцистеин рассматривается как один из наиболее эффективных противораковых агентов [24,42] и радиопротективных средств при низких дозах радиации [33].

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения N-ацетилцистеином ликвидаторов аварии на ЧАЭС с различными формами хронического бронхита, выявление побочных действий препарата, установление оптимальной схемы применения N-ацетилцистеина для данной категории больных.

Клинические наблюдения проводились на базе I терапевтического отделения НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Для достижения поставленной цели по разработанным и апробированным критериям [16] была отобрана группа из 25 ликвидаторов из г.Владимира и Владимирской области, ранее не наблюдавшихся в НИИ пульмонологии МЗ РФ. Ими стали мужчины в возрасте от 30 до 49 лет (средний возраст 40,8±2,4 года), курильщики со стажем курения 19,8±5,1 года, с официально зарегистрированной дозой облучения 17,5±4,6 бэр, работавшие на станции от 30 до 180 суток (в среднем 91,4±6,8 сут.), в подавляющем большинстве с мая по октябрь 1986 г. в местах наибольшей запыленности: в зоне 4-го разрушенного реактора и промплощадки (60%), 3, 5, 6-го блоков (36%) и в 3-километровой зоне (4%). Все они до 1986 г. были практически здоровы. К началу наблюдения в НИИ пульмонологии МЗ РФ (к 1996 г.) мужчины в среднем в течение 6,0±0,4 года страдали хроническим часто рецидивирующим бронхитом. Отобранные ликвидаторы были разделены на две группы: основную (15

человек, которые получали перорально N-ацетилцистеин ежедневно в течение года) и контрольную (10 человек). Как следует из табл.1 группы больных были идентичны.

Все пациенты обследовались по программе, которая включала:

- стандартное клиническое обследование;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки;
- исследование функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких;
- проведение фибробронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом и взятием биопсий;
- исследование свободнорадикального статуса бронхоальвеолярного лаважа;
- микробиологическое исследование мокроты,
- определение титров антител сыворотки крови к наиболее распространенным возбудителям бронхолегочных заболеваний;
- определение уровней иммуноглобулинов сыворотки крови;
- обследование для выявления сопутствующей патологии.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось с использованием спирометра Flowscgeen фирмы "Jaeger" (Германия). Анализировались следующие основные показатели: объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>), пиковый экспираторный поток (PEF), форсированные экспираторные потоки на уровне средних (MEF<sub>50</sub>) и мелких (MEF<sub>25</sub>) бронхов, форсированный среднеэкспираторный поток (MEF<sub>25/75</sub>).

Результаты оценивали в процентном отношении к должным величинам с учетом рекомендаций Европейского сообщества стали и угля [10,37].

Измерение диффузионной способности легких проводилось в бодикамере (модель 2800, Transmural Body Box, Sensor Medics Corp.) в соответствии с критериями Американского Торакального Общества [39].

Клинические симптомы хронического бронхита у пациентов до и после лечения (в баллах)

Клинические симптомы	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год
Кашель	2,1±0,2	0,8±0,3**	2,1±0,2	1,3±0,4
Мокрота	5,1±0,2	2,9±0,2***	4,4±0,5	3,6±0,5
Откашливание	3,0±0,0	0,1±0,1** <sup>x</sup>	3,0±0,0	1,6±0,5* <sup>x</sup>
Одышка	2,9±0,2	1,3±0,4**	2,8±0,3	1,9±0,2*
Сумма баллов	13,1±0,6	5,1±1,0***	12,3±1,0	8,4±1,6*

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходными значениями параметра (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ); <sup>x</sup> — достоверность различий в значениях параметра между группами,  $p < 0,01$

Исследование свободнорадикального статуса бронхоальвеолярного лаважа проводилось путем определения в супернатанте и альвеолярных макрофагах уровня перекисного окисления липидов по образованию малонового диальдегида [26] и концентрации  $Ca^{2+}$  комплексонометрическим методом с использованием набора реактивов *Biotest-Lachema* фирмы "Chema-pol" (Чехословакия) [7].

Бактериоскопия и посев мокроты, определение уровня иммуноглобулинов и титров антител в сыворотке крови к наиболее распространенным возбудителям бронхолегочных заболеваний проводились по стандартным методикам.

Пациентам обеих групп проводилось лечение:

- лечебными бронхоальвеолярными лаважами с использованием 2000 мл изотонического раствора хлорида натрия до 4 раз в год [23];
- антибиотиками (рокситромицин 1,5 г на курс);
- бронхолитическими препаратами: ингаляционными холинолитиками (ипратропиума бромид 120—160 мкг/сут) и пролонгированными ксантинами (теофиллин 200—400 мг/сут);
- поливитаминами в официальной дозировке (вит. Е, С, А, Р, бета-каротин);
- гемосорбциями 2 раза в год;
- физиотерапевтическими процедурами.

Помимо этого больные основной группы получали пероральный N-ацетилцистеин по 600 мг в сутки ежедневно в течение 6 месяцев с переводом на поддерживающую дозу 200 мг/сут в последующие 6 месяцев с возвратом к 600 мг/сут при обострении заболевания. Динамика лечения оценивалась по выраженности клинических проявлений хронического бронхита через каждые 3 месяца в стационаре, по частоте и продолжительности обострений, по данным функции внешнего дыхания, фибробронхоскопии, бактериологии мокроты, по цитологии и показателям свободнорадикальных процессов бронхоальвеолярного лаважа. Для оценки симптомов хронического бронхита использована модифицированная система баллов (табл. 2) [16].

Таблица 2

## Карта учета симптомов в системе баллов

Основные симптомы	Количество баллов
<b>1. Кашель:</b>	
1) утром	1
2) утром и днем	2
3) круглосуточно	3
<b>2. Мокрота:</b>	
Время:	
1) утром	1
2) утром и днем	2
3) круглосуточно	3
Характер:	
1) слизистый	1
2) гнойный	2
Количество:	
1) <50 мл	1
2) >50 мл	2
<b>3. Трудности откашливания:</b>	
1) нет	0
2) небольшие	1
3) умеренные	2
4) большие	3
<b>4. Одышка:</b>	
1) при быстрой ходьбе 500 м	1
2) при ходьбе в нормальном темпе 500 м	2
3) при бытовой физической нагрузке	3
4) в покое	4
<b>5. Сумма баллов:</b>	

Таблица 4

## Изменения частоты и продолжительности обострений хронического бронхита у пациентов после лечения

Показатели	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	за год до лечения	через год	за год до лечения	через год
Частота обострений	5,8±0,3	1,1±0,4**	5,7±0,4	2,7±0,7*
Продолжительность обострений (дни)	18,1±1,2	8,8±0,8**	16,1±2,2	12,4±2,0

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходными значениями параметра (\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе клинических симптомов заболевания у наблюдавшихся больных в группе получавших N-ацетилцистеин отмечена более достоверная положительная динамика. Так, у них через год зарегистрированы: в 1,5 раза меньшая интенсивность кашля, в 15,8 раза лучшее отхождение мокроты, в 1,5 раза менее выраженная одышка, чем у пациентов контрольной группы (табл.3).

В обеих группах больных уменьшилась частота и средняя продолжительность обострений (табл.4).

У пациентов, лечившихся N-ацетилцистеином, отмечено в 2,5 раза меньше обострений и в 1,6 раза короче их продолжительность по сравнению с показателями контрольной группы.

У 40% ликвидаторов основной и 50% контрольной групп исходно выявлены обструктивные нарушения функции внешнего дыхания I и II степени. В процессе лечения у пациентов, получавших тиолсодержащий препарат, обнаружено достоверное улучшение вентиляционных показателей: возрастание FEV<sub>1</sub> на 15,8%, PEF на 20,6%, MEF<sub>50</sub> на 19,8%, MMEF<sub>25/75</sub> на 22,6%. В контрольной группе подобных изменений не отмечено (табл.5).

Таблица 5

## Изменения показателей ФВД у пациентов с обструктивными нарушениями (% должн.)

Показатели	Основная группа (n=6)		Контрольная группа (n=5)	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год
FEV1	74,3±1,9	90,1±2,0***	76,1±2,1	85,8±4,7
PEF	69,8±5,6	90,4±3,8**	73,9±2,9	87,1±1,9
MEF <sub>50</sub>	56,7±7,8	76,5±5,1*	65,6±11,2	70,1±7,8
MEF <sub>25</sub>	52,4±13,5	73,8±5,6	62,3±12,4	67,6±8,1
MMEF <sub>25/75</sub>	55,6±7,9	78,2±4,9*	64,1±10,9	69,7±7,8

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходными значениями параметра (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ).

У пациентов с необструктивными нарушениями в обеих группах улучшения не получено. Выявленное снижение удельной диффузии в группах до  $71,1 \pm 7,5$  и  $68,3 \pm 14,3\%$  должн. при нормальном уровне общей диффузии в процессе лечения не изменилось.

При фибробронхоскопии у всех ликвидаторов обеих групп обнаружены признаки воспаления в бронхиальном дереве: гиперемия, отек слизистой, наличие слизисто-гнояного секрета в просвете бронхов, более чем у половины пациентов обнаружена субатрофия слизистой оболочки бронхов, кровоточивость ее при контакте с инструментом, трахеобронхиальная дискинезия. Эндобронхит II степени зарегистрирован у 80% ликвидаторов основной группы и у 60% — контрольной группы. Через 12 месяцев лечения эндобронхит II степени выставлен только у 13,3% больных, получавших N-ацетилцистеин, тогда как в контрольной группе у 30% пациентов. Также у мужчин, принимавших N-ацетилцистеин в течение года, выявлена в 1,3 раза меньшая интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, чем у лиц контрольной группы.

Морфологическая картина бронхов (по данным бронхобиопсий) у пациентов обеих групп на фоне лечения практически не изменилась.

При микробиологическом исследовании мокроты выявлено, что чаще других причиной обострения хронического бронхита у ликвидаторов является зеленящий стрептококк в виде монокультуры или в сочетании с гемофильной палочкой и другими микробами, что подтверждалось серологическим исследованием крови на содержание антител к пневмотропным и атипичным возбудителям.

На фоне лечения (табл.6) в группе получавших N-ацетилцистеин у 12 из 15 больных отмечена стойкая элиминация возбудителя, тогда как в контрольной группе только у 3 пациентов. Персистенция возбудителя у больных основной группы практически не наблюдалась, в то же время в контрольной группе она обнаружена у 3 пациентов из 10. Только у 2 из 15

Таблица 6

## Результаты микробиологического исследования мокроты больных

Микробиологические результаты лечения	Через 6 месяцев (15/10)	Через год (15/10)
Элиминация	11/3	12/3
Персистенция		
>10 <sup>6</sup>	0/4	0/1
<10 <sup>6</sup>	2/1	1/2
Реинфекция	2/2	2/1
Суперинфекция	0/0	0/3

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

Таблица 7

## Цитологические изменения БАЛ пациентов после лечения

Показатели	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	исходно	через год	исходно	через год
Цитоз ( $n \times 10^6$ /мл)	0,1±0,05	0,05±0,02	0,2±0,1	0,1±0,05
АМ (%)	91,2±3,0	87,9±2,3	88,4±3,0	87,8±1,0
Нейтрофилы (%)	3,3±1,5	2,3±0,5	4,2±1,5	3,0±0,6
Лимфоциты (%)	5,4±2,2	7,0±2,7	6,1±1,5	8,7±1,5
Эозинофилы (%)	0,6±0,4	0,2±0,2	1,3±0,7	0,2±0,2
АМ с включениями (%)	12,1±4,7	0,9±0,2*	15,6±6,7	4,2±1,1
АМ большие (%)	14,9±1,1	9,6±0,7**	9,5±3,2	13,5±3,0
АМ средние (%)	72,7±3,7	79,3±1,7	77,9±4,1	73,4±3,6
АМ малые (%)	12,5±1,3	10,3±1,1	11,4±2,3	10,9±0,9

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходными значениями параметра (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ).

человек, принимавших N-ацетилцистеин, отмечена реинфекция, тогда как в контрольной группе у 4 из 10 больных выявлена ре- или суперинфекция.

При цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа (табл.7) у пациентов, находившихся в течение года на приеме N-ацетилцистеина, зарегистрировано более достоверное снижение доли альвеолярных макрофагов с инородными включениями в 13,4 раза, тогда как в контрольной группе только в 3,7 раза. Помимо этого в обеих группах наблюдалась нормализация процентного содержания различных форм альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, более выраженная в группе с N-ацетилцистеином.

При оценке результатов исследования свободнорадикального статуса бронхоальвеолярного лаважа (табл.8) у пациентов обеих групп на фоне лечения зарегистрировано достоверное уменьшение исходно высокого уровня пероксидации липидов (МДА) и увеличенной концентрации  $Ca^{2+}$  как в супернатанте, так и в альвеолярных макрофагах, более выраженное в основной группе.

При исследовании иммуноглобулинов сыворотки крови у ликвидаторов обеих групп на фоне лечения достоверных изменений не получено.

Препарат хорошо переносился больными. Только у 1 из 15 человек, получавших N-ацетилцистеин, отмечен побочный эффект (диспепсия), однако без ухудшения состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки по данным контрольной ЭГДС.

Таким образом, через 12 месяцев лечения пероральным N-ацетилцистеином обнаружена высокая клиническая эффективность препарата, о чем свидетельствуют достоверное уменьшение частоты (в 5,3 раза) и продолжительности (в 2,1 раза) обострений хронического бронхита и выраженности клинических проявлений (в 2,6 раза).

Выявлено уменьшение обструктивных нарушений у ликвидаторов с хроническим обструктивным брон-

хитом, подтвержденное достоверным увеличением через год FEV<sub>1</sub> на 15,8%, PEF на 20,6%, MEF<sub>50</sub> на 19,8%, MMEF<sub>25/75</sub> на 22,6%.

Зарегистрировано уменьшение выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве, о чем свидетельствуют: уменьшение степени активности эндобронхита у 70% пациентов (по данным бронхоскопии); стойкая в течение 12 месяцев лечения N-ацетилцистеином элиминация возбудителя у 80% больных, доказанная микробиологическим мониторингом, и достоверное снижение уровня перекисного окисления липидов (МДА в супернатанте в 5,3 раза, в клетках в 2,5 раза) и концентрации ионов  $Ca^{2+}$  (в супернатанте в 7 раз, в клетках в 16 раз), выявленное при исследовании свободнорадикального статуса бронхоальвеолярного лаважа.

Доказано положительное влияние препарата на элиминацию из дыхательных путей альвеолярных макрофагов с частицами "чернобыльской пыли", которое подтверждается достоверным снижением в 13,4 раза альвеолярных макрофагов с инородными включениями по данным цитогамм бронхоальвеолярного лаважа.

Выявлено положительное влияние препарата на функциональную и пролиферативную активность альвеолярных макрофагов, доказанное уменьшением окислительных процессов (МДА в супернатанте в 5,3 раза, в клетках в 2,5 раза) и нормализацией процентного соотношения различных форм альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже.

Результаты исследования подтверждают, что пероральный N-ацетилцистеин является

- эффективным муколитиком;
- активным антиоксидантом;
- препаратом, улучшающим элиминацию из дыхательных путей компонентов "чернобыльской пыли".

Выявленное уменьшение выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве и уменьшение обструктивных нарушений у ликвидаторов с хроническим обструктивным бронхитом, вероятнее всего, являются следствием улучшения мукоцилиарного клиренса от длительного приема эффективного муколитического препарата.

Таблица 8

Перекисное окисление липидов (МДА) и концентрация ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в ЖБАЛ у больных до и после лечения

Показатели	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	исходно	через год	исходно	через год
МДА (нмоль/10 <sup>6</sup> кл)	16,6±3,0	6,6±1,2*	14,5±3,2	6,9±2,3
МДА (ммоль/мл)	3,2±0,2	0,6±0,1**	2,8±0,4	0,9±0,2**
$Ca^{2+}$ (мкмоль/10 <sup>6</sup> кл)	1,6±0,2	0,1±0,1**	1,3±0,3	0,3±0,0*
$Ca^{2+}$ (мМ)	1,4±0,2	0,2±0,1**	1,1±0,2	0,3±0,1*

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходными значениями параметра (\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ).

Эффективность и безопасность приема N-ацетилцистеина в течение года указывает на необходимость длительного и более широкого назначения препарата лицам, имеющим прогрессирующие заболевания органов дыхания с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, особенно в осенне-зимний и весенний периоды для профилактики обострений заболевания.

### В ы в о д ы

1. N-ацетилцистеин является эффективным лекарственным препаратом.
2. Безопасен при употреблении per os.
3. Может назначаться длительно пациентам с прогрессирующей бронхолегочной патологией при наличии сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта в суточной дозе 600 мг.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авария на Чернобыльской АЭС и ее последствия. (Информация, подготовленная для совещания экспертов МАГАТЭ. 4.2. — Приложение 4.) — М., 1986.
2. Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Дмитров Е.В. Результаты шестимесячного применения N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС с патологией легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Тезисы. — М., 1997. — № 1199.
3. Аммосова С.П., Чучалин А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Там же. — № 1200.
4. Антонов Н.С., Стулова О.Ю. Поражение респираторного тракта у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Тер. арх. — 1996. — № 3. — С.12—14.
5. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Хлопова Т.Г. Распространенность заболеваний органов дыхания среди ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Там же. — 1996. — № 3. — С.17—19.
6. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. // Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Руководство для врачей. — М., 1996. — С.131—135.
7. Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К. Свободнорадикальные процессы на отдаленных сроках радиационного воздействия // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.67—70.
8. Грובהва О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки (первое сообщение) // Там же. — С.51—55.
9. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максюттов М.А. и др. Радиационно-эпидемиологические исследования в системе Российского национального Чернобыльского регистра // Медицинские последствия аварии на ЧАЭС. — М., 1995. — С.37—57.
10. Квантер Ф., Таммелинг Дж., Коутс Дж. и др. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.6—44.
11. Кубышкин А.В., Богадельников И.В., Русаков С.В. Возможность использования антиоксидантов в терапии заболеваний легких // Там же. — № 1. — С.83—88.
12. 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.
13. Курашов О.В., Троцевич В.А. Применение гемосорбции и ацетилцистеина при лечении отравления дихлорэтаном // Там же. — 1989. — № 11. — С.111—112.
14. Кутыков В.А., Муравьев Ю.Б., Арефьева З.С., Камарицкая О.И. "Горячие частицы" — взгляд спустя семь лет после аварии на ЧАЭС // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.10—19.
15. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников Н.А. Бронхопульмонология. — М., 1982.
16. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
17. Материалы Российского государственного медико-дозиметрического регистра // Радиация и риск. — М.; Обнинск, 1992. — Вып.1. — С.67—131.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 1993. — С.367.
19. Справочник Видаль. — М., 1997. — С.8—19.
20. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В. Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии: Метод. рекомендации для врачей. — М., 1995. — С.2—4.
21. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. и др. Диффузионная способность легких и газообмен у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на ЧАЭС // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.61—66.
22. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черников В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС // Там же. — С.27—31.
23. Чучалин А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Тер. арх. — 1996. — № 3. — С.5—7.
24. Albini A., Dagostini F., Giunciuglio D. et al. Inhibition of invasion, delatinase activity, tumor take and metastasis of malignant cell by N-acetylcysteine // Int. J. Cancer. — 1995. — Vol.61, № 1. — P.121—129.
25. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine. Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid // J. Free Radicals Biol. Med. — 1989. — Vol.6. — P.593—597.
26. Bahgad Hervat M. // J. Egypt. Med. Assoc. — 1987. — Vol.70, № 5—8. — P.393—400.
27. 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.
28. Keech H., Pohh W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the european society of pneumology TQ sk group on BAL // Eur. Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.561—585.
29. Keogh J.P., Steffen B., Siegers C.P. Cytotoxicity of heavy metals in the human small intestinal epithelial cell line I-407: the role of glutathione // J. Toxicol. Environ. Health. — 1994. — Vol.43, № 3. — P.351—359.
30. 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 // Anaesthetist. — 1995. — Vol.44. — P.651—658.
31. 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.
32. Millar A.B., Pavia D., Agnew J.E. et al. Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance // Br. J. Dis. Chest. — 1985. — Vol.79. — P.262—266.
33. Mohan N., Meltz M.L. Induction of nuclear factor kappa B after low-dose ionizing radiation involves a reactive oxygen intermediate signaling pathway // Radiat. Res. — 1994. — Vol.140, № 1. — P.97—104.
34. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol — containing antioxidant: N-acetylcysteine // Respiration. — 1986. — Vol.50. — P.31—42.
35. Reynolds H.J. Bronchoalveolar lavage // Am. Rev. Respir. Dis. — 1987. — Vol.135. — P.250—253.
36. Riise G., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients a target for N-acetylcysteine. Therapy // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol.7. — P.94—101.
37. Sanders C.L., Lauhala K.E., Mc Donala K.E. Scanning electron microscopy of lung following alpha-irradiation // Scann. Microsc. — 1989. — Vol.3, № 3. — P.907—917.

38. Scarpelli E.M. Pulmonary surfactants and their role in lung disease // Adv. Pediatr.— 1969.— Vol.16.— P.177—200.  
39. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendation in a standard technique // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.236.— P.1299—1307.  
40. Thomas P.A., Treasure R.L. Effect of N-acetyl — L — cysteine on pulmonary surface activity // Ibid.— 1966.— Vol.94.— P.175—180.

41. 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.  
42. Van Zandwijk N. N-acetylcysteine for lung cancer prevention // Chest.— 1995.— Vol.107, № 5.— P.1437—1441.

Поступила 03.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-008.46-085.816

## СРАВНЕНИЕ МАСОЧНО-КЛАПАНЫХ СИСТЕМ «ADAM» И «RESPIRONICS» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М.А.Куценко, С.Н.Авдеев, А.В.Третьяков, Р.А.Григорьянц, А.Г.Чучалин

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

COMPARISON OF "ADAM" AND "RESPIRONICS" MASK-VALVE SYSTEMS DURING NON-INVASIVE VENTILATION IN PATIENTS WITH STABLE HYPERCAPNIC RESPIRATORY FAILURE

M.A.Kutsenko, S.N.Avdeev, A.V.Tretyakov, R.A.Grigoryants, A.G.Chuchalin

### Summary

The problem of "rebreathing" hindering effective removal of carbon dioxide appears during non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. The aim of our investigation was to compare two types of mask-valve systems — "Respironics nasal mask" with the "Whisper-Swivel" valve and "ADAM circuit" internasal mask. Parameters of respiratory pattern, compliance and removal of carbon dioxide were examined. 12 patients with stable hypercapnic chronic respiratory failure underwent non-invasive ventilation courses using two types of mask/valve systems at various regimens IPAP/EPAP with evaluation of arterial blood gases, tidal volume, "rebreathing" volume and carbon dioxide volume into the circuit behind the valve. Also side effects and comfort for patients were evaluated. It was shown that in spite of significant decrease in PaCO<sub>2</sub> during the non-invasive ventilation ( $p=0.002$  for RNM mask and  $p<0.001$  for ADAM mask) usage of ADAM mask provided statistically significant lower level of "rebreathing" ( $p<0.001$ ) and of absolute amount of carbon dioxide (in millilitres) into the circuit behind the valve ( $p=0.004$ ). Compliance was better with ADAM mask which was estimated by the most patients as more comfortable mask. Thus, usage of the ADAM mask can improve the removal CO<sub>2</sub> and ensure better co-operation between patient and doctor during non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic chronic respiratory failure.

### Резюме

При проведении НВЛ пациентам с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью встает проблема феномена "возвратного дыхания", препятствующего эффективной элиминации углекислого газа. Целью нашего исследования явилось сравнение воздействия двух типов масочно-клапанных систем — "Respironics nasal mask" с клапаном "Whisper-Swivel" и интерназальной маски "ADAM circuit" — на показатели дыхательного паттерна, комплаенса и эвакуацию углекислоты. Двенадцати пациентам со стабильной гиперкапнической ХДН проводились сеансы НВЛ с двумя типами масок/клапанов в различных режимах IPAP/EPAP с оценкой газового состава артериальной крови, определением величин дыхательного объема, объема "возвратного дыхания", объема углекислого газа в контуре за клапаном. Также проводилась оценка побочных эффектов и комфортности маски для пациента. Было показано, что несмотря на достоверное снижение парциального напряжения CO<sub>2</sub> артериальной крови на фоне НВЛ ( $p=0,002$  для RNM и  $p<0,001$  для ADAM), при применении маски ADAM статистически достоверными были меньший уровень "возвратного дыхания" ( $p<0,001$ ) и абсолютного количества (мл) углекислоты в контуре за клапаном ( $p=0,004$ ). Комплаенс при применении маски ADAM был более высоким, и она была оценена

большинством пациентов как более комфортная. Таким образом, при проведении НВЛ больным со стабильной гиперкапнической ХДН использование маски ADAM может улучшить показатели элиминации CO<sub>2</sub> и обеспечить более высокий уровень кооперации с пациентом.

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) является сравнительно новым методом респираторной поддержки для больных с дыхательной недостаточностью в нашей стране. При проведении НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовой или лицевой маски, что позволяет обеспечить адекватную респираторную поддержку не прибегая к инвазивным процедурам — интубации трахеи и трахеостомии. Преимущества такого подхода очевидны: снижается риск развития инфекционных (синуситы, пневмония, сепсис) осложнений и механических повреждений (стеноз трахеи, отек гортани, кровотечение) [8,9]; уменьшается потребность в назначении седативных препаратов; сохраняются нормальные защитные механизмы, способность принимать пищу, разговаривать. Несмотря на то, что при использовании лицевой маски легче минимизировать потери потока, носовая маска имеет ряд преимуществ: меньшее количество местных осложнений, больший комфорт, что позволяет добиться лучшей кооперации с пациентом [3].

Уже доказана эффективность НВЛ при дыхательной недостаточности на фоне обострения хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), декомпенсации муковисцидоза (особенно в качестве обеспечения «моста» к трансплантации легких) [6], нейромышечных заболеваний и деформаций грудной клетки (болезни «каркаса»), синдрома апноэ-гипопноэ сна, постэкстубационной и постоперационной дыхательной недостаточности, кардиогенном отеке легких, респираторном дистресс-синдроме; продолжаются исследования по отработке применения НВЛ при пневмониях. Применение НВЛ у пациентов с гиперкапнической ДН позволяет значительно уменьшить летальность и сроки пребывания в стационаре [2].

Одним из наиболее популярных респираторов для проведения НВЛ у больных со стабильной тяжелой хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) является BiPAP-ST/D (*Respironics Inc., Murrysville, PA*). Он достаточно компактен, прост в обслуживании, имеет высокую степень надежности. BiPAP-ST/D и BiPAP-ST/D30 являются единственными аппаратами одобренными *The United States Food and Drug Administration* для лечения ХДН.

BiPAP создан специально для проведения неинвазивной респираторной поддержки. Он имеет следующие режимы вентиляции: поддержка давлением на вдохе (*pressure support ventilation* — PSV) с возможностью создания положительного давления на выдохе (*expiratory positive airway pressure* — EPAP); режим контролируемый по давлению (*pressure controlled ventilation* — PCV); комбинация этих режимов (*assisted/controlled*) и режим постоянного положительного давления в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — CPAP).

Прибор включает в себя собственно респиратор, контур из одиночного шланга с возможностью подклю-

чения аппарата для увлажнения воздуха, кислорода и небулайзера для проведения дополнительных лечебных процедур непосредственно во время НВЛ, стандартного клапана (*Whisper-Swivel, Respironics Inc., Murrysville, PA*) с постоянным уровнем сопротивления и маски, крепящейся при помощи специальной утягивающей шапочки для более плотного охвата носогубного треугольника.

В работах некоторых исследователей [4,10] было отмечено, что не всегда происходит снижение уровня гиперкапнии на фоне НВЛ при помощи респиратора BiPAP, несмотря на увеличение минутной вентиляции. Таким образом, имеет место так называемая относительная гиперкапния, то есть когда уровень PaCO<sub>2</sub> выше ожидаемого при определенном уровне минутной вентиляции. Эти же работы показали, что во время выдоха не весь воздух покидает контур системы через клапан, что может вести к задержке углекислоты в контуре и ее повторному вдыханию (феномен так называемого «возвратного дыхания» — *rebreathing*), увеличивая таким образом аппаратное мертвое пространство и уровень относительной гиперкапнии.

По своим конструкционным особенностям стало возможным использование с респиратором BiPAP интраназальной маски «ADAM circuit» (*Puritan Bennett, Lenexa*), которая в отличие от других типов масок имеет очень малую площадь контакта с лицом пациента и встроенный клапан выдоха.

Целью нашего исследования явилось сравнение двух типов масочно-клапанных систем — «*Respironics nasal mask*» с клапаном «*Whisper-Swivel*» (RNM) (*Respironics Inc., Murrysville, PA*) и интраназальной маски «ADAM circuit» (ADAM) (*Puritan Bennett, Lenexa*) со встроенным клапаном при проведении НВЛ с помощью респиратора BiPAP у больных со стабильной гиперкапнической ХДН.

Задачи исследования включали оценку эффективности различных масок на физиологические показатели: дыхательный паттерн и эвакуацию углекислоты, а также комфортности масок для пациентов и развитие осложнений.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены пациенты со стабильной гиперкапнической ХДН. Критериям отбора служили следующие клинико-лабораторные показатели: PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg, pH > 7,35, признаки тяжелого нарушения бронхиальной проходимости — FEV<sub>1</sub> < 1,0, но без выраженных явлений респираторного дистресса (выраженность диспноэ — умеренная).

По данным критериям было отобрано 10 пациентов (все мужчины) с ХОБЛ (возраст 63,5 ± 7,4 года) и две пациентки с муковисцидозом (возраст 20 ± 1,8 года).

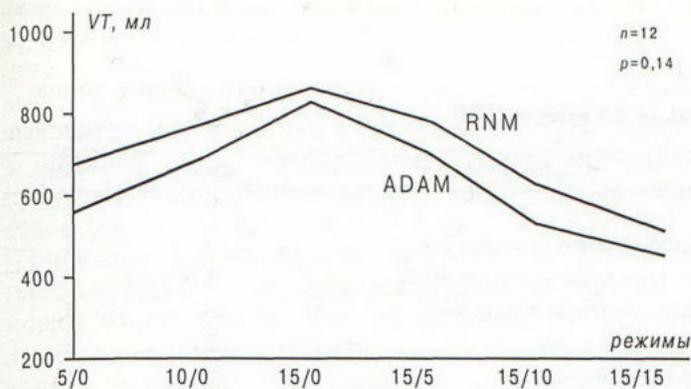


Рис.1. Влияние режимов вентиляции на Vt при использовании разных типов мосочно-клапанных комплексов.

### Протокол

Исследование состояло из нескольких этапов:

1. Во время первого этапа проводилось по 2 сеанса НВЛ в режиме spontaneous (PSV) 15 см H<sub>2</sub>O при уровне EPAP близком к 0 см H<sub>2</sub>O с двумя типами масок — RNM и ADAM. Перед каждым сеансом и через 30 минут от начала вентиляции проводилось исследование газового состава артериальной крови.
2. Во время второго этапа также проводилось по 2 сеанса НВЛ с различными типами масок (RNM и ADAM). Каждые 10 минут в течение сеанса проводилось последовательное изменение режимов вентиляции IPAP/EPAP: 5/0, 10/0, 15/0, 15/5, 15/10, 15/15 см H<sub>2</sub>O. Как на первом, так и на втором этапе проводились пневмотахография и капнография с определением дыхательного объема, величины «возвратного дыхания», содержания углекислого газа, прошедшего в контур за клапан. Также оценивались ЧДД и утечка при подаче воздуха.
3. И, наконец, на третьем этапе больным предлагалось оценить комфортность маски по визуальной-аналоговой шкале от 0 до 10. На этом же этапе оценивались осложнения.

Для оценки газового состава артериальной крови использовался газоанализатор ABL-330 (*Radiometr, Copenhagen*), забор артериальной крови проводился методом пункции лучевой артерии гепаринизированным

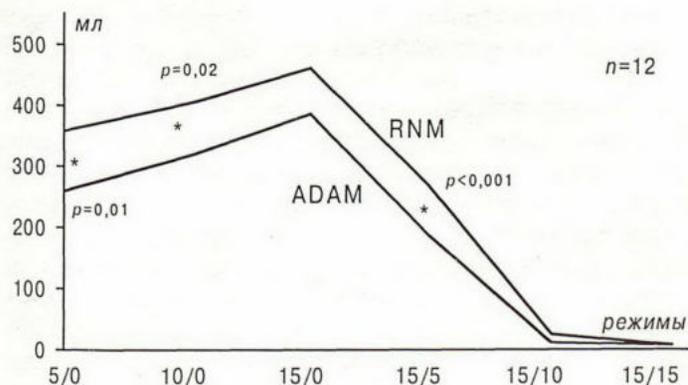


Рис.2. Влияние режимов вентиляции на величину «возвратного дыхания» при использовании разных типов масочно-клапанных комплексов.

шприцем; дыхательный паттерн мы определяли с помощью пневмотахографа *Fleisch «Godart» («GOULD», USA)*; содержание углекислоты в контуре до и после клапана — капнограф CD-300 (*«DATEX» Finland*). Показатели утечки снимались со встроенного в BiPAP анализатора. Оценка FEV<sub>1</sub> для отбора пациентов проводилась при помощи спирографа *«Flowscreen» (Erich Jaeger, Wurzburg, Germany)*. Статистическая обработка проводилась при помощи программы *«Statistica for Windows», release 4,3 (StatSoft Inc.)* с использованием функции парного коэффициента Стьюдента.

### Результаты

1. Влияние применения разных типов масок на дыхательный объем было незначительным (рис.1). Однако следует заметить, что максимального уровня Vt достигал при максимальном уровне PSV (в нашем случае 15/0 см H<sub>2</sub>O) и снижался пропорционально повышению EPAP (положительного давления на выдохе). Некоторое превышение показателей Vt при использовании маски RNM во всех режимах, возможно объясняется большей величиной мертвого пространства при применении данного типа маски.

2. Статистически достоверной оказалась меньшая величина «возвратного дыхания» при применении маски ADAM по сравнению с RNM (рис.2), что указывает на превосходство клапана ADAM перед *Whisper-Swivel*, используемым в масках типа *«Respironics»*. При использовании обоих типов масок наибольшей величины феномен «возвратного дыхания» достигал при максимальном уровне PSV, а при создании положительного давления на выдохе быстро снижался и уже в режиме 15/10 был практически равен 0.

3. Также подтверждают большую эффективность клапана ADAM и данные о количестве углекислоты в контуре за клапаном (рис.3). Так как этот показатель весьма тесно коррелирует с величиной *rebreathing*, нетрудно предположить, что кривые этих показателей будут похожи. На рисунке обращает на себя внимание высокая достоверность различия по абсолютному количеству углекислоты прошедшей в контур за клапан. Наиболее наглядны данные о количестве «заклапанной углекислоты» для режима PSV, также, как это отмечалось у показателей величины «возвратного дыхания».

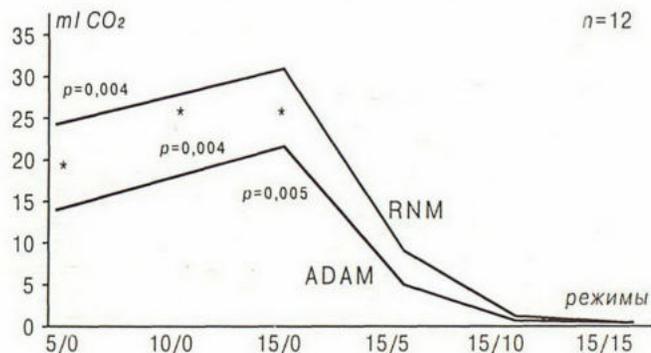


Рис.3. Влияние режимов вентиляции на абсолютное количество углекислоты (в мл) в контуре за клапаном при использовании разных типов масочно-клапанных комплексов.

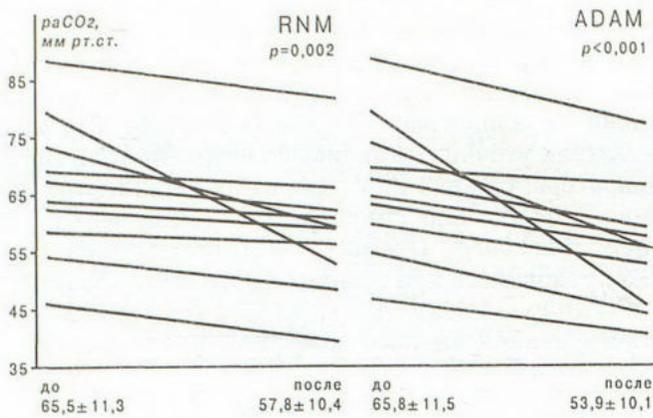


Рис. 4. Влияние НВЛ с использованием разных типов масочно-клапанных комплексов на величину  $\text{PaCO}_2$ .

4. Конечно, наиболее важным для оценки масок показателем явился уровень содержания углекислого газа в артериальной крови. На представленных графиках (рис. 4) видно, что показатель  $\text{PaCO}_2$  при проведении НВЛ по сравнению с исходным уровнем достоверно снижался. При проведении независимого анализа Стьюдента по двум группам различие оказалось недостоверным, однако, как видно из графиков, отмечается вполне четкая тенденция более выраженного снижения уровня  $\text{CO}_2$  артериальной крови при проведении вентиляции при помощи маски ADAM по сравнению с RNM.

5. Различие влияния разных типов масок на ЧДД оказалось не выраженным, хотя при режиме 15/0 ЧДД достоверно снижалась больше при применении маски ADAM, чем при использовании RNM. Как и при оценке других показателей наиболее «воздействующим» на ЧДД режимом оказался максимальный режим PSV, что вполне коррелирует с данными, полученными при оценке дыхательного объема.

6. При измерении утечки последняя оказалась достоверно большей при использовании маски ADAM. Этот факт вероятнее всего объясняется тем, что для подгонки масок ADAM необходима большая вариация их размеров. Маски же типа Respironics более универсальны и из имеющихся пяти размеров всегда можно четко подобрать необходимый пациенту. Кроме того, как будет сказано далее, клапан выдоха маски

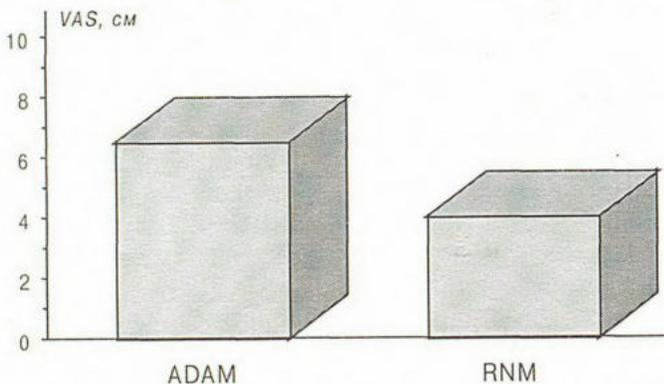


Рис. 5. Оценка комфортности разных типов масок пациентами по визуально-аналоговой шкале (VAS).

Побочные эффекты при использовании разных типов масок во время НВЛ

Побочный эффект	ADAM	RNM
Эрозия кожи мостика носа	—	1
Эрозия кожи крыльев носа	1	—
Заложенность в ушах	—	1
Сухость в носу	2	2
Раздражение глаз	—	1
<b>ИТОГО:</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

ADAM имеет меньшее сопротивление, что также способствует увеличению уровня утечки.

7. Тем не менее большинством пациентов маска ADAM была оценена по VAS как более комфортная (рис. 5). И на самом деле при использовании этого типа масок пациентам легче было разговаривать и принимать пищу, маска практически не мешала чтению, с маской ADAM пациенты легче засыпали.

8. Разница в побочных эффектах оказалась несущественной при применении разных типов масок (таблица): механические повреждения кожи были отмечены однократно при использовании как маски ADAM, так и RNM, разница в локализации повреждения целиком зависит от конструкции маски. С одинаковой частотой встречались жалобы на сухость в носу. Также было отмечено по одному случаю жалоб на заложенность в ушах и раздражения глаз при применении маски Respironics.

## Дискуссия

Одной из проблем, возникающих при использовании респиратора BiPAP со стандартной носовой маской и клапаном *Whisper-Swivel* является неполная элиминация углекислого газа, поступающего во время выдоха из контура, что ведет к его ретенции, увеличению мертвого пространства и суммируется в так называемом эффекте «возвратного дыхания» [4]. Эта проблема изначально заложена в конструкции респиратора: во время НВЛ пациент производит вдох и выдох через одну и ту же систему трубок, в контуре которых находится клапан выдоха, через который весь объем выдыхаемого воздуха теоретически должен выводиться наружу. При разборе механики изменений потока воздуха через контур во время НВЛ в режиме PSV при помощи респиратора BiPAP выявляется «слабое» место, отвечающее за феномен «возвратного дыхания». Контролируемый электроникой клапан сброса внутри респиратора, реагируя на изменение соотношения уровня давления, создаваемого аппаратом, и давления внутри контура (меняющегося в зависимости от фазы дыхательного цикла), позволяет поддерживать желаемый уровень давления воздушного потока на вдохе и на выдохе. Стандартный клапан утечки (выдоха) *Whisper-Swivel* имеет постоянное сопротив-

ление, позволяющее «сбрасывать» воздух в пределах от 6 до 30 л/мин в зависимости от давления воздушного потока (0—20 см H<sub>2</sub>O). Как уже упоминалось выше, ожидалось, что весь воздух на выдохе должен выводиться через клапан за пределы контура. Однако в случаях, когда экспираторный поток превышает пропускную способность клапана (особенно при невысоком уровне ЕРАР — так, *F.Lofaso et al.* в 1996 г. [7] показал, что «возвращающийся» объем при минимальном РЕЕР — *positive endexpiratory pressure* — может составлять до 25% от дыхательного объема), происходит заброс порции выдыхаемого воздуха в контур за клапан. Эта порция во время следующего вдоха будет ингалирована и будет причиной феномена «возвратного дыхания» и увеличения аппаратного мертвого пространства, приводящих, в свою очередь, к повышению уровня РаСО<sub>2</sub>.

Таким образом, эффект «возвратного дыхания» можно значительно уменьшить либо снижая уровень сопротивления клапана утечки (выдоха), либо обеспечив достаточно высокий уровень положительного давления в фазу выдоха (ЕРАР). Однако даже в этом случае эвакуация выдыхаемого газа возможна в полной мере только тогда, когда выдох достаточно продолжителен (следует подчеркнуть, что высокий уровень вентиляционной потребности или повышение ЧДД существенно увеличивают риск возвратного дыхания). Проведенные исследования (например, *F.Lofaso et al.*, 1996 [7]) показали, что при ЕРАР > 5 см H<sub>2</sub>O (такой уровень ЕРАР является клинически обоснованным, так как позволяет преодолеть отрицательные эффекты *auto* РЕЕР [1,11], часто наблюдающиеся у больных ХОБЛ), и Vt > 400 мл время для полной эвакуации выдыхаемого объема должно быть более двух секунд, что может наблюдаться только при стабильном состоянии.

В исследовании *G.T.Ferguson и M.Gilmartin* [4] для полной элиминации экспираторного газа потребовалось ЕРАР более 8 см H<sub>2</sub>O. Однако высокий уровень ЕРАР снижает эффективность PSV, т.к. значительно увеличивает утечку по периметру маски, к тому же снижает комфорт пациента и его настроенность на данный вид лечения. Так, в исследовании *Fernandez et al.* [5] двое из трех пациентов, требовавших высокий уровень ЕРАР, не могли переносить НВЛ из-за чрезмерной утечки воздуха вокруг маски.

Маска ADAM также имеет клапан с постоянным сопротивлением, однако его уровень ниже по сравнению с *Whisper-Swivel*, что позволяет более эффективно «сбрасывать» выдыхаемый объем. С другой стороны, меньшее сопротивление способствует повышению утечки, снижая в некоторой степени Vt.

Следует также отметить, что конструкция масочно-клапанной системы ADAM позволяет добиться лучшей элиминации углекислого газа не только за счет осо-

бенностей клапана, но и за счет меньшего «масочного» мертвого пространства, в то время как при использовании RNM значимая часть дыхательного объема тратится на вентиляцию подмасочного пространства.

## Выводы

На основании полученных нами данных можно говорить о том, что масочно-клапанная система ADAM *circuit* со встроенным клапаном и *Respironics Nasal Mask* со стандартным клапаном *Whisper-Swivel* сравнимы по влиянию на параметры дыхательного паттерна, увеличение минутной вентиляции и показатели утечки и ЧДД, однако у больных со стабильной гиперкапнической хронической дыхательной недостаточностью применение маски ADAM со встроенным клапаном позволяет более эффективно элиминировать углекислый газ по сравнению с носовой маской *Respironics* в сочетании со стандартным клапаном *Whisper-Swivel* за счет уменьшения феномена «возвратного дыхания».

Кроме того, маска ADAM имеет меньшее число побочных эффектов при длительном применении, более комфортна и позволяет достичь лучшего взаимодействия с пациентом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Benson M.S., Pierson D.J.* Auto-PEEP during mechanical ventilation of adults // *Respir. Care.*— 1988.— Vol.33.— P.557—568.
2. *Brochard L., Mancebo J., Wysocki M.* Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol.333.— P.817—822.
3. *Elliott M., Moxham J.* Noninvasive mechanical ventilation by nasal or face mask // *Principles and Practice in Mechanical Ventilation.* Eds. M.J.Tobin.— New-York: McGraw-Hill, 1994.— P.427—453.
4. *Ferguson G.T., Gilmartin M.* CO<sub>2</sub> rebreathing during BiPAP ventilatory assistance // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.1126—1135.
5. *Fernandez R., Blanch L.P., Valles J., Baigorri F., Artigas A.* Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients // *Intensive Care Med.*— 1993.— Vol.19.— P.456—461.
6. *Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H., Tsang V.T., Yacoub M.H.* Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol.4.— 524—527.
7. *Lofaso F., Brochard L., Hang T. et al.* Home versus intensive care pressure support devices: experimental and clinical comparison // *Am. J. Respir. Care Med.*— 1996.— Vol.153.— P.1591—1599.
8. *McCulloch T.M., Bishop M.J.* Complications of translaryngeal intubation // *Clin. Chest. Med.*— 1991.— Vol.12.— P.507—521.
9. *Pierson D.J.* Complications associated with mechanical ventilation // *Crit. Care. Clin.*— 1990.— Vol.6.— P.711—724.
10. *Renston J.P., DiMarco A.F., Supinski G.S.* Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD // *Chest.*— 1994.— Vol.105.— P.1053—1060.
11. *Rossi A., Polese G., Brandi G., Conti G.* Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) // *Intensive Care Med.*— 1995.— Vol.21.— P.522—536.

Поступила 25.03.98.

## ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ МУЦИН-АНТИГЕН 3EG5 — СЫВОРОТОЧНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

*О.Е.Авдеева, Ю.С.Лебедин, С.Н.Авдеев, С.Чуканов, А.В.Черняк, М.В.Самсонова,  
А.Г.Чучалин*

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### GLYCOLYL-SIALYLATED MUCIN ANTIGEN 3EG5— SERUM MARKER OF ACTIVITY AND SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

*O.Avdeeva, Y.Lebedin, S.Avdeev, S.Chukanov, A.Cherniack, M.Samsonova, A.Chuchalin*

#### Summary

We have constructed a sandwich immunoassay for detection of glycolyl-sialylated glycoprotein (mucin) antigen 3EG5 using a monoclonal antibody 3E1.2 and affinity-purified polyclonal antibody G5 reactive against total mucin antigen family. Increased levels of mucin antigens may reflect the proliferation of Type 2 pneumocytes in chronic pneumonitis.

Using this assay, we have quantified a serum mucin in patients with interstitial lung diseases (ILD): idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP); bronchial asthma (BA); chronic obstructive pulmonary disease (COPD); other pulmonary diseases and healthy control subjects (hospital personnel). An arbitrary cut-off 75 Units/ml (U/ml) was set as mean+2SD ( $n=52$ ) of healthy subjects. The serum level of 3EG5 in patients with ILD was prominently greater ( $225,9\pm 112,1$  U/ml, range: 108 — 595 U/ml;  $n=28$ ) than in patients with BA ( $68,9\pm 3,3$  U/ml;  $n=40$ ), COPD ( $59,5\pm 30,8$  U/ml;  $n=18$ ), pneumonia ( $48,9\pm 31,1$  U/ml;  $n=20$ ). The elevated serum mucin 3EG5 was detected in all studied forms of ILD. The degree of serum mucin elevation correlated with severity of clinical symptoms: dyspnea score ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), radiographic profusion score ( $r=0,43$ ;  $p=0,020$ ), degree of restrictive changes in pulmonary function tests (TLC:  $r=-0,46$ ;  $p=0,015$ ; FVC:  $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ; DLCO:  $r=-0,64$ ;  $p<0,001$ ) and neutrophile count in bronchoalveolar lavage fluid ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ) (for IPF).

We conclude that determination of serum mucin 3EG5 may contribute to diagnosing of ILD and may reflect activity and severity of these diseases.

#### Резюме

В одном из наших наблюдений при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) было выявлено повышение сывороточного уровня муцин-антигена 3EG5 - продукта альвеолоцитов 2-го типа. Целью нашего исследования явилось сравнение уровней сывороточного 3EG5 у пациентов с различными группами заболеваний: ИЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), бронхиальной астмой (БА) и у здоровых добровольцев, а также изучение связи повышенного содержания 3EG5 с клиническими, рентгенологическими, функциональными и цитологическими показателями активности и тяжести ИЗЛ. В основную группу было включено 28 пациентов ИЗЛ: 14 больных с экзогенным аллергическим альвеолитом и 14 — с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА). Группы сравнения составили 18 пациентов с ХОБ, 40 — с БА, 20 — с пневмонией и 52 человека — здоровые добровольцы. Уровень сывороточного 3EG5 определяли иммуноферментным методом. В группе ИЗЛ уровень сывороточного 3EG5 составил  $225,9\pm 112,1$  ед/мл; в группе ХОБ —  $59,5\pm 30,8$  ед/мл; у больных БА —  $68,9\pm 33,3$  ед/мл, у больных пневмонией —  $48,9\pm 31,1$  ед/мл и у здоровых добровольцев —  $44,5\pm 15,2$  ед/мл. Наиболее сильная связь при корреляционном анализе выявлена между повышенным уровнем 3EG5 и числом нейтрофилов БАЛ ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ) (для ИФА), выраженностью диспноэ ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ), выраженностью рентгенологических изменений ( $r=0,43$ ;  $p=0,020$ ), TLC ( $r=-0,46$ ;  $p=0,015$ ), FVC ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ), DLCO ( $r=-0,64$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, сывороточный уровень 3EG5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких и существует тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем 3EG5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при ИЗЛ.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя гетерогенную группу заболеваний паренхимы легких, характеризующихся развитием воспаления, дезорганизации и фиброза структурных единиц легочной ткани [1]. Прогноз при ИЗЛ очень серьезный, например, выживаемость при идиопатическом фибрирующем альвеолите (ИФА) сравнима с таковой при раке легкого [3,9]. Изменения легочной паренхимы слагаются из двух основных компонентов: воспаления — процесса обратимого при успешной терапии, и фиброза — необратимого поражения паренхимы, поэтому особое значение при ИЗЛ приобретает оценка активности заболевания для наблюдения за больным, контроля противовоспалительной терапии, и, возможно, прогнозирования течения заболевания. Активность ИЗЛ обычно оценивается по результатам морфологической картины биопсийного образца или цитологического состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), но данные методы имеют определенные ограничения. Так, в связи с неомогенностью и неравномерным распространением в легких воспалительного процесса гистологическая картина полученных образцов биопсии может отражать лишь локальные изменения, а не выраженность воспаления в целом [19]. Воспроизводимость цитологических показателей БАЛ может значительно различаться у одного и то же больного, кроме того на цитологическую картину могут оказывать влияние многие неспецифические факторы, например сопутствующие бактериальные инфекции [5].

При помощи этих методов довольно трудно оценивать течение заболеваний, так как данные манипуляции не могут выполняться многократно. В последнее время для оценки активности ИЗЛ все большее внимание уделяется изучению растворимых биологических маркеров, которые могут быть легко получены и измерены в сыворотке крови, и исследования ввиду малой инвазивности и простоты могут выполняться сколь угодно часто. На сегодняшний день уже известно несколько сывороточных биомаркеров, все они в основном являются продуктами клеток, участвующих в воспалении и процессах фиброгенеза: проколлаген-3-пептид (продукт фибробластов) [17]; протеин сурфактанта А [15] и протеин сурфактанта D [7], муцин-антигены KL-6 [12,13,14], SSEA-1 [20] (продукты альвеолоцитов 2-го типа).

В одном из наших наблюдений было обнаружено повышение уровня муцин-антигена 3EG5 у нескольких больных с ИЗЛ — идиопатическим прогрессирующим альвеолитом (ИФА) и экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). По своей структуре 3EG5 близок к уже известным KL-6, SSEA-1, и, вероятнее всего, также является продуктом секреции альвеолоцитов 2-го типа.

Целью нашего исследования явилось сравнение уровней сывороточного 3EG5 у пациентов с различными заболеваниями легких — ИЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), бронхиальной астмой (БА), пневмонией и у здоровых добровольцев, а также изучение связи повышения 3EG5 с клиническими, рентгенологическими, функциональными и ци-

тологическими показателями активности заболеваний легких.

## Методы исследования

В исследование были включены 28 пациентов ИЗЛ (средний возраст —  $56,4 \pm 10,1$  года), 14 больных с ЭАА (у 7 — сенсibilизация к антигенам птиц, у 6 — к грибковым антигенам, и у 1 — лекарственного генеза) и 14 больных с ИФА (в том числе 2 пациента с диффузными заболеваниями соединительной ткани); 18 пациентов с ХОБ ( $66,3 \pm 8,4$  года); 40 больных с БА ( $46,5 \pm 9,3$  года); 20 пациентов с пневмонией ( $42,5 \pm 11,1$  года) и 52 человека — здоровые добровольцы ( $30,3 \pm 8,0$  года). У всех больных диагноз основывался на данных клинической картины, анамнеза, рентгенологического и функционального методов исследования, у больных ИЗЛ диагноз в большинстве случаев был подтвержден данными гистологической картины, полученной при трансбронхиальной и открытой биопсии легких.

Уровень сывороточного 3EG5 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Для определения 3EG5 использовали моноклональные антитела 3E1.2 (*Medical Innovations, Australia*) и афинно-очищенное козье антитело G5 против всего семейства муцин-антигенов (НПФ Хема, Москва)

Выраженность диспноэ оценивали по шкале диспноэ, адаптированной для больных с ИЗЛ. Градация шкалы — от 0 до 20 баллов (0 баллов — диспноэ отсутствует после 30 минут выраженной физической нагрузки, 20 баллов — диспноэ в покое) [22].

Выраженность рентгенологических изменений оценивали по шкале UICC/Cincinnati — шкала рассчитывается с учетом выраженности паренхиматозной и сетчато-узелковой инфильтрации, сотовых изменений и легочной гипертензии, число баллов — от 0 до 10 (0 — нет изменений, 10 — максимальные изменения) [4,21].

Исследование функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой “поток-объем” (КПО), показателей спирометрии, общей плевтизографии, диффузионного теста с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы *Sensor Medics, The CardioPulmonary Care Company, USA*. Все измерения объемов регистрировались в системе ВTPS. При анализе ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, общая емкость легких (TLC), остаточный объем (RV), диффузионная способность легких (DLCO) и удельная диффузия (DLCO/V<sub>a</sub>). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля (1993) [2,18].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматических анализаторах ABL-3 и ABL-330 (*Radiometer*, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Альвеоло-артериальный градиент по кислороду рассчитывался по формуле:  $P(A-a)O_2 = FiO_2 \times (P_{bar} - 47) - (PaO_2 + 1,25 \times PaCO_2)$ ,

где  $FiO_2$  — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе,  $P_{bar}$  — барометрическое давление,  $P_{47}$  — парциальное давление паров воды,  $PaO_2$  — парциальное напряжение кислорода артериальной крови,  $PaCO_2$  — парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови.

Фибробронхоскопическое исследование с взятием БАЛ, подсчетом цитограммы. Исследование проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20D (Olympus, Япония). За 30 минут до исследования пациенту внутримышечно вводили 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата. Анестезию задней стенки глотки проводили орошением 2% раствором лидокаина 1,0 мл трехкратно с интервалом в 5 минут, анестезию трахеи — 2% раствором лидокаина 8,0 мл. Для выполнения БАЛ руководствовались рекомендациями Европейского Респираторного Общества [10]. Лаважную жидкость забирали из средней доли правого легкого. Через канал бронхоскопа дробно вводили в общей сложности 150—200 мл физиологического раствора, последовательно аспирируя жидкость в химически чистую силиконовую посуду. Полученную жидкость охлаждали на льду, фильтровали через марлю. Клеточную суспензию отмывали 2 раза в сбалансированном солевом растворе Хенкса или 199 культуральной среде и центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. Затем пробирочным методом в камере Горяева определяли число клеток в 1 мл БАС и их жизнеспособность. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, проводили подсчет различных клеточных элементов на 300 клеток.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc." Достоверность полученных результатов оценивалась по непарному t-критерию Стьюдента, доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмана. Все численные данные представлены как mean + SD. Специфичность, чувствительность и диагностическая аккуратность показателя ЗЕГ5 рассчитывалась по формулам:

специфичность = истинно положительные результаты / истинно положительные результаты + ложноотрицательные результаты,

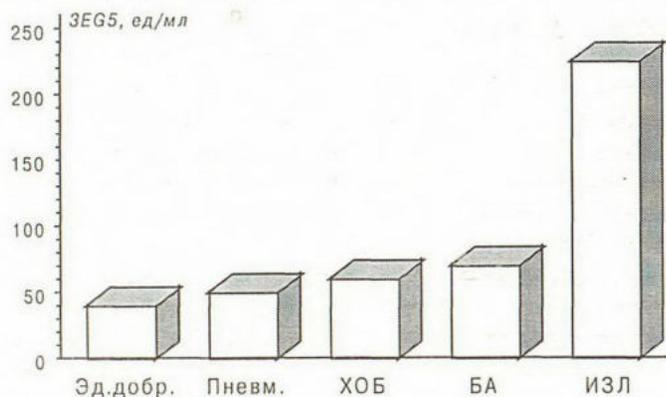


Рис.1. Средние значения сывороточного уровня ЗЕГ5 при различных заболеваниях легких.

чувствительность = истинно положительные результаты / истинно положительные результаты + ложноположительные результаты,

диагностическая аккуратность = истинно положительные результаты + истинно отрицательные результаты / истинно положительные результаты + истинно отрицательные результаты + ложноположительные результаты + ложноотрицательные результаты.

## Результаты

При сравнении сывороточных уровней муцин-антигена ЗЕГ5 у пациентов пяти групп различных заболеваний легких были обнаружены достоверные различия (рис.1). В группе ИЗЛ уровень сывороточного ЗЕГ5 составил от 108 до 595 ( $225,9 \pm 112,1$ ) ед/мл; в группе ХОБ — от 20 до 137 ( $59,5 \pm 30,8$ ) ед/мл; у больных БА — от 26 до 154 ( $68,9 \pm 33,3$ ) ед/мл; у больных пневмонией — от 25 до 121 ( $48,9 \pm 31,1$ ) и у здоровых добровольцев — от 20 до 74 ( $44,5 \pm 15,2$ ) ед/мл. Уровень ЗЕГ5 при ИЗЛ достоверно отличался от всех других изученных заболеваний легких и от здоровых лиц ( $p < 0,0001$ ).

В группе больных ИЗЛ сильная связь при корреляционном анализе была выявлена между сывороточным уровнем ЗЕГ5 и нейтрофилезом БАЛ:  $R = 0,87$  (только для больных с ИФА), выраженностью диспноэ:  $R = 0,73$ ; связь средней силы — между сывороточным уровнем ЗЕГ5 и DLCO:  $R = -0,64$ ;  $PaO_2$ :  $R = -0,65$ ;  $P(A-a)O_2$ :  $R = -0,59$ ; TLC:  $R = -0,46$ ; выраженностью рентгенологических изменений:  $R = 0,43$  (рис.2, 3). Не было найдено корреляционной зависимости ЗЕГ5 с показателями коэффициента Тиффно, остаточным объемом и лимфоцитозом БАЛ при ЭАА (табл.1).

За верхний уровень нормы ЗЕГ5 было принято значение mean + 2SD здоровых добровольцев — 75,0 ед/мл. Учитывая это значение, повышенный уровень ЗЕГ5 был отмечен у 100% больных ИЗЛ, в 22,5% при БА, в 22,2% — при ХОБ, в 10% — при пневмонии и ни у одного здорового добровольца. В связи с тем, что минимальным значением ЗЕГ5 при ИЗЛ был уровень 108 ед/мл, то можно принять за пограничный уровень значение 100 ед/мл. Тогда частота случаев, при которых ЗЕГ5 был выше 100 ед/мл (чувствительность показателя), составила 100% при ИЗЛ, 12,5%

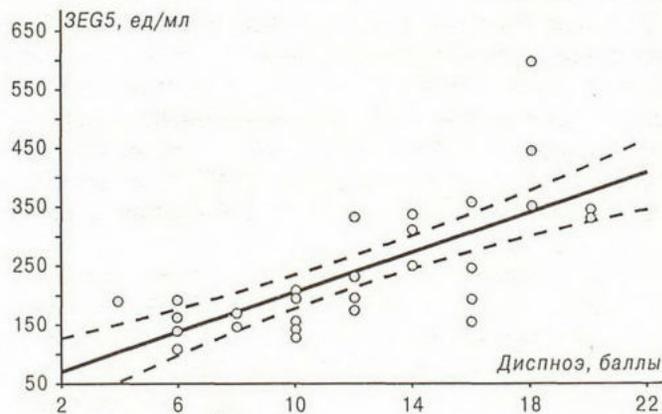


Рис.2. Корреляция между ЗЕГ5 и выраженностью диспноэ.  $R = 0,72$ ,  $p < 0,001$ .

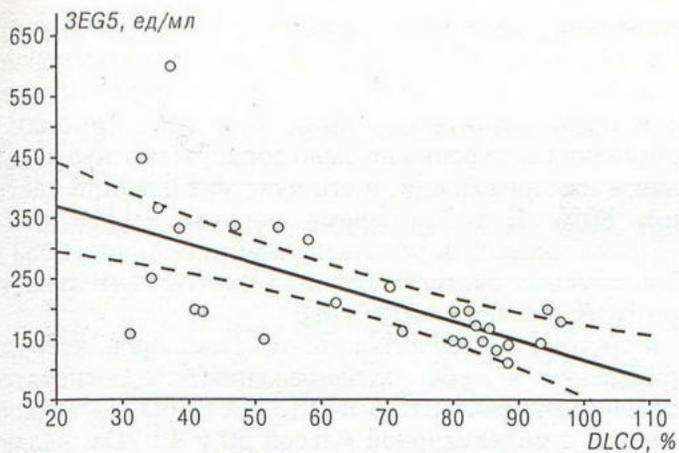


Рис.3. Корреляция между ZEG5 и DLCO.  $R=-0,64$ ,  $p<0,001$ .

при БА, 11,1% при ХОБ, 5% при пневмониях, 0% у здоровых добровольцев (рис.4). Специфичность показателя ZEG5 выше 100 ед/мл для ИЗЛ составила 91,2%, а диагностическая аккуратность — 93,1%.

### Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что сывороточный уровень муцинов ZEG5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких. Муцины являются высокогликозилированными гликопротеинами с молекулярным весом более 300 kDa и секретируются эпителиальными клетками, в том числе и альвеолоцитами 2-го типа [6]. В нормальных условиях муцины являются основным компонентом слизистого секрета, выстилающего эпителий дыхательных путей. Для обнаружения повышенного содержания муцинов в сыворотке крови необходимо выполнение двух условий: повышение их продукции

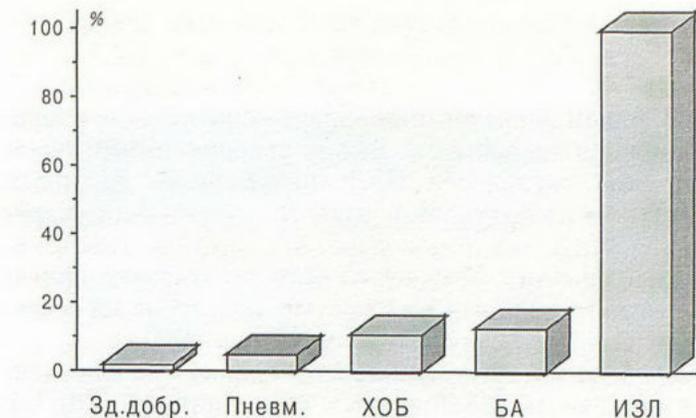


Рис.4. Частота положительных значений ZEG5 > 100 ед/мл при различных заболеваниях легких.

*in situ* и их проникновение в кровоток через альвеолокапиллярную мембрану.

Хронические формы ИФА и ЭАА характеризуются ремоделированием легочной ткани: замещение нормальной структуры паренхимы грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства; дегенерация и некроз альвеолярных эпителиоцитов 1-го типа. Если базальная мембрана остается интактной, то происходит реэпителизация альвеолярной поверхности, однако замещение поврежденных альвеолоцитов 1-го типа происходит за счет альвеолоцитов 2-го типа, которые приобретают черты фетальных альвеолоцитов — они характеризуются признаками гиперплазии и гипертрофии, и являются активными секреторными клетками [1]. Муцины и компоненты сурфактанта являются наиболее изученными продуктами секреции альвеолоцитов 2-го типа. Выраженность эпителиальной регенерации довольно тесно связана с распространенностью фиброзных изменений в паренхиме легких.

Другой причиной повышенного содержания муцинов в сыворотке крови является усиление их проникновения в кровоток вследствие повышенной проницаемости аэро-гематического барьера. В исследовании Wells и др. при использовании метода позитронного томографического сканирования легких с диэтилентриаминпентаацетатом, меченным технецием-99 ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ), было показано, что при активных формах ИЗЛ проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны значительно повышена [23]. Активность воспалительного процесса приводит к увеличению эпителиальной проницаемости, и, в свою очередь, к повышению продуктов секреции альвеолоцитов 2-го типа.

Более выраженное повышение муцинов при ИФА и ЭАА, в том числе и муцина ZEG5, можно объяснить на основании указанных особенностей воспалительных изменений при ИЗЛ. Учитывая относительную простоту, высокую чувствительность, специфичность и диагностическую аккуратность данного теста, измерение сывороточного ZEG5 может быть рекомендовано для скрининговых обследований различных заболеваний легких. Обнаружение высоких значений сывороточного ZEG5 требует более детального обследо-

Таблица

Корреляционная зависимость между сывороточным уровнем ZEG5 и клиничко-функциональными показателями ИЗЛ

Показатель	R	p
Рентгенологические изменения, баллы	0,43	0,020
Выраженность диспноэ, баллы	0,73	<0,001
DLCO, % должн.	-0,64	<0,001
DLCO/Va, % должн.	-0,52	0,005
FVC, % должн.	-0,46	0,014
FEV <sub>1</sub> , % должн.	-0,57	0,002
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	-0,18	0,369
TLC, % должн.	-0,46	0,015
RV, % должн.	-0,30	0,132
Нейтрофилы БАЛ, % (при ИФА)	0,87	<0,001
Лимфоциты БАЛ, % (при ЭАА)	0,42	0,165
PaO <sub>2</sub>	-0,65	<0,001
P(A-a)O <sub>2</sub>	-0,59	0,001

вания больных на предмет ИЗЛ. Возможность частого повторения исследований дает возможность наблюдения за динамикой воспалительных изменений при ИЗЛ.

В нашем исследовании обнаружена высокая корреляционная зависимость между традиционными показателями активности ИЗЛ (нейтрофилез жидкости БАЛ) и с показателями тяжести заболеваний (нарушения ФВД, рентгенологической картины, газообмена). Полученные результаты выгодно отличают оригинальный муцин-антиген от других известных на сегодняшний день сывороточных маркеров ИЗЛ.

Одним из первых муцинов, предложенных для оценки активности ИЗЛ, явился муцин-антиген SSEA-1 [20]. В исследовании, проведенном Satoh и др., уровень SSEA-1 оказался повышенным у 20 из 41 пациентов с ИФА (48,8 %), число положительных результатов при пневмонии, бронхиальной астме и эмфиземе не превышало 7,5%. Наблюдалась значительная корреляция между сывороточным уровнем SSEA-1 и показателем активности ИФА, оцененной по шкале SRP ( $r=0,62$ ;  $p<0,01$ ). Показатель SSEA-1 имел прогностическое значение: выживаемость больных ИФА с повышенным содержанием SSEA-1 в сыворотке после 40 недель наблюдения была достоверно хуже, чем у больных с нормальными значениями исследуемого муцина. Иммуногистохимическое исследование биопсийных образцов легочной ткани с антителом против SSEA-1 у больных ИФА подтвердило предполагаемый источник муцина — регенерирующие эпителиоциты, покрывающие поверхность фиброзированных альвеолярных перегородок. Недостатком SSEA-1 является его довольно низкая чувствительность.

Другим муцином, с которым проведено наибольшее число исследований и который является наиболее популярным на сегодня муцином-маркером ИЗЛ, является муцин KL-6, также предложенный японскими исследователями в конце 80-х гг. [12]. Уровень KL-6 оказался повышенным в жидкости БАЛ у больных ИФА, ЭАА, при саркоидозе по сравнению с контрольной группой [13]. Содержание KL-6 обладало значимой корреляционной связью с общим цитозом БАЛ ( $r=0,46$ ;  $p<0,001$ ), числом нейтрофилов БАЛ ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), числом лимфоцитов БАЛ ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ) и концентрациями общего протеина БАЛ ( $r=0,74$ ;  $p<0,001$ ) и альбумина БАЛ ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ). Однако в этом исследовании муцин KL-6 определялся только в БАЛ. Другое исследование, проведенное Kobayashi и Kitahara, было посвящено изучению содержания KL-6 в сыворотке 112 больных с различными заболеваниями легких. Уровень KL-6 оказался значительно выше у больных с ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких ( $1187 \pm 689$  против  $309 \pm 157$  ед/мл,  $p<0,01$ ), причем различие по уровню исследуемого муцин-антигена было обнаружено между активными и неактивными формами ИЗЛ ( $1497 \pm 560$  против  $441 \pm 276$  ед/мл,  $p<0,001$ ) [11].

И, наконец, в недавно проведенном исследовании сравнивалась диагностическая ценность муцина KL-6 и других сывороточных маркеров — проколлаген-3-пептида (P|||P) и коллагена |V типа 7 S (7S коллаген)

при ИЗЛ и пневмонии. Оказалось, что муцин-антиген обладает большей специфичностью и чувствительностью, чем другие маркеры: содержание сывороточного KL-6 было значительно выше при ИЗЛ ( $p<0,001$ ), повышения его уровня не было обнаружено ни в одном случае при пневмонии, и его чувствительность составила 80%. В то же время маркеры P|||P и 7S коллаген оказались повышены при пневмонии в 33 и 25% случаев, соответственно, а их чувствительность при ИЗЛ составила 40% [14].

К другому классу сывороточных маркеров, которые привлекают к себе активное внимание, относятся протеины сурфактанта А и D (SP-A и P-D) — гликопротеины с молекулярной массой 35 и 43 kDa, являющиеся членами суперсемейства С-лектинов, и также секретирующиеся альвеолоцитами 2-го класса [16]. В исследовании Kuroki и др. было обнаружено, что уровень SP-A в сыворотке крови значительно повышен при ИФА и альвеолярном протеинозе по сравнению с больными с саркоидозом, пневмонией, туберкулезом и здоровыми добровольцами ( $p<0,01$ ) [15]. В последующей работе этих же авторов было обнаружено, что только у больных с ИФА и альвеолярным протеинозом могут наблюдаться значения SP-A, в три и более раза превышающие таковые у здоровых добровольцев, не было обнаружено повышения SP-A и в других группах болезней легких: при эмфиземе легких и диффузном панбронхиолите [8]. На примере одного из больных была прослежена корреляция SP-A с активностью воспаления.

Другой протеин сурфактанта SP-D также может служить маркером ИЗЛ. В работе Honda и др. было показано, что сывороточный уровень SP-D повышен по сравнению с нормой в 5,1 раза у пациентов с ИФА, в 7,2 раза у больных с фиброзирующим альвеолитом на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани и в 7 раз при альвеолярном протеинозе. Чувствительность SP-D у тех же больных оказалась, соответственно, 91,5, 81,3 и 100% [7]. Было также отмечено снижение уровней сывороточного SP-D в случае успешной терапии ИЗЛ. Не было обнаружено корреляционной связи SP-D ни с одним из функциональных показателей (показатели ФВД, СОЭ, ЛДГ, РаО<sub>2</sub>).

Сравнивая, перечисленные сывороточные маркеры активности ИЗЛ с изученным нами ЗЕГ5, пока можно сказать, что наш оригинальный маркер, по своей чувствительности и специфичности не уступает им, а по определенным характеристикам (тесная корреляционная связь с показателями активности и тяжести ИЗЛ) превосходит их. В настоящее время нами проводятся исследования по изучению влияния иммуносупрессивной терапии на показатели ЗЕГ5, что может дать возможность оценки эффективности терапии, и по изучению прогностической значимости муцин-антигена ЗЕГ5.

## Выводы

1. Сывороточный уровень муцин-антигена ЗЕГ5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких.

2. Существует тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем ЗЕГ5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при ИЗЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Corryn B.* Pathology of interstitial lung disease // *Semin. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.15, № 61.— P.76.
2. *Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H., Roca J., Yernault J.C.* Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity) // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.41—52.
3. *Crystal R.G., Gadek J.E., Ferrans V.J., Fulmer J.D., Line B.R., Hunninghake G.W.* Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy // *Am. J. Med.*— 1981.— Vol.70.— P.542—567.
4. *Ferris B.G.* Epidemiology standardization project. Use of chest radiography in epidemiological studies of non-occupational lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1978.— Vol.118, Suppl.6.— P.89—111.
5. *Haslam P.L., Poulter L.W., Rossi G.A. et al.* The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3.— P.940—942.
6. *Hilgers J., Von Mensdorff-Pouilly S., Verstraeten A.A., Kenemans P.* Quantitation of polymorphic epithelial mucin: a challenge for biochemists and immunologist // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*— 1995.— Vol.55, Suppl.221.— P.81—86.
7. *Honda Y., Kuroki Y., Matsuura E.* Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.1860—1866.
8. *Honda Y., Kuroki Y., Shijubo N. et al.* Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance // *Respiration.*— 1995.— Vol.62.— P.64—69.
9. *Johnston I.D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al.* British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management // *Thorax.*— 1997.— Vol.52.— P.38—44.
10. *Kleich H., Hutter C.* Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3. P.937—969.
11. *Kobayashi J., Kitamura S.* KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia // *Chest.*— 1995.— Vol.108.— P.311—315.
12. *Konho N., Kyoizumi S., Awaya Y., Fukuhara H., Yamakido M., Akiyama M.* New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6 // *Ibid.*— 1989.— Vol.96.— P.68—73.
13. *Konho N., Awaya Y., Oyama T., et al.* KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148.— P.637—42.
14. *Kohno N., Yokoyama A., Hirasawa Y., Kondo K., Fujino S., Abe M., Hiwada K.* Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia // *Respir. Med.*— 1997.— Vol.91.— P.558—561.
15. *Kuroki Y., Tsutahara S., Shijubo N. et al.* Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.723—729.
16. *McCormack F.X., King T.E., Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A // *Ibid.*— 1991.— Vol.144.— P.160—166.
17. *Milman N., Kristensen M.S., Bentsen K.* Hyaluronan and procollagen type III aminoterminal peptide in serum and bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary fibrosis // *APMIS.*— 1995.— Vol.103.— P.749—754.
18. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.5—40.
19. *Raghu G.* Interstitial lung disease: a diagnostic approach // *Am. J. Respir. Crit. Care.*— 1995.— Vol.151.— P.909—914.
20. *Satoh H., Kamma H., Ogata T., Yano H., Ohtsuka M., Hasegawa S.* Clinical significance of serum levels of a carbohydrate antigen, sialyl antigen SSEA-1, in patients with fibrosing lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.144.— P.1177—1181.
21. *UICC/Cincinnati classification of the radiographic appearances of pneumoconiosis* // *Chest.*— 1970.— Vol.58.— P.57—67.
22. *Watters L.C., King T.E., Schwarz M.I., Waldron J.A. et al.* A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol.133.— P.97—103.
23. *Wells A.U., Hansell D.M., Harrison N.K., Lawrence R., Black C.M., du Bois R.M.* Clearance of inhaled 99mTc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.797—802.

Поступила 30.03.98.

---

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Международная Ассоциация по Астмологии, Всероссийское научное общество пульмонологов, Международное общество по иммуно-реабилитации, Российская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии, Европейское респираторное общество в октябре 1998 года на базе Академии Государственной Службы при Президенте РФ в Москве проводят:

- 1-й Международный конгресс INTERASTMA-98 (20 – 21 октября);
- 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания (22 – 24 октября);
- 4-й Национальный конгресс по муковисцидозу (22 – 24 октября).

Во время конгрессов будут обсуждаться наиболее актуальные проблемы респираторной медицины, вопросы клиники, диагностики, современной и фармакотерапии, реабилитации, клинической аллергологии и иммунологии, профессиональной и экологической медицины, педиатрии, грудной хирургии, туберкулеза, онкологии, эндоскопии, интенсивной терапии, клинической физиологии, применения современной медицинской техники. Особое внимание будет уделено обучению молодых пульмонологов, проблемам помощи пульмонологическим больным.

Контактные телефоны: (095) 465-53-64, (095) 465-52-64.

---

## ТУССОГРАФИЯ — МЕТОД МОНИТОРИРОВАНИЯ КАШЛЯ

*А.В.Аверьянов, Т.Л.Пашкова*

НИИ пульмонологии МЗ РФ

## TUSSOGRAPHY IS METHOD OF COUGH MONITORING

*A.V.Averyanov, T.L.Pashkova*

## Summary

Cough is one of the most common signs in internal practice. However, cough evaluation is subjective and sometimes it does not reflect the virtual intensity of this symptom. The origin device which has been constructed in Russia and called "Tussograph IKT-1" is used in Pulmonology Institute of Ministry of Health of Russia for cough monitoring. Record of cough by tussograph is called tussography. It is registration of contractions of those muscles which participate in coughing. At the same time the cough impulses' sounds are being recorded too. Tussographic parameters give information about cough frequency and intensity and about cough distribution at time. Use of tussography is important for cough expertise, appreciation of anti-coughing therapy and for scientific purposes.

## Резюме

Кашель — один из самых часто встречающихся симптомов в клинике внутренних болезней. Однако оценка кашля носит субъективный характер и не всегда отражает истинную выраженность симптома. В НИИ пульмонологии МЗ РФ для мониторинга кашля используется оригинальный прибор отечественного производства, получивший название туссограф ИКТ—1. Запись кашля туссографом — туссография — основана на регистрации сокращений мышц, участвующих в акте кашля и одновременной записи звуков кашлевых толчков. По результатам туссографии можно судить о частоте, интенсивности кашля и его распределении во времени. Применение туссографии актуально для экспертизы кашля, оценки эффекта противокашлевой терапии и в научных целях.

Кашель является самым частым симптомом заболеваний респираторных органов, он также нередко встречается при воспалительных процессах в носоглотке, гастроэзофагеальном рефлюксе, объемных образованиях в средостении, недостаточности кровообращения и некоторых других состояниях.

Физиология кашля изучена достаточно хорошо. Кашлевые рецепторы (КР) расположены между клетками эпителия преимущественно в задней стенке глотки, гортани, трахее, области карины и деления главных и долевых бронхов.

Существуют два типа КР: Аδ-рецепторы (ирритантные или быстрореагирующие рецепторы) с отходящими миелинизированными нервными волокнами со скоростью проведения импульса 2—25 м/с. Они реагируют в первую очередь на вдыхаемые с воздухом механические или химические поллютанты, термические раздражители. Другая группа КР — С-рецепторы с немиелинизированными проводящими путями (скорость проведения импульса менее 2 м/с). Эти рецепторы возбуждаются в большей степени эндогенными медиаторами воспаления, такими как ПГ Е<sub>2</sub>, брадикинин, субстанцией Р, но могут реагировать и на внешние ирританты.

Импульсы от КР по афферентным волокнам верхнего гортанного и блуждающего нервов поступают в кашлевой центр, локализованный в продолговатом мозге. Оттуда, в случае порогового раздражения, через вагус, диафрагмальный нерв и спинальные эфферентные волокна команда поступает на мышцы гортани, диафрагму, мускулатуру брюшной стенки и тазового дна. В первую фазу кашлевого акта происходит спазм голосовой щели при одновременном сокращении вышеуказанных групп мышц. Резко повышается внутригрудное и внутрибрюшное давление. Во вторую фазу голосовая щель открывается и воздух с высокой скоростью изгоняется из дыхательных путей, увлекая с собой индукторы кашлевого рефлекса.

До последнего времени диагностика кашля, оценка его интенсивности и частоты носили чисто субъективный характер и базировались на восприятии больным своего симптома.

За рубежом попытки объективизировать кашель предпринимались давно. К ним относился подсчет кашлевых толчков (КТ) за ограниченный период времени медицинской сестрой, находящейся вместе с пациентом; ведение больным кашлевого дневника, в котором он отмечал все эпизоды кашля. Позднее для

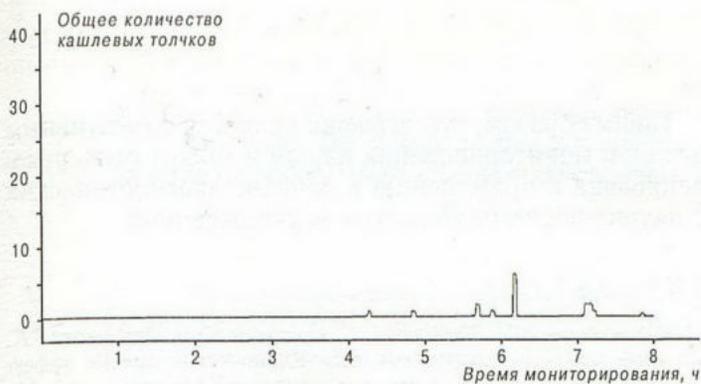


Рис.1. Туссограмма больного К. 27 лет. Агравация кашля.

записи кашля применялся магнитофон с микрофоном, расположенным на стене палаты или на одежде пациента, иногда в дополнение фиксировались движения кровати, совпадающие со звуковым эффектом кашля. Все эти методы отличались громоздкостью, неудобством записи или расшифровки и не нашли широкого применения.

В 1989 году в ОКБМ г.Воронежа был сконструирован прибор, получивший название туссографа ИКТ-1. Туссограф предназначен для записи КТ, подсчета их количества с учетом интенсивности и оценки их распределения за время мониторинга.

Конструктивно туссограф состоит из двух блоков. Первый блок (накопитель сигналов) представляет собой портативное переносное устройство с автономным питанием, который крепится на поясе у пациента. Перед началом записи проводится индивидуальная настройка накопителя для определения максимальной силы кашлевого толчка, возможного для больного. К накопителю поступают импульсы от микрофона, воспринимающего звуковые колебания, возникающие при кашле, и от эпигастрального пьезоэлектрического датчика-акселерометра, фиксирующего сокращения мышц, участвующих в акте кашля. КТ записывается лишь при одновременном поступлении сигналов с микрофона и датчика. Мониторинг кашля проводится в течении 8 часов (объем оперативной памяти). О достоверности регистрации накопителем именно эпизодов кашля, а не иных сходных явлений (чихание, речь

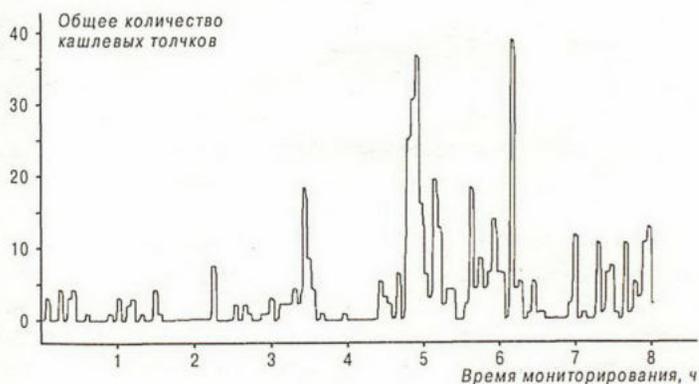


Рис.2. Туссограмма больной И. 32 года. Диагноз: бронхиальная астма (кашлевой вариант) в фазе обострения до начала терапии.

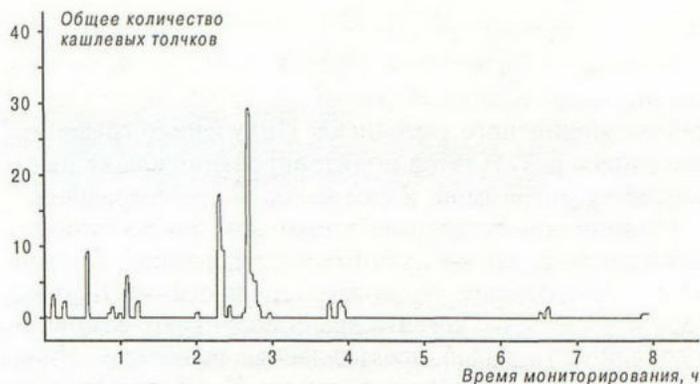


Рис.3. Туссограмма больной И. Диагноз: бронхиальная астма (кашлевой вариант) через 2 недели после терапии.

и т.д.) свидетельствует факт мониторинга у добровольцев, не имеющих кашля. При этом общее количество импульсов, записанных как КТ за 8 часов, не превышало 5. Эти цифры сопоставимы с данными по зарубежным аналогам, где при 24-мониторинге больных без кашля число распознанных как кашель эпизодов составляло 8—11.

По окончании цикла записи накопитель снимается с больного и подключается ко второму блоку туссографа — стационарному индикатору, производящему анализ данных мониторинга. На экране индикатора высвечивается гистограмма кашля, а также цифровые значения общего количества КТ (свидетель-

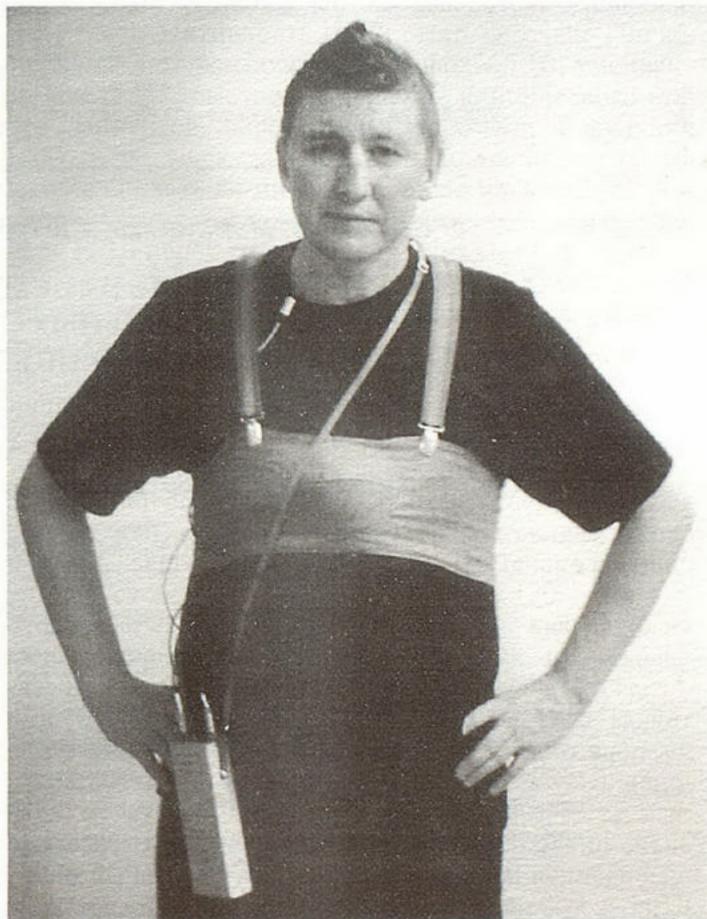


Рис.4.

ствуется о частоте кашля) и числа максимальных КТ (позволяет судить о силе кашля). Гистограмму кашля можно графически изобразить на бумаге при помощи двухкоординатного самописца. Полученная графическая запись результатов мониторинга кашля называется туссограммой, а сам метод — туссографией.

Применение туссографии возможно как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Прежде всего туссография позволяет провести экспертизу кашля в случаях, когда у врача возникают сомнения в подлинности жалоб, предъявляемых пациентом. Ниже приводится туссограмма больного К. 27 лет (рис.1), поступившего в клинику с жалобами на сильный частый кашель. Физикальные и инструментальные методы обследования не выявили каких-либо нарушений. При мониторинге за 8-часовой цикл у больного записано 14 КТ, из них — ни одного максимального, что свидетельствовало об аггравации кашля.

Туссография может быть полезной при оценке результатов лечения заболеваний, проявляющихся кашлем. На рис.2 представлена туссограмма больной И., 32 лет, страдающей кашлевым вариантом бронхиальной астмы до начала терапии, а на рис.3 — туссограмма той же больной после курса лечения. Данный метод позволяет оценить противокашлевой эффект лекарственных препаратов при испытаниях.

Наконец, исследовательские работы, связанные с кашлем, не могут считаться достоверными без объек-

тивного подтверждения этого симптома. Поэтому туссография, как первый этап в научном протоколе по кашлю, обязательно должна присутствовать.

Таким образом, туссография является объективным методом мониторинга кашля и может быть рекомендована к применению в лечебно-диагностических и научно-исследовательских и учреждениях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прищепов Ю.Л., Семенкова Г.Г., Кузнецов С.И., Зиземская Е.В. Клиническая оценка эффективности кашля у больных неспецифическими заболеваниями легких на основе туссографии и времени экспекторации // Пульмонология.— 1992.— Vol.2.— P.49—51.
2. Сильвестров В.П. Кашель // Тер. арх.— 1992.— Vol.3.— P.136—139.
3. Irwin R.S., Curley F.G. Chronic cough: the spectrum of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.640—647.
4. Hsu J.V., Stone R.A., Logan-Sinclair R.B., Worsdell M., Busst C.M., Chung K.F. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24-h ambulatory recorder // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1246—1253.
5. Salmi T., Sovijary A.R.A., Brander P., Piirila P. Long-term recording and automatic analysis of cough using filtered acoustic signals and movements on static charge sensitive bed // Chest.— 1988.— Vol.94.— P.970—975.
6. Cough and related phenomena // Respir. Med.— 1991.— Vol.85, Suppl.A.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-036.12-06:616.24-008.46-085.816

*С.Н.Авдеев, М.А.Куценко, А.В.Третьяков, Р.А.Григорьянц, А.Г.Чучалин*

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХОБЛ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

FACTORS PREDICTING OUTCOME OF NONINVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION IN COPD PATIENTS

*S.N.Avdeev, M.A.Kutsenko, A.V.Tretyakov, R.A.Grigoryants, A.G.Chuchalin*

#### Summary

The success rate of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is about 70—80 %. The aim of our study was to determine factors predicting successful outcome of NIPPV.

Methods. We analysed 38 patients with acute exacerbation of COPD treated with NIPPV. Noninvasive respiratory support was applied by means of BiPAP S/T-Dp ventilatory device via nasal or facial masks. All patients were divided in two groups according outcome of NIPPV — need for ET intubation and survival. Pulmonary and nonpulmonary parameters were compared in these groups.

Results. NIPPV was successful in 29 patients (76,3%) and unsuccessful in 9 patients (23,7%). Unsuccessfully treated patients were more acidotic on admission (pH: 7,22±0,06 vs 7,28±0,05 ; p=0,01), had greater index of rapid shallow breathing (RR/Vt: 154±52 vs 107±36; p=0,004), had more greater length of acute decompensation before administration of NIPPV (2,9±1,3 vs 2,1±0,7 days; p<0,05), more often had pneumonia

as precipitating factor (44,4 vs 6,9%,  $p=0,05$ ). Outcome was also related to the severity of clinical status assessed by Simplified Acute Physiological Score (SAPS points:  $15,2\pm 2,3$  vs  $10,8\pm 2,8$ ;  $p=0,001$ ), reduced level of consciousness ( $1,7\pm 1,3$  vs  $0,6\pm 0,6$  points;  $p=0,002$ ), reduced level of compliance ( $2,4\pm 1,1$  vs  $3,7\pm 0,9$  points;  $p=0,001$ ), poor nutritional status (Body Mass Index:  $18,0\pm 2,7$  vs  $20,7\pm 2,6$   $\text{kg/m}^2$ ;  $p<0,05$ ).

Conclusion. Our findings suggest that outcome of NIPPV may be predicted by the level of acidosis, cause of acute respiratory failure, severity of clinical status, level of consciousness, compliance and nutritional status.

### Резюме

Успех неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне ХОБЛ достигает 70—80%. Целью нашего исследования явилось изучение факторов, на основании которых возможен выбор начальной терапии: НВЛ либо интубация трахеи (ИТ) и проведение "традиционной" вентиляции легких. Нами у 38 больных, которым проводилась НВЛ при помощи респиратора ViPAP S/T-D р (*Respironics Inc.*), ретроспективно были оценены исходные респираторные (газовый анализ артериальной крови, дыхательный паттерн) и нереспираторные показатели (питательный статус, тяжесть состояния, рассчитанная по шкале SAPS), причины ОДН. Терапия НВЛ была успешной у 29 больных (76,3%) и неуспешной (потребность в ИТ и летальный исход) у 9 больных (23,7%). Статистически значимые различия между группами были обнаружены в показателях pH:  $7,22\pm 0,06$  vs  $7,28\pm 0,05$  ( $p=0,01$ ), индексе частого поверхностного дыхания RR/Vt:  $154\pm 52$  vs  $107\pm 36$  ( $p=0,004$ ), шкале SAPS:  $15,2\pm 2,3$  vs  $10,8\pm 2,8$  баллов ( $p=0,001$ ), питательном статусе (*Body Mass Index* - BMI):  $18,0\pm 2,7$  vs  $20,7\pm 2,6$   $\text{kg/m}^2$  ( $p<0,05$ ). В группе "неуспеха" среди причин ОДН чаще была пневмония ( $p=0,05$ ). Таким образом, начальный выбор терапии возможен на основании оценки исходных показателей pH, RR/Vt, BMI, SAPS, причины ОДН.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) характеризуется выраженными нарушениями газообмена, часто требующими осуществления респираторной поддержки — проведения интубации трахеи (ИТ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Одной из форм ОДН, наиболее часто встречающейся в отделениях интенсивной терапии, является ОДН на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13]. В данной ситуации существует множество проблем, оказывающих влияние на тактику терапии, в частности, проведение респираторной поддержки: ОДН возникает уже на фоне существующей хронической дыхательной недостаточности, когда резервы аппарата дыхания значительно ограничены, исходно имеются значительные нарушения механики дыхания, функции дыхательной мускулатуры, газообмена и легочной гемодинамики, хроническая колонизация дыхательных путей [27]. Поэтому ОДН у больных ХОБЛ по своему прогнозу является одной из наиболее неблагоприятных форм ОДН: внутригоспитальная летальность достигает 29—38% [25]. ИТ и традиционная ИВЛ связаны с развитием таких тяжелых осложнений, как нозокомиальные пневмонии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей [30]. Эти осложнения вносят существенный вклад в неблагоприятный исход ОДН: у больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, число смертельных исходов увеличивается с каждым днем — от 42% в первые сутки вентиляции до 75% на седьмые сутки [20].

В ряду достижений последнего десятилетия в респираторной медицине большое значение уделяется неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) — методу, при котором респираторная поддержка осуществляется через носовую или ротовую маски. НВЛ была предложена в конце 80-х годов для вентиляции боль-

ных со стабильной гиперкапнической дыхательной недостаточностью на фоне нейромышечных заболеваний, кифосколиоза, идиопатической центральной гиповентиляции [7,14,19]. В 90-х гг. появились первые сообщения, посвященные применению НВЛ у больных с ОДН [11,23]. Все исследователи отмечали высокую эффективность НВЛ: было замечено снижение числа летальных исходов до 10—15%, уменьшение числа ИТ, быстрое улучшение клинического статуса пациентов, параметров газообмена и функции дыхательной мускулатуры. Масочная вентиляция позволила снизить до минимума число инфекционных и «механических» осложнений. Кроме того, преимуществом НВЛ перед традиционной, инвазивной вентиляцией легких является отсутствие необходимости применения седативных и деполяризующих препаратов, сохранение физиологических механизмов кондиционирования воздушной смеси, способность пациентов принимать пищу, разговаривать, легкое «отлучение» от респиратора [1].

По данным проведенных исследований успех НВЛ, традиционно определяемый как отсутствие летальных исходов или потребности в ИТ, составляет около 70—80%, варьируя от 51 до 91% [3]. Однако реально существует небольшая группа больных (20—30%), у которых НВЛ не приносит успеха, так как даже на фоне масочной вентиляции у больных происходит прогрессивное ухудшение газообмена и общего состояния. В данной ситуации подобная тактика может быть опасной, так как пациенты не получают вовремя адекватную терапию — ИТ и ИВЛ. Определить пациентов, которым НВЛ или ИВЛ может принести максимальную пользу, при исходном обследовании очень трудно. Целью настоящего исследования явилось изучение факторов-предикторов успеха или неуспеха НВЛ у больных с ОДН на фоне ХОБЛ.

**Пациенты.** В исследование было включено 38 больных с ОДН на фоне ХОБЛ, диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики (*Consensus Statement of the European Respiratory Society, 1995*) [26]. Все пациенты соответствовали стандартным критериям для проведения НВЛ — наличие 3 из 5 признаков: 1)  $pH < 7,35$ ; 2)  $PaCO_2 > 60$  мм рт. ст.; 3) частота дыхательных движений (ЧДД) в покое  $> 25$  в минуту; 4) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс); 5)  $PaO_2 < 50$  мм рт. ст. при дыхании воздухом комнаты ( $FiO_2 = 0,21\%$ ). Пациенты с выраженным нарушением сознания (число баллов по шкале Глазго менее 10), нестабильной гемодинамикой (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений  $< 50$ /мин или  $> 160$ /мин), обильной секрецией мокроты, рвотой, препятствующих использованию масок, исключались из исследования. Все пациенты были разделены на две группы: группа «неуспеха», куда были включены больные, которым, несмотря на проводимую НВЛ, выполнялись интубация трахеи и «инвазивная» вентиляция легких, и умершие больные; группа «успеха», в которую вошли остальные пациенты, т.е. те больные, у которых на фоне НВЛ наблюдалось разрешение ОДН.

От всех пациентов или их ближайших родственников было получено информированное согласие на участие в исследовании.

**Неинвазивная вентиляция легких** проводилась при помощи респиратора BiPAP S/T-D (*Respironics, Inc. Murrysville, США*) в режиме *Spontaneous (S)* — аналог режима поддержки давлением (*pressure support*) с добавлением положительного давления во время фазы выдоха (*Expiratory Positive Airway Pressure* — ЕРАР и в режиме *Spontaneous/Timed (S/T)*, при котором, в случае снижения частоты спонтанного дыхания пациента, респиратор обеспечивает аппаратные вдохи с заданной частотой и давлением. В режиме S каждый вдох инициируется пациентом, триггером является возрастание инспираторного потока на 40 мл/сек в течение 30 мсек. Исходно инспираторное давление на вдохе (*Inspiratory Positive Airway Pressure* — ИРАР) устанавливали на уровень 8 см вод.ст., после адаптации пациента к данному уровню давления при необходимости ИРАР повышали на 2—3 см вод.ст. каждые 30 мин, оптимальным принимали уровень ИРАР, когда величина выдыхаемого дыхательного объема ( $V_t$ ) достигала значения  $> 10$  мл/кг массы или ЧДД снижалось менее 25/мин и достигалось полное расслабление вспомогательной дыхательной мускулатуры шеи. Уровень ЕРАР исходно устанавливали на 1—3 см вод.ст. и в дальнейшей повышали до 4—6 см вод.ст. Дополнительно через порт маски подавался кислород со скоростью, необходимой для поддержания насыщения артериальной крови кислородом ( $SaO_2 > 90\%$ ), контроль  $SaO_2$  осуществляли при помощи пульс-оксиметра *OxyShuttle* (*Sensor Medics*), США. Взаимо-

связь пациент-респиратор осуществляли при помощи носовых масок (*Respironics, Inc. Murrysville, PA*), при наличии большой утечки потока через рот, а также при оглушении больных применяли лицевые маски (*SealFlex, King System, США*, и *Respironics, Inc. Murrysville, PA*). Плотность подгонки маски проводилась под контролем показателя *Vleak* на панели респиратора. НВЛ проводили сеансами 1,5—3 часа с перерывами на 0,5—1,5 часа, минимальный срок вентиляции в течение суток — 8 часов.

До начала проведения НВЛ у всех пациентов оценивались демографические показатели (возраст, пол), причины ОДН (инфекция трахеобронхиального дерева, пневмония, тромбоэмболия в систему легочной артерии, сердечная недостаточность с развитием застойных явлений в легких), показатели газового состава артериальной крови, функции внешнего дыхания, силы дыхательной мускулатуры, длительность эпизода ОДН, гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений — ЧСС, артериальное давление — АД), уровень сознания, показатели питательного статуса и комплаенс больных к НВЛ.

**Газовый анализ артериальной крови** проводили экспресс-методом на автоматических анализаторах ABL-3 и ABL-330 (*Radiometer, Дания*). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем.

При оценке **функции внешнего дыхания** использовались показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC) и объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $FEV_1$ ). Для анализа использовались результаты тестов, полученных при стабильном состоянии больных (последние результаты до развития обострения и после выхода из обострения). Исследование спирометрии в клинике проводилась путем анализа кривой «поток-объем» на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger, Wurzburg, Германия*). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля, 1993 [28]. При помощи пневмотахографа *Fleisch «Godart»* (*Gould, США*) оценивались некоторые показатели дыхательного паттерна больных: частота дыхания (RR), дыхательный объем ( $V_t$ ) и их отношение  $RR/V_t$  — индекс частого поверхностного дыхания (*rapid shallow breathing index*) [33].

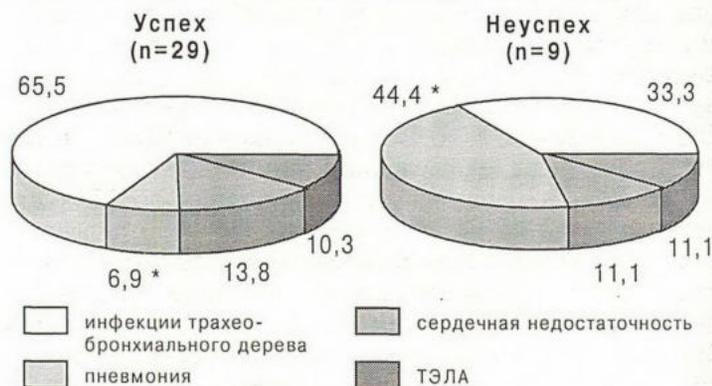


Рис. Причины развития ОДН.

# 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**

Таблица 1

## Функциональные показатели больных ХОБЛ

	Группы пациентов		p
	успех	неуспех	
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	49±7	45±5	N.S.
PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	76±14	86±10	N.S.
pH	7,28±0,05	7,22±0,06	0,01
FEV <sub>1</sub> , л	0,76±0,16	0,65±0,13	N.S.
FVC, л	1,80±0,48	1,56±0,31	N.S.
MIP, см вод.ст.	34±12	29±9	N.S.
MEP, см вод.ст.	52±16	44±15	N.S.
RR, мин <sup>-1</sup>	29±7	33±9	N.S.
Vt, л	0,38±0,20	0,32±0,17	N.S.
RR/Vt	107±36	154±52	0,004

Глобальная сила дыхательной мускулатуры определялась способностью больного развивать максимальное статическое ротовое давление во время вдоха (*Maximal Inspiratory Pressure* — MIP) и во время выдоха (*Maximal Expiratory Pressure* — MEP) при помощи портативного прибора «*MicroMouthPressureMeter*» (Sensor Medics, США) по методу *Black et Hyatt* [9].

Тяжесть состояния каждого больного оценивалась при помощи шкалы SAPS (*Simplified Acute Physiologic Score* — упрощенная шкала острых функциональных изменений) [22].

Уровень сознания оценивался по шкале энцефалопатии, предложенной *Brochard* (0—4 балла: 0 баллов — нет изменений; 1 балл — легкий «порхающий» тремор; 2 балла — выраженный «порхающий» тремор, легкая спутанность сознания, дезориентация, дневная сонливость; 3 балла — выраженная спутанность сознания и дневная сонливость, агитация; 4 балла — ступор или выраженная агитация) [12].

Для оценки питательного статуса пациентов использовали следующие показатели: индекс массы тела (*body mass index* — BMI), толщина кожной складки на плече (*triceps skinfold* — TSF), окружность мышц на уровне средней части плеча (*mid-arm*

*muscle circumference* — МАМС) и альбумин сыворотки крови [15]. Показатель BMI рассчитывался по формуле  $BMI = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Толщина кожной складки измерялась на задней части плеча посередине между акромиальным и локтевым отростками. Показатель МАМС вычислялся по формуле  $МАМС = МАС \cdot (\pi \times TSF)$ , где МАС (*mid-arm circumference*) — окружность средней части плеча, которую измеряли на том же уровне, что и TSF. Показатели TSF и МАМС выражали в % от идеальных величин, взятых из таблиц *Frisancho* [17].

Комплаенс больных к неинвазивной вентиляции легких оценивался по шкале от 1 (плохой) до 5 (очень хороший) баллов [31].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ «*Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.*». Все численные данные представлены как  $\text{mean} \pm \text{SD}$ . Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann-Whitney U test*, качественные различия (причины ОДН) между группами вычислялись при помощи *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

НВЛ оказалась успешной у 29 пациентов, которые составили группу «успеха», и неуспешной у 9 пациентов — (группа «неуспеха»). ИТ и традиционная ИВЛ выполнялись у 7 больных, причинами перехода к более «инвазивным» мерам послужили ухудшение газового состава артериальной крови, клинического состояния больных (нарастание признаков энцефалопатии) и угроза остановки дыхания. Умерли 4 больных, из них двое находились на ИВЛ. Причиной летальных исходов явились септический шок на фоне нозокомиальной пневмонии (2 больных), желудочно-кишечное кровотечение (1 больной), полиорганная недостаточность (1 больной). Общий успех НВЛ составил 76,3 %.

Среди причин ОДН основное место занимали инфекции трахеобронхиального дерева (22 больных), более редкими причинами являлись пневмония (6 больных), декомпенсация левожелудочковой сердечной недостаточности с развитием застойных явлений

Таблица 2

## Демографические и клинические показатели больных ХОБЛ

	Группы пациентов		p
	успех	неуспех	
Возраст, лет	61±12	67±9	N.S.
Длительность ОДН, дни	2,1±0,7	2,9±1,3	0,03
Энцефалопатия, баллы	0,6±0,6	1,7±1,3	0,002
Комплаенс, баллы	3,7±0,9	2,4±1,1	0,001
SAPS, баллы	10,8±2,8	15,2±2,3	0,001

Таблица 3

## Питательный статус больных ХОБЛ

	Группы пациентов		p
	успех	неуспех	
Масса тела, кг	62±18	49±11	0,05
BMI кг/м <sup>2</sup>	20,7±2,6	18,0±2,7	0,013
TSF, %	64±26	58±21	N.S.
МАМС, %	82±11	74±7	0,03
Альбумин, г/дл	3,8±0,6	3,3±0,4	N.S.

в легких (5 больных), тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (4 больных). Достоверные различия по причинам ОДН между двумя группами были выявлены для пневмоний: в группе «успеха» — 2 больных (6,9 %), в группе «неуспеха» — 4 больных, 44,4 % ( $p=0,05$ ). Частота других преципитирующих факторов ОДН достоверно не различалась между группами (рис.1).

Сравниваемые группы больных практически не различались по таким показателям газового состава артериальной крови, как  $PaO_2$   $49 \pm 7$  и  $45 \pm 5$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ );  $PaCO_2$   $76 \pm 14$  и  $86 \pm 13$  мм рт. ст. ( $p>0,05$ ) в группах «успеха» и «неуспеха», соответственно. Значения рН артериальной крови до начала проведения НВЛ были значительно выше у больных группы «успеха»:  $7,28 \pm 0,05$  против  $7,22 \pm 0,06$  ( $p=0,01$ ). Больные обеих групп также не отличались по другим функциональным показателям. Показатели ФВД и глобальной силы дыхательной мускулатуры оказались сравнимыми по своим значениям в обеих группах (табл.1). Показатели гемодинамики также не достигли статистически значимых различий: ЧСС  $108 \pm 11$  и  $118 \pm 15$  уд./мин ( $p>0,05$ ); АД систолическое  $146 \pm 29$  и  $139 \pm 25$  мм рт. ст. ( $p>0,05$ ); АД диастолическое  $87 \pm 13$  и  $96 \pm 11$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ), соответственно в группах «успеха» и «неуспеха». Из показателей дыхательного паттерна достоверные различия между группами были обнаружены для «индекса частого поверхностного дыхания»:  $107 \pm 36$  в группе «успеха» и  $154 \pm 52$  в группе «неуспеха» ( $p=0,004$ ).

Больные двух сравниваемых групп практически не различались по возрасту:  $61 \pm 12$  и  $67 \pm 9$  лет ( $p>0,05$ ). Достоверные различия были обнаружены по тяжести состояния, пациенты группы «неуспеха» имели большее количество баллов по шкале SAPS:  $15,2 \pm 2,3$  против  $10,8 \pm 2,8$  баллов ( $p=0,001$ ). Признаки энцефалопатии были более выражены у больных группы «неуспеха»:  $1,7 \pm 1,3$  и  $0,6 \pm 0,6$  ( $p=0,002$ ). Комплаенс, или приверженность пациентов к терапии, также был хуже у больных с неблагоприятным исходом:  $2,4 \pm 1,1$  и  $3,7 \pm 0,9$  баллов ( $p=0,001$ ). Длительность эпизодов обострения заболевания, оцененная субъективно каждым больным, оказалась незначительно, но достоверно больше в группе «неуспеха»:  $2,9 \pm 1,3$  и  $2,1 \pm 0,7$  дней ( $p=0,03$ ) — табл.2.

Различия между группами были обнаружены также и при оценке показателей питательного статуса. Масса тела пациентов неблагоприятной группы была существенно ниже, чем у больных группы «успеха»:  $49 \pm 11$  и  $62 \pm 18$  кг ( $p=0,05$ ), однако данный параметр довольно ненадежный, так как зависит от роста больных. Более принятый показатель питательного статуса — индекс массы тела также достоверно различался между группами:  $18,0 \pm 2,7$  против  $20,7 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,013$ ) в группах «неуспеха» и «успеха», соответственно. Показатель окружности мышц на уровне средней части плеча, отражающий мышечную массу больных, был ниже у больных неблагоприятной группы:  $74 \pm 7$  и  $82 \pm 11$  % ( $p=0,03$ ). Не было отмечено различий между группами по показателям толщины кожной

складки, отражающей жировую массу, и альбумина, отражающего висцеральные белки организма (табл.3).

## Обсуждение

Исход НВЛ может зависеть от многих факторов, например, от выбора режима вентиляции, типа используемых масок, форм и причин ОДН, комплаенса пациентов к терапии, выраженности нарушений клинического статуса и функциональных показателей больных.

При проведении НВЛ в настоящее время наиболее часто применяются два режима: поддержка давлением (*pressure support ventilation*), как в нашем исследовании, и вспомогательно-контролируемый режим, регулируемый по давлению (*assisted/controlled volume-cycled ventilation*) [3]. На сегодняшний день считается, что ни один из этих режимов по своей эффективности не имеет преимуществ друг перед другом [16], хотя режим поддержки давлением более комфортный и лучше переносится больными [31]. Комбинация режима *pressure support* с положительным давлением на выдохе (ЕРАР) позволяет «уравновесить» внутреннее положительное давление в конце выдоха и еще больше снизить кислородную цену дыхания [5].

Тип масок также, практически не оказывает влияния на исход вентиляции у больных с ОДН. По данным *Ambrosino*, при ретроспективной оценке успех НВЛ при использовании носовых масок составил 77%, а при выборе лицевых масок — 78% [4]. Однако, различие типов необходимо иметь в виду. Так, при преимущественно ротовом дыхании, развитии большой утечки и у более тяжелых больных лицевые маски более предпочтительны, чем носовые.

В нашей работе мы изучали эффективность НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ. НВЛ может быть также эффективным мероприятием и при ОДН на фоне других заболеваний: бронхиальной астме, муковисцидозе, кардиогенном отеке легких, постоперационной ОДН, постэкстубационной ОДН, ателектазах, пневмонии, остром респираторном дистресссиндроме (ОРДС) [24]. Однако, в настоящее время считается, что если причинами ОДН являются заболевания, для разрешения которых требуется довольно длительное время (пневмонии, ОРДС), то более предпочтительным является использование ИТ и традиционной ИВЛ. *Wysocki и др.* показали, что при ОДН, вызванной другими причинами, чем ХОБЛ, НВЛ более эффективна у больных с гиперкапнией ( $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст.): летальные исходы на фоне НВЛ у больных с гиперкапнией составили 9 %, в то время как у больных с гипо- и нормокапнией 66%, ИТ была выполнена у 36 и 100% пациентов, соответственно [34].

В нашем исследовании прогноз НВЛ оказался хуже у больных, причиной ОДН которых была пневмония. В исследовании *Soo Hoo и др.*, которые применяли НВЛ в 14 случаях гиперкапнической ОДН у больных ХОБЛ, пневмония явилась основной причиной плохой адаптации больных к НВЛ [29]. Другими факторами, оказавшими влияние на неблагоприятный исход НВЛ, в этом исследовании являлись отсутствие у пациентов

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 бета<sub>2</sub>-агонистами**

**АКОЛАТ.** Информация по назначению (сокращенный вариант). Перед назначением прочтите 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

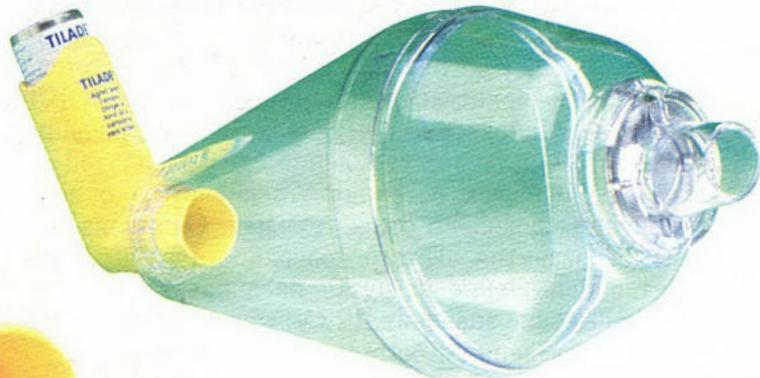
ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ  
ТЕРАПИИ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ  
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*Для пациентов  
старше 5 лет*

**Преимущества  
синхронера**

- ▲ Эффективность
- ▲ Визуальный контроль
- ▲ Приятный вкус

*Для пациентов  
младше 5 лет*



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

зубов и выработанная стойкая привычка делать выдох сквозь сжатые губы, так как эти факторы способствовали развитию большой утечки во время процедуры масочной вентиляции [29].

Одним из наиболее важных функциональных показателей при ОДН на фоне ХОБЛ является рН артериальной крови. Так как ОДН у больных ХОБЛ развивается на фоне уже существующей хронической дыхательной недостаточности и нарушения содержания  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной крови выражены и при стабильном состоянии, то рН является показателем, отражающим «остроту» и тяжесть дыхательной недостаточности. В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании, посвященном прогнозу больных ХОБЛ с гиперкапнической ОДН (в исследование было включено 139 больных с  $PaO_2 < 50$  мм рт.ст. и  $PaCO_2 > 50$  мм рт.ст.), респираторный ацидоз наряду с возрастом больных, наличием уремии и артериальной гипотензии, оказался наиболее значимым прогностическим фактором [18]. В исследовании *Ambrosino и др.* были получены результаты, близкие с нашими — у больных с более выраженным респираторным ацидозом исход НВЛ был значительно хуже [2]. Выраженность гиперкапнии также иногда позволяет оценить прогноз больных ХОБЛ. В том же исследовании  $PaCO_2$  в группе «неуспеха» была достоверно выше, чем у больных с благоприятным исходом:  $13,1 \pm 3,1$  против  $10,5 \pm 1,7$  кПа ( $p < 0,005$ ) [2]. В британском проспективном рандомизированном сравнительном исследовании летальные исходы на фоне НВЛ чаще развивались у больных с более выраженным ацидозом (рН 7,31 против 7,35) и гиперкапнией ( $PaCO_2$  9,4 против 8,4 кПа) [10].

Из всех других негазометрических функциональных показателей, изученных нами, прогностическую ценность имел только индекс частого поверхностного дыхания ( $RR/Vt$ ). Данный показатель был впервые предложен *Yang и Tobin* в качестве критерия готовности пациента для «отлучения» от вентиляции [33] и считается на настоящий момент одним из наиболее чувствительных и специфичных индексов «отлучения» [21]. Достоинствами данного индекса является его простота, хорошая воспроизводимость и независимость от уровня кооперации с больным. Считается, что частое поверхностное дыхание у больных ХОБЛ является компенсаторным механизмом, позволяющим ускользать из паттерна утомления, хотя расплатой за этот путь является ретенция углекислоты, то есть компенсация довольно относительная. Одним из механизмов развития частого поверхностного дыхания является повышение нагрузки на аппарат дыхания, поэтому высокие значения  $RR/Vt$  могут указывать на развитие утомления дыхательной мускулатуры.

Оценить исход терапии также может помочь оценка тяжести состояния больных при помощи широко используемых шкал APACHE II и SAPS. В нашем исследовании больные группы «неуспеха» имели большее число баллов по шкале SAPS. В крупном Европейском мультицентричном рандомизированном исследовании, посвященном сравнению НВЛ и традиционной терапии у больных ХОБЛ, было показано, что

ИТ чаще была выполнена у пациентов с более высокими значениями SAPS:  $15 \pm 4$  против  $12 \pm 3$  ( $p = 0,02$ ) [12]. В уже упомянутых исследованиях *Soo Hoo и др.* [29] и *Ambrosino и др.* [2] пациенты с плохим ответом на НВЛ отличались большим числом баллов по шкале APACHE II: соответственно,  $21 \pm 4$  против  $15 \pm 4$  ( $p = 0,02$ ) и  $24 \pm 4$  против  $18 \pm 4$  ( $p < 0,0001$ ). Степень нарушения сознания также может являться детерминирующим фактором исхода НВЛ. Больные с более выраженным угнетением сознания в нашем исследовании, а также в исследовании *Ambrosino и др.*, чаще входили в группу «неуспеха». В исследовании *Benahmou и др.*, изучавших возможность применения НВЛ у пожилых, исходная агитация больных оказалась единственным фактором плохого прогноза больных [8]. Выраженность энцефалопатии очень тесно связана со способностью пациентов к кооперации с медицинским персоналом и мотивации больных, которые, в отличие от традиционной ИВЛ, определяют адекватное проведение НВЛ [25]. Поэтому комплаенс больных к терапии, как показано в нашем исследовании, также помогает прогнозировать исход НВЛ.

Неблагоприятная роль пониженного питательного статуса у больных ОДН на фоне ХОБЛ была продемонстрирована в недавнем исследовании, проведенном *Vitacca и др.*: потребность в проведении ИВЛ чаще возникала у больных с более низкой массой тела ( $53 \pm 12$  против  $67 \pm 16$  кг,  $p < 0,01$ ) и более низким процентом от идеальной массы тела ( $86 \pm 21$  против  $109 \pm 31$  %,  $p < 0,01$ ) [32]. На сегодняшний день значение питательного статуса для оценки исхода НВЛ изучалось лишь в одном исследовании. В работе *Ambrosino* положительный исход НВЛ был отмечен у больных с более высоким процентом от идеальной массы тела ( $118 \pm 35$  против  $86 \pm 12$  %,  $p < 0,05$ ) [2]. В нашем исследовании детерминирующими факторами исхода НВЛ оказались индекс массы тела, используемый для общей оценки питательного статуса, и окружность мышц на уровне средней части плеча (МАМС), отражающая общую мышечную массу тела. Различия по показателю МАМС отражают его тесную связь с мышечной массой диафрагмы, имеющей важное значение в обеспечении адекватной вентиляции [6].

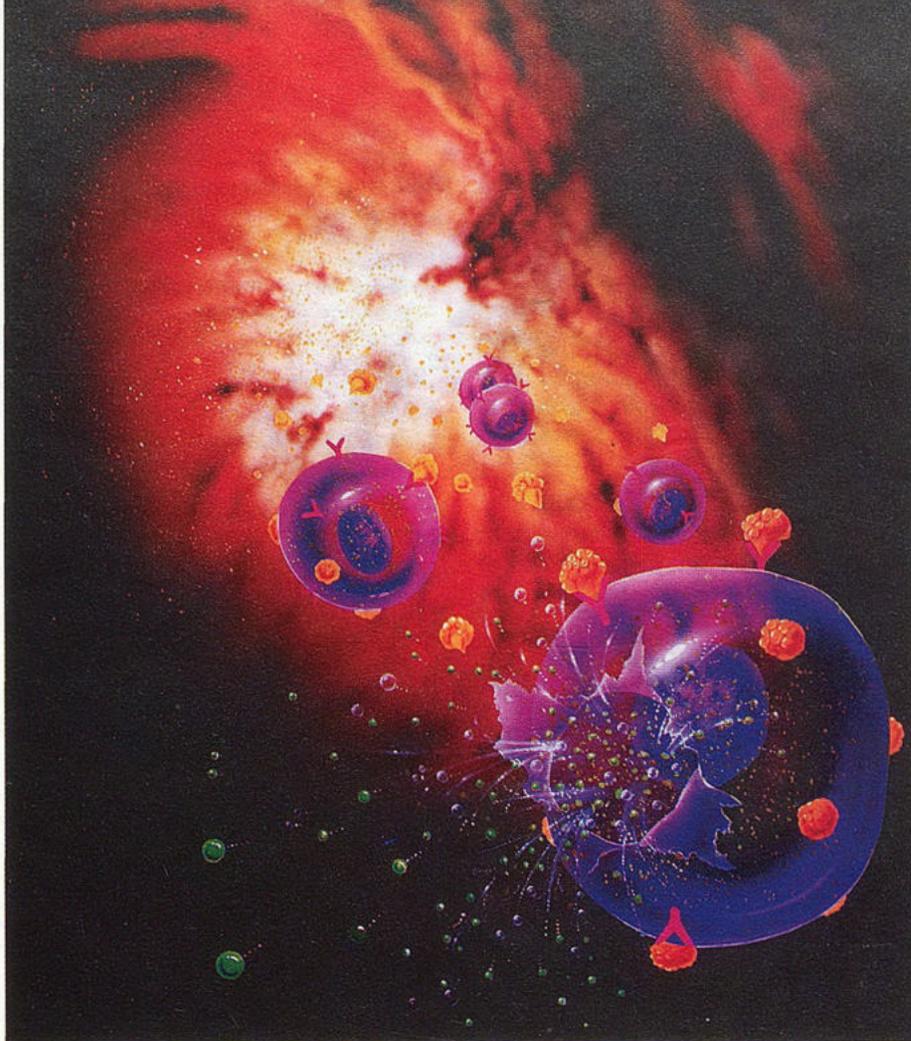
И, наконец, еще одним важным выводом нашего исследования является доказательство факта, что более раннее начало НВЛ при развитии ОДН чаще приносит положительный эффект, так как предупреждает дальнейшее усугубление нарушений газообмена, гемодинамики и развитие утомления дыхательной мускулатуры.

### З а к л ю ч е н и е

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что успех НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ может быть предсказан на основании анализа показателей газообмена, дыхательного паттерна, питательного статуса, выраженности энцефалопатии, оценке общего состояния больных по шкале SAPS, комплаенса больных к терапии. Более раннее назначение НВЛ улучшает прогноз пациентов ОДН.

1. *Abou-Shala N., Meduri G.U.* Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure // *Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.24.— P.705—715.
2. *Ambrosino N., Foglio K., Rubini F., Clini E., Nava S., Vitacca M.* Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success // *Thorax.*— 1995.— Vol.50.— P.755—757.
3. *Ambrosino N.* Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure // *Eur. Resp. J.*— 1996.— Vol.9.— P.795—807.
4. *Ambrosino N.* Noninvasive mechanical ventilation in acute on chronic respiratory failure: determinants of success and failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.*— 1997.— Vol.52.— P.73—75.
5. *Appendini L., Patessio A., Zanaboni S., Carone M., Gukov B., Donner C.F., Rossi A.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P.1069—1076.
6. *Arora N.S., Rochester D.F.* Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area // *J. Appl. Physiol.*— 1982.— Vol.52.— P.64—70.
7. *Bach J.R., Alba A.S., Mosher R., Delaubier A.* Intermittent positive pressure ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency // *Chest.*— 1987.— Vol.94.— P.168—170.
8. *Benahmou D., Girault C., Faure C., Portier F., Muir J.F.* Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients // *Ibid.*— 1992.— Vol.102.— P.912—917.
9. *Black L.F., Hyatt R.E.* Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1969.— Vol.99.— P.696—702.
10. *Bott J., Carrol M.P., Conway J.H., Keilty S.E. et al.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.155—1557.
11. *Brochard L., Isabey D., Piquet J., Amaro D., Mancebo J., Messa A. et al.* Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1523—1529.
12. *Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ibid.*— 1995.— Vol.333.— P.817—822.
13. *Derenne J.P., Fleury B., Pariente R.* Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.1006—1033.
14. *Ellis R.E., Bye P.T., Bruderer J.W., Sullivan C.E.* Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask // *Ibid.*— 1987.— Vol.135.— P.148—152.
15. *Fitting J.W.* Definition and assessment of malnutrition in chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.*— 1993.— Vol.48.— P.517—521.
16. *Foglio K., Clini E., Vitacca M.* Different modes of noninvasive intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in acute exacerbations of COPD patients // *Ibid.*— 1994.— Vol.49.— P.556—557.
17. *Frisancho A.R.* New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1981.— Vol.34.— P.2540—2545.
18. *Jeffrey A.A., Warren P.M., Flenley D.C.* Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management // *Thorax.*— 1992.— Vol.47.— P.34—40.
19. *Kirby G.R., Mayer L.S., Pingleton S.K.* Nocturnal nasal positive pressure ventilation via nasal mask // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.135.— P.1049—1055.
20. *Knaus W.A.* Prognosis with mechanical ventilation: the influence of disease, severity of disease, age, and chronic health status on survival from acute illness // *Ibid.*— 1989.— Vol.140.— P.S8—S13.
21. *Krieger B.P., Isber J., Breitenbacher A., Throop G., Ershowsky P.* Serial measurements of the rapid-shallow-breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients // *Chest.*— 1997.— Vol.112.— P.1029—1034.
22. *Le Gall J.R., Loirat P., Alperovich A. et al.* A simplified acute physiology score for ICU patients // *Crit. Care Med.*— 1984.— Vol.12.— P.975—977.
23. *Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.S. et al.* Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest.*— 1991.— Vol.100.— P.445—454.
24. *Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N., Wunderink R., Tolley E.* Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxic respiratory failure // *Ibid.*— 1996.— Vol. 109.— P.179—193.
25. *Muir J.-F.* Home mechanical ventilation // *Thorax.*— 1993.— Vol. 48.— P.1264—1273.
26. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.
27. *Petty T.L.* Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. // *Textbook of Critical Care* / Eds. W.C.Shoemaker et al.— Philadelphia: W.B.Saunders, 1989.— P.558—565.
28. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.5—40.
29. *Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.* Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary diseases: determinants of success and failure // *Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.22.— P.1253—1261.
30. *Stauffler J.L., Olson D.E., Petty T.L.* Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy // *Am. J. Med.*— 1981.— Vol.70.— P.65—76.
31. *Vitacca M., Rubini F., Foglio K., Scalvini S., Nava S., Ambrosino N.* Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COPD patients // *Intensive Care Med.*— 1993.— Vol.19.— P.450—455.
32. *Vitacca M., Clini E., Porta R., Foglio K., Ambrosino N.* Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9.— P.1487—1493.
33. *Yang K.L., Tobin J.* A prospective study of indices predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol.324.— P.1445—1450.
34. *Wysocki M., Tric L., Wolft M.A. et al.* Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy // *Chest.*— 1995.— Vol.107.— P.761—768.

Поступила 25.03.98.



# Кестин™

эбастин

**с аллергией в два счета**



**RHÔNE-POULENC**

*Rhône-Poulenc Rorer International*

# РОВАМИЦИН<sup>®</sup>

## СПИРАМИЦИН



# ROVA

## Устраняет инфекции дыхательных путей — быстро и полностью

**сильное продолжительное действие в  
месте инфекционного поражения**

**великолепные клинические результаты**

**безопасность для пациента**



**СОСТАВ:** 1 таблетка содержит 1,5 млн или 3 млн МЕ спирамицина; 1 флакон содержит 1,5 млн МЕ спирамицина; 1 пакет с гранулами для перорального приема содержит 1,5 млн, 0,75 млн или 0,375 млн МЕ спирамицина.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus spp., Pneumococcus, Meningococcus, Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia spp., Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus 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 часа; период полувыведения составляет приблизительно 8 часов. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его у кормящих женщин 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:** Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к РОВАМИЦИНУ микроорганизмами.

- **Заболевания нижних дыхательных путей:** острая внебольничная пневмония, в том числе атипичная (вызванная Mycoplasma, Chlamydia, Legionella); обострение хронического бронхита,
  - **Заболевания ЛОР-органов:** синусит, тонзиллит, фарингит, отит.
  - **Остеомиелиты и артриты.**
  - **Инфекции кожи:** рожа; вторичные инфицированные дерматозы; абсцессы и флегмоны (в том числе в стоматологии).
  - **Гинекологические заболевания.**
  - **Инфекции мочевыводящих путей:** простатит; уретриты различной этиологии.
  - **Заболевания, передающиеся половым путем,** в том числе генитальный и экстрагенитальный хламидиоз.
  - **Токсоплазмоз,** в том числе у беременных.
  - **Профилактика менингококкового менингита** среди лиц, контактировавших с больными не более, чем за 10 дней до его госпитализации.
  - **Профилактика острого суставного ревматизма.**
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину.

**ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях возможно появление тошноты, диареи, рвоты и аллергических кожных реакций.

**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 у беременных женщин.

**ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6 млн МЕ в день в 2 приема. Детям весом более 20 кг РОВАМИЦИН назначают из расчета 1,5 млн МЕ на 10 кг веса в день за 2–3 приема. Детям весом до 10 кг назначают 2–4 пакетика по 0,375 млн МЕ в сутки; детям весом 10–20 кг – 2–4 пакетика по 0,75 млн МЕ; детям весом более 20 кг – 2–4 пакетика по 1,5 млн МЕ. Внутривенно в виде инфузии РОВАМИЦИН назначают только взрослым, растворяя содержимое флакона в 4 мл воды и вводя в течение 1 ч со 100 мл 5% глюкозы. Доза РОВАМИЦИНА при острых бронхолегочных поражениях составляет 1,5 млн МЕ каждые 8 ч (4,5 млн МЕ в сутки), в тяжелых случаях возможно удвоение дозы.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 штук в упаковке. Таблетки 3 млн МЕ по 10 штук в упаковке. Флаконы 1,5 млн МЕ лиофилизированного порошка для внутривенных инъекций. Пакеты с гранулами для перорального приема по 1,5 млн, 0,75 млн или 0,375 млн МЕ по 10 пакетов в упаковке.

 **RHÔNE-POULENC**  
Rhône-Poulenc Rorer International

*Е.Л.Амелина, А.В.Черняк, А.Л.Черняев, А.Г.Чучалин*

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗА 1993—1997 гг

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL STATUS AND LUNG FUNCTION OF ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS DURING 1993—1997

*E.Amelina, A.Cherniak, A.Cherniaev, A.Chuchalin*

### Summary

The aim of study was to describe clinical and functional characteristics of adult patients with cystic fibrosis, who underwent hospital and outpatient treatment in 1994—1997. Seven subjects (2 males and 5 females, aged  $24.0 \pm 1.9$  years) participated in the study. The diagnosis of cystic fibrosis was confirmed by positive sweat test in all the patients, 6 of them were heterozygous for DF 508 mutation (the most common disease-causing mutation in Russia). All of them underwent regular treatment in accordance with international guidelines. Body mass index (BMI) and lung function were evaluated during 1994—1997. The evaluation of Schwachman score demonstrated mild to moderate clinical state of the patients in 1997 (the mean value was  $57.4 \pm 1.5$ ). There was a trend toward lower BMI in 1997 ( $17.5 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$  at 1994 versus  $17.2 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$  at 1997). The differences in lung function during 1994—1997 years were not significant. The retrospective analysis of lung function and BMI in 1994 did not reveal any statistically significant changes the result, that could be attributed to regular treatment during 1994—1997 years.

### Резюме

Цель исследования — описание клинических и функциональных особенностей взрослых больных муковисцидозом, которые получали стационарное и амбулаторное лечение в 1994—1997 гг. В исследование были включены 7 пациентов (2 мужчин и 5 женщин, возраст  $24 \pm 1,9$  года). Диагноз муковисцидоза у всех больных был подтвержден положительным потовым тестом; 6 из них были гетерозиготны по мутации DF 508 (это наиболее распространенная мутация в России, обуславливающая развитие заболевания). Все пациенты получали регулярное лечение в соответствии с международными программами. В течение 1994—1997 гг. оценивались индекс массы тела и легочная функция. Согласно тесту Швахмана, клиническое состояние больных соответствовало легкому либо среднетяжелому (среднее значение  $57,4 \pm 1,5$ ). В 1997 г. отмечалась тенденция к снижению индекса веса тела ( $17,5 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$  в 1994 г. и  $17,2 \pm 1,4 \text{ кг/м}^2$  в 1997 г.). Изменения функции легких за период 1994—1997 гг. были недостоверными. Таким образом, ретроспективный анализ функции легких и индекса массы тела за 1994—1997 гг. не выявил никаких статистически достоверных различий, что может быть результатом регулярного лечения, получаемого больными в этот период.

До недавнего времени муковисцидоз (МВ) считался специфической проблемой педиатрической клиники. Однако благодаря значительным успехам в диагностике и лечении МВ, произошедшим за последние десятилетия во всем мире, все большее число больных достигают совершеннолетия, переходят к юношеской и взрослой жизни. Сейчас средняя продолжительность жизни больных МВ в России равняется 16 годам [1], эта цифра почти в два раза меньше аналогичного показателя в США и странах Западной Европы [5]. По данным НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН (Москва), к 2000-му году число больных МВ в России будет равняться 15 тысячам человек [2]. Аналогичная

цифра в Великобритании — 6,5 тысяч [4]. Очевидна разница в возрастной структуре больных МВ в двух странах — к 2000 году в Великобритании группа пациентов старше 18 лет составит 54% от общего числа больных, тогда как в России этот показатель меньше 10%. Такое положение во многом связано с отсутствием в стране единой программы ведения взрослых больных МВ.

Как известно, МВ является мультисистемным заболеванием, однако с возрастом больного легочная патология начинает доминировать в клинической картине, и именно легочная патология является причиной смерти 95% больных МВ [6]. Поэтому неудивительно, что во

**Антибактериальные препараты, применяемые для лечения взрослых больных МВ**

Плановые курсы и при обострении	Поддерживающая терапия
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Цифтазидим 9 г/сутки в/в	Гентамицин 160 мг 2 раза в сутки через небулайзер
Цефоперазон 6 г/сут в/в	Колимицин 1 млн. ед. 2 раза в сутки через небулайзер
Азлоциллин 15 г/сут в/в	
Меропенем 3 г/сут в/в	
Нетромицин 400 мг/сут в/в	
Ципрофлоксацин 1,5 г/сут	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
Левомецетина сукцинат 3 г/сут в/в	Колимицин 1 млн. ед. 2 раза в сутки через небулайзер
+ противосинежнойные препараты в зависимости от антибиотикограммы	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Клоксациллин 4 г/сут в/в и внутрь	Флуклоксациллин 0,5 г 3 раза в сутки внутрь
Клиндамицин 1,8 г/сут в/в	
Нетромицин 400 мг/сут в/в	
Цефаклор 4 г/сутки в/в и внутрь	
Цефазолин 3 г/сут в/в	
Ципрофлоксацин 1,5 г/сут внутрь	

всем мире центры МВ для взрослых чаще всего основываются на базе пульмонологических клиник. Подобная клиника — специализированная клиника взрослых больных МВ в России создана на базе НИИ пульмонологии.

Первые пациенты поступили в 1993 г., и с этого времени в клинике проходили обследование и лечение 20 человек — 8 мужчин и 12 женщин. Эта группа достаточно самостоятельных, социально-активных людей, 6 из них успешно учатся, 5 человек работают, 3 состоят в браке, 1 пациентка является матерью двоих детей.

Приводим результаты клинико-антропометрических данных и результатов генетического анализа 18 пациентов — 8 мужчин и 10 женщин. Диагноз МВ подтвержден положительным потовым тестом у всех пациентов, 11 из них являются компаундами по ΔF508, 1 пациент — гомозигота по ΔF508. Возраст пациентов от 15 до 35 лет., средний возраст 20,7 года, средний рост 168,5 см, масса тела 49,7 кг, средний индекс массы тела 17,45. Персистенция синегнойной палочки имеет место у 14 пациентов (у 6 из них — в комбинации с золотистым стафилококком). В анализе мокроты 4 больных высевается только золотистый стафилококк.

Исследование функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии выявляет выраженное нарушение по obstructivному типу, о чем свидетельствует снижение FEV<sub>1</sub> до 42,8% от должн., PEF — до 50,2%, FEF<sub>25-75</sub> — до 21,2%. О нарастании рестриктивного синдрома свидетельствует снижение TLC за счет VC, при нарастании гиперинфляции легких — RV, который в среднем достигает 254% от должн. В структуре TLC лишь 45% приходится на VC.

Лечение проводится в соответствии с международными рекомендациями [6] и направлено на: элиминацию возбудителя; уменьшение бронхиальной обструкции; улучшение нутритивного статуса; купирование возникающих осложнений.

Антибактериальная терапия остается краеугольным камнем в лечении больных муковисцидозом [7]:

- ингаляционная антибактериальная терапия
- постоянная (через компрессорный небулайзер);
- таблетированная антибактериальная терапия
- курсовая,
- постоянная;
- внутривенная антибактериальная терапия
- плановая,
- при обострении.

Список антибактериальных препаратов, применяемых при указанной терапии, представлен в табл.1.

Уменьшение бронхиальной обструкции проводится при помощи:

- муколитиков [8]
- N-ацетилцистеин и его аналоги,
- амброксол и его аналоги;
- бронходилататоров [9]
- бета-агонисты,
- M-холинолитики,

- пролонгированные ксантины;
- кинезитерапии [10]
- цикл активного дыхания
- хаффинг;
- PEP-маска, флаттер,
- постуральный дренаж,
- перкуSSIONный массаж.

Улучшение нутритивного статуса [11]:

- постоянная заместительная терапия микросферическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой;
- блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторы протонной помпы;
- высококалорийная диета (120—150% от возрастной нормы);
- высококалорийные пищевые добавки до 900 ккал в сутки;
- дополнительный прием витаминов А, D, Е, К.

Госпитализация проводится при обострении заболевания, возникновении осложнений, для проведения плановых курсов внутривенной антибактериальной терапии.

В табл.2 представлена схема амбулаторного наблюдения пациентов. Схема позволяет всесторонне мониторировать состояние пациента. Особое значение мы придаем коррекции и обсуждению дальнейшего лечения с пациентом, беседа проходит в форме индивидуального занятия. При этом необходимо учитывать потребность больного к большей самостоятельности, независимости от родителей при контроле своего заболевания.

нужно научиться только трем

простым шагам, и вы начнете

танцевать вальс.

Лечение Сумамедом доступно

и просто, как и сам вальс.

Сумамед неповторим.



1-2-3.

# Три легких шага

Антибиотик широкого спектра действия при лечении инфекций дыхательных путей. Принимается 1 раз в сутки в течение трёх дней.

**Сумамед®**  
азитромицин



# Линекс®

ПРОТИВ ЛЮБЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСБАКТЕРИОЗА



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

Фармацевтичко-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.

Таблица 2

## Схема амбулаторного ведения больных обследуемой группы (n=18)

	Регулярный визит	Ежегодно	При необходимости
Жалобы, анамнез	+		
Клинический осмотр	+		
Контроль навыков кинезитерапии	+		
Спирометрия	+		
Бодиплетизмография			
Микробиологический анализ мокроты	+		
Рентгенография органов грудной клетки		+	+
УЗИ органов брюшной полости		+	+
Эхокардиография		+	
Биохимический анализ крови		+	
Обсуждение плана дальнейшей терапии	+		

К сожалению, все перечисленные методы не могут прервать прогредиентного течения МВ — за четыре года в клинике скончались четверо больных от прогрессивно нарастающей дыхательной недостаточности на фоне постоянно рецидивирующего гнойно-воспалительного процесса в легких.

Тем не менее, четырехгодичный опыт лечения МВ показывает, что активный и последовательный подход к лечению позволяет стабилизировать состояние пациента даже при исходно низких клинико-функциональных показателях.

Подтверждением этому служат результаты ретроспективного анализа клиникофункциональных характеристик 7 больных — 2 мужчин и 5 женщин, находящихся на лечении с 1993 г. Их средний возраст равняется 24 годам (21—35 лет), пятеро являются носителями синегнойной палочки, у одного пациента выделена *Borcholderia cepacia*; пятеро пациентов являются компаундами по ΔF508.

Индекс массы тела у этих пациентов был равен 17,5; аналогичный показатель в 1997 году — 17,2.

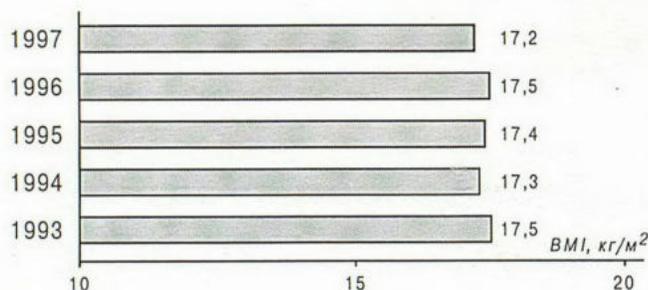


Рис.1. Динамика росто-весовых соотношений в группе длительного наблюдения (n=7).

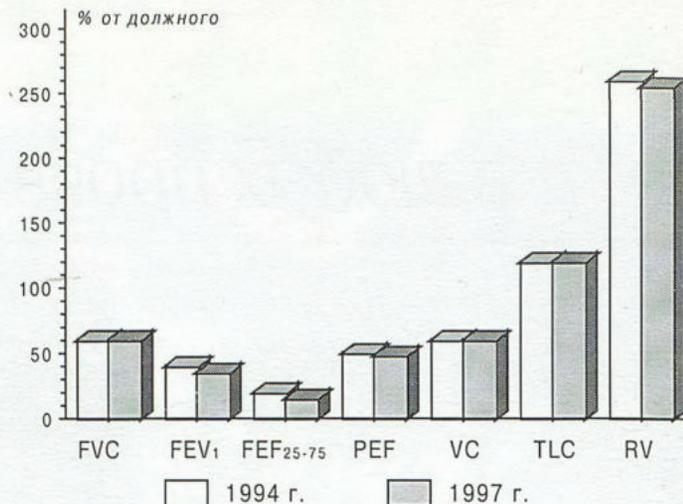


Рис.2. Ретроспективный анализ легочной функции в группе больных длительного наблюдения (n=7).

Статистически достоверного различия между этими цифрами нет (рис.1).

Аналогичная картина возникла при ретроспективном анализе показателей бодиплетизмографии. Исходные цифры, выявляющие выраженные обструктивные и рестриктивные изменения на фоне гиперинфляции у всех пациентов, не претерпели статистически достоверного изменения за три года (рис.2).

Представленные данные свидетельствуют о том, что постоянное и активное комплексное лечение больных МВ приводит к стабилизации состояния больного МВ и позволяет приостановить прогрессирование заболевания. Как показывает мировой клинический опыт, такую задачу может решить только специализированный центр. Так как МВ занимает свое место в ряду нозологий взрослого возраста, необходимо создание сети таких служб в России.

## ЛИТЕРАТУРА

- Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России // Пульмонология.— 1997.— № 4.— С.7—16.
- Cropp G. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis // Am. J. Med.— 1996.— Vol.100, № 1A.— P.19—29.
- Cystic Fibrosis Foundation. 1995. Patient Registry 1994 Annual Data Report.— Bethesda, 1995.
- Davis P.b. et al. Cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.154.— P.129—156.
- Hodson M.E., Geddes D.M. (Eds). Cystic Fibrosis.— London: Chapman and Hall, 1995.
- Leigh M.W. Mucus mucociliary clearance and investigation // Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Highlights; Nashville, Tennessee, 1996.— P.22—25.
- Management of Cystic Fibrosis in Adults UK.— Cookham, 1995.
- Pryor J.A., Webber B.A. Physiotherapy for cystic fibrosis — wick technique? // Physiotherapy.— 1992.— Vol.78.— P.105—108.
- Webb A.K. The treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis // Scand. J. Infect. Dis.— 1995.— Vol.96, Suppl.— P.24—27.
- WHO/HGN/ICF(M)/A Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis.— Geneva, 1996.

Поступила 13.04.98.

## ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ДИСБИОЗ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Е.О.Балкарова, А.Г.Чучалин, Н.М.Грачева, Т.А.Блохина, А.А.Аванов,  
Л.И.Соловьева, И.Т.Щербаков*

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

VIRAL-AND-BACTERIAL DYSBIOSIS AND CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN RESPIRATORY AND  
GASTROINTESTINAL TRACTS IN ATOPIC SYNDROME

*E.O.Balkarova, A.G.Chuchalin, N.M.Grachiova, T.A.Bloхина, A.A.Avanov, L.I.Solovieva, I.T.Scherbakov*

### Summary

The high frequency of various gastrointestinal tract pathology associated with *Helicobacter* (98% of observations) and *Campylobacter* (100% of observations) has been revealed in patients with atopic syndrome. The clinical characteristic feature is frequent asymptomatic course of gastrointestinal diseases. Viral-and-bacterial intestinal dysbiosis is primarily found in patients with diffuse form of atopic dermatitis and it is revealed in 71.4% of cases. Allergic inflammation of mucous membrane in both respiratory and alimentary tracts has such features as predominant catarrhal changes, intensive eosinophyl degranulation and increase of mastocytes' count. The viral dysbiosis intensity which is revealed in 83.3% of patients is connected with the severity of atopic syndrome. Detailed inquiry and full investidation of gastrointestinal tract are necessary for early diagnosis and adequate therapy of patients with atopic syndrome.

### Резюме

У больных с атопическим синдромом выявлена высокая встречаемость патологии разных отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с хеликобактериями в 98%, с кампилобактериями в 100% наблюдений. Особенностью клинической картины является частое бессимптомное течение заболеваний желудочно-кишечного тракта. Вирусно-бактериальный дисбиоз кишечника определяется преимущественно у пациентов с диффузной формой атопического дерматита и встречается в 71,4% случаев. Особенностью аллергического воспаления слизистой оболочки респираторного и пищеварительного трактов является преобладание катаральных изменений, выраженная дегрануляция эозинофилов и увеличение количества тучных клеток. Выраженность вирусного дисбиоза, выявленного у 83,3% больных, имеет коррелятивную зависимость от тяжести атопического синдрома. Детальный сбор анамнеза и полное обследование желудочно-кишечного тракта необходимы для ранней диагностики и адекватной терапии больных с атопическим синдромом.

В структуре современной патологии человека значительный удельный вес занимают аллергические заболевания. В последние годы увеличивается распространенность сочетанных аллергических болезней, одной из которых является атопический синдром. Атопический синдром — это совокупность респираторной аллергии, атопического дерматита и повышенного уровня общего IgE. Взаимосвязь “хронического лишена” и астмы была описана еще Видалем. *J.Helmout* в 1607 г. описал клинику сочетания астмы и зуда кожи. Термин “атопический синдром” был предложен *Ratner* и др. в 1951 г.

Систематические эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что распростра-

ненность атопического синдрома неуклонно растет, превышая 20% среди детей и составляя около 8% среди взрослых (по данным ВОЗ, 1995 г.).

Известно, что атопия генетически детерминруется: так, если оба родителя имеют аллергические заболевания, вероятность ее наследования составляет 80%, если один из родителей страдает атопией — 50—60%. Тип наследования — доминантно-рецессивный.

Одним из важнейших этиологических факторов в развитии атопии является хроническое воспаление слизистой оболочки, развивающееся под действием агентов вирусной и бактериальной природы [8,9]. В литературе последних лет описаны основные факторы возникновения гиперреактивности: длительная про-

# Кларитин:

и аллергия отступает!



- Эффективен при различных видах аллергии
- Не вызывает сонливости, не нарушает координацию движений и внимание
- Прием один раз в день в удобное время
- Сочетается с любой пищей и напитками, в т.ч. алкоголем
- Совместим с другими лекарственными средствами
- Практически не имеет побочного действия
- Безопасность подтверждена в течение 10 лет более чем в 90 странах мира
- Отпускается в аптеках без рецепта врача

**Взрослым и детям – таблетки и сироп!**

За консультацией обращайтесь к врачу



**Шеринг-Плау/США**

Россия, Москва, Хлебный пер., д. 19, тел.: (095) 916-7100



дукция вирус-специфических IgE, IgE опосредованное высвобождение гистамина, нарушение Т-клеточной регуляции продукции IgE, дисбаланс парасимпатической иннервации, снижение бета-адренергической иннервации тонуса гладкой мускулатуры [11].

Существенную роль в развитии вирусной инфекции играют аденовирусы, риносинцитиальные вирусы, коронавируса, ротавирусы. Биологические свойства определяют особенности клинической симптоматики и тропизм возбудителей к слизистой оболочке различных этажей респираторного и пищеварительного трактов [1].

**Аденовирусы** выделены в 1953 г., содержат ДНК, относятся к семейству *Adenoviridae*, род *Mastadenovirus*. Известно более 40 серотипов, устойчивых в окружающей среде, длительно сохраняющихся в воздухе, воде, на предметах обихода. Аденовирусы вызывают цитопатический эффект, образуют внутриядерные включения, некоторые серотипы обладают онкогенными свойствами. Механизм передачи аэрозольный и фекально-оральный. Поражают слизистую оболочку глотки, гортани, желудка, тонкого кишечника, глаза, мочевого пузыря. Иммунитет типоспецифический.

**РС-вирус** выделен в 1957 г., РНК-вирус, относится к семейству *Paramyxoviridae*, род *Pneumovirus*, имеет 2 серотипа, неустойчив к окружающей среде. Вызывает цитопатический эффект — образование синцития. Опасен для детей грудного возраста, у которых нередко развивается пневмония со смертельным исходом. У взрослых чаще развивается бронхит, бронхолит. Иммунитет непродолжительный.

**Коронавирусы** были выделены в 1965 г., РНК-вирусы, семейство *Coronaviridae*, род *Coronavirus*. Их отличает высокая контагиозность. Вызывают тяжело протекающий насморк, гастроэнтерит. Часты осложнения в виде пневмоний. Иммунитет непродолжительный.

**Ротавирусы** выделены в 1957 г., РНК-содержащие, относятся к семейству *Reoviridae*, род *Reovirus*, представлены 3 серотипами. Вызывают цитопатический эффект и образование включений. Высоко контагиозны и устойчивы в окружающей среде, в связи с чем вызывают эпидемические вспышки. Механизм передачи аэрозольный и фекально-оральный. Вызывают ринофарингит, ларингит, гастроэнтерит. Иммунитет типоспецифический.

Установлена роль вирусной инфекции в подавлении фагоцитарной активности макрофагов, в угнетении их бактерицидных свойств, что, по-видимому, приводит к блокаде внутриклеточных бактерицидных процессов и предрасполагает к присоединению бактериальной инфекции, таким образом формируются вирусно-бактериальные ассоциации [6].

В последнее время большое значение придается хроническим формам вирусной [2,11], а также бактериальной инфекции в поражении респираторного тракта, пищеварительной системы [7]. Исследовалась патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при аллергических заболеваниях кожи у больных с бронхиальной астмой [10], однако данных о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в поражении слизистых оболочек как дыхательной, так и пищеварительной систем при

сочетанных формах атопии немного. Актуальность данной работы определялась также существующими сложностями в диагностике и подборе адекватного лечения у этой группы пациентов.

Целью нашей работы явилось выявление роли вирусного и бактериального дисбиоза в клинко-морфологических изменениях респираторного и желудочно-кишечного трактов у больных с атопическим синдромом.

В связи с этим были определены задачи:

- изучить клинко-морфологические особенности изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у пациентов с атопическим синдромом;
- выявить степень и характер вирусно-бактериального дисбиоза кишечника при атопическом синдроме;
- определить морфофункциональные изменения слизистой оболочки дыхательных путей;
- выявить изменения вирусно-бактериальных ассоциаций респираторного тракта у пациентов с атопическим синдромом;

Группу обследования составили 42 пациента в возрасте 16—37 лет, среди них 27 мужчин и 15 женщин. Были определены подгруппы в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы (БА) и формы атопического дерматита (АД). Диагностика атопического синдрома складывалась из определения бронхиальной астмы согласно Консенсусу 1995 г. (GINA) и диагностики атопического дерматита в соответствии с международным симпозиумом по проблеме “Атопический дерматит”, Осло, 1979 г.

У большинства больных была выявлена гиперчувствительность к бытовым и пищевым аллергенам (86,2% и 68,9% соответственно).

У 24 пациентов АД имел ограниченную форму, что клинически характеризовалось симметричной топографией очагов поражения кожи с локализацией в области локтевых и подколенных сгибов, запястий, медиальной поверхности бедер, задней поверхности шеи. У 18 больных выявлена диффузная форма АД: обширное поражение кожи в области лица и шеи, плечевого пояса, конечностей, груди, где наряду с эритематозными участками с лихенификацией и экскориацией, отмечались папуло-везикулезные высыпания.

Уровень общего IgE превышал норму у 30 из 42 пациентов, причем у 10 больных составлял более 1000 ЕД, что характерно для атопического синдрома

В программу комплексного обследования вошли **общеклинические методы**, аллергологическое обследование, включавшее выявление гиперчувствительности с помощью *prick*-тестов с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми аллергенами, определение уровня общего IgE иммуноферментным методом, оценку бронхиальной проходимости посредством функции внешнего дыхания.

**Вирусологическое обследование** осуществлялось иммунофлюоресцентным методом с применением иммуноспецифических сывороток для определения риносинцитиальных и аденовирусных антигенов в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа; методом латексагглютинации выявлялись ротавирусные, аденовирусные и коронавирусные антигены в кишечнике с ис-

## Состояние слизистой оболочки ЖКТ при atopическом синдроме

Патология слизистой оболочки отделов ЖКТ	Число
Хр. антральный гастрит В	28
Хр. дуоденит	
(+)	3
(++)	12
(+++)	18
Хр. колит	
(+)	1
(++)	12
(+++)	5

пользованием тест-систем фирмы "Орион-диагностика", Финляндия.

**Эндоскопическое обследование** проводилось с целью изучения местных воспалительных реакций: у части больных с бронхиальной астмой в стадии ремиссии осуществлялась бронхофиброскопия (БФС) с бронхиальным смывом и щипковой и браш-биопсией, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией со дна желудка, его пилорического отдела, двенадцатиперстной кишки и дистальных отделов толстой кишки.

Осуществлялось **морфометрическое и гистологическое исследование** биоптатов. Биоптаты слизистой оболочки (СО) бронхов фиксировались в 10% забуференном формалине, заливались в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Биоптаты слизистой оболочки разных отделов ЖКТ фиксировали тем же методом.

**Серологическим методом** исследовалась сыворотка кроки на антитела к хеликобактериям с использованием диагностических тест-систем "Пилоритест-Драй".

Проводилось **бактериологическое исследование** состояния микробиотоза толстого кишечника по методике Ф.Л. Вильшанской и Р.В. Эпштейн-Литвак.

Особенностью данной группы пациентов являлось отсутствие в большинстве случаев жалоб при наличии объективно выявляемой патологии ЖКТ. В связи с чем нами была разработана карта-вопросник, которая позволила выяснить прицельно гастроэнтерологический анамнез. Так, у 31 (73,8%) из наблюдавшихся был снижен аппетит, 17 (40,4%) больных беспокоила отрыжка, урчание и переливание в животе, 28 (66,6%) пациентов жаловались на изжогу, более половины — 24 пациента — имели нарушения стула, чаще в виде запоров. При объективном осмотре у 27 (64,2%) больных язык был обложен белым налетом, у 18 (42,8%) — отмечалась болезненность в эпигастральной и околопупочной областях при глубокой пальпации. Клинически других отклонений от нормы не было выявлено.

При ЭГДС практически у всех наблюдавшихся пациентов выявлены функционально-морфологические изменения разных отделов ЖКТ (табл.1): хроничес-

кий гастродуоденит у 54,7%, хронический гастрит у 21,4%, хронический дуоденит у 17,8%, рефлюкс-эзофагит у 75%, в 14,3% выявлялись эрозии двенадцатиперстной кишки, в 17,8% — хиатальная грыжа и в 7,2% — недостаточность кардии. Состояние слизистой оболочки ЖКТ было расценено как нормальное у 1 из наблюдавшихся.

Следовательно, у больных с atopическим синдромом практически во всех случаях заболевания ЖКТ носили либо стертые, либо бессимптомное течение.

В связи с имеющимися сообщениями о роли хеликобактерий в этиологии и патогенезе хронических заболеваний ЖКТ нами было предпринято изучение частоты обнаружения указанных микроорганизмов в группе наблюдавшихся больных.

Гистологическое и морфометрическое исследование биоптатов СО пищеварительного тракта позволило получить значительную дополнительную информацию о состоянии ЖКТ.

Так, обнаруженные нами изменения расценивались в соответствии с Сиднейской классификацией [14] как хронический антральный гастрит (рис.1), лишь у 4 больных состояние СО можно было отнести к норме. Высокая частота выявления хеликобактерий (98%), что в комплексе с гистологическими показателями определялось как хронический антральный гастрит В (47,6%). Обращает на себя внимание, что пациенты с нормальными показателями состояния СО желудка имели клинически более легкое течение АД.

У наблюдавшихся больных состояние СО двенадцатиперстной кишки было оценено по классификации Уайтхеда [16] как хронический диффузный дуоденит без атрофии и с умеренной атрофией кишечных ворсинок (рис.2) Минимальная активность процесса отмечена у 2 пациентов, причем биоптаты были хеликобактернегативными. Хронический дуоденит умеренной и выраженной активности (10 и 12 больных соответственно) во всех случаях сопровождался обнаружением хеликобактерий. Интересно отметить, что у 3 пациентов

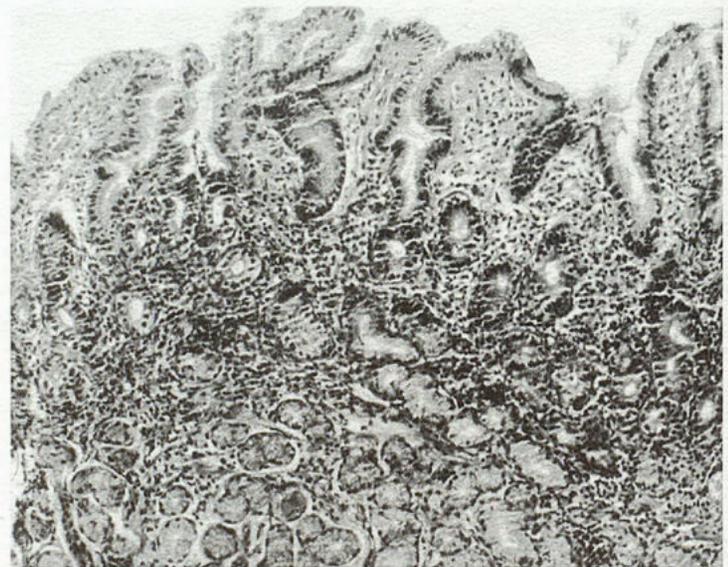


Рис.1. Слизистая оболочка желудка при АСс явлениями хронического антрального гастрита В.



Рис.2. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки при АС с явлениями хронического дуоденита выраженной активности.

с хроническим дуоденитом умеренной активности с умеренной атрофией кишечных желез была выявлена кишечная метаплазия СО и множество хеликобактерий на эпителии кишечных ворсин. Патология СО двенадцатиперстной кишки была выявлена у всех наблюдавшихся больных.

Морфометрически определено снижение числа тучных клеток вследствие дегрануляции и тканевая эозинофилия межжелудочной стромы СО желудка и двенадцатиперстной кишки у 79 и 86% обследованных соответственно.

В СО дистальных отделов толстой кишки выявлялась картина хронического катарального поверхностного колита практически у всех наблюдавшихся (рис.3) При этом на поверхностных экзокриноцитах СО во всех случаях выявлялись кишечные кампилобактерии.

Таким образом, исследование ЖКТ выявило патологию всех отделов пищеварительного тракта, ассоциированную с хеликобактериями в 98% и кампилобактериями в 100% наблюдений.

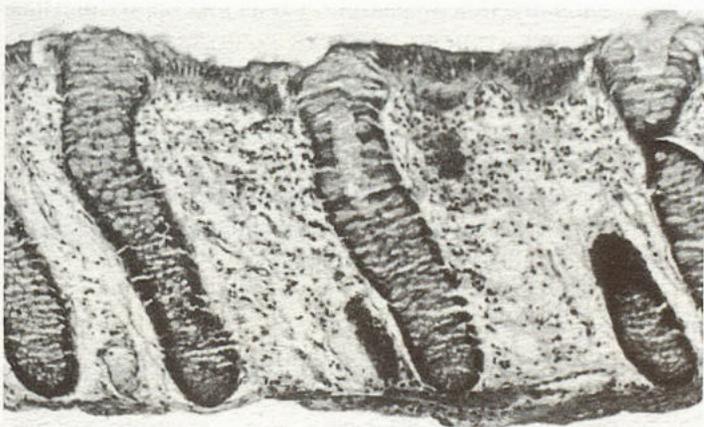


Рис.3. Слизистая оболочка толстого кишечника при АС с явлениями хронического катарального колита.

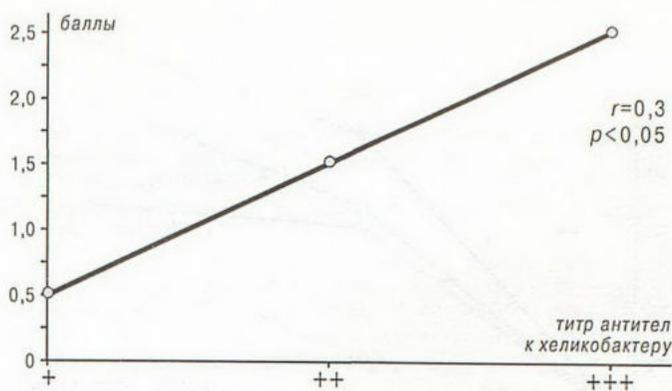


Рис.4. Корреляция между уровнем обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки хеликобактером (в баллах) и титром антител к нему в сыворотке крови.

При серологическом исследовании сыворотки крови было выявлено наличие антител к хеликобактериям у 18 (62%) больных, причем у 11 из них определялся высокий титр (+++). Следует отметить, что этот показатель имел прямую коррелятивную зависимость от обнаружения хеликобактерий на СО желудка и двенадцатиперстной кишки (рис.4).

В литературе последних лет описан дисбактериоз кишечника при аллергических заболеваниях кожи [3,10]. Представляло интерес изучение дисбиотических изменений просветной микрофлоры толстого кишечника у больных с атопическим синдромом. Дисбактериоз выявлялся бактериологически и оценивался по степеням: 1 степень (латентная) характеризуется незначительными изменениями количества кишечной палочки, бифидофлоры и лактофлоры не изменены; при 2 степени выявляются небольшие количественные и качественные изменения кишечной палочки, незначительное снижение бифидо- и лактофлоры; для 3 степени характерно значительное снижение уровня бифидофлоры в сочетании со снижением лактофлоры и резким изменением уровня кишечных палочек, могут обнаруживаться патогенные микроорганизмы; 4 степень диагностируется при отсутствии бифидофлоры, значительном снижении лактофлоры и изменении количественных и качественных показателей кишечной палочки, возрастает количество облигатных и факультативных условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях [4].

При обследовании у 41 из 42 больных был выявлен дисбактериоз различной степени выраженности (табл.2), причем среди пациентов со значительными изменениями микробиоценоза у 10 (23,8%) больных наблюдалось среднее и тяжелое течение АС.

Таблица 2

Состояние микрофлоры кишечника у больных с АС (n=42)

	Норма	Степень выраженности дисбактериоза			
Число больных	1	6	14	16	5
%	2,4	14,3	33,3	38,1	11,9

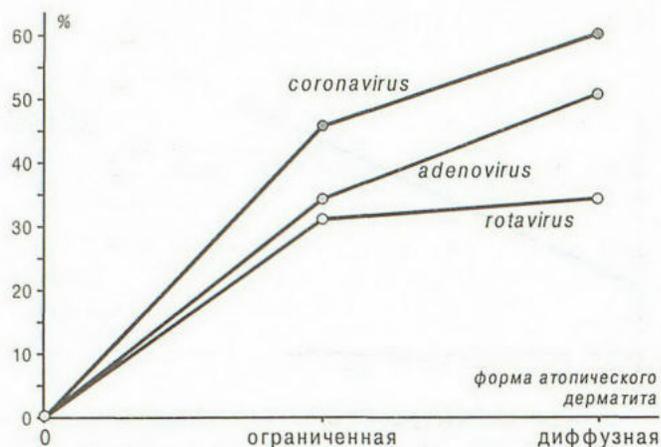


Рис.5. Вирусный дисбиоз желудочно-кишечного тракта при АС.

С целью оценки вирусного дисбиоза кишечника методом латексагглютинации определялись ротавирусные, аденовирусные и коронавирусные антигены в фекалиях. Исследование показало, что 24 (57,1%) больных имеют вирусный дисбиоз, причем у 47% наблюдавшихся — коронавирусный, у 35% — аденовирусный и у 25% — ротавирусный (рис.5.). Обращает на себя внимание дисбиоз за счет двух или трех вирусных антигенов у 12 (27,6%) больных, среди которых 3 пациента имели диффузную форму АД. Можно предположить, что вирусно-бактериальный дисбиоз ЖКТ играет определенную роль в поддержании аллергического воспаления и патоморфологических изменений СО кишечника при atopическом синдроме.

Установлено значение вирусно-бактериальных ассоциаций в формировании гиперреактивности бронхиального дерева. Представляло интерес изучение дисбиоза дыхательных путей у пациентов с atopическим синдромом.

Параллельно с исследованиями ЖКТ 12 пациентам в фазе стабильной ремиссии бронхиальной астмы проводились бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и браш-биопсия. При бронхоскопии, несмотря на клиническую ремиссию бронхиальной астмы, было выявлено наличие эндобронхита I или II степени. Обострение atopического дерматита закономерно сопровождалось более выраженными воспалительными изменениями со стороны бронхов. Было отмечено увеличение абсолютного и относительного содержания клеток в лаважной жидкости (цитоз) у пациентов с atopическим синдромом, а также увеличение эозинофилов и тучных клеток с высоким процентом дегрануляции последних. В то же время в подслизистом слое бронхов отмечалась пролиферация бокаловидных клеток и было увеличено количество не дегранулированных тучных клеток, что свидетельствовало о субклиническом течении аллергического воспаления. Была выявлена коррелятивная связь между эозинофилией, количеством нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и распространенностью atopического дерматита. Так, при ограниченной форме atopического дерматита число эозинофилов колебалось от 1 до 10%, а нейтрофилов

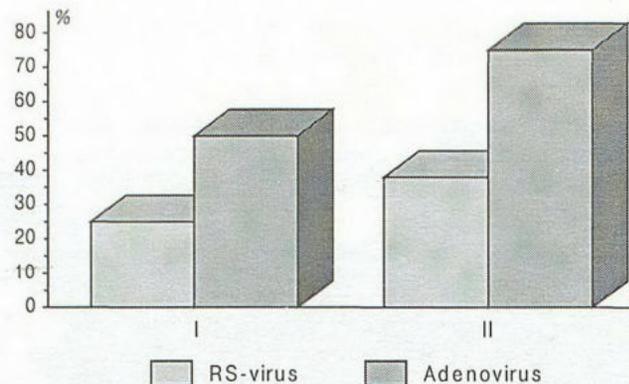


Рис.6. Вирусный дисбиоз желудочно-кишечного тракта при АС.

I — бронхиальная астма легкая, atopический дерматит ограниченный; II — бронхиальная астма средняя, atopический дерматит генерализованный.

от 10 до 20%; при диффузной форме число эозинофилов возрастало до 16%, а нейтрофилов — до 36%. Отмечены также признаки активации макрофагов при электронно-микроскопическом исследовании лаважной жидкости: увеличение количества цитоплазматических выростов и активное состояние митохондрий.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при atopическом синдроме имеется сочетанное воспалительное поражение кожи, респираторного и желудочно-кишечного тракта и между ними существует коррелятивная связь.

В НИИ пульмонологии МЗ РФ ранее была проведена работа по изучению патоморфологических особенностей слизистой оболочки респираторного и пищеварительного трактов при сочетанных формах atopии. В нашем исследовании продолжено определение места бактериальной флоры, а также проведено изучение роли вирусной инфекции респираторного тракта при atopическом синдроме.

Вирусологическое исследование эпителиальных клеток СО носа 24 больных с использованием иммунофлуоресцентного метода выявило изменения у большинства наблюдавшихся: аденовирусные антигены обнаружены у 16 (66,6%) больных, РС-вирусные — у 10 (41,6%) больных. У 8 пациентов отмечено сочетание РС- и аденовирусной инфекции, у 6 из них бронхиальная астма средней степени тяжести сочеталась с генерализованной формой АД. Проанализировав полученные результаты, нами выявлена определенная зависимость степени тяжести бронхиальной астмы от выраженности вирусного дисбиоза дыхательных путей (рис.6).

Таким образом, вирусно-бактериальный дисбиоз респираторного тракта, вероятно, определяет клинические проявления atopического синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Букринская А.Г., Грачева Н.М., Васильева В.И. Ротавирусная инфекция. — М., 1989. — С.49—57.
2. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // Тер. арх. — 1990. — № 11. — С.59—62.

3. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и ВОЗ. 1995 г. // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.28.
4. Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А. и др. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации.— М., 1986.— С.24—26
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения.— М., 1996.— С.298—312.
6. Кетиладзе Е.С., Иванова Л.А., Елисеева И.Я. и др. Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхолегочных процессов // Вопр. вирусол.— 1986.— № 3.— С.310—314.
7. Покровский В.И. Роль инфекционного фактора в патологии желудочно-кишечного тракта // Мед. пар. изотол.—1997.— № 3.— С.3—5.
8. Хечинашвили Г.Н. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— М., 1986.
9. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— Спб.: Мед. информ., 1995.
10. Чучалин А.Г. // Бронхиальная астма.— М.: Агар, 1997.— Т.2.— С.83—118.
11. Busse W.W. et al. Role and contribution of viral respiratory infections to asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1993.— Vol.92.— P.57—61.
12. Kay A.B. Asthma and inflammation // Ibid.— 1991.— Vol.87.— P.893—910.
13. Misiewicz J.J., Tytgat G.N.I et al. The Sidney system: a new classification of gastritis // Congress of Gastroenterology, 9-th: Working Party Reports.— Melbourne: Blackwell, 1990.— P.290.
14. Whitehead R. Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. 4-th Ed.— Philadelphia: Saunders, 1990.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-02

## РОЛЬ РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА И СИНДРОМА АПНОЭ В ГЕНЕЗЕ НОЧНЫХ ПРИСТУПОВ УДУШЬЯ

*И.М.Бейтуганова, А.Г.Чучалин, Н.А.Колганова, С.Л.Бабак, И.Т.Щербаков*

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE ROLE OF REFLUX-ESOPHAGITIS AND SLEEP-APNEA SYNDROME FOR NIGHTTIME ASTHMA ATTACKS

*I.M.Beytuganova, A.G.Chuchalin, N.A.Kolganova, S.L.Babak, I.T.Scherbakov*

### Summary

The high percentage of gastroesophageal regurgitation disease associated with other different diseases of alimentary tract is noted in patients with bronchial asthma. The gastroesophageal reflux which is estimated as bronchial asthmatic 'trigger', especially at night, is the most interesting. Diurnal monitoring of esophageal pH in some occasions has shown time-dependent connection of clinical asthmatic attack and pathological gastroesophageal reflux. Somnological data have confirmed the role of gastroesophageal regurgitation disease, obstructive sleep-apnea syndrome and disorder of sleeping structure in the origin of nighttime bronchial asthmatic attacks.

### Резюме

Отмечается высокий процент гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с различной патологией пищеварительной системы у пациентов с бронхиальной астмой. Интерес представляет гастроэзофагеальный рефлюкс, рассматриваемый в качестве "триггера" приступов астмы, преимущественно в ночной период. Суточное мониторирование pH пищевода в ряде случаев выявило временную связь клинического приступа удушья и патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Данные сомнологических исследований указывают на роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, обструктивного апноэ, нарушений структуры сна в генезе ночных приступов бронхиальной астмы.

Литературные данные свидетельствуют о широкой распространенности патологии различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при бронхиальной астме [9]. Особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), рассматриваемый в качестве триггера приступов астмы, преимущественно

но в ночной период. Впервые Osler в 1892 г. описал приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) положили начало дальнейшему изучению проблемы, обозначив термин "рефлюкс-индуцированная астма". Mansfield и Stein выявили сниже-

Таблица 1

**Патология желудочно-кишечного тракта при  
бронхиальной астме**

Патология желудочно-кишечного тракта	абс.	%
Рефлюкс-эзофагит	33	73
Хронический гастрит	28	63
Хронический дуоденит	22	48
Хронический гастродуоденит	18	40
Язвенная болезнь желудка	11	23
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	20	44
Хронический колит	8	16

ние проходимости дыхательных путей на фоне изжоги — одного из проявлений ГЭР, что позже было подтверждено экспериментально [10,14].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой воспаление слизистой оболочки дистального отдела пищевода, возникающее вследствие длительной экспозиции желудочного или дуоденального содержимого [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о распространенности заболевания среди населения США и ряда стран Европы в 20—40% случаев, среди пациентов с бронхиальной астмой этот показатель составляет 80% [9,10].

Фоновыми заболеваниями для развития ГЭРБ являются хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит, дисбактериоз толстого кишечника.

Согласно современным патофизиологическим концепциям, наряду с нарушением пищеводного клиренса, повышением секреции соляной кислоты, основной причиной ГЭРБ рассматривается несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера.

Приступы астмы и кашель относят к экстраэзофагеальным клиническим проявлениям ГЭРБ. Желудочно-пищеводный рефлюкс может привести к приступу удушья в результате аспирации желудочного содержимого. Другой механизм — стимуляция вагусных рецепторов нижних отделов пищевода с последующим развитием бронхоконстрикции [5,6,10,14].

Остается неясным вопрос о том, является ли снижение внутригрудного давления при кашле причиной рефлюкс-эзофагита (РЭ) или рефлюкс инициирует респираторную симптоматику? Кроме того, препараты базисной терапии бронхиальной астмы (теофиллины, глюкокортикостероиды и др.) могут способствовать возникновению РЭ, снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Отмечена более длительная экспозиция желудочного содержимого в дистальной части пищевода в горизонтальном положении и, особенно, в период ночного сна [11]. Фазы сна также определяют характер и длительность патологических рефлюксов. В литературе обсуждается вопрос о значении стадии сна в возникновении ночных приступов удушья. Выявлено большин-

ство таких эпизодов во время REM-стадии сна, характеризующейся максимальным снижением мышечного тонуса (Fitzpatrick, 1991). Синдром обструктивного апноэ рассматривается как “триггерный” механизм в возникновении ночных приступов астмы вследствие окклюзии верхних дыхательных путей (Shu Chan, 1987). Кроме того, отмечено и экспериментально подтверждено увеличение частоты эпизодов “arousal” (кратковременных транзиторных пробуждений) при раздражении дистального отдела пищевода раствором соляной кислоты [11].

Вышеизложенные данные определили интерес изучения возможного влияния обструктивного апноэ, патологических рефлюксов на возникновение ночных приступов бронхообструкции.

Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи приступов ночной бронхиальной астмы с наличием и выраженностью ГЭРБ, в совокупности с нарушением структуры сна, эпизодами обструктивного апноэ.

Основные вопросы исследования:

- изучение клинико-морфологических изменений пищевода при ГЭРБ;
- выявление взаимосвязи ГЭРБ и морфофункциональных изменений разных отделов ЖКТ (желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки);
- определить соотношение степени тяжести бронхиальной астмы и ГЭРБ с нарушением состояния микробного пейзажа кишечника;
- изучить связь приступов ночной астмы с наличием патологических рефлюксов;
- рассмотреть вероятность приступов ночной астмы в связи с возникновением патологических рефлюксов на фоне обструктивного апноэ;
- с учетом выявленной взаимосвязи ГЭРБ и ночных приступов астмы, а также нарушения структуры сна разработать новые принципы терапии ночной астмы.

Клинические наблюдения проводились на базе аллергологического отделения НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Группу обследования составили 45 пациентов с atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести в сочетании с патологией разных отделов ЖКТ, в возрасте от 18 до 57 лет, среди них 21 женщина, 24 мужчины (табл.1). Длительность заболевания бронхиальной астмой составила от 2 до 15 лет, патологии ЖКТ — от 1 года до 14 лет. Бронхиальная астма диагностирована в соответствии с Международным Консенсусом (GINA, 1995).

Все наблюдавшиеся больные отмечали наличие приступов астмы в ночное время. У 37 больных патология ЖКТ была выявлена ранее, в 8 случаях диагноз выставлен впервые в ходе обследования.

При анализе анамнестических данных наиболее частыми жалобами со стороны пищеварительной системы были изжога у 43 (95,5%) больных, тошнота у 26 (57,7%), отрыжка у 41 (91%), периодические боли, дискомфорт в эпигастрии у 26 (57,7%) пациентов. Метеоризм и нарушения дефекации наблюдались в 35 (77%) и 38 (84,4%) случаях соответственно. Часто

Таблица 2

## Ретроспективный анализ патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с бронхиальной астмой (%)

Пол	
женщины	57
мужчины	43
Тяжесть течения БА	
легкая	9
средняя	29
тяжелая	62
Патология ЖКТ	
рефлюкс-эзофагит	27
недостаточность кардии	4
гастрит	48
язвенная болезнь желудка	15
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	44
дисбактериоз	62

пациенты отмечали ухудшение течения бронхиальной астмы при обострении хронической гастроэнтерологической патологии — 32 (71,1%) пациента.

В программу комплексного обследования вошли общеклинические методы. Диагностика бронхиальной астмы проводилась с определением функционального состояния легких — ФВД, аллергологического статуса — *prick-test* с набором стандартных бытовых, пыльцевых, эпидермальных аллергенов. Уровень общего IgE исследовался иммуноферментным методом.

Программа обследования желудочно-кишечного тракта включала проведение эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, а также ректороманоскопии с биопсией СО толстой кишки. Все исследования проводились только в стадии ремиссии бронхиальной астмы.

Определение состояния СО ЖКТ проводилось с применением гистологического и морфометрического методов. Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном

Таблица 3

## Состояние слизистой оболочки ЖКТ при бронхиальной астме

Патология слизистой оболочки отделов ЖКТ	Число больных
Рефлюкс-эзофагит	33
Хр. антральный гастрит В	40
Хр. дуоденит	
(++)	17
(+++)	15
Хр. колит	
(+)	3
(++)	4
(+++)	1

забуференном формалине, заливались в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 4—5 мк окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином.

При бактериоскопическом исследовании с целью определения *Helicobacter pilory* (НР) срезы СО окрашивали акридиновым оранжевым по *L. Walters* (1986).

Исследование сыворотки крови для определения титра антител к НР проводили с использованием серологического метода.

Кислотообразующую функцию желудка исследовали методом внутрижелудочной рН-метрии.

Определение состояния просветной микрофлоры кишечника проводилось в соответствии с методическими рекомендациями ЦНИИЭМ им. *Г.Н. Габричевского* [3].

20 пациентам с эндоскопически диагностированной ГЭРБ было проведено суточное мониторирование рН пищевода с одновременным измерением показателей ФВД. Система для длительной регистрации изменений рН пищевода состоит из портативного устройства (дигитрапер МКЗ), рН-зонда, вводимого интраназально и программы для обработки данных на персональном компьютере (*Synectics Medical*, Швеция). Дистальный рН-датчик зонда устанавливали на уровне 5 см выше нижнего пищевода сфинктера. Измерение показателей ФВД проводили с использованием вентилометра (VM 1, *Clement Clarke*).

Данные исследования позволили определить наличие ГЭРБ у 18 пациентов, у 8 из них была установлена временная связь между экспозицией желудочного содержимого в дистальном отделе пищевода и клиническим приступом удушья.

В лаборатории сна НИИ пульмонологии МЗ РФ проведены полисомнографические исследования с регистрацией электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулографии (ЭОГ) левого и правого глаза, электромиографии (ЭМГ), измерением воздушного потока и респираторного дыхательного усилия, электрокардиографии и сатурации артериальной крови в течение не менее 6 часов ночного сна. Обращалось внимание на каналы ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ для дифференциальной диагностики дыхательных нарушений, в том числе обструктивного апноэ. Гистограмма сна определяла уровень фрагментации и цикличности сна пациентов (оборудование "4100 *SomnoStar*", *Sensor Medics*, США). Параллельно проводилось мониторирование рН пищевода, а в случае приступов удушья — измерение ФВД.

Проведенный ретроспективный анализ 3005 историй болезни больных с диагнозом бронхиальная астма (1992—1997 гг.) выявил патологию пищеварительной системы в 236 (8%) случаях (табл.2.) Выявленный низкий уровень патологии ЖКТ не соответствует статистическим данным (*Бирг Н.А.*, 1985 г., *Синев Ю.В.*). Наши результаты также указывают на высокую встречаемость патологии пищеварительной системы. Например, ГЭРБ выявляется в 73% случаев, дисбактериоз у 96% больных и т.д. Недостаточная выраженность клинических проявлений патологии ЖКТ возможна вследствие преобладания симптомов бронхиальной обструкции [9]. Тщательный расспрос больно-

## Степень тяжести рефлюкс-эзофагита при бронхиальной астме

Течение бронхиальной астмы	Степень тяжести РЭ				Число больных
	1	2	3	4	
Легкое	7	4	—	—	11
Среднее	4	11	—	—	15
Тяжелое	1	4	2	—	7
Всего...	12	19	2	—	33

го, анализ анамнестических данных, знание особенностей субъективных и объективных проявлений патологии ЖКТ позволяют выбрать правильную тактику диагностики и лечения данного контингента больных.

Эндоскопическое обследование выявило изменения СО ЖКТ у всех наблюдавшихся. Состояние СО пищевода оценивалось по модифицированной классификации (*Savaru-Miller, 1978*), патология желудка — согласно Сиднейской номенклатуре (*Misiewicz J.J., 1990*), двенадцатиперстной кишки — по классификации *Whitehead R. (1990)*.

РЭ отмечался у 33 (73%) пациентов, преимущественно 1 и 2 степени. Обращает внимание высокая частота сочетания ГЭРБ с «фоновыми» заболеваниями — хроническим гастродуоденитом в 35% случаев, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — в 23 и 44% соответственно.

Изменения слизистой оболочки ЖКТ, выявленные при ЭГДС, подтверждены данными гистологического и морфометрического исследования (табл.3). Бактериоскопически определялась обсемененность хеликобактериями

В 73% выявлялся хронический маргинальный эзофагит с тканевой эозинофилией подслизистого слоя, многослойный плоский неороговевающий эпителий с

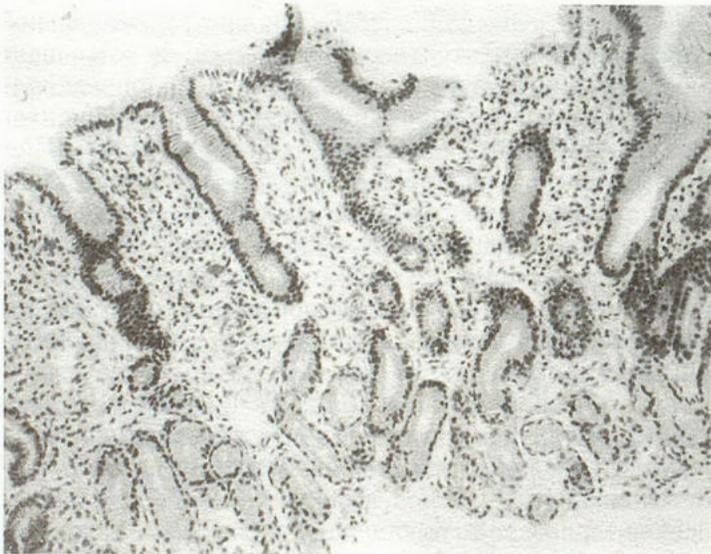


Рис.1. Состояние слизистой оболочки ЖКТ, соответствующее хроническому антральному гастриту у больного бронхиальной астмой.



Рис.2. Состояние слизистой оболочки ЖКТ, соответствующее хроническому диффузному дуодениту у больного бронхиальной астмой.

явлениями гиперкератоза. Это свидетельствует об ускоренной регенерации СО в ответ на раздражающее действие забрасываемого в пищевод желудочного содержимого.



Рис.3. Состояние слизистой оболочки ЖКТ, соответствующее хроническому катаральному колиту у больного бронхиальной астмой.

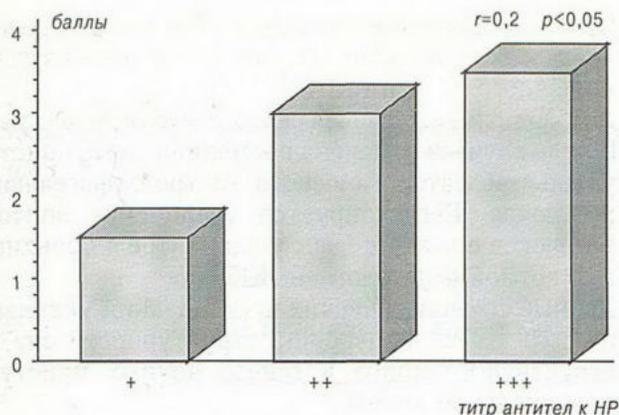


Рис.4. Соотношение титра антител к НР в сыворотке крови к обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки НР (в баллах).

Интерес представляет выраженность ГЭРБ (2 степень) у пациентов со средним и тяжелым течением бронхиальной астмы (табл.4).

Изменения, обнаруженные при изучении СО желудка, в 63% расценивались как хронический антральный гастрит В (рис.1). Состояние СО двенадцатиперстной кишки оценивалось как хронический диффузный дуоденит без атрофии и с умеренной атрофией кишечных ворсин, в 48% случаев ассоциированный с НР (рис.2). У всех обследованных пациентов отмечалась картина хронического катарального поверхностного колита (рис.3), во всех случаях обнаруживались кампилобактерии.

Полученные данные свидетельствуют о сочетании ГЭРБ с патологией разных отделов ЖКТ в 100% случаев. Обсемененность слизистой оболочки НР отмечена в 96%, кампилобактериями — в 100% наблюдений.

Серологическое исследование сыворотки крови выявило титр антител к НР у 32 (71,1%) больных. Определялась коррелятивная зависимость от обнаружения НР в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (рис.4).

Исследование состояния просветной микрофлоры толстого кишечника выявило дисбактериоз различной степени выраженности.

Изменения микрофлоры проявлялись снижением роста микроорганизмов — представителей резидент-

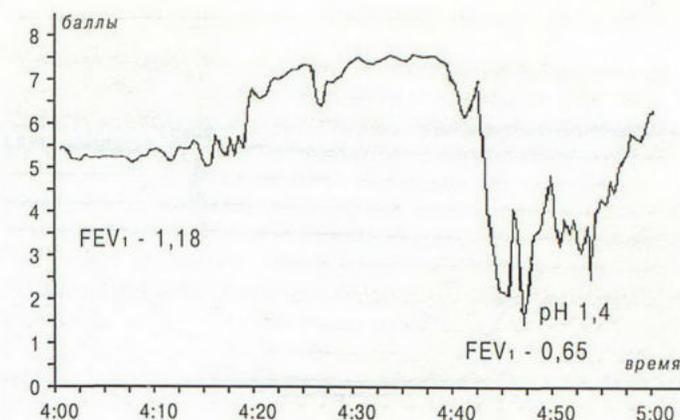


Рис.5. Фрагмент суточного мониторинга изменений показателей ФВД и рН пищевода, клинически соответствующий приступу удушья.

ной флоры и увеличением роста условно-патогенных микроорганизмов (табл.5).

Суточное мониторингирование рН пищевода у 16 из 20 пациентов выявило наличие ГЭРБ. Критерием диагностики ГЭРБ является обнаружение более 50 патологических рефлюксов за сутки (патологическим считается рефлюкс более 4 секунд с падением рН<4, при норме 5—7). Лишь у 4 пациентов с ЭГДС-диагностированным РЭ рН-метрия не выявила ГЭРБ. Эндоскопически диагностированный дуоденогастральный рефлюкс, а также снижение кислотообразующей функции желудка дают основание расценить как фактор агрессии наличие в забрасываемом содержимом желчных кислот. Существенно, что такой состав регургитационного содержимого менее подвержен влиянию пищевода клиренса [4,5,7]

Эндоскопически определялась ГЭРБ 2-й степени. Характерно соответствие эндоскопических, гистологических и морфометрических данных результатам рН-мониторирования. У 8 (40%) пациентов выявлена временная связь между клиническим приступом астмы и наличием длительной экспозиции желудочного содержимого. Определение ФВД показало снижение FEV<sub>1</sub> более чем на 45% от исходной величины (рис.5). Наибольшее количество пробуждений, связанных с явлениями бронхоспазма приходилось на период с 2.00 по 6.00, что подтверждает литературные данные [8,11].

Проведенная терапия включала изменение образа жизни, соблюдение диеты, прием антацидов, блокатора НК-АТФ-азы (омепразола). Лечение фоновых заболеваний ГЭРБ с эрадикацией НР позволило снизить диспепсические расстройства, частоту приступов бронхиальной астмы. Использование спейсера при ингаляции глюкокортикостероидов, других аэрозолей позволяет снизить влияние препаратов на тонус нижнего пищевода сфинктера. Проведенная терапия позволила снизить частоту приступов ночной астмы у 10 пациентов (50%)

В лаборатории сна были проведены исследования 3 пациентам с преимущественно ночными или ранними утренними приступами бронхиальной астмы. Отмечено падение показателей бронхиальной проходимости FEV<sub>1</sub>, PEF до 50%, что является диагностическим критерием ночных приступов удушья. Выявлены изменения

Таблица 5

**Состояние микрофлоры толстого кишечника у пациентов с бронхиальной астмой**

Бронхиальная астма	Норма	Степень дисбактериоза			
		1	2	3	4
легкая	2	2	8	—	—
средняя	1	4	16	4	—
тяжелая	—	—	5	3	—
Всего...	3	7	31	10	—
%	6,6	15,5	68,8	22,2	—

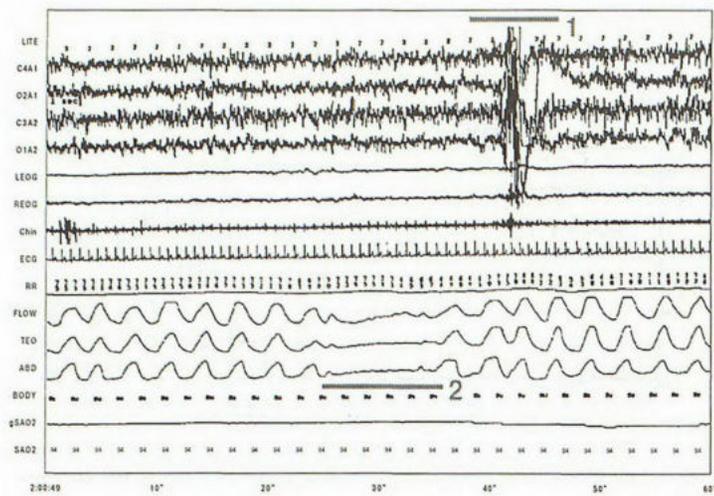


Рис.6. Фрагмент записи сна больного А., REM-сон с эпизодом обструктивного апноэ. 1 — Arousel, 2 — Обструктивное апноэ.

общей структуры сна у больных бронхиальной астмой. За период наблюдения регистрировались 1—2 приступа астмы. Критерием приступа явилось пробуждение больного в связи с удушьем, аускультативная картина со стороны органов дыхания, снижение FEV<sub>1</sub> по сравнению с предыдущими показателями. Преимущественно приступы удушья регистрировались на фоне REM-стадии сна. Учащение периодов "arousel" (кратковременных пробуждений) сопровождалось увеличением числа рефлюксов, что подтверждает литературные данные [11]. Наблюдалось учащение эпизодов ГЭРБ при появлении апноэ. На рис.6 представлен фрагмент наиболее репрезентативного наблюдения пациента А., 51 года, с диагнозом: Бронхиальная астма: атопическая форма, средней степени тяжести, стадия нестойкой ремиссии. Рефлюкс-эзофагит 2 степени тяжести. Эрозивный гастрит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Интерес представляет возникновение на фоне REM-стадии сна, характеризующейся максимальным снижением мышечного тонуса, эпизода обструктивного апноэ. Возникающая затем торакодиафрагмальная дискоординация приводит к градиенту внутригрудного давления. Регистрируемый в это время гастроэзофагеальный рефлюкс, по-видимому, связан с забросом содержимого желудка на фоне снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Взаимосвязь рассматриваемых процессов требует дальнейшего изучения. Подтверждение нарушения структурности сна у больных с ночной астмой, выявление гиповентиляционных расстройств определяет необходимость коррекции лечения с возможным применением CPAP-терапии [1,6].

### Выводы

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — частая патология при бронхиальной астме. По данным исследования составляет 73%.

2. При бронхиальной астме выявляется высокий процент хеликобактер-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта (90%).
3. Дисбактериоз кишечника определяется в 96% случаев.
4. В ряде случаев отмечена временная связь приступа удушья и патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Регистрируется увеличение эпизодов рефлюкса в ночные часы у пациентов с бронхиальной астмой и патологией ЖКТ.
5. Данные сомнологических исследований указывают на роль ГЭРБ, нарушения структурности сна, обструктивного апноэ в генезе ночных приступов бронхиальной астмы.
6. Вышеназванные анатомо-физиологические и микробиологические нарушения требуют антибактериальной и заместительной терапии биопрепаратами, коррекции моторики ЖКТ. При диагностике ночных дыхательных расстройств возможна коррекция с проведением CPAP-терапии.

### Заключение

Генез ночных приступов астмы сложен. Найденные провоцирующие и предрасполагающие факторы подвергаются новому пересмотру. Наряду с гастроэзофагеальным рефлюксом, развивающимся на фоне воспалительных изменений ЖКТ, имеет значение фаза сна, эпизоды обструктивного апноэ. Необходимым условием успешной терапии бронхиальной астмы в сочетании с патологией ЖКТ является проведение эрадикации хеликобактерной инфекции, нормализация моторики ЖКТ, назначение бактериальных биологических препаратов. При выявлении дыхательных расстройств возможно назначение CPAP-терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак С.Л., Стеблецов С.В., Чучалин А.Г. Полисомнография в клинике внутренних болезней // Научно-практическая конф. "Актуальные вопросы клинической медицины": Материалы. — М., 1996. — С.45—80.
2. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и ВОЗ. 1995 г // Пульмонология. — 1996. — Приложение. — С.48—59.
3. Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А. и др. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. — М., 1986.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М., 1996. — С.7—31.
5. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Тер. арх. — 1996. — № 8. — С.16—20.
6. Чучалин А.Г. // Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — Т.2. — С.40—63.
7. Шенгулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении рефлюкс-эзофагита. // Новости мед. и фарм. — 1994. — № 4. — С.14—19.
8. Clark T.J.H., Hetzel M.R. Diurnal variation of asthma // Br. J. Dis. Chest. — 1977. — Vol.71. — P.87—92.
9. Deschner K., Benjamin S.B. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // Am. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol.84, № 1. — P.1—5.
10. Ekstrom T., Tibbling L. Esophageal acid perfusion aitway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity // Chest. — 1989. — Vol.96, № 5. — P.963.
11. Goodall R.J.R., Earis J.E. et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux // Thorax. — 1981. — Vol.36. — P.116—121.

12. *Kryger M., Roth T.* Principles and Practice of Sleep Medicine.— Philadelphia, 1993.— Pt 2.— P.622—631.  
13. *Misiewicz J.J., Tytgat G.N.I et al.* The Sidney system: a new classification of gastritis // Congress of Gastroenterology, 9-th: Working Party Reports.— Melbourne: Blackwell, 1990— P.290.

14. *Whitehead R.* Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. 4-th Ed.— Philadelphia: Saunders, 1990.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248+616.233-002.2]-07:616.238-008.8-07

*Ю.О.Саликаева, Л.И.Волкова, Р.И.Плешко, Е.А.Геренг, А.Н.Полторацкий*

### **ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ**

Кафедра внутренних болезней № 2, кафедра анатомии и общей патологии  
Сибирского Государственного медицинского университета, г.Томск

#### **CHARACTERISTIC OF BRONCHIAL WASHOUTS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS**

*Yu.O.Salikaeva, L.I.Volkova, R.I.Pleshko, E.A.Gereng, A.N.Poltoratsky*

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

The diagnosis of chronic obstructive pulmonary diseases today is based on data of complex examination of patients including fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage.

The bronchoalveolar washouts from 24 asthmatic patients (BA) and 10 chronic obstructive bronchitic patients (COB) were investigated. Following parameters were studied: bronchoalveolar washouts cytology, IgA level, secretory lysozyme activity.

The obtained results showed that increased number of alveolar macrophages, eosinophiles, lymphocytes, plasmocytes and mucosal cells were distinctive features of atopic BA. IgA level and lysozyme activity were twice lower than in COB.

High percentage of neutrophiles, bronchial epithelial cells with dystrophy features, metaplastic squamous epithelial cells and microflora were typical for infection-dependent BA. Cell set in infection-dependent BA had the considerable similarity with one in COB. Parameters of secretory lysozyme activity and IgA level were significantly lower than in COB.

Cytological structure of bronchoalveolar washouts in mixed BA had both atopic (macrophages and lymphocytes predominance, low neutrophiles number, presence of eosinophiles) and infection-dependent asthmatic features (major count of ciliated epithelial cells with dystrophic changes, presence of metaplastic squamous epithelial cells)

Thus, bronchoalveolar washouts investigation allows to appreciate the inflammatory character in BA and COB and, probably, to identify the BA form.

#### **Р е з ю м е**

В современных условиях диагностика хронических обструктивных болезней легких основывается на данных комплексного обследования больных с применением бронхофиброскопии и проведением бронхоальвеолярного лаважа.

Исследованы бронхоальвеолярные смывы 24 больных бронхиальной астмой (БА) и 10 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Определялись следующие параметры: цитология бронхоальвеолярных смывов, уровень IgA, активность секреторного лизоцима.

Полученные результаты показали, что для атопической БА характерно повышенное содержание альвеолярных макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмочитов, бокаловидных клеток. Уровень IgA и активность лизоцима были в 2 раза ниже, чем при ХОБ.

При инфекционно-зависимой БА оказалось типичным высокое содержание нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии, метаплазированного плоского эпителия и микрофлоры.

Состав клеточных элементов при инфекционно-зависимой БА выявил значительное сходство с их значениями при ХОБ. Показатели активности секреторного лизоцима и уровень SIgA были достоверно ниже, чем при ХОБ.

Цитологический состав бронхоальвеолярных смывов при смешанной БА имел признаки как атопической (преобладание макрофагов, лимфоцитов, низкое содержание нейтрофилов, наличие эозинофилов), так и черты инфекционно-зависимой БА (большое количество дистрофически измененного реснитчатого эпителия, наличие метаплазированного плоского эпителия).

Таким образом, исследование бронхоальвеолярных смывов позволяет оценить характер воспаления при БА и ХОБ и, предположительно, идентифицировать форму БА.

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, которое занимает одно из первых мест по частоте встречаемости среди всех хронических неспецифических заболеваний легких и является одной из важнейших проблем современной медицины. К сожалению, несмотря на значительные успехи по разработке и внедрению в клиническую практику новых фармакологических препаратов, заболеваемость и инвалидизация от БА не имеет тенденции к снижению. Количество больных этим недугом колеблется от 5 до 15%, уменьшаясь к северу и увеличиваясь к югу [18,22].

В современных условиях диагностика целого ряда заболеваний легких, в том числе и БА, основывается на данных комплексного обследования больных с применением бронхофиброскопических методов исследования и проведения бронхоальвеолярного лаважа с последующим цитологическим и иммунологическим исследованием полученного секрета. Именно исследованием биопсий и бронхоальвеолярной лаважной жидкости представили доказательства наличия воспалительного процесса в бронхах у больных БА, что дало возможность пересмотреть патогенез этого заболевания.

Бронхоальвеолярный лаваж позволяет оценить состояние местного звена иммунитета респираторного тракта, а именно, дать характеристику клеточному звену иммунитета, изучить микробный спектр, уровень иммуноглобулинов, медиаторов воспаления [13,20].

Наиболее четкие диагностические критерии по результатам исследования бронхоальвеолярных смывов (БАС) разработаны при интерстициальных заболеваниях легких и ХОБ, тогда как недостаточно охарактеризованы изменения клеточного состава бронхиальных смывов при различных вариантах течения БА [4,7].

Исследования БАС при ХОБ свидетельствуют, что клеточность лаважной жидкости может варьировать от  $3,5 \times 10^9$ /л до  $480,5 \times 10^9$ /л в зависимости от тяжести и степени обострения заболевания [4,5,13]. Цитологический состав представлен в основном нейтрофильными лейкоцитами, снижено количество макрофагов и лимфоцитов [10,13,16,17]. Многие авторы отмечали наличие плоскоклеточной метаплазии [13,19,24]. Если обострение заболевания носило затяжной, гнойный характер, то кроме высокого нейтрофильного лейкоцитоза и значительного снижения количества макрофагов, имели место качественные и функциональные изменения клеток с дистрофическими явлениями в нейтрофилах, макрофагах, эпителиальных клетках [9,10,13].

Литературные данные по изучению БАС при БА во многом противоречивы. Исследования показывают, что цитоз БАС колеблется от  $2,1 \times 10^9$ /л до  $2,5 \times 10^9$ /л [1,25]. Анализ клеточных популяций выявлял различия

в зависимости от периода обострения или ремиссии и формы БА. Большинство источников указывают на повышенное содержание эозинофилов в промывных водах, которое коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Так, в период обострения содержание эозинофилов БАС может достигать 15% и даже, по данным некоторых авторов, 35% от всех клеточных элементов [2,11,12,15,17,23].

Кроме этого, отмечается снижение количества альвеолярных макрофагов, повышение количества нейтрофилов, а также появление клеток типа кишечной и плоскоклеточной метаплазии [9,16,19,23].

Что касается цитологических характеристик БАС при различных вариантах БА, то данные разных авторов неоднозначны. Одни ученые указывают, что при инфекционно-зависимой БА в цитограммах преобладали нейтрофилы, а при атопической БА было повышено содержание как нейтрофилов, так и эозинофилов, тогда как содержание макрофагов было снижено при всех формах БА [1,3,11,16,23]. Другие авторы считают, что для атопической БА не характерно повышение количества нейтрофилов, а увеличение их содержания в бронхиальных смывах свидетельствует о присоединении вторичной инфекции или формировании смешанной формы БА [5,24].

Таким образом, четких критериев оценки цитологических изменений БАС при БА, соответствующих различным формам БА, до сих пор нет [8].

Изменения в гуморальном звене и неспецифической резистентности респираторного тракта при ХОБЛ описывали многие авторы. Наибольшее количество исследований по изучению уровня иммуноглобулинов и лизоцима в БАС проведено при пневмониях и бронхитах, гораздо меньше при БА [6,14]. Литературные данные свидетельствуют, что при БА имеет место снижение синтеза секреторного иммуноглобулина А (SIgA), уровень которого еще больше уменьшается в период обострения, а содержание IgG и IgA возрастает вследствие повышенной трансудации [19]. Однако эти литературные данные немногочисленны.

Целью данного исследования явилось изучение состава клеточных популяций и факторов гуморального звена иммунитета бронхиального дерева у больных с различными формами БА в стадии обострения.

Нами были исследованы бронхиальные смывы 24 больных (10 мужчин и 14 женщин) с различными формами БА в стадии обострения (6 больных с инфекционно-зависимой, 10 больных с атопической и 8 больных со смешанной). В качестве сравнения были исследованы бронхиальные смывы у 10 больных ХОБ в стадии обострения (7 мужчин и 3 женщины).

Клеточный состав бронхоальвеолярных смывов больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения

Показатели	ХОБ n=10	ИЗБА n=6		АБА n=10		СМА n=8	
Цитоз БАС×10 <sup>9</sup> /л	3,43±0,40	2,31±0,30	p <sub>0</sub> <0,05	2,23±0,39	p <sub>0</sub> <0,05	2,28±0,39	p <sub>0</sub> <0,05
Нейтрофильные лейкоциты, %	40,68±1,82	38,77±1,60	p <sub>0</sub> >0,05	3,94±0,20	p<0,05	7,82±0,40	p <sub>0</sub> <0,05
	1,43±0,40	0,89±0,20	p<0,05	0,09±0,02	p<0,05	0,17±0,08	p<0,05
Лимфоциты, %	6,50±1,20	9,37±1,40	p <sub>0</sub> >0,05	14,55±1,15	p <sub>0</sub> <0,05	15,63±2,10	p <sub>0</sub> <0,05
	0,22±0,08	0,21±0,10	p>0,05	0,30±0,09	p<0,05	0,3±0,11	p<0,05
Макрофаги, %	20,88±2,36	19,92±0,80	p <sub>0</sub> >0,05	43,00±1,46	p<0,05	35,9±1,20	p <sub>0</sub> <0,05
	0,72±0,12	0,46±0,08	p<0,05	0,96±0,14	p<0,05	0,79±0,09	p<0,05
Эозинофильные лейкоциты, %	0,66±0,10	0,72±0,25	p <sub>0</sub> >0,05	6,00±0,90	p <sub>0</sub> <0,05	2,02±0,60	p <sub>0</sub> <0,05
	0,02±0,01	0,02±0,01	p>0,05	0,14±0,05	p<0,05	0,05±0,02	p<0,05
Плазматические клетки, %	1,36±0,12	1,63±0,12	p <sub>0</sub> >0,05	2,44±0,13	p <sub>0</sub> <0,05	1,58±0,07	p <sub>0</sub> >0,05
	0,05±0,02	0,04±0,01	p>0,05	0,06±0,02	p<0,05	0,04±0,01	p>0,05
Бронхиальный эпителий, %	6,90±1,20	5,30±1,00	p <sub>0</sub> >0,05	11,2±1,80	p <sub>0</sub> <0,05	12,50±1,60	p <sub>0</sub> <0,05
	0,24±0,09	0,012±0,04	p<0,05	0,29±0,10	p>0,05	0,30±0,10	p<0,05
Бронхиальный эпителий с признаками дистрофии, %	18,75±0,64	14,46±1,27	p <sub>0</sub> <0,05	10,3±2,00	p <sub>0</sub> <0,05	13,20±2,00	p <sub>0</sub> <0,05
	0,60±0,17	0,32±0,11	p<0,05	0,27±0,09	p<0,05	1,031±0,13	p<0,05
Метаплазированный плоский эпителий, %	5,32±0,95	10,08±,80	p <sub>0</sub> <0,05	3,20±1,00	p <sub>0</sub> >0,05	11,34±2,50	p <sub>0</sub> <0,05
	0,12±0,06	0,23±0,05	p<0,05	0,07±0,01	p<0,05	0,26±0,04	p<0,05
Бокаловидные клетки, %				5,3±0,90	p <sub>0</sub> <0,05	0,40±0,60	p <sub>0</sub> <0,05
	0	0		0,06±0,02	p<0,05	0,02±0,01	p<0,05

Примечание. n — число больных; в числителе — доля клеток в %, в знаменателе — абс. число клеток в 1 л.×10, p<sub>0</sub> — статистически достоверное различие относительного количества клеток с группой сравнения (ХОБ); p — достоверность различий абсолютного числа клеток с группой сравнения (ХОБ).

Срок заболевания у обследованных больных колебался от 3 до 13 лет (в среднем 6,3±2,1 года), возраст больных от 19 до 60 лет (в среднем 34,0±3,4 года). Обследование проводилось в условиях стационара. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, данных функциональных методов диагностики (спирография с бронхолитиком и пикфлоуметрия), а также аллерготестирования с различными группами аллергенов. Бронхофиброскопия проводилась при первых признаках стабилизации клинических симптомов. У больных БА бронхоскопия проводилась до назначения ингаляционной базисной терапии. Исследование назначалось на утренние часы натощак под местной анестезией лидокаином или дикаином. Процедура переносилась больными хорошо. Лаважная жидкость получена по стандартной методике в процессе бронхоскопии [26]. Количество полученного бронхиального смыва — от 35 до 55 мл. Секрет из специального контейнера фильтровался через капроновый фильтр в силиконированные пробирки, центрифугировался в течение 10 минут при 1500 об/мин., надосадочная жидкость собиралась в пластиковые резервуары. В осадке объемом 1 мл подсчитывался цитоз в камере Горяева. Из центрифугата готовился мазок для подсчета цитогаммы, клетки БАС идентифицировались согласно методическим рекомендациям [8]. В надосадке определялись гумо-

ральные факторы: sIgA методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, активность секреторного лизоцима определяли по методу Дорофейчук (1968). Статистическая обработка результатов проведена по методу Манн-Уитни.

В лаважной жидкости больных ХОБ в стадии обострения количество клеток составило (3,43±0,40)×10<sup>9</sup>/л, что достоверно превышает таковые показатели как при атопической БА (2,33±0,30)×10<sup>9</sup>/л, так и при инфекционно-зависимой (2,31±0,50)×10<sup>9</sup>/л и смешанной (2,28±0,39)×10<sup>9</sup>/л БА (табл.1).

Клеточный состав бронхиального смыва при ХОБ был представлен в основном нейтрофильными лейкоцитами (40,8±1,82%), макрофагами (20,88±2,36%), реснитчатым эпителием с признаками дистрофии (18,75±0,64%). В значительно меньшем количестве встречались клетки лимфоидного ряда (малые и средние лимфоциты), плазматические клетки, (см.табл.1). Эпителиальные клетки были представлены также неизменным реснитчатым эпителием (6,90±2,20%) и метаплазированным плоским эпителием (5,32±0,95%). В мазках присутствовала смешанная микрофлора и большое количество детритных масс.

Анализ цитогамм БАС больных с инфекционно-зависимой БА выявил значительное сходство со значениями группы больных ХОБ. Основными клеточными элементами лаважной жидкости при БА также являлись

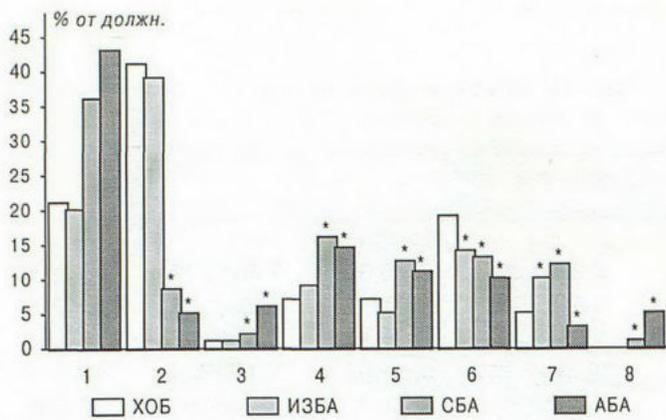


Рис. 1. Цитологический состав БАС при различных формах БА и ХОБ в стадии обострения. \* — различия с ХОБ достоверны.

1 — макрофаги, 2 — нейтрофилы, 3 — эозинофилы, 4 — лимфоциты, 5 — БЭ норм. стр., 6 — БЭ дистроф., 7 — плоскоэпит. клетки, 8 — бокаловидные клетки.

нейтрофилы, макрофаги, бронхиальный эпителий с признаками дистрофии. В то же время отличительной чертой было достоверно большее количество клеток метаплазированного плоского эпителия ( $10,08 \pm 0,80\%$ ), а также меньшее содержание бронхиального эпителия с признаками дистрофии ( $14,46 \pm 1,27\%$ ) — рис. 1. Сравнительный анализ абсолютных значений цитограмм выявил несколько другую картину: у больных астмой число нейтрофилов было достоверно ниже значений показателей при ХОБ, значимо меньше также было и абсолютное количество макрофагов (см. табл. 1). Фон препаратов составляли детритные массы, а также микрофлора (преимущественно кокковой природы).

Подсчет цитограмм у больных атопической БА показал, что у них в мазках преобладали макрофаги, количество которых превышало в два раза этот показатель как у больных ХОБ, так и инфекционно-зависимой БА (см. табл. 1). Достоверно выше было также относительное содержание эозинофилов ( $6,0 \pm 0,9\%$ ), в то же время отмечено значимое уменьшение количества нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии и появление бокаловидных клеток. Сравнительный анализ абсолютных значений также продемонстрировал, что по сравнению с ХОБ у больных атопической БА было достоверно увеличено число макрофагов ( $0,96 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилов ( $0,14 \pm 0,05$

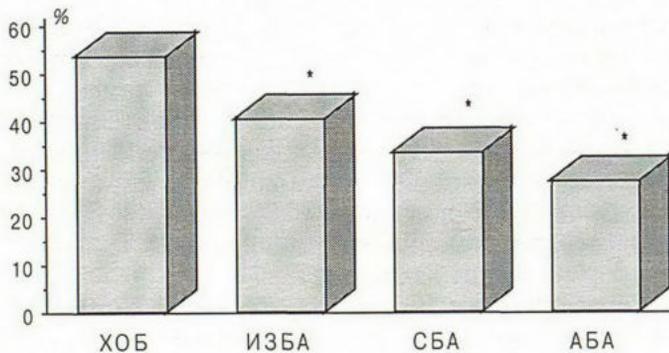


Рис. 2. Активность секреторного лизоцима в БАС у больных БА и ХОБ в стадии обострения. \* — различия с ХОБ достоверны.

$\times 10^9/\text{л}$ , а также значимо снижено число нейтрофилов и реснитчатого эпителия с признаками дистрофии. Микрофлора в промывных водах у больных данной группы отсутствовала.

При оценке относительного количества клеток БАС у больных смешанной БА выявлено повышение доли макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями при ХОБ. Помимо этого, при БА в клеточном составе почти в два раза было увеличено количество клеток бронхиального эпителия нормального строения и клеток метаплазированного плоского эпителия. Имело место снижение нейтрофилов и эпителиальных клеток с признаками дистрофии. Анализ абсолютного числа клеток БАС показал, что число нейтрофилов, бронхиальных клеток с явлениями дистрофии было достоверно ниже, а число клеток метаплазированного плоского эпителия достоверно выше аналогичных показателей при ХОБ.

При сравнительном изучении уровня sIgA и активности секреторного лизоцима были получены следующие результаты. При ХОБ уровень sIgA и активность лизоцима были наибольшими (соответственно  $0,38 \pm 0,08$  г/л и  $52,00 \pm 2,28\%$ ), достоверно превышая аналогичные показатели при инфекционно-зависимой и смешанной БА (рис. 2, 3). При атопической БА они достигали наименьших значений (соответственно  $0,19 \pm 0,02$  г/л и  $27,7 \pm 1,57\%$ ).

Таким образом, для больных инфекционно-зависимой БА оказалось типичным высокое содержание нейтрофилов, бронхиального эпителия с признаками дистрофии, метаплазированного плоского эпителия и микрофлоры. Это свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который поддерживается и инфекционными агентами. Большое количество эпителиальных клеток с признаками дистрофии может быть связано с нарушением мукоцилиарного клиренса, а также являться следствием повышенной десквамации эпителия в результате воспаления. Последняя участвует в повышении бронхиальной реактивности, что является важным патогенетическим фактором в формировании бронхообструктивного синдрома при БА.

Лаважная жидкость больных смешанной БА имела как признаки атопической астмы (преобладание макрофагов, лимфоцитов, наличие эозинофилов, низкое содержание нейтрофилов), так и характерные черты инфекционно-зависимой БА (дистрофические изменения

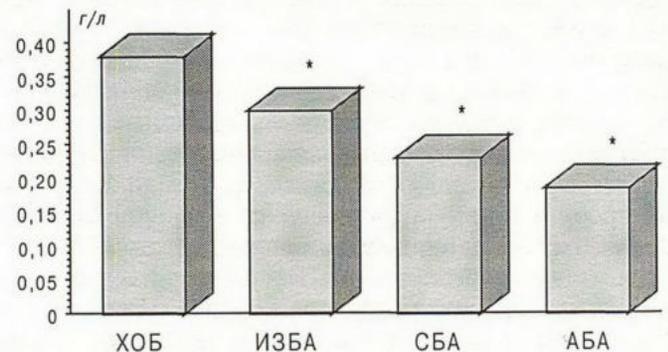


Рис. 3. Уровень sIgA в БАС у больных БА и ХОБ в стадии обострения. \* — различия с ХОБ достоверны.

в бронхиальном эпителии, большое количество метаплазированного плоского эпителия).

Для атопической БА характерно повышенное содержание альвеолярных макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, бокаловидных клеток. Наличие этих клеточных элементов свидетельствует о наличии особого типа воспаления при данной форме астмы с участием иммунокомпетентных клеток и формированием IgE-зависимого иммунного ответа. Присутствие бокаловидных клеток объясняет наличие густого вязкого секрета, который закупоривает мелкие бронхи и усугубляет бронхоспастический синдром. Выявленный нами низкий уровень sIgA и низкая активность лизоцима подтверждает наличие у больных атопической БА иммунодефицита в системе местной защиты. Это может быть связано как с длительным, наследственно обусловленным аллергическим раздражением на антителопродуцирующие клетки и подавлением местного синтеза IgA, так и с первичной альтерацией и метаплазией бронхиального эпителия, которые приводят к истощению клеток, продуцирующих секреторный компонент и нарушению синтеза IgA. В свою очередь, дефект неспецифического звена способствует более легкому проникновению в респираторный тракт экзогенных агентов, способных запускать и поддерживать иммунное воспаление дыхательных путей при атопической БА.

#### В ы в о д ы

1. Исследование бронхиальных смывов позволяет оценить характер воспаления и состояние местной защиты бронхов и предположительно идентифицировать форму БА.
2. БАС больных атопической БА характеризуются преобладанием клеток-эффекторов: эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, появлением бокаловидных клеток, а также наиболее низким уровнем sIgA и активностью секреторного лизоцима.
3. Цитологический состав БАС больных инфекционно-зависимой БА имеет сходство с показателями больных ХОБ (превалирование нейтрофильных лейкоцитов и бронхиального эпителия с дистрофическими изменениями), но отличается повышенным содержанием метаплазированного плоского эпителия.
4. Смешанная форма БА по цитологическому составу БАС занимает промежуточное положение между инфекционно-зависимой и атопической БА.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адо А.Д., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. // Клин. мед.— 1982.— № 8.— С.30—33.
2. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Татарский А.Р. // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.82—86.
3. Вирсбицки С.К.В., Баалке Е.Г., Мюллер К. и др. // Рос. вестн. перинатол. педиатр.— 1997.— № 1.— С.40—43.
4. Герасин Е.Г., Журавлев С.Д., Паламарчук Д.П. // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С.99—102.
5. Герасин Е.Г., Паламарчук Д.П., Ивчин В.Е. // Там же.— 1984.— № 5.— С.102—104.
6. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Чарлыев Е.М. // Там же.— 1985.— № 3.— С.102—104.
7. Кизела А.П. Бронхофиброскопия и диагностический бронхоальвеолярный лаваж в оценке воспалительных изменений и гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
8. Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии: Метод. рекомендации для врачей.— М., 1995.
9. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких.— Новосибирск, 1982.— С.62.
10. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. // Арх. пат.— 1990.— № 2.— С.30—34.
11. Овчаренко С.И., Романова Л.К., Филиппов В.В. // Тер. арх.— 1992.— № 1.— С.54—58.
12. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.— М., 1997.— С.28.
13. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— Новосибирск, 1995.— С.180.
14. Польшнер А.А., Кузин И.И., Ермолин Г.А. // Сов. мед.— 1984.— № 6.— С.36—39.
15. Потапнев М.Т., Печковский Д.В. // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С.74—81.
16. Самсонова М.В., Черняев А.Л. // Клин. лаб. диагност.— 1998.— № 2.— С.3—5.
17. Старилова И.П., Хмелькова Н.Г. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С.65—69.
18. Фассахов Р.С., Бойчук С.В., Рахматуллин И.М. // Тер. арх.— 1992.— № 1.— С.147—151.
19. Федосеев Г.Б., Томсон В.В., Ямицкова Т.Ю. // Там же.— 1989.— № 3.— С.38—40.
20. Филиппов В.П. Клиническое применение результатов исследования бронхоальвеолярного смыва в диагностике легочных заболеваний // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С.24—28.
21. Филиппов В.П., Ловачева О.В. Бронхоальвеолярный лаваж // Там же.— С.5—16.
22. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Т.1.— М., 1997.
23. Яковлева Г.А. // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б.Федосеева.— Л., 1989.— С.90—92.
24. Ямицков И.К., Ливищ В.И., Журавлев В.С. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С.38—42.
25. Heaney L.G., Mekirgan Y., Stanford G.E. // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1527—1531.
26. Technical recommendation and guidelines for bronchoalveolar lavage // Ibid.— 1989.— Vol.2.— P.561—585.

Поступила 12.05.98.

*Ю.С.Тихова*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Кафедра фармакологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, городская клиническая больница № 20, г.Воронеж

THE EFFICACY OF MEDICATION IN BRONCHIAL ASTHMA ACCORDING TO ITS INFLUENCE ON HOMEOSTASIS OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

*Yu.S.Tichova*

### S u m m a r y

The mathematic analysis of cardiac rhythm by the method of academic R.M.Baevsky was conducted in bronchial asthma patients in order to study the influence of long-term glucocorticoid course and its combination with magnium on homeostasis of autonomic nervous system. The cardiac rhythm was analyzed before treatment, in acute test, in 7 days and at the end of remedial course. It was found out the predomination of sympathetic part with decreasing adaptive possibilities in steroid-dependent asthma patients. The administration of corticosteroid short-term courses in combination with magnium is optimum. The appreciation of treatment requires to take into account drug's influence on human regulative system.

### Р е з ю м е

У больных бронхиальной астмой (БА) с целью исследования влияния на вегетативный гомеостаз длительного, курсового лечения глюкокортикостероидами (ГКС) и их сочетания с препаратами магния проводился математический анализ ритма сердца по методу академика Р.М. Баевского до лечения, в остром тесте, на 7-й день и по окончании курса лечения. Установлено преобладание симпатического отдела со снижением адаптивных возможностей организма у кортикозависимых больных. Оптимальным является назначение коротких курсов ГКС в сочетании с препаратами магния. При оценке эффективности лечения необходимо учитывать влияние фармакологических препаратов на систему регуляции организма человека.

Уровень заболеваемости бронхиальной астмой (БА) ежегодно увеличивается и, несмотря на большое количество лекарственных препаратов, предназначенных для лечения БА, решение проблемы улучшения качества жизни при этой патологии является одной из актуальных проблем пульмонологии. [14,25] Для БА характерно волнообразное течение с трудно прогнозируемыми периодами ухудшения, требующими коррекции терапии. В то же время при данной патологии наблюдается появление разнообразной симптоматики — головная боль, сердцебиение, повышение АД, приводящей к необоснованному назначению дополнительных препаратов.

Базисная терапия включает глюкокортикостероиды (ГКС), метилксантины (МК),  $\beta_2$ -агонисты, антигистаминные и другие препараты [1,2,14,25]. Большинство пациентов вынуждены принимать их почти постоянно, но контроль над состоянием и определение эффективности терапии осуществляется на основании клинических методик, являющихся субъективными. ГКС и МК, наряду с положительным действием на бронхи-

альное дерево, оказывают системное действие: электролитный и гормональный дисбаланс, аритмии и т.д. [8,11,13,15]. Появление таких нежелательных симптомов обусловлено особенностью метаболизма этих препаратов, генетическими факторами, сопутствующими заболеваниями [2,4,8,11,13,15]. Необходим индивидуальный подбор доз и ритма приема препарата с учетом хронобиологических аспектов при БА [10]. В настоящее время это осуществляется на основании определения функции внешнего дыхания. Оптимизацию приема препарата можно осуществить на основании определения уровня кортизола в крови и динамики его в течение суток с составлением индивидуального графика приема ГКС [7,10].

В последнее время рассматривается роль внутриклеточного дефицита ионов магния в формировании одного из патогенетических звеньев БА — синдрома гиперреактивности бронхов (СГРБ) [4,5,18,23]. Установлено, что у пациентов происходит снижение внутриклеточного содержания ионов магния со снижением его экскреции с мочой [5,6]. Известно, что гомеостаз

Динамика показателей вегетативного гомеостаза у больных БА

	Группы	До лечения	Острый тест	7-й день	После лечения
аХ	1 группа	0,236—0,03	0,429—0,01	0,326—0,01	0,3—0,01
	2 группа	0,19—0,02	0,23—0,01	0,22—0,01	0,23—0,01
	3 группа	0,15—0,02	0,16—0,02	0,17—0,01	0,11—0,01
АМо	1 группа	54,62—1,8	51,5—1,6	43,47—1,7	44,4—1,4
	2 группа	53,06—2,4	44,36—1,3	46,09—1,2	40,96—1,1
	3 группа	57,75—1,8	50,71—1,4	48,37—1,8	75,8—1,2
ИН	1 группа	201,3—20,1	173,3—15,1	116—11,2	147,9—10,1
	2 группа	243,9—51,6	101,7—22,6	105,9—15,6	113,1—9,4
	3 группа	174—30,3	98,5—16,7	222,2—12	693,8—46,1
Коэффициент вариации	1 группа	4,953—0,04	7,013—0,3	6,947—0,51	6,241—0,21
	2 группа	3,17—0,2	4,86—0,2	4,03—0,12	6,11—0,8
	3 группа	3,67—0,5	4,49—0,32	3,96—0,02	1,17—0,2
Математическое ожидание	1 группа	0,76—0,11	0,71—0,16	0,79—0,19	0,77—0,19
	2 группа	0,88—0,9	0,97—0,03	1,01—0,05	0,78—0,04
	3 группа	0,84—0,03	0,9—0,02	0,82—0,01	0,83—0,01

Примечание. Достоверность различий во всех группах —  $p < 0,05$ .

магния зависит от уровня катехоламинов и при различных стрессовых ситуациях, сопровождающихся их выбросом, изменяется уровень магния. Учитывая, что БА является гормонозависимым заболеванием, приступный период БА может быть рассмотрен как модель стресса [12,14]. Есть данные о попытках применения сульфата магния парентерально [16,20,22,26] и ингаляционно [19,23] при резистентности к  $\beta$ -агонистам и для коррекции ионных нарушений при данной патологии. В ранее проведенном исследовании выявлено достоверное повышение уровня головного кровотока (ГК), нормализующегося при купировании обструктивного синдрома, более выраженное при использовании ГКС. С другой стороны, известно, что при повышении уровня ГК у пациентов с другой патологией достаточно успешно использовался сульфат магния внутривенно.

Целью данного исследования является определение эффективности кортикостероидов, метилксантинов и препаратов магния при лечении БА с учетом их влияния на вегетативный гомеостаз.

Обследовано 30 больных бронхиальной астмой в период ухудшения, в возрасте от 30 до 50 лет, которые были разделены на три группы. В 1-ю включены 10 больных, принимающих кортикостероиды постоянно в течение не менее 5 лет в дозе 10—20 мг эквивалентно преднизолону, с увеличением до 30 мг в приступный период; во 2-ю — 10 больных, получавших ГКС в дозе 30 мг эквивалентно преднизолону *per os*, в период ухудшения; в 3-ю группу — 10 больных, получавших ГКС в дозе 20 мг эквивалентно преднизолону *per os* и парентерально сульфат магния в дозе 1,2 г [23].

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось методом компьютерной пневмотахометрии с регистрацией петли поток—объем. Оценка изменения вегетативного гомеостаза осуществлялась на осно-

вании компьютерного математического анализа ритма сердца по методу академика Р.М.Баевского с расчетом значений вариационного размаха (X), амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН), коэффициента вариации (V), математического ожидания (M), коэффициента вариации (1k), мощности дыхательных волн (Sd), мощности медленных волн первого порядка (Sm), мощность медленных волн второго порядка (So).

С учетом фармакокинетики [2] используемых препаратов проводились острые тесты для каждого пациента в 1-й день приема с определением функции внешнего дыхания и оценкой изменения вегетативного гомеостаза на основании математического анализа ритма сердца; с последующим контролем на 7-й и 14-й день лечения. Достоверность различий анализировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Исходно для всех больных характерно значительное снижение объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, причем для 1-й группы, принимающих длительно ГКС, характерен эмфизематозный тип обструктивных нарушений со значительным снижением объемной скорости выдоха, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, ЖЕЛ, составляющей 28—32% от нормы. Для больных, принимающих ГКС курсами, изменения ППО — по бронхитическому типу со значительным равномерным снижением скоростных показателей: ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, составляющих 24—39% от нормы.

У пациентов, принимающих ГКС постоянно, в остром тесте нет динамики объемных и скоростных показателей, но на 7-й и 14-й день выявлена достоверно положительная динамика ЖЕЛ (61,8% и 74,52% от нормы соответственно); ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> (56—78% от нормы). Во 2-й группе у больных, леченных короткими курсами ГКС, в остром тесте отмечалась

достоверная положительная динамика ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, составляющая 15—20% от исходных значений. В 3-й группе, у больных получавших ГКС и сульфат магния, достоверная положительная динамика этих показателей более выражена — 20—25% от исходных значений.

Не столь однозначными и прогнозируемыми явились результаты математического анализа ритма сердца, позволяющие судить о балансе симпатической (СНС) и парасимпатической (ПСНС) вегетативной нервной системы с оценкой вегетативного гомеостаза — по изменению значений вариационного размаха (X), амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН); устойчивости регуляции — по коэффициенту вариации (V), индексу напряжения (ИН), математическому ожиданию (M), коэффициенту корреляции (1 k); изменениях активности подкорковых нервных центров (ПНЦ) — по значениям мощности дыхательных волн, медленных волн первого и второго порядка.

Во всех трех группах исходно умеренно преобладала СНС, но в первой группе — по значениям вариационного размаха — умеренно преобладала ПСНС, а по значениям АМо и ИН — сохранен вегетативный гомеостаз (таблица). В остром тесте сохраняется умеренное преобладание СНС в группе больных, получающих ГКС и сульфат магния; баланс вегетативной нервной системы у больных, получающих курсовое лечение ГКС; некоторое преобладание ПСН — у гормонозависимой группы. На 7-й день достигнут баланс обоих отделов вегетативной нервной системы во всех группах. На 14-й день сохранение вегетативного гомеостаза в 1-й и 2-й группе. При продолжении использования сульфата магния в сочетании с ГКС значения индекса напряжения и амплитуды моды соответствовали преобладанию СНС, причем цифры превышали исходные значения.

Дизрегуляция с преобладанием СНС характерна для больных, не получавших ГКС постоянно, у кортикозависимых больных значения математического ожидания более свойственны для преобладания ПСНС, эта тенденция сохранялась на всем протяжении времени наблюдения. В группе, получавшей ГКС короткими курсами, устойчивость регуляции достигнута в первые дни приема препарата (соответствующие значения получены в остром тесте и сохранялись по окончании курса терапии, но вряд ли можно судить по восстановлению устойчивости регуляции в остром тесте об эффекте ГКС в течении 1,5 часа). В 3-й группе (ГКС и сульфат магния) — преобладание в дизрегуляции СНС с восстановлением устойчивости регуляции в остром тесте и через 7 дней терапии, с появлением дизрегуляции с преобладанием СНС через 14 дней, причем значения ИН, математического ожидания, коэффициента вариации превышали исходные.

Умеренное усиление активности подкорковых нервных центров (ПНЦ) наблюдалось у кортикозависимых больных без достоверной положительной динамики в ходе лечения. Для других групп более характерно ослабление активности подкорковых нервных центров

с нормализацией ее у получавших ГКС (в остром тесте, по окончании курса).

Несомненно, клинический эффект более выражен у больных, получавших короткий курс ГКС и сочетание ГКС с сульфатом магния, по сравнению с гормонозависимыми пациентами, что подтверждается положительной динамикой функции внешнего дыхания и клиническими критериями, длительность относительной ремиссии более выражена при использовании дополнительно сульфата магния. У кортикозависимых пациентов клиническая эффективность менее выражена, причем иногда большее значение приобретают побочные действия этой группы препаратов. Но даже в период ухудшения нет выраженных изменений вегетативного гомеостаза, устойчивости регуляции, изменения активности ПНЦ, что скорее свидетельствует об отсутствии какой либо реакции на стресс (приступ удушья) и, соответственно, — адаптационных реакций. Известно, что в период приступов, на фоне десенситизации  $\beta$ -рецепторов, происходит активация функции надпочечников с увеличением концентрации кортизола в крови. Очевидно, что при длительном использовании ГКС происходит подавление функции надпочечников. Возможно, это является причиной усиления активации подкорковых нервных центров с подавлением гипоталамо-гипофизарной системы.

Эффективность ГКС при лечении БА не требует особых доказательств (клинические критерии, нормализация функции внешнего дыхания, восстановление вегетативного гомеостаза, устойчивости регуляции и т.д.), более предпочтительны короткие курсы терапии с использованием адекватных доз. Но дополнительно может быть назначен сульфат магния внутривенно в течение недели, так как более длительный срок лечения приводит к вегетативным нарушениям, равным исходным значениям. Известно, что для БА характерен внутриклеточный дефицит ионов магния, не связанный с какими-либо изменениями значений сывороточного магния, избыток этих ионов может привести к электролитным нарушениям и угнетению дыхательного центра. Парентеральное введение более оправданно небольшими дозами, короткими курсами, что, возможно, связано с дискоординацией сывороточного и внутриклеточного содержания ионов магния.

Таким образом, наиболее оптимальным сочетанием препаратов при лечении больных БА, с учетом влияния на вегетативный гомеостаз, на фоне выраженного клинического эффекта, является совместное назначение глюкокортикостероидов и препаратов магния (коротким курсом).

## В ы в о д ы

1. У больных БА в период ухудшения наблюдается вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатического отдела.
2. Длительный прием ГКС приводит к снижению адаптивных способностей организма.

3. Базисная терапия ГКС может быть дополнена препаратами магния коротким курсом в оптимальных дозах.
4. Оценка эффективности лечения больных может производиться не только на основании субъективного состояния и изменения функции внешнего дыхания, но и с использованием методик, определяющих состояние системы регуляции организма человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких // Русск. мед. журн.— 1997.— Т.5, № 17.— С.1105—1114.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М., 1993.— С.208—221.
3. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1993.
4. Дудина О.В. Гомеостаз глюкокортикостероидных гормонов, магния, кальция, цинка, меди у больных бронхиальной астмой и отдельные аспекты их взаимодействия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1995.
5. Емельянов А.В. Диагностика, патогенетическое значение и терапия нарушения гомеостаза двухвалентных катионов (магния, кальция) у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— СПб., 1994.
6. Евтушевская Е.В. Вегетативная регуляция сердца у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Владивосток, 1996.
7. Ландышев Ю.С., Мищук В.П. Суточные ритмы уровня АКГТ, кортизола и 17-оксикортикостероидов у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.8—12.
8. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Шеянов М.В. Факторы, определяющие течение и отдаленные исходы бронхиальной астмы; медикаментозная терапия // Клин. мед.— 1997.— № 7.— С.59.
9. Святлов И.С., Шилов А.М. Магний — природный антагонист кальция // Там же.— 1996.— № 3.— С.54—56.
10. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких.— М.: Медицина, 1989.— С.236—248.
11. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных

- этапах развития бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.18—20.
12. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая глюкокортикоидная рецепция и функции надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой // Там же.— С.13—18.
13. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бронхиальная астма. Механизмы кортикозависимости // Там же.— 1993.— № 1.— С.37—48.
14. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: АГАР, 1997.
15. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.
16. Bloch H., Silverman R., Mancherje N., Grant S., Jagminas L., Scharf S.M. Intravenous magnesium sulfate as adjunct in the treatment of acute asthma // Chest.— 1995.— Vol.107.— P.1576—1581.
17. Briton J., Pavord I., Richards K., et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.357—362.
18. Bernstein W.K., Knastgir T., Knastgir A. et al. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma // Arch. Intern. Med.— 1995.— Vol.155.— P.271—276.
19. Chade V.T., Skoner D.P. A trial of nebulised magnesium sulphate to reverse bronchospasm in asthmatic patients // Ann. Emerg. Med.— 1992.— Vol.21.— P.111—115.
20. Green S.M., Rothrock S.G. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalisation // Ibid.— 1992.— Vol.21.— P.260—265.
21. Hill J., Micklewright A., Lewis S., Briton J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.2225—2229.
22. Tiffany B.R., Berk W.A., Todd I.K., White S.R. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations // Chest.— 1993.— Vol.104.— P.831—834.
23. Scorodin M.S., Freebeck P.C., Yetter B., Nelson J.E., Van de Graaf M., Walsh J.M. Magnesium sulphate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline // Chest.— 1994.— Vol.105.— P.701—705.
24. Regulatory processes in allergy and asthma: Proc. of the symp. celebrating the found, of the swiss inst of allergy asthma // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.8.— P.4.
25. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.

Поступила 22.05.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-02:615.212.4]-07:616.45-072

*В.И.Трофимов, Е.В.Евсюкова, В.Л.Бондаренко, Н.С.Катышева*

## ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

GLUCOCORTICOID ADRENAL FUNCTION AND MELATONIN LEVEL IN ASPIRIN-INDUCED ASTHMATIC PATIENTS

*V.I.Trofimov, E.V.Evsiukova, V.L.Bondarenko, N.S.Katisheva*

### Summary

The cortisol blood level and its change after taking dexamethasone (D) was studied in comparison with the main melatonin metabolite — 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) urine level in 16 aspirin-induced asthmatic patients (ABA), 19 non-aspirin-induced asthmatic patients (NABA) and 16 normal subjects. It was found that after receiving dexamethasone cortisol synthesis was sharply inhibited in aspirin-induced asthmatics who had low 6-SOMT urine excretion level. The absence of correlation between cortisol plasma level before and after taking dexamethasone can reflect the epiphysis-controlled regulation disorder in the central links of hypothalamic-pituitary-adrenal system that can promote the development of the secondary glucocorticoids adrenal failure in chronic stress.

### Резюме

Изучен уровень в крови кортизола и его изменение после приема дексаметазона (Д) в сопоставлении с содержанием в моче основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) у 16 больных аспириновой астмой (АсБА), 19 больных неаспириновой астмой (НБА) и у 16 здоровых лиц. Установлено, что у больных АсБА, имеющих низкую экскрецию 6-SOMT с мочой, после приема Д происходит резкое угнетение синтеза кортизола. Отсутствие у больных АсБА корреляционных связей между уровнем кортизола в плазме до и после приема Д может свидетельствовать о нарушении эпифизарного контроля регуляции центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в условиях хронического стресса может способствовать развитию вторичной недостаточности глюкокортикоидной функции надпочечников.

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) играет существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА), однако механизмы формирования глюкокортикоидной недостаточности остаются малоизученными [8,9,10]. Особенно это касается аспириновой бронхиальной астмы (АсБА), отличающейся тяжелым течением и быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов. В последние годы показана роль эпифизарного гормона мелатонина (МТ) в регуляции различных звеньев нейроэндокринной системы в норме и патологии [4,5,7,14]. В доступной литературе мы не встретили сведений, касающихся этой проблемы при бронхиальной астме.

Цель работы — изучить у больных АсБА глюкокортикоидную функцию коры надпочечников в сопостав-

лении с уровнем экскреции с мочой основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT).

Обследовано 16 больных АсБА (13 женщин и 3 мужчин) в возрасте 23—60 лет, среди которых 5 имели легкую степень тяжести заболевания, 10 — среднюю и 1 — тяжелую. Группы сравнения составили 19 больных неаспириновой бронхиальной астмой (НБА), среди которых было 11 женщин и 8 мужчин в возрасте 15—56 лет и 16 здоровых лиц (13 женщин и 3 мужчин, 27—59 лет). В группе больных НБА 7 пациентов имели легкое течение заболевания и 12 — средней тяжести. У большинства больных БА наблюдался смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других клинико-

Содержание 6-COMT (нг/мл) в моче у больных АсБА, НБА и здоровых лиц

Время суток	Больные АсБА	Больные НБА	Здоровые	$p_1$	$p_2$	$p_3$
9.00—21.00	12,7±2,7	32,7±9,9	19,9±5,8	<0,05	<0,05	>0,1
21.00—9.00	33,7±6,8	32,4±7,4	45,1±10,1	>0,2	>0,2	>0,2
$p_4$				<0,01	>0,1	<0,01

П р и м е ч а н и е.  $p_1$  — достоверность различий показателей у больных АсБА и здоровых лиц,  $p_2$  — больных АсБА и НБА,  $p_3$  — у больных НБА и здоровых,  $p_4$  — между показателями 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи.

патогенетических вариантов. Больные были обследованы в фазе затихающего обострения или ремиссии БА на фоне постоянной противоастматической терапии, за исключением приема системных глюкокортикоидных гормонов.

Содержание 6-COMT в дневной (с 9.00 до 21.00) и ночной (с 21.00 до 9.00) порциях мочи определяли иммуноферментным методом с помощью наборов "DRG Instruments GmbH" (Германия). Мочу собирали в пластиковые контейнеры, определяли объем каждого образца, затем брали пробы по 5 мл, которые хранили при температуре — 20°C до проведения анализа.

Содержание кортизола в сыворотке крови, взятой в 9.00 и через 10 часов после приема больным в 23.00 того же дня 1 мг дексаметазона, определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител с помощью наборов "Стероид ИФА-кортизол" ("Алкор Био", Россия).

Исследования проведены в период с 1 ноября 1996 до 15 февраля 1997 г. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью непараметрических методов (критерий  $\lambda$  Колмогорова-Смирнова, точное вычисление значимости различий процентов методом  $\phi$ -углового преобразования Фишера). Достоверность корреляционных связей с вероятностью 95% с помощью парного метода Спирмана. Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM-486 PC/AT с использованием программ пакета "Statgraphics" и "Statistica".

Результаты исследований показали, что уровень кортизола в утренние часы у больных АсБА существенно не отличался от такового у больных НБА и составлял соответственно 444,9±53,3 и 487,5±78,6 нМ/л. Индивидуальный анализ показал, что у каждого пятого больного каждой группы он превышал максимальный уровень, характерный для здоровых людей (600 нМ/л).

После приема дексаметазона у всех больных БА, кроме одного больного НБА, наблюдалось достоверное ( $p<0,01$ ) снижение уровня кортизола в крови по сравнению с исходной величиной. Так, у больных АсБА он составил 39,4±5,4 нМ/л, а у больных НБА 60,5±20,2 нМ/л. Хотя средние значения из-за больших индивидуальных колебаний не имели достоверных различий, прослеживалась тенденция к более низкому уровню кортизола у больных АсБА. Индивидуальный анализ показал, что у 10 больных АсБА и только у 4

больных НБА степень снижения кортизола превышала 90% от исходного уровня гормона ( $p<0,04$ ).

Изучение экскреции 6-COMT с мочой показало, что у больных АсБА в отличие от здоровых лиц и больных НБА наблюдается очень низкий уровень в дневные часы (табл.).

У всех больных БА не выявлено взаимосвязи между содержанием 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи и исходным уровнем кортизола в крови. Анализ корреляционной связи между содержанием кортизола в крови до и после приема дексаметазона показал, что у больных АсБА она отсутствует, тогда как у больных НБА эта связь отчетливо выражена ( $R=0,9$ ;  $p=0,004$ ), то есть у больных НБА прослеживался регуляторный контроль уровня снижения кортизола.

Сопоставление у каждого больного степени выраженности реакции на дексаметазон с содержанием 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи показало, что реакция на дексаметазоновый тест была выше 90% от исходного фона у тех больных, у которых в дневное время экскреция 6-COMT с мочой не превышала 16 нг/мл. Поскольку у больных АсБА содержание 6-COMT в дневной порции мочи было низким, то это определяло характерное для них значительное снижение уровня кортизола после приема дексаметазона.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных АсБА, имеющих низкую экскрецию 6-COMT с мочой, нарушена деятельность центральных звеньев регуляции ГНС. Так, в ответ на повышение в крови уровня глюкокортикоидных гормонов после приема дексаметазона происходит резкое угнетение синтеза кортизола, что указывает на подавление секреции кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) гипоталамусом и кортикотропина (АКТГ) аденогипофизом. Известно, что центральные эндокринные механизмы находятся под контролем эпифиза, который обеспечивает только поправочную модуляцию их реакции в ответ на стимуляцию [3]. По мнению Э.Б. Арушаняна и др. (1993), при нормальной сбалансированной работе ГНС нет необходимости для эпифизарной коррекции. Она возникает лишь в случае резких отклонений в состоянии гипофизарно-адренкортикальной оси, в том числе спровоцированных стрессом. В этих условиях мелатонин прямо и опосредованно вмешивается в функцию эндокринных центров — гипоталамуса и гипофиза, причем направленность его влияний, вероятно, опре-

деляется многими факторам (степенью повышения уровня гормона в крови, исходной функциональной активностью центральных звеньев ГНС и самого эпифиза).

Как известно, уровень 6-SOMT в моче достоверно отражает продукцию МТ, синтез которого из серотонина происходит в пинеалоцитах в темноте и резко снижается на свету [1,11]. Кроме того, имеются внеэпифизарные источники МТ, среди которых ведущее значение имеют тромбоциты, энтерохромаффинные клетки кишечника, сетчатка глаза и др. [6,13]. Вероятно, у больных АсБА уменьшение экскреции 6-SOMT с мочой в дневное время отражает снижение базальной секреции МТ эпифизом и внеэпифизарными источниками. Тот факт, что высокая степень реакции при проведении дексаметазонового теста коррелирует с низким исходным уровнем МТ в дневные часы, свидетельствует об ограничении демпфирующего влияния МТ на величину угнетения дексаметазоном выброса в кровь гипоталамо-гипофизарных гормонов.

Известно, что эпифизарный контроль выработки этих гормонов может осуществляться путем непосредственной активации мелатониновых рецепторов в ГНС [1]. С другой стороны, существующие в пинеалоцитах мелатониновые рецепторы могут служить для запуска циркулирующим гормоном тех или иных эпифизарных функций [1]. Мы полагаем, что у больных АсБА наряду с уменьшением синтеза МТ имеется нарушение рецепции к нему в эндокринных железах, в частности, в ГНС. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные нами ранее данные об изменении реакции мембранорецепторного комплекса тромбоцитов на добавление МТ *in vitro* у больных АсБА. В литературе имеются сведения о том, что тромбоциты являются периферическим "окном эпифизарной мелатониновой активности" [12] и фармакологической моделью для изучения рецепции к нейротрансмиттерам центральной нервной системы [15]. Нарушение рецепции к МТ ГНС и в самом эпифизе у больных АсБА может приводить к ослаблению его адаптивного влияния на механизмы гомеостатического регулирования в организме. Отсутствие у больных АсБА корреляционных связей между уровнем кортизола в плазме до и после приема дексаметазона может свидетельствовать о нарушении эпифизарного контроля

регуляции центральных звеньев ГНС. В условиях хронического стресса это может способствовать развитию вторичной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников и, как следствие, приводит к зависимости от глюкокортикоидных гормонов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина: Обзор // Пробл. эндокринологии.— 1991.— № 3.— С.65—68.
2. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г., Эльбемян К.С. Место эпифизарно-адренокортикальных отклонений в поправочной регуляции поведения // Успехи физиол. наук.— 1993.— Т.24, № 4.— С.12—28.
3. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Там же.— 1996.— Т.27, № 3.— С.31—50.
4. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта.— М.: Медицина, 1988.
5. Луканина С.К. Дексаметазоновый тест и клиника депрессивных состояний // Журн. невропатол. и психиатр.— 1986.— № 9.— С.1477—1427.
6. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Мелатонин: внеэпифизарные источники синтеза гормона в норме и патологии // Нейрологические аспекты современной эндокринологии: — М., 1991.— С.46—50.
7. Ром-Богуславская Е.С. Роль мелатонина в регуляции эндокринной системы // Пробл. эндокринологии.— 1981.— № 2.— С.81—89.
8. Трофимов В.И., Вишневская Н.Л. О некоторых нарушениях гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 5.— С.89—91.
9. Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Лебедева Д.П., Кагарлицкая В.А., Кирсанова К.А. Нарушения гормональной активности коры надпочечников и яичников у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1991.— № 10.— С.75—79.
10. Федосеев Г.Б. Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. 2-е изд.— Л., 1984.— С.232—323.
11. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland.— London: Chapman and Hall, 1995.
12. Cardinali D.P., Del Zar M.M., Vacas M.I. The effect of melatonin in human platelets // Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Lat.-Am.— 1993.— Vol.43, № 1—2.— P.1—13.
13. Launay G.M., Lamaitre B.J., Husson H.P. et al. Melatonin synthesis by rabbit platelets // Life Sci.— 1982.— Vol.31, № 14.— P.1484—1487.
14. Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions // Endocr. Rev.— 1991.— Vol.12, № 2.— P.151—179.
15. Stahl S.M. Platelets as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons // The Platelets Physiology and Pharmacology / Ed. G.L.Longenecker.— New York, 1985.— P.308—339.

Поступила 13.01.98.

*Е.П.Смуглов, Н.С.Кузнецов, В.Н.Нескоромный*

## ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АНТИПРОТЕИНАЗНОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Кафедра госпитальной терапии № 2, Крымского медицинского института им.С.И.Георгиевского, г.Симферополь

ANTI-PROTEASE CORRECTION POSSIBILITIES IN ACUTE PNEUMONIA PATIENTS

*E.P.Smuglov, N.S.Kuznetsov, V.N.Neskoromny*

### Summary

32 patients with different clinical and radiological acute pneumonia variants and severe onset, which were divided in two groups by blind method, were examined. Thyotriozalin's clinical efficacy and its influence to inhibitory blood potential in acute pneumonia were investigated. It was revealed that the inhibitory blood potential increased in taking thyotriozalin patients which associated with clinical improvement and more rapid recovering.

### Резюме

Обследовано 32 больных различными клинико-рентгенологическими вариантами острой пневмонии с тяжелым началом заболевания, разделенных слепым методом на две группы. Изучена клиническая эффективность и влияние тиотриозалина на ингибиторный потенциал крови больных острой пневмонией. Выявлено, что у больных, получавших тиотриазалин, отмечалось повышение ингибиторного потенциала крови, сопровождавшееся позитивной клинической динамикой, и быстрее наступало разрешение заболевания.

Истощение ингибиторного потенциала лежит в основе затяжного и осложненного течения острой пневмонии (ОП) и других воспалительных заболеваний легких [2,4,8,10,11]. Приобретенный дефицит  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ ( $\alpha$ -1-ИП), основного белка, связывающего эластазу, может возникнуть в результате нарушения белково-синтетической функции печени при тяжелой интоксикации, а также вследствие окисления метионина в его активном центре перекисными соединениями, высвобожденными активированными фагоцитами и некоторыми видами патогенных микроорганизмов [3,7,9,12]. Становится очевидным, что совершенствование патогенетической терапии необходимо проводить с учетом механизмов развития воспалительного процесса в легких [2,4,7,10]. Одним из подходов к разрешению проблемы повышения ингибиторного потенциала и, следовательно, профилактики осложненного течения ОП является использование антиоксидантов [9,11], в первую очередь для восстановления активности окисленного  $\alpha$ -1-ИП.

С целью уменьшения повреждающего действия на ингибитор свободных радикалов и увеличения уровня эндогенного  $\alpha$ -1-ИП нами использовался тиотриазолин — новый оригинальный препарат, разработанный Запорожским госуниверситетом и государственным научным центром лекарственных средств. Препарат легко растворим в воде, активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит перекисное окисление

липидов, способствует репаративной регенерации и нормализует все виды обмена. Он обладает также мембраностабилизирующим, противоишемическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизируя тем самым метаболизм клеток. Доказана эффективность препарата при лечении ИБС и болезней печени [1,5,6]. В то же время указаний на использование тиотриазолина в пульмонологической практике в литературе нами не найдено, что послужило поводом для настоящего исследования.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении влияния тиотриазолина на ингибиторный потенциал крови больных ОП. Для решения поставленной задачи нами было обследовано 32 больных с тяжелым дебютом ОП, разделенных слепым методом на две группы. В 1-ю группу вошли 17 больных, которым на фоне базисного лечения внутривенно капельно вводилось 4 мл 2,5 % раствора тиотриазолина на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия 1 раз в сутки в течение 10 дней. 2-ю группу составили 15 больных, не получавших тиотриазолин. Всем больным проводилось базисное лечение ОП, включающее антибактериальную и противовоспалительную

Таблица

## Влияние тиотриазолина на ингибиторный потенциал крови у больных с тяжелым началом острой пневмонии

Изучаемый показатель	Статистический показатель	Сроки исследования			
		исходный уровень	3—5-й день	15—20-й день	35—50-й день
<b>1-я клиническая группа</b>					
$\alpha$ -1-ИП	$M \pm m$	55,4 $\pm$ 2,34	65,4 $\pm$ 2,73	46,1 $\pm$ 3,21	43,8 $\pm$ 4,18
	<i>n</i>	17	17	15	4
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,05	<0,2
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,02	<0,05	<0,05
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	<0,001	<0,01
$\alpha$ -2-М	$M \pm m$	2,85 $\pm$ 0,19	3,45 $\pm$ 0,20	3,49 $\pm$ 0,23	3,51 $\pm$ 0,24
	<i>n</i>	17	17	15	4
	<i>p</i>	>0,5	<0,05	<0,05	<0,05
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,05	<0,05	<0,05
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	>0,5	>0,5
$\alpha$ -2-АП	$M \pm m$	145,3 $\pm$ 4,3	148,9 $\pm$ 4,8	118,6 $\pm$ 5,4	114,9 $\pm$ 6,5
	<i>n</i>	17	17	15	4
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,05	<0,1
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,5	<0,01	<0,01
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	<0,01	<0,01
<b>2-я клиническая группа</b>					
$\alpha$ -1-ИП	$M \pm m$	58,2 $\pm$ 3,78	52,1 $\pm$ 3,07	53,2 $\pm$ 2,98	45,0 $\pm$ 4,12
	<i>n</i>	15	15	15	8
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,1
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,5	<0,5	<0,05
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	>0,5	<0,2
$\alpha$ -2-М	$M \pm m$	2,95 $\pm$ 0,23	3,31 $\pm$ 0,24	3,62 $\pm$ 0,21	3,47 $\pm$ 0,23
	<i>n</i>	15	15	15	8
	<i>p</i>	>0,5	<0,2	<0,01	<0,05
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,5	<0,1	<0,2
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	<0,5	>0,5
$\alpha$ -2-АП	$M \pm m$	156,2 $\pm$ 5,1	151,4 $\pm$ 4,2	131,1 $\pm$ 4,9	121,6 $\pm$ 4,4
	<i>n</i>	15	15	15	8
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	<i>p</i> <sub>1</sub>	—	<0,5	<0,01	<0,001
	<i>p</i> <sub>2</sub>	—	—	<0,01	<0,001
<i>p</i> <sub>3</sub>	—	—	—	<0,2	

Примечание. Контроль:  $\alpha$ -1-ИП — 36,6 $\pm$ 2,12 мкмоль/л, *n*=20;  $\alpha$ -2-М — 2,90 $\pm$ 0,12 мкмоль/л, *n*=20;  $\alpha$ -2-АП — 100,0 $\pm$ 5,0%, *n*=20. *p* — достоверность различий по сравнению с нормой; *p*<sub>1</sub> — достоверность различий по сравнению с 1-м этапом; *p*<sub>2</sub> — достоверность различий по сравнению с 2-м этапом; *p*<sub>3</sub> — достоверность различий по сравнению с 3-м этапом.

тельную терапию, бронхо- и муколитики, отхаркивающие средства. Материалом исследования служила кровь из локтевой вены, взятая натощак. У всех

больных определяли исходный уровень (до начала лечения) ингибиторного потенциала крови, а также через 3—5 и 15—20 дней. При затяжном и осложненном течении ОП исследование проводилось через 35—50 дней.

Содержание  $\alpha$ -1-ИП и  $\alpha$ -2-макроглобулина ( $\alpha$ -2-М) изучали методом Веремеенко К.Н. и др. (1988), активность  $\alpha$ -2-антиплазмина ( $\alpha$ -2-АП) — методом Niewiarowski S. (1959). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По нашим данным, содержание  $\alpha$ -1-ИП в плазме крови здоровых лиц составляло 36,6 $\pm$ 2,12 мкмоль/л, содержание  $\alpha$ -2-М — 2,9 $\pm$ 0,12 мкмоль/л, а активность  $\alpha$ -2-АП — 100,0 $\pm$ 5,0%, что совпадает с данными большинства исследователей [2,3,4,9]. Как видно из таблицы, у больных 1-й и 2-й групп содержание  $\alpha$ -1-ИП при поступлении было повышенным до 55,4 $\pm$ 2,34 мкмоль/л (*p*<0,001) и 58,2 $\pm$ 3,78 мкмоль/л (*p*<0,001) соответственно, концентрация  $\alpha$ -2-М в обеих группах не превышала уровня здоровых — 2,85 $\pm$ 0,19 мкмоль/л (*p*>0,5) и 2,95 $\pm$ 0,25 мкмоль/л (*p*>0,5) соответственно, а антиплазминовая активность возрастала до 145,3 $\pm$ 4,3% (*p*<0,001) и 156,2 $\pm$ 5,1% (*p*<0,001) соответственно. Существенных различий  $\alpha$ -1-ИП,  $\alpha$ -2-М и  $\alpha$ -2-АП в 1-й и 2-й группах нами не выявлено (*p*>0,5; *p*>0,5; *p*<0,2).

На 2-м этапе исследования (через 3—5 дней после начала лечения) у больных 1-й группы, получавших тиотриазолин, содержание  $\alpha$ -1-ИП повышалось на 18% от исходного уровня (*p*<0,02) и составляло 65,4 $\pm$ 2,73 мкмоль/л (*p*<0,001), концентрация  $\alpha$ -2-М повышалась на 21% (*p*<0,05) и достигла 3,45 $\pm$ 0,20 мкмоль/л, превысив уровень контроля (*p*<0,05), а антиплазминовая активность не претерпевала существенных изменений, составляя 148,9 $\pm$ 4,8% (*p*<0,5) и на 48,9% превышала норму (*p*<0,001). У 10 больных 1-й группы улучшилось самочувствие, уменьшились боли в грудной клетке, одышка, быстрее наступала нормализация температуры тела, исчезли симптомы интоксикации, появился аппетит. У больных 2-й группы, получавших только базисную терапию, ингибиторный потенциал крови сохранялся на исходном уровне, составляя соответственно:  $\alpha$ -1-ИП 52,1 $\pm$ 3,07 мкмоль/л (*p*<0,5),  $\alpha$ -2-М — 3,31 $\pm$ 0,24 мкмоль/л (*p*<0,5),  $\alpha$ -2-АП — 151,4 $\pm$ 4,2% (*p*<0,5). У всех больных этой группы сохранялись лихорадка, слабость, потливость, одышка, кашель с трудноотделяемой мокротой. Таким образом, нами установлено, что у больных с тяжелым началом ОП использование тиотриазолина уже на 3—5-й день приводило к повышению ингибиторного потенциала и сопровождалось положительной клинической динамикой.

На 3-м этапе исследования (15—20-й день) нами обследованы 15 больных 1-й группы (2 пациента были выписаны из стационара в связи с разрешением ОП). У больных этой группы отмечалось уменьшение содержания  $\alpha$ -1-ИП и активности  $\alpha$ -2-АП на 29,5% (*p*<0,001) и на 30,3% (*p*<0,01) от результатов предыдущего этапа соответственно, однако нормы изучаемые показатели по-прежнему не достигали, составляя 46,1 $\pm$ 3,21 мкмоль/л (*p*<0,05) и 118,6 $\pm$ 5,4% (*p*<0,05). Концентрация  $\alpha$ -2-М оставалась прежней и составляла

3,49±0,23 мкмоль/л ( $p>0,5$ ). У 8 больных исчезли мелко- и среднепузырчатые хрипы, крепитация, отмечалась положительная рентгенологическая динамика.

У больных 2-й группы (все 15 пациентов) на этом этапе наблюдалось уменьшение лишь антиплазминовой активности на 20,3% от результата предыдущего этапа ( $p<0,01$ ), которая составляла 131,1±4,9% и также не достигала уровня контроля ( $p<0,001$ ). Содержание  $\alpha$ -1-ИП и  $\alpha$ -2-М не изменялось сравнительно со 2-м этапом, составляя 53,2±2,98 мкмоль/л ( $p>0,5$ ) и 3,62±0,21 мкмоль/л ( $p<0,5$ ) соответственно. У большинства больных этой группы сохранялись субфебрильная температура тела, слабость, потливость, малопродуктивный кашель, мелко- и среднепузырчатые хрипы, у 4 пациентов возникло абсцедирование.

Четвертый этап исследования (35—50-й день) проводился только при затяжном и осложненном течении ОП. Таких больных в 1-й группе было 4, во 2-й — 8. Изучаемые показатели оставались на уровне предыдущего этапа, составляя как в 1-й, так и во 2-й группах соответственно:  $\alpha$ -1-ИП — 43,8±4,18 мкмоль/л ( $p>0,5$ ) и 45,0±4,12 мкмоль/л ( $p<0,2$ ),  $\alpha$ -2-М — 3,51±0,24 мкмоль/л ( $p>0,5$ ) и 3,47±0,23 мкмоль/л ( $p>0,5$ ),  $\alpha$ -2-АП — 114,9±6,5% ( $p>0,5$ ) и 121,6±4,4% ( $p<0,2$ ).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что у всех больных 1-й группы под влиянием базисной терапии в комбинации с тиотриазолином отмечалось повышение ингибиторного потенциала крови, сопровождающееся позитивной клинической динамикой уже на 3—5-й день после лечения. У пациентов этой группы в 1,5—2 раза сокращался период интоксикации, быстрее наступала нормализация температуры тела, улучшение общего состояния. После проведения указанного курса лечения у 13 (76,5%) больных пневмония принимала остротекущий характер, у 3 (17,6%) — затяжной, у 1 (5,9%) пациента возникла гнойная деструкция легочной ткани. В отличие от больных 1-й группы, у 8 (53,3%) пациентов 2-й группы, не получивших тиотриазолин, наблюдалось затяжное и осложненное течение ОП.

Наши данные дают основание рекомендовать включение тиотриазолина в комплекс патогенетической терапии ОП и неспецифических воспалительных заболеваний легких. Однако разработанный нами метод коррекции ингибиторного потенциала не приводит к предупреждению затяжного и осложненного течения ОП, что требует дальнейших исследований и разработок в указанном направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А. Клинический отчет (Киевский НИИ кардиологии имени Н.Д.Стражеско) — Киев, 1992.
2. Братчик А.М., Хренов А.А. Ферментативные механизмы развития бронхолегочных заболеваний и методы их патогенетического лечения // Применение ферментов в медицине.— Симферополь, 1987.— С.5—7.
3. Веремеенко К.Н.  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ и его исследование в клинике // Клин. мед.— 1985.— № 12.— С.21—27.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии.— Киев: Здоров'я, 1988.
5. Виговський В.П. Застосування тиотриазоліну при хронічних гепатитах // Ліки.— 1994.— № 1—3.
6. Дрогезов С.М. Перспективи створення синтетичних гепатопротекторів в Україні // Ліки.— 1994.— № 1—3.
7. Котова Т.С., Басис В.Ю., Атовмян О.И. и др.  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ: характеристика биохимических и биологических свойств и определение уровня при различных заболеваниях // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.77—80.
8. Кубышкин А.В. Изменение баланса протеиназы-ингибиторы бронхоальвеолярного смыва при экспериментальном воспалении легких // Пробл. туб.— 1988.— № 1.— С.61—65.
9. Кубышкин А.В., Богадельников И.В., Русаков С.В. Возможности использования антиоксидантов в терапии заболеваний легких // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.83—88.
10. Оглоблина О.Г. Роль протеиназ гранулоцитов и их ингибиторов в патогенезе неспецифических эндобронхитов // Вопр. мед. химии.— 1984.— № 1.— С.3—13.
11. Провоторов В.М., Зименская Е.В. Клиническая эффективность лечения больных острыми пневмониями с применением медикаментозной и квантовой коррекции системы перекисного окисления липидов — антиоксиданты // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.29—32.
12. Хренов А.А. Роль печени в формировании иммунного и протеолитического потенциала легких у больных острой пневмонией, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.

Поступила 09.09.97.

*В.Ф.Дубровская, Ю.А.Кириллов, В.А.Волчков, О.В.Клестова, О.Ю.Миролубова,  
А.Э.Шульга, Л.В.Лошакова, А.А.Сейлиев, О.А.Розенберг*

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ИНТРАТРАХЕАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОСФАТИДИЛХОЛИН-ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЛИПОСОМ

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ РФ  
(Санкт-Петербург), Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова МЗ РФ

MODIFICATION OF X-RAY-INDUCED LUNG PATHOLOGY AFTER INTRATRACHEAL ADMINISTRATION OF  
PHOSPHATIDYLCHOLINE-CHOLESTEROL LIPOSOMES

*V.F.Dubrovskaya, Yu.A.Kirillov, V.A.Volchkov, J.V.Klestova, O.Yu.Mirolubova, A.E.Shulda, L.V.Loshakova,  
A.A.Seiliev, O.A.Rosenberg*

### Summary

The possibility of correction of X-ray-induced rat lungs pathology was investigated after a single intratracheal administration of phosphatidylcholine-cholesterol liposomes in dose 40 mg per kg of body weight. The right rat lung was irradiated in dose 12 or 14 Gr once. The lung tissue underwent histological and electron-microscopic examination using morphometric methods in 7 and 13 weeks after irradiation. The decrease of intensity and extension of radial alveolitis was revealed. Ultrastructure alteration of some alveolocapillary barrier elements in treated animals was lower than in untreated ones. Intratracheal liposome administration can be used in complex therapy for the reduction of the severity of radio-induced lung injury.

### Резюме

Исследовали возможность коррекции развития лучевой патологии легких крыс путем однократного интратрахеального введения фосфатидилхолин-холестериновых липосом в дозе 40 мг фосфолипидов на 1 кг. Правое легкое крыс однократно облучали в дозах 12 или 14 Гр. Через 7 и 13 недель после лучевого воздействия проведено гистологическое и электронно-микроскопическое исследование ткани легкого с применением морфометрических методов. Выявлено уменьшение выраженности и распространенности лучевого альвеолита, а также нарушений ультраструктуры элементов аэрогематического барьера у пролеченных животных. Интратрахеальное введение липосом может быть использовано в комплексной терапии для ослабления тяжести радиоиндуцированной патологии легких.

Согласно результатам клинических наблюдений одним из наиболее частых и тяжелых последствий лучевой терапии злокачественных новообразований внутригрудной локализации является легочная патология. Комплексы лекарственных препаратов и немедикаментозные методы, используемые в клинической практике для профилактики и терапии лучевых пневмонитов, недостаточно эффективны. Известно, что одним из ранних проявлений повреждающего действия радиации на ткань легкого являются нарушения в его сурфактантной системе [5]. Они вносят существенный вклад в тяжесть первичного лучевого поражения структуры и функции аэрогематического барьера.

Ранее нами было показано, что через 24—48 часов после интратрахеального введения здоровым крысам липосом из яичного лецитина (фосфатидилхолина — ФХ и холестерина — Хс) наблюдается существенное, но преходящее увеличение содержания сурфактанта (СТ) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)

и модификация активности ряда иммунокомпетентных клеток [8]. Известно также, что гидрофильные сурфактантассоциированные белки группы А и Д обладают выраженными иммунорегуляторными свойствами, и, кроме того, будучи С-лектинами, способны агрегировать и инактивировать некоторые бактерии и вирусы [10].

В связи с изложенным, цель работы состояла в выяснении возможности вмешательства в развитие лучевой патологии легких путем интратрахеального введения ФХ-Хс липосом.

### Материалы и методы

Опыты проведены на 32 нелинейных белых крысах-самцах массой 180—200 г. Животное, находившееся под наркозом (нембутал внутривентриально, 40 мг/кг), фиксировали в естественном положении тела. Во время лучевого воздействия (РУМ-17, напряжение 200 кВ, сила тока 15 мА, фильтры 0,5 мм Cu+1,0 мм

А1, кожно-фокусное расстояние 25 см, мощность дозы 32 мГр/с, коэффициент неравномерности распределения дозы по горизонтали — не более 1,03) животное находилось под свинцовым экраном толщиной 6 мм с "окном" (3 см × 2,5 см), расположенным над правым легким латерально от тел позвонков. Однократное локальное облучение проводили в дозах 12 или 14 Гр.

Большие олигослойные липосомы (БОЛ) получали методом обращения фаз [9] из смеси соевого ФХ (*Phospolipon-100, Natterman Pospholipids*) и Хс (*Sigma*) при молярном соотношении 1:1. Конечная концентрация липидов в препарате липосом составляла 40 мг ФХ и 20 мг Хс в 1 мл эмульсии, а средняя величина везикул, измеренная методом спектра мутности [2], составила 1,7 мкм.

Через 15 мин после лучевого воздействия одной группе крыс интратрахеально вводили 0,2 мл БОЛ (40 мг ФХ/кг), а другой — тот же объем изотонического раствора NaCl (ФР).

Через 7 и 13 недель после облучения животных выводили из опыта путем пересечения почечной артерии под нембуталовым наркозом (80 мг/кг).

Для гистологического исследования легкие фиксировали в 10% растворе формалина. Парафиновые срезы толщиной 6—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Для изучения материала на ультраструктурном уровне кусочки ткани из периферических зон легкого фиксировали в 2,5% глутаральдегиде с последующей обработкой для получения ультратонких срезов, которые после контрастирования просматривали в электронном микроскопе JEM-100В. Морфометрические исследования на световом и ультраструктурном уровнях проводили с использованием тест-точечного метода [1,3]. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента.

### Результаты исследования

Гистологическое исследование трахеи, бронхов и периферических зон легкого у необлученных животных,

получавших интратрахеально ФР или БОЛ не выявили каких-либо нарушений в структуре органа на протяжении всего срока эксперимента. Показано также, что ингаляции ФР не модифицируют степень тяжести и скорость развития радиоиндуцированной патологии легких. Поэтому результаты количественного анализа состояния легочной ткани у животных без введения БОЛ и ингалированных ФР объединенных в одну группу.

#### Характер изменений в ткани облученного легкого крыс и их модификация после введения БОЛ

Через 7 недель после облучения в дозах 12 или 14 Гр наблюдались очаговые расстройства кровообращения. Эпителий ряда крупных бронхов отечен со слизистым содержимым в их просветах. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет усиления экссудации, а также очагов инфильтрации круглоклеточными элементами. Воздействие в дозе 14 Гр приводило в этот период не только к интерстициальному, но и к внутриальвеолярному выпоту жидкости. Объем ткани легкого с данным видом патологии составлял 20—25%. В зонах периваскулярных и перибронхиальных фиброзных футляров отмечались отечность и разволокнение коллагеновых пучков с нарастанием их пикринофилии. Прилегающие участки ткани инфильтрированы лимфоцитами и единичными нейтрофилами. В клетках альвеолярного эпителия в большинстве зон облученного легкого наблюдались признаки дистрофии. Слущенные покровные элементы вместе с макрофагами находились в альвеолах, частично либо полностью выполняя их просветы. Такая картина часто регистрировалась у животных, облученных в дозе 14 Гр.

Таким образом, через 7 недель после облучения в дозах 12 или 14 Гр на гистологических препаратах диагностировались признаки текущего альвеолита (экссудативного и продуктивного компонентов) с преобладанием отечной фазы его развития.

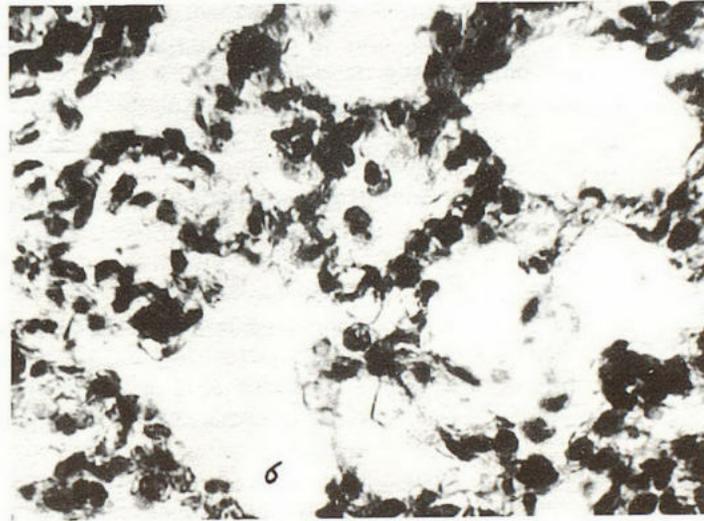
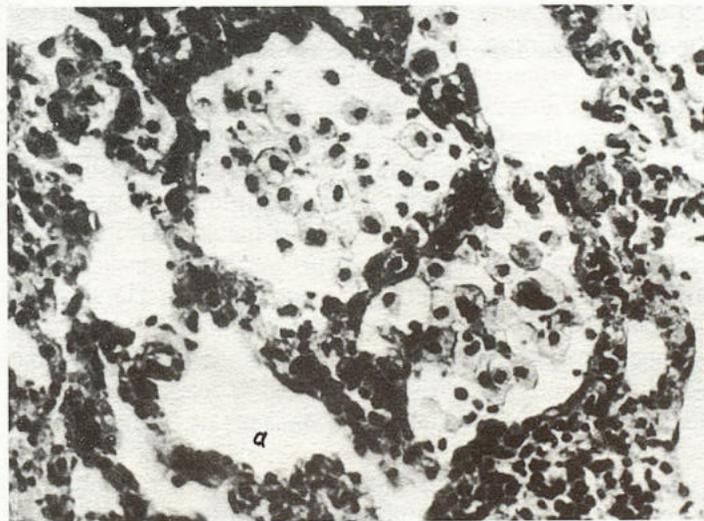


Рис. 1. Участок ткани легкого с явлениями альвеолита через 7 недель после облучения в дозе 12 Гр (А) и последующего введения БОЛ (Б).

Выраженная десквамация эпителиальных клеток и макрофаги в полости альвеол у нелеченых крыс. Гематоксилин-эозин. ×400 (А). ×450 (Б).

Таблица 1

## Изменения в структуре легких крыс через 13 недель после облучения в дозе 12 Гр

Характер изменений	Объем ткани (%)		
	Облучение	Облучение+БОЛ	<i>p</i>
Сохранение структуры	39±1,1	54±1,4	<0,001
Альвеолит	26±0,9	21±1,0	<0,05
Очаги дистелектаза*	19±1,0	11±1,3	<0,05
Интерстициальный фиброз	14±0,9	12±1,0	>0,05
Очаговая бронхопневмония	2±0,4	2±0,3	>0,05

Примечание. \* — выраженный дистелектаз со щелевидными полостями альвеол.

Через 13 недель после облучения в легком сохранялся очаговый характер нарушений кровообращения. Вокруг сосудов формировались периваскулярные клеточные муфты из лимфоидных элементов с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Обращало на себя внимание значительное утолщение межальвеолярных перегородок с их инфильтрацией гистиогенными элементами, среди которых возрастало количество гистиоцитов, плазматических и тучных клеток. Увеличение дозы облучения до 14 Гр приводило к появлению очагов катарального бронхита с переходом воспалительного процесса с перибронхиальной ткани на прилегающие альвеолярные зоны. Очаги бронхопневмонии (с включением нескольких долек) наиболее часто располагались в прикорневых отделах органа. В зонах с инфильтративно-воспалительными изменениями происходило накопление рыхло расположенных коллагеновых волокон. При отсутствии вторичной инфекции развивающийся интерстициальный склероз ткани легкого носил диффузный характер.

Следовательно, через 13 недель в облученном легком на фоне альвеолита в продуктивной фазе его течения происходило формирование очагов пневмо-склероза.

Введение БОЛ не изменяло характер и последовательность становления радиоиндуцированных нарушений в структуре ткани легкого. Однако между лечеными и нелечеными животными наблюдаются отчетливые различия в выраженности и распространенности отдельных звеньев патологического процесса. Главным образом, это касается альвеолита как в отечной, так и продуктивной стадиях его развития (рис.1, а,б).

Для сравнительной оценки тяжести радиоиндуцированных изменений в легких подопытных крыс морфометрически исследовали материал через 13 недель после облучения в дозе 12 Гр. Основанием служит тот факт, что воздействие в этой дозе не приводило к нарушениям дренажной функции бронхов с присоединением вторичной инфекции и позволяло наиболее объективно оценить способность препарата к модификации лучевых повреждений самой ткани легкого. Результаты этих исследований представлены в табл.1.

Анализ данных показывает, что объем ткани, не имеющей признаков альтераций, либо с изменениями, не искажающими архитектонику воздушных зон органа, у леченных крыс достоверно превышает аналогичный показатель нелеченых животных ( $p < 0,001$ ). Микроучастки очаговой бронхопневмонии и разрастание соединительной ткани в интерстиции легкого наблюдались одинаково часто в обеих экспериментальных группах. Вместе с тем не только выраженность, но и распространенность альвеолита в объеме легочной ткани были существенно меньшими у облученных крыс, получавших БОЛ ( $p < 0,05$ ). В особую группу — «очаги дистелектаза» были выделены структурные нарушения, характеризующие тяжелую форму альвеолита с резким утолщением межальвеолярных стенок. При этом происходило почти полное спадение альвеол,

Таблица 2

## Характер и распространенность (%) изменений в структурных элементах аэрогематического барьера через 13 недель после облучения в дозе 12 Гр

Характер изменений	Облучение	Облучение+БОЛ	<i>p</i>	
Альвеолоциты I типа	внутриклеточный отек, нарушение ультраструктуры	50±5,0	35±4,0	<0,05
Альвеолоциты II типа	дефицит популяции	40±4,9	25±3,0	<0,01
	разрушенные клетки внутри альвеол	30±4,6	15±3,0	<0,01
	липидная трансформация или исчезновение пластин в ОПТ	30±4,6	0±0,0	<0,001
	деформация пластинчатого комплекса ОПТ	50±5,0	45±4,0	>0,05
Утолщение базальной мембраны		30±4,6	30±4,6	>0,05
Эндотелиоциты капилляров	внутриклеточный отек, нарушение ультраструктуры	50±5,0	35±4,0	<0,05

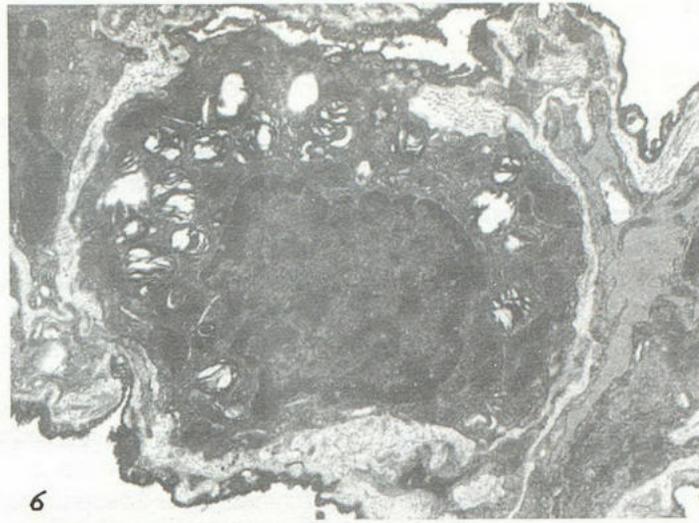
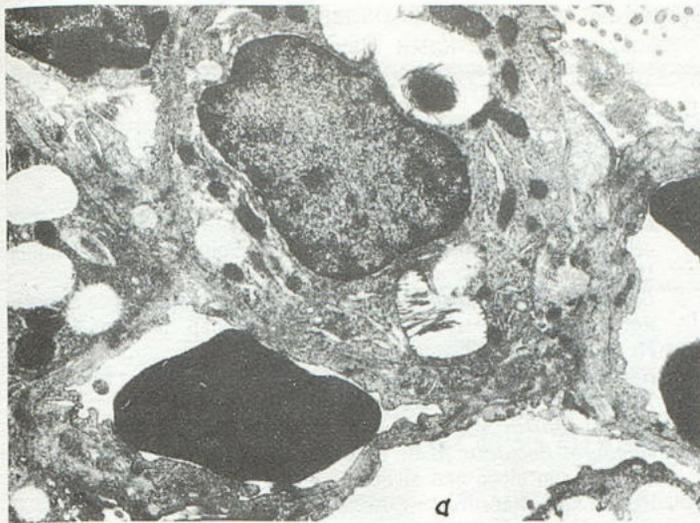


Рис.2. Альвеолоциты II типа через 13 недель после облучения в дозе 12 Гр (А) и последующего введения БОЛ (Б).

Увеличение размеров ОПТ с исчезновением пластин и образованием оптически пустых вакуолей у нелеченых крыс  $\times 10\ 000$ .

приводящее к нарушению дыхательной функции легкого с возможностью последующего возникновения инфекционно-воспалительных процессов. Было установлено, что у леченых крыс очаги дистелектаза встречались достоверно реже ( $p < 0,05$ ), в связи с чем снижалась вероятность развития у эти животных гипоксемии и дыхательной недостаточности.

#### Влияние введения БОЛ на характер и распространенность радионуклидных изменений ультраструктуры межальвеолярных перегородок

Через 7 недель в межальвеолярных перегородках наблюдались явления отека, выраженность и распространенность которого зависели от дозы лучевого воздействия. Нарастание экссудации приводило к утолщению стенок альвеол, разрыхлению основного вещества и фибриллярных структур соединительной ткани. В строении эндотелия регистрировались изменения, свидетельствовавшие о нарушении их ультраструктурной организации и повышении сосудистой проницаемости. Альтерации в структуре альвеолярного эпителия характеризовались развитием внутриклеточного отека с нарушением в тонкой организации органелл. Радиоиндуцированные преобразования в популяции сурфактантпродуцирующих альвеолоцитов II типа (А-II) проводили как к дефициту численности этих элементов, так и к уменьшению в них количества осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ). Нередко наблюдалось полное разрушение пластинчатых комплексов и превращение ОПТ в оптически пустые вакуоли. Поврежденные клетки альвеолярного эпителия и их фрагменты, наряду с активированными макрофагами, часто располагались в просветах альвеол. Клеточная инфильтрация интерстиция межальвеолярных перегородок носила очаговый характер.

Через 13 недель умеренно выраженные дистрофические изменения в альвеолоцитах и эндотелиоцитах капилляров в пределах стенки альвеолы носили мозаичный характер. В структурной организации межаль-

веолярных перегородок, наряду с зонами сохраняющегося интерстициального и внутриклеточного отека, нарастала инфильтрация септ клетками, типичными для хронического воспаления.

На фоне широкого спектра клеточных элементов соединительной ткани увеличивалась численность фибробластов с накоплением в локусах их расположения фибриллярных компонентов. Разрастание соединительной ткани в стенках альвеол не только снижало функциональные возможности аэрогематического барьера легкого, но и нарушало трофику его клеточных элементов, что усугубляло тяжесть первичного лучевого поражения эпителия альвеол и эндотелия капилляров.

С помощью морфометрического метода было проведено сопоставление групп подопытных животных по критерию распространенности в объеме ткани легкого признаков нарушений в ультраструктуре основных функциональных элементов аэрогематического барьера (табл.2).

Анализ представленных результатов показывает, что у леченных крыс повреждения в строении альвеолоцитов I типа, выстилающих полости альвеол, встречались реже, чем у нелеченных животных ( $p < 0,05$ ).

Особое внимание было обращено на состояние сурфактантпродуцирующих клеток. У крыс, которым вводили препарат, альвеолы с фрагментами разрушенных А-II занимали вдвое меньшую площадь ткани легкого, чем у животных сравняемой группы ( $p < 0,01$ ). Существенно снижался и уровень депопуляции А-II. Лучшая сохранность обнаружена и в структуре ОПТ альвеолоцитов. Так, если деформация пластин ОПТ у леченых животных встречалась столь же часто, как и у крыс облученного контроля, то дезорганизация этих структур в виде липидной трансформации либо их полное исчезновение не были выявлены (рис.2, а,б). Существенным моментом в ослаблении лучевого повреждения аэрогематического барьера после введения БОЛ являлась и меньшая поврежденность эндотелиальной выстилки в виде внутриклеточного отека с нарушениями ультраструктуры эндотелиоцитов.

Работами последних лет в области изучения механизмов острого повреждения легких при различных патологических состояниях (множественная травма, грамнегативный сепсис, передозировка лекарства, острое лучевое поражение и др.) выяснена важнейшая роль активации полиморфноядерных лейкоцитов, потока цитокинов, адгезивных молекул, эндотелинов, фактора некроза опухоли и др. [4,6,7]. Все эти факторы вносят вклад в развитие нарушений структуры и функции стенки альвеолы. Одним из компонентов этой структуры является СТ. Наряду с его основной функцией — снижением поверхностного натяжения на границе раздела фаз и связанной с ней антиателектатической активностью, он обладает также и выраженными защитными свойствами по отношению к клеточным элементам ткани легкого и иммунорегуляторными свойствами [10].

Можно предположить, что обнаруженное уменьшение лучевого поражения структурных элементов легочной ткани под действие липосом из ФХ и Хс связано как со свойствами самих липосом, так и с выявленными нами ранее увеличением синтеза СТ de novo [8]. Эта стимуляция синтеза СТ выявляется на 2—3—и сутки после введения липосом, то есть на ранних сроках поражения клеточных элементов при лучевом поражении, и, по-видимому, такое увеличение содержания СТ происходит в оптимальное для проявления его действия время. Как видно из представленных данных, наибольший эффект от введения липосом проявляется именно в уменьшении структурных нарушений в сурфактантпродуцентах А-II. Можно предположить, что иммунорегуляторные свойства СТ и, в частности, свойства гидрофильных сурфактантассоциированных белков группы А и Д, вносят вклад в уменьшение лучевого поражения легочной ткани. Возможно, захват липосом альвеолярными макрофагами и моноцитами

приводит к изменению баланса цитокинов, экскретируемых этими клетками. Высказанные предположения, безусловно, требуют дальнейшей экспериментальной проверки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патолого-анатомической диагностики в аспектах морфометрии. — М.: Медицина, 1984.
2. Безрукова А.Г., Розенберг О.А. Определение параметров липосом методом спектра мутности // Бюл. exper. биол.— 1981.— № 4.— С.506—508.
3. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. — М.: Медицина, 1970.
4. Chollet-Martin S., Jourdain B., Gibert C., Elbim C., Chastre J., Gougerot-Pocidalo M.A. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.154.— P.594—601.
5. Gross N.J. Inhibition of surfactant subtype convertase in radiation model of adult respiratory distress syndrome // Am. J. Physiol.— 1991.— Vol.260.— P.L311—L317.
6. Martin M.A., Silverman H.J. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome // Clin. Infect. Dis.— 1992.— Vol.14.— P.1213—1228.
7. Pison U., Bock J.C., Pietschmann S., Veit S., Slama K. The adult respiratory distress syndrome: Pathophysiological concepts related to the pulmonary surfactant system // Surfactant Therapy for Lung Disease / Ed. B.Robertson, H.W.Taeusch.— New York: Marcel Dekker, 1995.— P.169—198.
8. Rosenberg O.A., Kirillov Yu.A., Danilov L.N., Loshakova L.V., Lebedeva E.S., Shulga A.E. The lung surfactant and immune system response to intratracheal administration of "empty" liposomes // J. Liposome Res.— 1994.— Vol.4, № 1.— P.203—212.
9. Szoka F., Papahadjopoulos D. Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1978.— Vol.77.— P.4194—4198.
10. Van Iwaarden J.F., Van Golde M.G. Pulmonary surfactant and lung defence: Interactions of surfactant proteins with phagocytic cells and pathogens // Surfactant Therapy for Lung Disease / Ed. B.Robertson, H.W.Taeusch.— New York: Marcel Dekker, 1995.— P.75—94.

Поступила 13.02.98.

*Е.И.Шмелев, М.В.Беда, Paul W.Jones, Rob Thwaites, А.Г.Чучалин*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва; Медицинский отдел Glaxo Wellcome Россия; Division of Physiological Medicine, St. George's Hospital School, UK; Pharmacoeconomic Research of Glaxo Wellcome, UK; НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) — группа широко распространенных хронических заболеваний легких, объединенных признаком прогрессирующей необратимой обструкции дыхательных путей.

Наряду с традиционными методами оценки функции внешнего дыхания и лабораторных признаков активности воспаления, при ХОБЛ, как и при других хронических болезнях, необходимо исследование физического и психического здоровья, социальной активности, общего благосостояния и множества других показателей здоровья, а также влияния болезни и проводимого лечения на эти показатели. Качество жизни (КЖ) — показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик больного, отражающий способность больного адаптироваться к проявлениям болезни. Получение ответов на стандартные вопросы является эффективным методом оценки статуса здоровья. Тщательно выстроенные связи вопросов и ответов подсчитываются по методу суммирования рейтингов [3] и составляют основу современных анкет для оценки качества жизни. Цель настоящей статьи — информировать клиницистов о появлении адаптированной русскоязычной версии «Респираторной анкеты больницы Святого Георгия» (РАСГ) — инструмента исследования качества жизни пациентов с ХОБЛ.

В последние годы созданы международные (Европейский международный союз, 1995), и национальные (России, США, Австралия — 1995, Великобритания — 1997) стандарты по дефинициям, диагностике и лечению ХОБЛ. В этих документах подчеркивается важность улучшения качества жизни пациентов. Применяемые в повседневной работе пульмонолога методы оценки состояния больных ХОБЛ учитывают в большей степени состояние отдельных органов и систем. Например, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) — общепризнанный показатель выраженности бронхиальной обструкции. Можно до бесконечности перечислять тесты и их способность характеризовать состояние практически любого внутреннего органа при ХОБЛ. Но ни один из этих методов не может дать

интегральную оценку того, как ХОБЛ изменяет самочувствие и повседневную жизнь пациента, предполагающую все многообразие физической, эмоциональной, интеллектуальной и прочих сфер деятельности человека.

В Большой Медицинской Энциклопедии США сказано: «Качество жизни — степень удовлетворения человеческих потребностей» [8]. Что же такое КЖ и зачем его использовать в клинической практике? Впервые понятие КЖ появилось в медицинской литературе в 1969 г., когда был описан 90-летний пациент, наслаждавшийся празднованием своего дня рождения [1]. Первые данные по КЖ у больных опубликованы в 1975 году [10]. В настоящее время еще нет единой общепринятой формулировки понятия КЖ. КЖ можно определить как «... удовлетворенность от психосоциальной и других форм деятельности в условиях ограничений, связанных с заболеванием» [11], или как «соответствие желаний возможностям, которые лимитированы заболеванием» [4].

Для определения КЖ используются специальные анкеты. Обычно в них содержатся вопросы о симптомах болезни, об их влиянии на активность пациента (физическую, эмоциональную, социальную и др.), а также об отношении больного к этим симптомам. Составление анкеты — сложный и деликатный процесс. Анкета должна отвечать следующим требованиям:

- 1) стандартизовано и подробно оценивать КЖ;
- 2) улавливать различия в состоянии уровня здоровья между разными пациентами;
- 3) определять и оценивать изменения в состоянии здоровья каждого пациента;
- 4) быть воспроизводимой;
- 5) помочь пациенту быть предельно откровенным при заполнении;
- 6) быть достоверной [2].

Важно понимать, что анкеты по КЖ не оценивают тяжесть заболевания. Они отражают то, как больной переносит свое заболевание. При длительно текущей болезни некоторые пациенты как бы привыкают к своему заболеванию и перестают обращать внимание на симптомы. У таких лиц можно даже отметить

повышение уровня КЖ, что не всегда означает регрессию заболевания [9].

В зависимости от цели исследования могут использоваться общие и специальные анкеты. Общие анкеты характеризуют состояние больного независимо от нозологической принадлежности. При различных болезнях их воспроизводимость и надежность разная. Эти анкеты позволяют сравнивать разные популяции больных при применении разных лечебных программ. Наиболее распространены следующие общие анкеты: "Профиль влияния болезни" (*Sickness Impact Profile*) из 136 вопросов; "Ноттингемский профиль здоровья" (*Nottingham Health Profile*) из 45 вопросов; "Краткий медицинский опросник" (*Medical Outcome Study SF-36*) с 36 вопросами. У всех этих анкет невысока чувствительность к изменениям здоровья при легкой и средней степени тяжести болезни, они не способны отражать результаты лечения. Эти анкеты более чувствительны к ухудшению, чем к улучшению состояния [5].

Специальные анкеты сфокусированы на оценку специфических проявлений болезни. Они разработаны для определенных групп заболеваний, что делает их более чувствительными. В настоящее время у пациентов с ХОБЛ используются несколько вариантов анкет. "Анкета хронических респираторных болезней" содержит 4 категории вопросов, характеризующих одышку, недомогание, эмоциональную сферу и ощущения контроля болезни.

"Респираторная анкета больницы Святого Георгия (РАСГ) — другой инструмент, используемый для оценки качества жизни при ХОБЛ, обладает хорошей воспроизводимостью и чувствительностью. Она уже переведена на 13 языков, адаптирована к соответствующим национальным условиям и широко внедряется в пульмонологической практике. РАСГ состоит из 76 вопросов. На ее заполнение больному требуется около 10—15 мин. Все вопросы анкеты разделены на две основные части. В первой представлено 8 вопросов, ответы на которые позволяют количественно оценить выраженность кашля, одышки, свистящего дыхания, частоты и продолжительности обострений, происшедших в течение последнего года. Вторая часть — состоит из 7 разделов. В первом — вопросы по оценке отношения больного к своей болезни и влияния болезни на его производственную деятельность. Второй раздел — вопросы о толерантности к физической нагрузке. Третий характеризует влияние кашля и одышки на самочувствие. Четвертый дает оценку отношения больного к основным симптомам болезни. Пятый характеризует отношение больного к лечению. Шестой и седьмой оценивают влияние болезни на повседневную физическую и эмоциональную активность.

Сумма баллов, подсчитанная при ответе на все вопросы, дает общую оценку состоянию здоровья пациента. Эта анкета обладает хорошими психометрическими свойствами, как в оригинальной форме на английском языке, так и в последующих переводных версиях [6,7].

До настоящего времени РАСГ не применялась в России. Только в декабре 1996 года началась работа

по адаптации РАСГ для применения в России. В ней принимал участие авторский коллектив настоящей статьи, консультанты — социолог А.В. Ольховский (Институт Управления) и А.Ю. Лапицкий (*Glaxo Wellcome*). Потребовалось почти 10 месяцев для того, чтобы пройти последовательные этапы создания русскоязычной версии:

- перевод анкеты на русский язык;
- модификация формулировок некоторых вопросов для того, чтобы максимально адаптировать документ к национальным условиям;
- перевод документа на английский язык переводчиком, который не был знаком с оригинальной версией на английском языке;
- обсуждение переведенной версии с группой авторов оригинального проекта, российскими специалистами и социологами.

После успешного прохождения всех этапов русскоязычная версия РАСГ была создана и одобрена к применению в качестве инструмента для оценки КЖ пациентов с ХОБЛ. Исследователи, которые хотели бы получить копию этого документа, могут обратиться к разработчикам русской версии, в частности в медицинский отдел представительства *Glaxo Wellcome* в России (117418, Россия, Москва, ул. Новочеремушкинская, 61) и профессору Е.И. Шмелеву (127018 Россия, Москва, ул. Двинцев, 6, больница № 11). Для получения разрешения на использование РАСГ, пожалуйста, обращайтесь к профессору *Paul Jones* (*Division of Physiological Medicine, St. George's Hospital Medical School, Granmer Terrace, London SW17 ORE, United Kingdom*).

В 1998 году в России будет проведено первое многоцентровое клиническое исследование с использованием русской версии РАСГ по оценке изменения качества жизни пациентов с ХОБЛ. В исследовании планируется оценить основные свойства адаптированного варианта РАСГ, а именно, воспроизводимость, чувствительность, корреляцию с основными клиническими симптомами болезни. Предварительные результаты исследования будут представлены на Российском Пульмонологическом Конгрессе в Москве осенью 1998 года.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Boncton K.P. Young's 90th birthday party // Arch. Environ. Health.— 1969.— Vol.18.— P.306.
2. Donner C.F., Carona M., Bertolotti G. Methods of assessment of quality of life // Eur. Respir. Rev.— 1977.— Vol.7, № 42.— P.43—45.
3. Guyatt G.H., Feeny D., Patrick D. Proceedings of the international conference on the measurement of quality of Life as an outcome in clinical trials: postscrip // Controll. Clin. Trials.— 1991.— Vol.12.— P.266—269.
4. Jones P.W. Quality of life measurement; the value of standartization // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 42.— P.46—49.
5. Jones P.W. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.676—682.
6. Jones P.W., Quirk F.H., Boreystock C.M., Littejohns P. A self-complete measure for chronic airflow limitation — the St. George's Respiratory Questionnaire // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.1321—1327.
7. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155.— P.1283—1289.

8. Quality of Life. Medical Encyclopedia.- Chicago: The World Book, 1995.— P.744.
9. Sherbourne C.D., Stewart A.L., Wells K.B. Role Functioning measures // Outcomes Study Approach.— Durham, NC: Duke University Press.— 1992.— P.205—208.
10. Stewart B.N., Hood C.I., Block A.J. Long-term results of continuous oxygen therapy at sea level // Chest.— 1975.— Vol.68.— P.486—492.

11. Wenger N.K., Mattson M.E., Furberg C.D. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies // Am. J. Cardiol.— 1984.— Vol.54.— P.908—913.

Поступила 30.04.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.2-002-07:616.233-008.8-07

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

С.Н.Авдеев, Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Исследование мокроты является одним из наиболее важных диагностических методов, используемых в клинике легочных заболеваний. Неоспоримым достоинством метода является относительная простота забора материала для исследования, отсутствие потребности в инвазивных вмешательствах. Изучение мокроты помогает получить информацию о возбудителях бронхолегочной инфекции и о природе и выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях. К сожалению, мокроту не всегда удается получить спонтанно, и тогда приходится прибегать к бинвазивным процедурам — проведению бронхоскопии с забором материала для исследования при помощи бронхиальных смывов, бронхоальвеолярного лаважа, браш-биопсии, эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии.

Однако все эти процедуры довольно обременительны и неудобны для больного, не рекомендуются для выполнения у больных при обострении заболевания, при тяжелых функциональных нарушениях (выраженная бронхиальная обструкция, дыхательная недостаточность), могут спровоцировать обострение заболевания и не могут повторяться многократно. В таких случаях альтернативой данным методам может служить неинвазивный метод индуцированной мокроты, то есть получение мокроты после ингаляции 3—5% гипертонического раствора NaCl. При помощи «солевой индукции» удается получить мокроту в 76—100% случаев, в том числе даже у здоровых лиц [13,35].

Метод впервые был предложен для диагностики рака легких [4] и туберкулеза легких [60], а в 80-е гг. получил широкое применение для диагностики инфекции *Pneumocystis carinii* [37]. В настоящее время метод индуцированной мокроты широко используется для диагностики рака легких [29,53], туберкулеза [23,32,34], пневмоцистной пневмонии [6,11,28], цитомегаловирусной инфекции [19], токсоплазмоза [9], аспергиллеза [24], криптококкоза [30], а также для диагностики банальных бронхолегочных инфекций [17].

Кроме выявления инфекционных агентов, индуцированная мокрота (ИМ) может быть использована для изучения клеточных и неклеточных факторов воспаления (маркеров воспаления), содержащихся в дыхательных путях, и, т.о. служить для оценки интенсивности воспаления при острых и хронических заболеваниях легких (бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и др.), их активности и тяжести [18,44,52,58].

**Механизм повышения продукции мокроты** после ингаляции гипертонического раствора не вполне ясен. Возможной причиной являются осмотический эффект — повышение притока жидкости в просвет дыхательных путей вследствие осмотического градиента, повышения сосудистой проницаемости [55], стимуляция секреторной активности слизистых желез. Может иметь место просто эффект повышения объема, однако этот механизм наименее вероятен, так как ингаляция изотонического раствора практически не индуцирует мокроту [43]. Также возможным механизмом индукции мокроты может быть стимуляция мукоцилиарного клиренса, что было продемонстрировано у больных с хроническим бронхитом и муковисцидозом [33,46].

### Методика получения ИМ

В основе метода лежит ингаляция 3—5% гипертонического солевого раствора в течение 5—30 минут, во время или после которой пациент пытается откашлять мокроту. В последние годы данная методика была несколько усовершенствована и унифицирована. Наиболее признанным является метод, предложенный Pin и др. [35] в модификации Роров и др. [43].

До начала процедуры больной выполняет ингаляцию сальбутамола (200 мкг, 2 вдоха), премедикация β-агонистами особенно необходима для пациентов с бронхиальной астмой, так как это позволяет предотвратить бронхokonстрикцию во время ингаляции гипер-

тонического раствора и в то же время не оказывает влияния на изучаемые показатели воспаления [43]. До и после каждого сеанса ингаляции проводится измерение показателей жизненной емкости легких (VC) и объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV<sub>1</sub>). Ингаляции проводятся сеансами по 7 минут, общая продолжительность ингаляции обычно не превышает 30 минут. Для индукции мокроты применяют только ультразвуковые небулайзеры, так как эти аппараты, в отличие от струйных небулайзеров, способны обеспечить высокую скорость продукции аэрозоля при хорошем качестве частиц аэрозоля. Применение даже самых современных струйных небулайзеров не приводит к повышению продукции мокроты [43]. Ультразвуковой небулайзер удовлетворяет требованиям для индукции мокроты, если выход аэрозоля находится в пределах от 0,87 до 2,0 мл/мин и средний массовый аэродинамический диаметр (MMAD) частиц аэрозоля меньше или равен 5 мкм. Гипертонический солевой раствор для ингаляции готовится непосредственно перед исследованием. Каждые 7 минут ингаляции концентрацию гипертонического раствора повышают на 1%, то есть последовательно используют 3, 4, 5% солевые растворы. При снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> на 10%, концентрацию гипертонического раствора больше не повышают, при снижении ОФВ<sub>1</sub> на 20% или при появлении респираторных симптомов (удушьем, свистящее дыхание) ингаляцию прекращают. После первого сеанса ингаляции и в дальнейшем после каждого последующего сеанса пациенты должны тщательно полоскать рот и глотку и стараться откашлять мокроту в специальную посуду. При получении удовлетворительного образца мокроты процедуру прекращают. Исследование мокроты должно быть проведено не позднее 2 часов после получения материала, на протяжении всего этого времени образцы мокроты должны храниться при температуре 4°C.

Качество материала оценивают на основании полученного объема мокроты и степени примеси к ней слюны. Наиболее подходящими для исследования считаются слизистые слепки размерами более 4,5×9 мм с минимальными примесями слюны. Некоторые авторы считают минимальным количеством материала, пригодным для исследования, объем мокроты не менее 2 мл [21]. В ряде случаев, особенно при получении жидких гомогенных образцов мокроты, кроме макроскопической визуальной оценки адекватности образцов, может потребоваться просмотр мокроты под инвертированным микроскопом, после чего отбирается материал с минимальным содержанием плоских эпителиальных клеток (менее 20% от всех клеток). Следующим этапом приготовления материала для исследования является диспергирование и гомогенизация мокроты, для этого обычно используют: трипсин, N-ацетил-L-цистеин и особенно часто дитиотреитол (*dithiothreitol*) — вещество с низким окислительно-восстановительным потенциалом, разрушающее дисульфидные связи гликопротеинов слизистого секрета и не оказывающее влияния на клеточные и растворимые факторы мокроты [10]. Раствор дитиотреитола (ДТТ)

готовится непосредственно перед исследованием, препарат разводится до 0,1% концентрации и добавляется к мокроте в соотношении 1 мл ДТТ на 1 мг мокроты. Дальнейшие этапы приготовления мокроты зависят от цели исследования, для проведения бактериоскопии мокрота нуждается лишь в специальной окраске. Если задачей исследования является цитологическое изучение, то смесь мокроты с ДТТ встряхивают в течение 10 минут, клеточную суспензию отмывают в сбалансированном солевом растворе Хенкса, фильтруют через нейлоновую марлю и центрифугируют в течение 10 минут при 1000 об/мин. Затем в камере Горяева определяют число клеток, их жизнеспособность, окрасивают мазки (обычно методом *May-Grunwald-Giemsa*), проводят подсчет различных клеточных элементов. Для анализа растворимых факторов используют супернатант, полученный после центрифугирования.

К достоинствам метода относится неинвазивность, простота выполнения процедуры, безопасность метода, низкое число побочных эффектов, отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании, возможность многократного получения ИМ, достоверность и высокая репродуктивность метода. Достоверность метода была продемонстрирована в исследованиях по сравнению клеточных и неклеточных факторов в ИМ у здоровых лиц и у пациентов с заболеваниями легких. Практически во всех проведенных исследованиях были обнаружены значительные различия мокроты по всем изученным параметрам [3,35,51]. Репродуктивность метода была доказана высокой повторяемостью результатов между образцами мокроты одного больного и между данными, полученными разными исследователями [51]. К побочным эффектам процедуры относятся соленый вкус во рту, гиперсекреция слюны, кашель, бронхоспазм и удушье (редко).

### Бронхиальная астма

Наибольшее число работ по изучению процессов воспаления при помощи ИМ проведено у больных бронхиальной астмой. Состав ИМ больных астмой характеризуется повышением числа и пропорции эозинофилов, метакроматических клеток (базофилов и тучных клеток) [20], причем у больных с более тяжелым течением заболевания число и процент эозинофилов

Таблица 1

Процентный состав клеток в индуцированной мокроте больных бронхиальной астмой, ХОБЛ и здоровых лиц

Группы	Макрофаги, %	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %
Здоровые	71,5±3,6	27,8±3,5	0,5±0,3	0,2±0,1
Астма	67,0±3,6	26,6±3,3	5,9±2,4*	0,4±0,2
ХОБЛ	35,4±2,0	61,95±1,9**	2,0±1,1	0,6±0,3

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с ХОБЛ и здоровыми лицами; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с больными астмой и здоровыми лицами.

Цитологический состав индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой, ХОБЛ и здоровых лиц

Группы	Все клетки, клеток × 10 <sup>6</sup> /мл	Макрофаги, клеток × 10 <sup>6</sup> /мл	Нейтрофилы, клеток × 10 <sup>6</sup> /мл	Эозинофилы, клеток × 10 <sup>6</sup> /мл	Лимфоциты, клеток × 10 <sup>6</sup> /мл
Здоровые	0,54±0,1	0,40±0,07	0,14±0,03	0,002±0,0007	0,001±0,0007
Астма	1,81±0,4	1,24±0,32	0,47±0,10	0,09±0,03*	0,008±0,004
ХОБЛ	3,58±0,5	1,23±0,17	2,31±0,33**	0,072±0,02*	0,022±0,013

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами. \*\* —  $p < 0,005$  по сравнению со здоровыми лицами и  $p < 0,05$  по сравнению с больными астмой.

значительно выше, чем у больных с легкой формой астмы (соответственно  $39,4 \pm 8,1$  и  $9,2 \pm 3,1\%$ ,  $p < 0,05$ ) [21]. Среднее содержание клеточных элементов и их процентный состав представлены в таблицах 1 и 2 [26].

В ряде исследований было показано, что степень активации эозинофилов более адекватно отражает воспалительный процесс в дыхательных путях больных бронхиальной астмой, чем общее число или процент эозинофилов [1,2,56], поэтому в последние годы большое внимание уделяется гуморальным, или растворимым, факторам, которые являются продуктами секреции клеток воспаления, медиаторами, цитокинами и др.

Наиболее изученными гуморальными факторами ИМ при бронхиальной астме являются высокоосновные протеины, высвобождающиеся из гранул эозинофилов: эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза (ЭПО), большой основной протеин (БОП) и др. Эти белки имеют важное значение в развитии воспаления при бронхиальной астме: доказана их роль в деструкции и десквамации бронхиального эпителия и развитии гиперреактивности дыхательных путей [5]. *Ronchi и др.* доказали, что уровень ЭКП в ИМ отражает тяжесть бронхиальной астмы и тесно связан с функциональными и клиническими показателями: отмечалась достоверная корреляция между концентрацией ЭКП и тяжестью заболевания, оцененной по балльной шкале ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,008$ ),  $FEV_1$  ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,02$ ),  $PC_{20}$  ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,01$ ), в то время как эозинофилы мокроты коррелировали лишь с числом баллов клинической шкалы ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,008$ ). В то же время эозинофилы крови и сывороточный ЭКП не были связаны практически ни с одним из клинико-функциональных показателей, слабая корреляционная связь была отмечена лишь между сывороточным ЭКП и  $PC_{20}$  ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,04$ ) [48].

В работе, проведенной *Fujimoto и др.*, также было показано, что уровень ЭКП в ИМ существенно различается у больных с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания: чем тяжелее заболевание, тем выше концентрация ЭКП в мокроте [21]. Уровень ЭКП ИМ был тесно связан с клиническими симптомами ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ) и утренними показателями  $PEFR$  ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,01$ ).

Сравнение маркеров воспаления в ИМ и материалах, полученных при помощи других методов. ИМ больных бронхиальной астмой по сравнению с бронхиальными

смывами (БС) и жидкостью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) содержит большее число эозинофилов и нейтрофилов и меньшее количество лимфоцитов и макрофагов. В исследовании *Fahy и др.* сравнивались маркеры воспаления в материале, полученном из дыхательных путей при помощи ИМ, БС и БАЛ у 10 здоровых лиц и 10 больных бронхиальной астмой легкой степени ( $FEV_1 > 75\%$ ) [15]. Было обнаружено, что у лиц обеих групп ИМ отличается от БС и БАЛ более высоким содержанием неэпителиальных клеток ( $p = 0,0001$ ), ЭКП ( $p = 0,0001$ ), альбумина ( $p = 0,0001$ ) и муциноподобного гликопротеина ( $p = 0,0001$ ). Число эозинофилов и ЭКП в ИМ более тесно коррелировало с их уровнем в БС ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,005$ ;  $r = 0,69$ ,  $p = 0,0008$ , соответственно), чем в БАЛ ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,03$ ;  $r = 0,37$ ,  $p = 0,11$ , соответственно). У больных астмой по сравнению со здоровыми лицами, число эозинофилов было достоверно выше в мокроте ( $p = 0,0003$ ) и БС ( $p = 0,006$ ), а уровень ЭКП был выше в БС ( $p = 0,001$ ) и БАЛ ( $p = 0,0005$ ). Таким образом, состав ИМ качественно не различался от состава БС и жидкости БАЛ, однако ИМ отличалась от материала БС и жидкости БАЛ более высоким содержанием бронхиального секрета и высокой концентрацией клеточных и неклеточных факторов.

В исследовании *Grootendorst и др.* у 18 больных с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести ( $FEV_1 61—114\%$ ) проводилось сравнение состава клеток воспаления в ИМ жидкости, БАЛ, БС и эндобронхиальных биоптатах [22]. Клеточный состав мокроты практически не различался у больных астмой, принимающих и не принимающих ингаляционные стероиды, средние пропорции плоских эпителиальных клеток составили 19,4%, эозинофилов — 1,0%, лимфоцитов — 3,3%, нейтрофилов — 28,7%, макрофагов — 49,4%, цилиндрических эпителиальных клеток — 6,9%. Число эозинофилов в ИМ коррелировало с их количеством в БС ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,03$ ), БАЛ ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,02$ ) и имела тенденция к корреляции между эозинофилами мокроты и числом  $EG2$ +эозинофилов/ $mm^2$  в *lamina propria* биопсийных образцов ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,07$ ). Также существенная корреляция была обнаружена между числом  $CD4+$  лимфоцитов в ИМ и жидкости БАЛ ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,03$ ). Таким образом, данная работа также подтвердила близкий качественный состав клеточных элементов в индуцированной мокроте и материалах, полученных при помощи бронхоскопии.

Видимо, каждый из методов, используемых для оценки воспаления, отражает присутствие маркеров воспаления в различных отделах стенки бронха, поэтому каждый из этих методов может дополнять друг друга.

*Pizzichini и др.* доказали, что исследование уровня эозинофилов и ЭКП в индуцированной мокроте по сравнению с их содержанием в периферической крови у больных бронхиальной астмой является более чувствительным и специфическим методом оценки воспаления в дыхательных путях [41]. В исследовании *Prietro и др.* было показано, что существует более тесная корреляция между уровнем эозинофилов и ЭКП в ИМ и показателями FEV<sub>1</sub>/FVC и PC<sub>20</sub> по сравнению с теми же параметрами периферической крови. Также не было отмечено корреляции между маркерами эозинофильного воспаления крови и мокроты (для эозинофилов:  $r=0,34$ ,  $p=0,07$ ; для ЭКП  $r=0,16$ ,  $p=0,38$ ) [44].

*Влияние противовоспалительной терапии на маркеры воспаления в ИМ при бронхиальной астме.* *Claman и др.* провели сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование по оценке влияния 6-дневного курса преднизолона *per os* (0,5 мг/кг/день) и плацебо на параметры ИМ. В группе плацебо не было отмечено никаких изменений состава мокроты, в то же время в группе терапии наблюдалось достоверное снижение числа эозинофилов (с  $14,1 \pm 5,0\%$  до  $1,8 \pm 0,8\%$ ) и уровня ЭКП (с  $324 \pm 131$  до  $144 \pm 84$  нг/мл) [8]. Пока не получено однозначных результатов о влиянии ингаляционных глюкокортикостероидов на показатели воспаления ИМ. В исследовании *Sorva и др.* годовичная терапия детей 7—11 лет, больных бронхиальной астмой, ингаляционным будесонидом и недокромилом привела к снижению концентрации ЭКП в ИМ, в то время как уровень ЭКП сыворотки достоверно не изменился [50]. В другом исследовании, проведенном *Keatings и др.*, терапия ингаляционным будесонидом в течении 2 недель не оказала влияния ни на один из маркеров воспаления ИМ. Достоверное снижение числа эозинофилов, уровней ЭКП и ЭПО мокроты было достигнуто лишь после двухнедельной терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолон 30 мг/сутки) [27]. Различия результатов данных работ о влиянии ингаляционных стероидов на процессы воспаления, возможно, подтверждают положение о необходимости длительной противовоспалительной терапии для достижения стойкого клинического эффекта.

*Изменения маркеров воспаления в ИМ после провокационных тестов с аллергенами.* Изменение состава ИМ позволяет изучать активность воспаления в дыхательных путях после ингаляции аллергенов. В исследовании *Fahy и др.* было показано, что через 4 часа после провокационного теста в ИМ больных atopической бронхиальной астмой происходит увеличение пропорции эозинофилов (с 0,5 до 12,0%,  $p<0,05$ ) и нейтрофилов (с 7,5 до 30,5%,  $p<0,05$ ), уровней ЭКП (с 39,8 до 151,3 нг/мл,  $p<0,05$ ) и гистамина (с 8,8 до 19,4 мкг,  $p<0,05$ ) и повышение этих показателей сохраняется на протяжении последующих 24 часов

[14]. В работе *Pin и др.* было показано, что через 32 часа после выполнения ингаляционных провокационных тестов с аллергенами в ИМ больных бронхиальной астмой происходит повышение числа эозинофилов (с 3,8 до 18,2%,  $p=0,01$ ) и метакроматических клеток (с 0,05 до 0,25%,  $p=0,04$ ) [36]. У больных с профессиональной бронхиальной астмой ингаляционный тест с дифенилдиизоцианатами вызывал повышение эозинофилов мокроты через 8 и 24 часа после теста — 5 до 29% ( $p=0,014$ ) и 30% ( $p=0,031$ ), соответственно.

Кроме ЭКП, другими неклочными, или растворимыми, факторами ИМ, для которых показано достоверное различие между больными бронхиальной астмой и здоровыми добровольцами, являются другие секреторные белки эозинофилов: БОП, эозинофильный нейротоксин [39], ЭПО [26]; цитокины: интерлейкин-2 [7], интерлейкин-5 [42], интерлейкин-8, GM-CSF, RANTES [47]; сывороточные белки, отражающие повышение сосудистой проницаемости: альбумин, фибриноген [39]; продукты слизи: муциноподобные гликопротеины, ДНК [12], IgA [31]; субстанция P [54], однако значение этих факторов для оценки воспалительного процесса и их связь с активностью или тяжестью бронхиальной астмы пока изучены недостаточно.

#### Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

К настоящему времени проведено сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению ИМ при хроническом обструктивном бронхите и эмфиземе легких. У больных ХОБЛ в ИМ отмечается значительное повышение числа и процентного соотношения нейтрофилов по сравнению со здоровыми лицами ( $p<0,005$ ) и больными бронхиальной астмой ( $p<0,05$ ) [26]. В исследовании *Keatings и др.* была показана корреляционная связь между процентным содержанием нейтрофилов в ИМ и степенью бронхиальной обструкции, оцениваемой по показателю ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,62$ ,  $p<0,05$ ) [25].

В качестве гуморальных маркеров воспаления, отражающих активность нейтрофильного воспаления, чаще всего используются миелопероксидаза (МПО) и человеческий нейтрофильный липокаин (ЧНЛ) — протеины, высвобождающиеся из гранул нейтрофилов при их дегрануляции. Уровень этих факторов у больных ХОБЛ оказался существенно повышенным в ИМ (МПО  $9,1 \pm 3,6$  мг/л и ЧНЛ  $16,6 \pm 5,4$  мг/л) по сравнению со здоровыми лицами ( $0,2 \pm 0,1$  мг/л и  $0,7 \pm 0,3$  мг/л, соответственно) и пациентами с бронхиальной астмой ( $1,1 \pm 0,3$  мг/л и  $3,0 \pm 0,6$  мг/л, соответственно). Разница между содержанием маркеров активации нейтрофилов в ИМ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой оказалась более значительной для ЧНЛ ( $p<0,005$ ), чем для МПО ( $p<0,05$ ), что позволяет предположить, что ЧНЛ является более чувствительным маркером нейтрофильного воспаления и может служить для разграничения этих заболеваний [26].

В другой работе этих же авторов при ХОБЛ показано значение других маркеров нейтрофильного воспаления — цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора

некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). ИЛ-8 вызывает рекрутирование и активацию нейтрофильных гранулоцитов и является хемоаттрактантом для них [49], а ФНО- $\alpha$  регулирует экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия и обладает способностью усиливать экстрацеллюлярный протеолиз, вызываемый нейтрофилами. Содержание ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  было значительно повышено в ИМ больных ХОБЛ по сравнению с больными астмой и здоровыми, причем у здоровых курящих лиц содержание ИЛ-8 было достоверно выше по сравнению с некурящими [25]. Это исследование подтверждает данные двух других работ, показавших увеличение ИЛ-8 в спонтанно полученной мокроте у больных ХОБЛ [45,59].

Особый интерес вызывают свидетельства об участии эозинофилов в процессах воспаления при ХОБЛ. В исследовании *Keatings и др.* в ИМ наблюдалось повышение абсолютного числа эозинофилов при ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами, хотя и менее выраженное, чем при бронхиальной астме. Кроме того, в ИМ также было обнаружено повышение уровня основных эозинофильных белков — ЭКП и ЭПО, и их тесная корреляция с числом эозинофилов ( $r=0,64$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,81$ ,  $p<0,001$ , соответственно) [26].

Заслуживают внимания и сообщения о повышении в ИМ у больных ХОБЛ таких факторов, как глутатион [57], говорящее о напряжении антиоксидантной защиты при ХОБЛ, и субстанции Р [54], свидетельствующее о роли нейрогенного компонента в воспалительном процессе при ХОБЛ.

### Острый бронхит

В единственной на сегодняшний день работе *Pizzichini и др.* изучали последовательность воспалительных реакций при остром бронхите, вызванном *Chlamidia pneumoniae*, при помощи оценки состава ИМ на 6, 8 и 11-й день заболевания [40]. Паттерн воспаления бронхиального дерева характеризовался повышением общего числа клеток и лимфоцитов с последующим повышением числа нейтрофилов, снижением соотношения CD4/CD8, активацией CD8 лимфоцитов и развитием экссудативных реакций, что отражалось повышением уровня фибриногена. Таким образом, исследование ИМ может применяться для мониторинга воспалительного и иммунного ответа дыхательных путей во время острых инфекций.

### Интерстициальные заболевания легких

На сегодняшний день также проведено всего одно исследование, посвященное сравнению цитологического состава ИМ и жидкости БАЛ у больных с интерстициальными заболеваниями легких [16]. У больных с пневмоконтиозом, интерстициальным фиброзом легких (ИФЛ) процентный состав лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 в ИМ и жидкости БАЛ практически не различались. При пневмоконтиозе лимфоциты в жидкости БАЛ и ИМ составляли  $13,3\pm 11,1\%$  и  $11,1\pm 10,3\%$ ,  $p=0,38$ ; а CD4/CD8:  $1,6\pm 1,1$  и  $2,5\pm 1,3$ ,  $p=0,08$ . При ИФЛ лимфоциты в жидкости БАЛ и ИМ

составляли  $19,5\pm 21,0\%$  и  $19,3\pm 9,9\%$ ,  $p=0,49$ ; CD4/CD8:  $1,4\pm 1,0$  и  $2,1\pm 1,3$ ,  $p=0,27$ . При саркоидозе процент лимфоцитов оказался достоверно более высоким в жидкости БАЛ по сравнению с ИМ:  $35,0\pm 17,0\%$  и  $11,0\pm 5,8\%$ ,  $p=0,002$ ; в то время как соотношение CD4/CD8 оказалось примерно одинаковым:  $6,2\pm 3,3$  и  $6,4\pm 3,1$ ,  $p=0,36$ . Соотношение CD4/CD8 при саркоидозе было достоверно выше, чем при пневмоконтиозе ( $p=0,00319$ ) и при ИФЛ ( $p=0,00273$ ). Таким образом, была выявлена тесная корреляция между субпопуляциями лимфоцитов в ИМ и жидкости БАЛ и показано, что ИМ может быть ценным неинвазивным диагностическим тестом для оценки типа воспалительных реакций при интерстициальных заболеваниях легких.

Итак, метод ИМ является доступным, неинвазивным, безопасным методом для оценки процессов воспаления при заболеваниях легких: бронхиальной астме, ХОБЛ, остром бронхите, интерстициальных заболеваниях легких. В ряде случаев отмечена большая информативность данных, полученных при помощи ИМ, по сравнению с другими методами исследования воспаления дыхательных путей. Многократное последовательное получение ИМ предоставляет уникальную возможность изучения воспалительных процессов бронхиального дерева в динамике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Оценка обострения бронхиальной астмы и эффективности проведенного лечения с помощью корреляционного анализа // Тер. арх.— 1996.— № 3.— С.55—58.
2. Alderth E., Rosenhal L., Johansson S., Linden M., Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatic investigated by bronchoalveolar lavage: the effects of anti-asthma treatment with budesonide and terbutaline // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.91—99.
3. Belda J., Giner J., Casan P., Sanchis J.A. Induced sputum in asthma: study of validity and repeatability // Arch. Broncopneumol.— 1997.— Vol.33, № 7.— P.325—330.
4. Bickerman H.A., Sproud E.E., Barach A.I. An aerosol method of production bronchial secretions in human subjects: a clinical technique for detection of lung cancer // Dis. Chest.— 1958.— Vol.4.— P.347—362.
5. Busse W.W., Sedwick J.B. Eosinophils in asthma // Ann. Allergy.— 1992.— Vol.68, № 3.— P.286—290.
6. Cartwright C.P., Nelson N.A., Gill V.J. Development and evaluation of a rapid and simple procedure for detection of pneumocystis carinii by PCR // J. Clin. Microbiol.— 1994.— Vol.32, № 7.— P.1634—1638.
7. Ceyhan B.B., Enc F.Y., Sahin S., Celikel T. IL-2 level in sputum samples of asthmatic patients // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10, Suppl.25.— P.318s.
8. Claman D.M., Boushey H.A., Liu J., Wong H., Fahy J.V. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects // J. Allergy Clin. Immunol.— 1994.— Vol.94, № 5.— P.861—869.
9. Contini C., Romani R., Magno S., Delia S. Diagnosis of toxoplasma gondii infection in AIDS patients by a tissue-culture technique // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1995.— Vol.14, № 5.— P.434—440.
10. Efthimiadis A., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Dolovich J., Hargreave F.E. Induced sputum cells and fluid-phase indices of inflammation: comparison of treatment with dithiothreitol vs phosphate-buffered saline // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1336—1340.
11. Elvin K. Laboratory diagnosis and occurrence of pneumocystis carinii // Scand. J. Infect. Dis.— 1994.— Vol.94, Suppl.— P.1—34.

12. Fahy J.V., Steiger D.J., Liu J., Basbaum C.B., Finkbeiner W.E., Boushey H.A. Markers of mucus secretion and DNA levels in induced sputum from asthmatic and from healthy subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, № 5.— P.1132—1137.
13. Fahy J.V., Liu J., Wong H., Boushey H.A. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatics and healthy individuals // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.1126—1131.
14. Fahy J.V., Liu J., Wong H., Boushey H.A. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.93, № 6.— P.1031—1039.
15. Fahy J.V., Wong H., Liu J., Boushey H.A. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152, № 1.— P.53—58.
16. Fireman E., Topilsky Y., Greif J. et al. Evaluation of interstitial lung diseases (ILD) by induced sputum (IS) compared to bronchoalveolar lavage (BAL) // *Sarcoidosis.*— 1997.— Vol.14, Suppl.1.— P.10.
17. Fishman J.A., Roth R.S., Zanzot E., Enos E.J., Ferraro M.J. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than pneumocystis carinii // *J. Clin. Microbiol.*— 1994.— Vol.32, № 1.— P.131—134.
18. Floreani A.A., Buchalter S., Thompson A.B., Rennard S.I. In vivo assessment of airway inflammation // *Monaldi Arch. Chest Dis.*— 1994.— Vol.49, № 3.— Suppl.1.— P.17—26.
19. Foot A.B., Caul E.O., Roome A.P., Cornish J.M., Catterall J.R. Sputum induction as an aid to diagnosis of active cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.*— 1990.— Vol.5, № 4.— P.283—284.
20. Foresi A., Leone C., Pelucchi A., Mastropasqua B., Chetta A., D'Ippolito R., Marazzini L., Olivieri D., Giovanni S.S. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1997.— Vol.100, № 1.— P.58—64.
21. Fujimoto K., Kubo K., Matsuzawa Y., Sekiguchi M.A. Eosinophil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma // *Chest.*— 1997.— Vol.112, № 5.— P.1241—1247.
22. Grootendorst D.C., Sont J.K., Willems L.N., Kluin-Nelemans J.C., Van Krieken J.H., Veselic-Charvat M., Sterk P.J. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies // *Clin. Exp. Allergy.*— 1997.— Vol.27, № 7.— P.769—779.
23. Hermans P.W., Schuitema A.R., Van-Soolingen D., Verstynen C.P., Bik E.M., Thole J.E., Kolk A.H., van-Emben J.D. Specific detection of mycobacterium tuberculosis complex strains by polymerase chain reaction // *J. Clin. Microbiol.*— 1990.— Vol.28, № 6.— P.1204—1213.
24. Keating J.J., Rogers T., Petrou M., Cartledge J.D., Woodrow D., Nelson M., Hawkins D.A., Gazzard B.G. Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem // *J. Clin. Pathol.*— 1994.— Vol.47, № 9.— P.805—809.
25. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153.— P.530—534.
26. Keatings V.M., Barnes P.J. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects // *Ibid.*— 1997.— Vol.155.— P.449—453.
27. Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M., Barnes P.J. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD // *Ibid.*— P.542—548.
28. Kiska D.L., Bartholoma N.Y., Forbes B.A. Acceptability of low-volume, induced sputum specimens for diagnosis of pneumocystis carinii pneumonia // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1998.— Vol.109, № 3.— P.335—337.
29. Khajotia R.R., Mohn A., Pokieser L., Schalleschak J., Vetter N. Induced sputum and cytological diagnosis of lung cancer // *Lancet.*— 1991.— Vol.338, № 8773.— P.976—977.
30. Martos A., Mascaro J., Santin M., Ariza J., Carratala J., Podzamczar D. Cryptococcosis pulmonar en el SIDA // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*— 1992.— Vol.10, № 10.— P.607—610.
31. Nahm D.H., Park H.S. Correlation between IgA antibody and eosinophil cationic protein levels in induced sputum from asthmatic patients // *Clin. Exp. Allergy.*— 1997.— Vol.27, № 6.— P.676—681.
32. Parry C.M., Kamoto O., Harries A.D., Wirima J.J., Nyirenda C.M., Nyangulu D.S., Hart C.A. The use of sputum induction for establishing a diagnosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis in Malawi // *Tuberc. Lung. Dis.*— 1995.— Vol.76, № 1.— P.72—76.
33. Pavia D., Thomson M.L., Clarke S.W. Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of the hypertonic saline aerosol // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1978.— Vol.117.— P.199—203.
34. Pedro-Botet J., Gutierrez J., Miralles R., Coll J., Rubies Prat J. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs // *AIDS.*— 1992.— Vol.6, № 1.— P.91—93.
35. Pin I., Gibson P.G., Kolendovicz R., Girgis-Gabardo A., Denburg J.A., Hargreave F.E., Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma // *Thorax.*— 1992.— Vol.47.— P.25—29.
36. Pin I., Freitag A.P., O'Byrne P.M., Girgis-Gabardo A., Watson R.M., Dolovich J., Denburg J.A., Hargreave F.E. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145, № 6.— P.1265—1269.
37. Pitchenik A.E., Ganjei P., Torres A., Evans D.A., Rubin E., Baier H. Sputum examination for the diagnosis of pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome // *Ibid.*— 1986.— Vol.133.— P.226—229.
38. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A., Hargreave F.E., Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9.— P.1174—1180.
39. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A., Evans S., Morris M.M., Squillage D., Gleich G.J., Dolovich J., Hargreave F.E. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.154.— P.308—317.
40. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Efthimiadis A., Clelland L., Mahony J.B., Dolovich J. Markers of inflammation in induced sputum in acute bronchitis caused by Chlamydia pneumoniae // *Thorax.*— 1997.— Vol.52, № 10.— P.929—931.
41. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Efthimiadis A., Dolovich J., Hargreave F.E. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1997.— Vol.99.— P.539—544.
42. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Pavord I., Efthimiadis A., Dolovich J., Hargreave F.E. Induced sputum indices of inflammation in patients with eosinophilic bronchitis // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10, Suppl. 25.— P.184s.
43. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Kolendovicz R., Punthakee Z., Dolovich J., Hargreave F.E. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis // *Ibid.*— 1995.— Vol.8.— P.559—565.
44. Prieto L., Gutierrez V., Morales C., Torres V. Non-invasive methods for diagnosing asthma. Study of induced sputum // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 1997.— Vol.7.— P.348—350.
45. Richman-Eisenstat J.B., Jorens P.G., Hebert C.A., Ueki I., Nadel J.A. Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases // *Am. J. Physiol.*— 1993.— Vol.264, № 4.— Pt. 1.— P.L413—L418.
46. Robinson M., King M., Tomkiewkz R.P. et al. Effects of hypertonic saline, amiloride and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P.A669.
47. Romagnoli M., Vachier I., Chiappara G., Tarodo De La Fuente., Vignola A.M., Bousquet J., Chanez P. Cellular and biochemical characteristics in induced sputum of asthmatic patients of various severity // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10, Suppl.25.— P.184s.

48. Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E., Stendardi L., Tanini A., Galli G., Duranti R., Scano G. Do eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? // *Ibid.*— P.1809—1813.
49. Smith W.B., Gamble J.R., Clarke-Lewis I., Vadas M.A. IL-8 induces neutrophil transendothelial migration // *Immunology.*— 1991.— Vol.72.— P.65—72.
50. Sorva R., Metso T., Turpeinen M., Juntunen-Backman K., Bjorksten F., Haahtela T.A. Eosinophil cationic protein in induced sputum as a marker of inflammation in asthmatic children // *Pediatr. Allergy Immunol.*— 1997.— Vol.8, № 1.— P.45—50.
51. Spanevello A., Migliori G.B., Sharara A., Ballardini L., Bridge P., Pisati P., Neri M. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility // *Clin. Exp. Allergy.*— 1997.— Vol.27, № 10.— P.1138—1144.
52. Sterk P.J. Non-invasive monitoring of bronchial inflammation in asthma // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1997.— Bd 127, № 41.— S. 1686—1692.
53. Tockman M.S., Erozan Y.S., Gupta P., Piantadosi S., Mulshine J.L., Ruckdeschel J.C. The early detection of second primary lung cancers by sputum immunostaining. LCEWDG Investigators. Lung Cancer Early Detection Group // *Chest.*— 1994.— Vol.106, № 6.— Suppl.— P.385S—390S.
54. Tomaki M., Ichinose M., Miura M., Hirayama Y., Yamauchi H., Nakajima N., Shirato K. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 3.— Pt 1.— P.613—617.
55. Umeno E., McDonald D.M., Nadel J.A. Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation // *J. Clin. Invest.*— 1990.— Vol.85.— P.1905—1908.
56. Virchow J.C., Holscher U., Virchow C. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.604—606.
57. Wiolders P.L., Dekhuijzen P.N.R., Ruytenbeek K. et al. Total glutathione is increased in induced sputum of COPD patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1997.— Vol.155.— P.A188.
58. Wiolders P.L., Dekhuijzen P.N.R. Disease monitoring in chronic obstructive pulmonary disease: is there a role for biomarkers? // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.2443—2445.
59. Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M., Fu A., Tokuyama T., Tsukaguchi K., Narita N.A. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 // *Chest.*— 1997.— Vol.112, № 2.— P.505—510.
60. Yue W.Y., Cohen S.S. Sputum induction by newer inhalation methods in patients with pulmonary tuberculosis // *Dis. Chest.*— 1967.— Vol.51.— P.614—620.

Поступила 14.04.98.

## Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-02:615.212.4]-085.23

*Н.А.Дидковский, В.К.Трескунов, Н.И.Сухова, А.М.Вахнин, О.Б.Святкина*

### АКОЛАТ СНИЖАЕТ ПРОДУКЦИЮ ЛЕЙКОТРИЕНОВ ПРИ АСПИРИНОВОЙ АСТМЕ

НИИ ФХМ МЗ России, Москва; ММА им.И.М.Сеченова

В основе патогенетического механизма развития аспириновой астмы (АА) лежит дисбаланс метаболизма арахидоновой кислоты, который приводит к снижению содержания продуктов циклоксигеназного пути ее расщепления и увеличению продуктов липоксигеназного [1]. Продуктами липоксигеназного пути являются лейкотриены (ЛТ) С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, обладающие мощным бронхоконстрикторным действием, и В<sub>4</sub>, являющийся мощным хемоаттрактантом для лейкоцитов [4]. Поэтому наиболее перспективным направлением в терапии АА может стать применение препаратов, блокирующих лейкотриеновые рецепторы. Препарат аколлат, производимый фирмой "Zeneca" (Великобритания), является одним из первых препаратов — антагонистов лейкотриеновых рецепторов. В настоящее время клини-

ческая эффективность применения аколлата у больных АА считается доказанной [2,3].

В нашем исследовании, кроме оценки клинической эффективности, исследовали профилактическое действие аколлата на аспириновый бронхоспазм при проведении теста *in vivo*. В процессе проведения теста вычислялся коэффициент чувствительности к аспирину (Кча) по следующей формуле:

$$K_{\text{ча}} = I\% \text{ падения } OFB_1 / Q \text{ аспирин (гр)}$$

— логарифм процента падения  $OFB_1$ , разделенного на количество аспирина, вызвавшего это падение.

Использование этого коэффициента дает возможность объективной оценки чувствительности бронхов к препарату. Результаты исследований показали, что при  $K_{\text{ча}} < 2$  (низкая степень чувствительности) чаще

Изменение показателей ФВД при проведении теста с аспирином *in vivo*

Показатель	Тест с аспирином <i>in vivo</i> (9.06.97)			Тест с аспирином и премедикацией аколлатом (13.06.97)		
	Исходные данные	Через 1 час после приема аспирина	% снижения показателей ФВД	Исходные данные	Через 1 час после приема аспирина	% снижения показателей ФВД
ОФВ <sub>1</sub>	3,17 л/мин	2,16 л/мин	32	3,29 л/мин	3,23 л/мин	1,8
МОС <sub>75</sub>	6,62	4,8	27,4	7,37	7,12	3,5
МОС <sub>50</sub>	3,85	2,53	34,3	4,21	4,13	21
МОС <sub>25</sub>	1,77	1,14	35,5	1,66	1,62	2,5
Кча	—	—	2,6	—	—	1,3

наблюдается АА легкого течения, при Кча от 2,1 до 3,0 (средняя степень чувствительности) — АА средней тяжести, а Кча > 3 (высокая степень чувствительности) коррелирует с тяжелым течением заболевания. Кроме того, определяли содержание ЛТ в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов больных АА с аспирином *in vitro* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при градиентном делении на колонках *Ultrasphere ODSC 18* после приема аколлатом.

Пациентка Б., 51 год. В анамнезе — с детства частые ОРВИ, с преобладанием явлений ринита. В течение нескольких лет наблюдается круглогодичная заложенность носа, ринорея. Применяла сосудосуживающие капли с незначительным эффектом. В 1988 году впервые диагностирован двусторонний полипоз носа. В связи с прогрессированием заложенности носа, усилением ринореи и увеличением размеров полипов летом 1995 года была проведена двусторонняя полипэктомия, после которой впервые возникли эпизоды затрудненного дыхания по утрам, одышка при незначительной физической нагрузке. Диагностирована бронхиальная астма. Лечилась кетотифеном, инталом со слабopоложительным эффектом. Весной 1997 г. после приема 0,5 таблетки (250 мг) анальгина развился сильный приступ бронхиальной астмы, сопровождавшийся явлениями ринита и конъюнктивита, больная была госпитализирована. Результаты обследования в лаборатории клинической иммунологии НИИ ФХМ: кожные скарификационные пробы с бытовыми, пылевыми и эпидермальными аллергенами — отрицательны; показатели гуморального и клеточного иммунитета — в пределах нормы. После наступления ремиссии БА была проведена проба с аспирином *in vivo* (9.06.97). Через 1 час после приема 75 мг аспирина наблюдалась выраженная картина аспириновой триады: затрудненное дыхание, ринит, конъюнктивит. Отмечено снижение ОФВ<sub>1</sub> на 32%, МОС<sub>75</sub> (крупные бронхи) на 27,4%; МОС<sub>50</sub> (средние бронхи) на 34,3%; МОС<sub>25</sub> (мелкие бронхи) на 35,5%. Кча составил 2,6 (средняя степень чувствительности, табл.1)

Через 4 дня (13.06.97) тест с аспирином повторили с предварительной премедикацией препаратом аколлат в дозе 20 мг за 1 час до приема аспирина. Доза аспирина была такой же, как и в первоначальном исследовании. Повторный тест с аспирином (с предварительной премедикацией аколлатом) был отрицательным. Снижение ОФВ<sub>1</sub> составило 1,8%, МОС<sub>75</sub> — на 3,5%, МОС<sub>50</sub> — на 2,1%, МОС<sub>25</sub> — на 2,5%. Кча=1,3 (низкая степень чувствительности, см. табл.1).

Одновременно исследовали содержание лейкотриенов в надосадочной жидкости до и после приема аколлатом. Через 1 час после приема аколлатом отмечено снижение выброса лейкотриенов (табл.2).

В дальнейшем больной был назначен аколлат по 20 мг 2 раза в день в течение 1 месяца.

В результате лечения приступы удушья не рецидивировали, проявлений ринита, конъюнктивита не отмечалось, улучшилось носовое дыхание, периодически восстанавливалось обоняние (до 4—5 часов в сутки). При повторной консультации ЛОР-врачом зафиксировано уменьшение полипов носа ориентировочно в 2 раза.

При исследовании крови больной на лейкотриены, проведенном через 1 месяц, на фоне постоянного приема аколлатом по 20 мг 2 раза в сутки выброса лейкотриенов не обнаружено (ЛТ С4, D4, В4 = 0). Отмечено улучшение показателей ФВД: увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 8%, МОС<sub>75</sub> на 14%, МОС<sub>25</sub> на 15%.

Был рекомендован дальнейший прием аколлатом по 20 мг 2 раза в день. В течение 3 месяцев больная принимала препарат с хорошим эффектом и в связи с хорошим самочувствием самостоятельно прекратила лечение, после чего возобновились приступы удушья, ухудшилось носовое дыхание. Было проведено повторное исследование крови на содержание лейкотриенов, в результате которого было выявлено увеличение выброса ЛТ С4 до 8,63.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении выброса ЛТ лейкоцитами больных АА *in vitro* при однократном приеме аколлатом и полной блокаде выхода ЛТ при длительном приеме препарата, что коррелирует с улучшением показателей бронхиальной проходимости и самочувствия больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chavis C., Chanez P., Vachier I. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1995.— Vol.207, № 1.— P.273—276.
2. Devillier P., Millart H., Advenier C. The anti-leukotrienes: their use in asthma // Clin. Exp. Allergy.— 1997.— Vol.27, № 10.— P.1219—1226.
3. O'Byrne P.M., Israel E., Drazen J.M. Anti-leukotrienes in the treatment of asthma // Ann. Intern. Med.— 1997.— Vol.127, № 6.— P.472—480.
4. Piacentini G.L., Kaliner M.A. The potential roles of leukotrienes in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143.— P.S96—S99.

Поступила 10.04.98.

Таблица 2

Изменение количества лейкотриенов в надосадочной жидкости при проведении теста с аспирином *in vitro*

Лейкотриены	Тест с премедикацией аколлатом 13.06.97.		
	Исходные данные	Через 1 час после приема аколлатом	Через 1 месяц после приема аколлатом
ЛТ С4	6,7	5,9	0
ЛТ E4	11,1	5,0	0
ЛТ В4	36,0	0	0

*М.М.Илькович*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕД) ПРИ ВНЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Государственный научный центр пульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург

Пневмонии продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. Создается парадоксальная ситуация: неуклонно растет число вновь синтезируемых антибактериальных средств, улучшаются их антимикробные свойства и в то же время сохраняется тенденция к повышению процента летальности от пневмонии. Так, по данным разных авторов, летальность от пневмонии в настоящее время составляет в среднем от 1,5 до 5%. Среди лиц, находящихся в стационаре, у пациентов пожилого возраста (старше 60—65 лет) эта цифра достигает 10—30% а крайне тяжелое течение пневмоний, требующее реанимационного пособия, у этой категории лиц заканчивается летально практически в 50—60% случаев. По данным Бюро медицинской статистики Комитета по здравоохранению, в Санкт-Петербурге за последние 10 лет (1986—1996) смертность от пневмоний возросла с 8,1 до 18,3 на 100 000 населения. Существует, по-видимому, множество причин столь неблагоприятных тенденций. Несомненно, важную роль играет фактор, который в большей степени можно отнести к субъективным — неудовлетворительное состояние диагностики (совпадение поликлинического и клинического диагнозов пневмоний составило всего лишь 18,6%). Однако следует упомянуть и ряд объективных факторов: расширение спектра возбудителей пневмоний, увеличение частоты встречаемости атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, легионеллы), формирование штаммов пневмококков со сниженной чувствительностью или резистентных к пенициллинам и некоторым цефалоспорином и, наконец, все чаще встречаются штаммы возбудителей, резистентные ко многим антибактериальным препаратам.

Консенсус Европейского Респираторного Общества определяет пневмонии как группу различных по этиологии, патогенезу, патоморфологии и клинике локализованных острых инфекционно-воспалительных процессов в легких с преимущественным поражением альвеол и развитием в них воспалительной экссудации. Так как пневмония — это острый инфекционный процесс по определению, отпадает необходимость в использовании прилагательного “острая” (термин “хро-

ническая пневмония” в последние годы в нашей стране, как известно, не используется). Ранее широко распространенное деление пневмонии по клиноморфологическому критерию на крупозные и очаговые в последние годы потеряло свое значение. Все более широко используется общепринятое за рубежом (а в последние годы и в нашей стране) деление пневмоний не только с учетом клинко-патогенетических особенностей, но и факторов риска и эпидемиологической ситуации на:

- внегоспитальные (внебольничные, домашние) с подразделением на 3 подгруппы: пневмонии у лиц до 65 лет; у лиц старше 65 лет на фоне сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и др.); внебольничные изначально тяжелые пневмонии;
- госпитальные (внутрибольничные, нозокомиальные), возникающие через 48 часов пребывания больного на больничной койке;
- аспирационные пневмонии;
- пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета (врожденный иммунодефицит, СПИД, ятрогенная иммуносупрессия).

Каждая из упомянутых групп пневмоний имеет не только свои клинко-патогенетические особенности, различия в течении заболевания, но и преимущественный спектр возбудителей, что является несомненным достоинством такого деления.

В настоящем сообщении представляется целесообразным остановиться более детально на внегоспитальных пневмониях. Как правило, они возникают у лиц до 65 лет без каких-либо тяжелых сопутствующих или фоновых заболеваний. Увеличение числа внегоспитальных пневмоний регистрируется в период эпидемий гриппа и других вирусных заболеваний, во время вспышек микоплазменной инфекции. К факторам риска можно отнести зимнее время года, контакт с животными, работу в помещениях, оборудованных кондиционерами (легионеллезная пневмония). Наиболее частыми возбудителями внегоспитальных пневмоний у лиц моложе 65 лет оказываются пневмококки, гемофильная палочка, хламидии, микоплазма. Следует, однако, отметить, что даже в самых современных бактериологических

лабораториях обнаружить возбудитель не удается в 30—50% случаев.

Как известно, лечение большинства больных с внегоспитальной пневмонией проводится на дому. Условиями лечения на дому следует считать легкое и среднетяжелое течение пневмонии у лиц молодого и среднего возраста без серьезной фоновой и сопутствующей патологии; возможность проведения в домашних условиях лечебных мероприятий в полном объеме.

Стратегия рациональной антибиотикотерапии пневмоний должна включать:

- немедленное начало лечения после установления диагноза;
- выбор антибактериального препарата должен зависеть от представлений о наиболее вероятном возбудителе, так как бактериологическая идентификация возбудителя требует не менее двух суток и почти у половины больных результаты неопределенны или ошибочны;
- оценку возможных побочных эффектов выбранного препарата;
- использование, как правило, препаратов, обладающих преимущественно бактерицидным действием;
- не рекомендуется применять сульфаниламиды, тетрациклины, так как пневмококки, стрептококки и гемофильная палочка чаще всего оказываются устойчивыми к упомянутым препаратам;
- без специальных показаний нежелательно назначение анальгина, аспирина и других жаропонижающих средств (угнетение иммунитета, снижение активности антибактериальных средств и, соответственно, склонность к затяжному течению);
- дозы препарата и кратность его введения должны быть адекватными;
- отмена антибиотика не должна быть постепенной;
- при необходимости возобновления антибактериальной терапии предпочтение следует отдавать другому антибактериальному препарату.

Как уже упоминалось, в этиологической структуре внегоспитальных пневмоний все более весомым, а нередко и доминирующим (наряду с пневмококком и гемофильной палочкой), становится удельный вес внутриклеточных возбудителей: хламидий, микоплазм, легионелл. Известно, что перечисленные возбудители, а также наиболее часто встречающиеся пневмотропные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*), продуцирующие бета-лактамазы, нечувствительны к пенициллинам и цефалоспорином. Необходимо также учитывать, что в последние годы растет число пенициллинрезистентных штаммов пневмококка (до 30%), у значительной части больных формируется гиперчувствительность к препаратам группы пенициллина. Решить упомянутые проблемы в значительной мере удается благодаря использованию препаратов из группы макролидов.

Уникальная способность макролидов проникать через клеточную мембрану и накапливаться в очаге воспаления в высоких концентрациях, устойчивость к действию бета-лактамаз, постантибиотический эффект делают эту группу антибактериальных средств препа-

ратами выбора. Отмечено, что возбудители так называемых атипичных пневмоний чувствительны также к тетрациклинам и фторхинолонам, однако и в этом случае использование макролидов предпочтительнее благодаря, во-первых, более широкому спектру их действия и, во-вторых, резистентности многих штаммов пневмококков и стрептококков к тетрациклинам.

Таким образом, преимуществами макролидов являются:

- эффективность в отношении не только атипичных возбудителей, но и в отношении наиболее распространенных пневмотропных микроорганизмов;
- возможность применения макролидов у пациентов с аллергией на пенициллины (включая бета-лактамы антибиотиков, цефалоспорины);
- способность макролидов создавать высокие концентрации препарата в макрофагах, нейтрофилах и других клетках и тканях при сравнительно низких концентрациях в сыворотке крови (этим объясняется их высокая эффективность и низкая частота возникновения побочных эффектов).

Первым представителем новой группы макролидных антибиотиков-азалидов является азитромицин (сумамед). Следует отметить, что упомянутый препарат имеет ряд отличительных свойств, выделяющих его в группе макролидов. В частности азитромицин быстро проникает в ткани и жидкости организма (очаг поражения) и достигает там высоких концентраций, которые сохраняются в течение 5—7 дней после приема последней дозы. Столь необычные фармакокинетические свойства препарата являются основой для назначения его в течение всего лишь 3 дней (1 раз в сутки по 500 мг). Наряду с атипичными возбудителями, азитромицин высоко эффективен и в отношении грамотрицательных микроорганизмов и, прежде всего, гемофильной палочки (в отличие от других макролидов).

Исследование клинической эффективности азитромицина нами было проведено у 25 больных внегоспитальной пневмонией. Основными критериями включения больного в исследование были наличие соответствующей клинической симптоматики, инфильтративных затенений в легких на рентгенограммах и согласие больного на проведение исследования. Азитромицин применялся в дозе 500 мг (1 таблетка) ежедневно в течение 3 дней за час до еды или через два часа после приема пищи. При контрольном рентгенологическом исследовании на 9—11-й день после начала лечения признаки регрессии изменений были отмечены у 21 больного, частичная регрессия — у 4 пациентов. Ухудшения данных рентгенологического исследования зарегистрировано не было. Один больной отмечал подташнивание после приема препарата, возможно, связанное с его приемом. Необходимости в отмене препарата не возникало. Состояние больных до начала лечения оценивалось как удовлетворительное в 21 случае, в 4 случаях — средней тяжести. После прекращения лечения состояние всех больных было удовлетворительным. Терапевтическая эффективность препарата оценена как «хорошая» в 24 случаях, неудовлетворительная — в одном случае.

Таким образом, в проведенном исследовании азитромицин показал достаточно высокую эффективность и свою привлекательность как для врача, так и для больного благодаря возможности назначать препарат коротким курсом (3 дня). Ни в одном случае мы не назначали азитромицин при подозрении на наличие у больного бактериемии (о чем могут свидетельствовать повторные ознобы), учитывая упоминавшиеся уже особенности фармакокинетики препарата (низкие концентрации азитромицина в плазме крови и высокие в очаге воспаления).

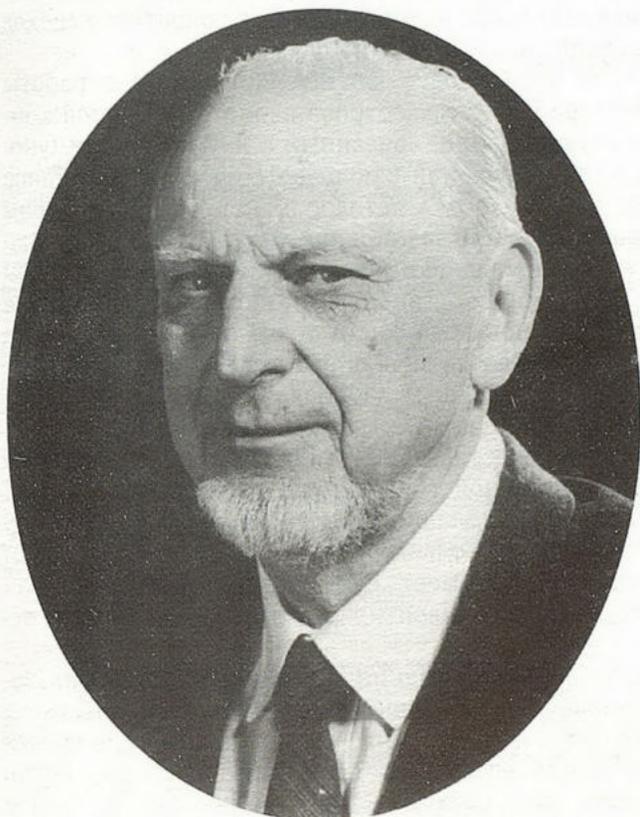
В заключение следует отметить, что широкий антибактериальный спектр действия азитромицина, включая

высокую активность в отношении гемофильной палочки (в отличие от других макролидов), хорошее проникновение в бронхиальный секрет и мокроту (что доказано исследованиями лаважной жидкости), низкая токсичность и, наконец, низкая частота резистентности к этому препарату открывают перспективу более широкого использования азитромицина в лечении не только больных внегоспитальными пневмониями, но и пациентов с обострениями хронической бронхолегочной инфекции.

Поступила 10.05.98.

## Юбилей

### К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА А.В.СУМАРОКОВА



Александр Васильевич Сумарокову, доктору медицинских наук профессору заведующему кафедрой внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, исполняется 80 лет.

Он прошел нелегкий и славный путь. Во время Великой Отечественной войны он служил в рядах действующей армии, награжден орденами "Отече-

ственной войны" 2 степени, "Красной звезды" и медалями. Прийдя на работу в 1 Московский медицинский институт врачомлаборантом, защищает кандидатскую и докторскую диссертации, становясь профессором и заведующим одной из ведущих терапевтических кафедр страны.

Большой жизненный опыт, эрудиция, деловитость и энергия, скромность и доступность — слагаемые авторитета Александра Васильевича.

Блестящий клиницист, педагог и ученый, А.В.Сумароков — один из лучших представителей отечественной медицины. Ученый широкого профиля, он особенно большой вклад внес в разработку актуальных проблем кардиологии. Им опубликован ряд монографий: "Клиническая электрокардиография", "Аритмии сердца", "Распознавание болезней сердца (трудности частного и дифференциального диагноза)", "Кардиомиопатии", "Клиническая кардиология", которые хорошо известны и пользуются большой популярностью у врачей и научных работников.

На кафедре, возглавляемой А.В.Сумароковым, постоянно разрабатываются актуальные проблемы различных научных направлений, в том числе и в области пульмонологии. Только за последние 5 лет по пульмонологической проблематике выполнены и защищены 1 докторская и 4 кандидатские диссертации, получены авторские свидетельства на 3 изобретения и сделано научное открытие.

А.В.Сумароков воспитал множество учеников, в том числе кандидатов и докторов медицинских наук. По его учебнику и сегодня учатся студенты высших медицинских учреждений страны.

Поздравляя Александра Васильевича с юбилеем, желаем ему здоровья, многих лет активной жизни и успехов в его столь полезной и многогранной деятельности.

*Редакция журнала Пульмонология*



11 сентября 1998 года исполняется 75 лет со дня рождения доктора медицинских наук профессора Владимира Петровича Сильвестрова — одного из ведущих терапевтов-пульмонологов страны.

Высшее медицинское образование Владимир Петрович получил в Ленинграде в Военномедицинской Академии, которую окончил в 1948 году с золотой медалью.

После окончания адъюнктуры и защиты кандидатской диссертации в 1953 году В.П.Сильвестров был оставлен для преподавательской работы на кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской Академии. В 1962—1965 гг. Владимир Петрович был главным терапевтом Южной группы войск, затем возвратился в Военно-медицинскую Академию. Работа в клинике Н.С.Молчанова на долгие годы определила научные и врачебные интересы В.П.Сильвестрова. В 1972 году он назначается заместителем начальника кафедры терапии для усовершенствования врачей Военно-медицинской Академии, осуществляет подготовку специалистов для лечебных учреждений армии, щедро делится со своими учениками опытом клинической, педагогической и научно-исследовательской работы.

В марте 1976 года Владимир Петрович переводится в Правительственный медицинский центр, где работает и по настоящее время.

Профессор В.П.Сильвестров является одним из основателей современной отечественной пульмонологии. Он создал новые научные направления: разработка проблемы затяжного разрешения воспалительных процессов легких, иммунокорректирующая терапия заболеваний органов дыхания, немедикаментозные воздействия для устранения бронхообструктивного синдрома, применение импульсной гелиево-кислородной гипоксии для лечения ряда болезней, в том числе и бронхолегочной системы.

На протяжении ряда лет В.П.Сильвестров настойчиво изучает этиологию, патогенез и методы лечения затяжных воспалительных заболеваний легких. Результатом его работ явилась монография «Затянувшиеся пневмонии и их лечение», вышедшая в 1968 году и ставшая первым в отечественной и зарубежной литературе обобщающим клиническим исследованием по этому вопросу. Книга выдержала 4 издания, последнее из которых вышло в 1986 году под названием «Затяжные пневмонии».

Владимир Петрович одним из первых начал разработку основных принципов реабилитации больных острой пневмонией в стационаре, санатории и поликлинике, что позволило значительно сократить переход заболевания в хронические формы.

Одним из наиболее значительных этапов работы профессора В.П.Сильвестрова является большой комплекс исследований, связанный с изучением иммунологических нарушений у больных с патологией органов дыхания и разработка методов их коррекции. Автором впервые получены важнейшие результаты, не только вскрывающие механизмы изменений иммунной системы при заболеваниях органов дыхания, но и позволившие разработать новые подходы в их лечении. Впервые выяснены основные звенья патогенеза, иммунных перестроек при легочных заболеваниях и их изменения под влиянием лечебных мероприятий.

Под руководством В.П.Сильвестрова проводится изучение легочной гипертензии и легочного сердца. Предложено выделение функциональных классов легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом, что имеет существенное значение для предупреждения развития декомпенсированного легочного сердца.

Заслуживают внимания исследования В.П.Сильвестрова и сотр. кислородного режима тканей у человека в норме и при гипоксии, возникающей у больных воспалением легких и острым инфарктом миокарда. Показано, насколько эти заболевания влияют на изменение кислородного гомеостаза, вызванного нарушением вентиляции, кровообращения и микроциркуляции.

В.П.Сильвестровым получены весьма важные для науки данные при изучении других форм патологии человека: артериальной гипотонии, гипертонической болезни у пожилых, аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

Результаты изучения сосудистых рефлексов и изменений гемодинамических показателей позволили подойти к расшифровке некоторых сторон патогенеза артериальной гипотонии. Практические рекомендации работы используются при проведении лечебных и профилактических мероприятий и при экспертной оценке у некоторых категорий военнослужащих.

В.П.Сильвестрову принадлежит более 400 работ по различным разделам внутренней медицины, что характеризует его как ученого широкого профиля. Владимир Петрович является академиком Международной академии информатизации, лауреатом премии Совета Министров СССР, автором ряда монографий, статей

в медицинской энциклопедии, редактором научных сборников. Под руководством В.П.Сильвестрова выполнены 48 кандидатских и 4 докторских диссертации.

За глубокие профессиональные знания, неизменную доброжелательность и внимание к окружающим Владимир Петрович снискал уважение сотрудников, которым он передает свой клинический опыт, навыки в научно-практической работе.

Поздравляя Владимира Петровича со славным юбилеем, желаем ему еще много лет сохранять крепкое здоровье, творческую активность, неиссякаемую энергию и душевную молодость.

Редакция журнала Пульмонология

## Хроника. Информация

### ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 17.03.98.

А в д е е в С. Н. (НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва). Случай рецидивирующего полихондрита с поражением хрящей центральных дыхательных путей.

Большая В., 43 лет, жительница Калуги поступила в клинику по поводу прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне рецидивирующего полихондрита с поражением хрящей носа, гортани, трахеи, главных бронхов, трахеобронхомаляции с развитием экспираторного коллапса центральных дыхательных путей. В анамнезе atopическая бронхиальная астма с 1970 г., получала терапию бронхолитиками. С 1980 г. практически постоянно принимала поддерживающую терапию системными кортикостероидами.

В июне 1996 г. появились явления ринита, заложенность носа, гнойные выделения из носа, и носовых пазух, боли и припухлость мелких суставов рук и ног. В сентября 1996 г. — боли в горле, охриплость голоса. В это время развилась седловидная деформация хрящей носа, по поводу чего с целью восстановления формы носа в ноябре была выполнена ринопластика (биопсия хряща не выполнялась).

Выраженное ухудшение состояния в декабре 1997 г.: резкое нарастание одышки, эпизоды асфиксии, появление цианоза, признаки декомпенсации легочного сердца. При фибробронхоскопии от 19.12.97.: выраженное генерализованное сужение дыхательных путей на уровне гортани, трахеи (диаметр 10 мм), главных бронхов. При КТ грудной клетки от 25.12.97. также выявлено значительное сужение трахеи (до 9,2 мм) и главных бронхов (до 4,5—5,0 мм); новообразований в легких и средостении не выявлено. Был впервые поставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит.

При первичном осмотре отмечен диффузный серый цианоз, вынужденное положение больной с наклоном вперед, подкожная эмфизема в верхней части грудной клетки, массивные отеки стоп и голеней, шумное стридорозное дыхание. При аускультации: стридор, удлинение фазы вдоха, большое количество сухих низкочастотных, жужжащих хрипов. ЧДД 24, ЧСС 124, АД 160/115 мм рт.ст., Sat 89%, отхождение до 20—30 мл гнойной мокроты.

Газовый состав артериальной крови (при  $FiO_2=0,21$ ): Sat 89%,  $PaO_2$  59 мм рт.ст.,  $PaCO_2$  38 мм рт.ст., pH 7,41. По данным ФВД — выраженная генерализованная обструкция, ранний экспираторный коллапс проксимальных дыхательных путей: VC 1,44 л (44,8%), FVC 0,76 л (23,6%), FEV<sub>1</sub> 0,40 л (14,1%). В анализах крови: СОЭ 37 мм/час, лейкоцитоз до  $12,9 \times 10^6$  /л, палочкоядерный сдвиг 9%, повышение IgM до 6,5 г/л (при норме до 3,5 г/л), повышение ЦИК

с IgG до 0,23 ед.опт.пл. (при норме до 0,14 ед.опт.пл.) и ЦИК с IgA до 0,91 ед.опт. пл. (при норме до 0,70 ед.опт.пл.), РФ, АНФ, АНСА — отрицательные. При посеве мокроты: диагностически значимые титры культур *Candida albicans* —  $10^4$  КОЕ/мл, *S. viridans* —  $10^6$  КОЕ/мл.

В период 15—21 февраля 1998 г. на фоне вирусной инфекции развитие ОДН: нарастание диспноэ, тахипноэ до 30, профузная потливость, слабость, снижение уровня сознания (оглушение), ухудшение показателей газового состава артериальной крови (при  $FiO_2=0,21$ ): Sat 81%,  $PaO_2$  49 мм рт.ст.,  $PaCO_2$  42 мм рт.ст., pH 7,50). Проводились СРАР-терапия и неинвазивная вентиляция через носовую маску, кислородотерапия, антибиотики (цефуроксим), ингаляции эфедрина через небулайзер. На фоне данной терапии успешное разрешение ОДН.

На фоне проводимой терапии: метилпреднизолон 40 мг/сутки (10 таблеток), 4 курса пульстерапии метилпреднизолоном 1000 мг, ингаляции 5% р-ра эфедрина 1,0 мл через небулайзер, флуимуцил (N-ацетилцистеин) 600 мг/сутки, изоптин-ретард 480 мг/сутки, энам (эналаприл) 5 мг 2 раза в сутки, при отеках — гипотиазид 50 мг/сутки, препараты калия и магния, СРАР-терапия через носовую маску (7 см вод. ст. до 20—22 часов/сутки), курсы антибиотикотерапии (цефуроксим, ровамицин, амоксиклав) состояние значительно улучшилось. Существенно уменьшились явления дыхательной недостаточности и легочного сердца: практически полное отсутствие диспноэ в покое (на фоне СРАР-терапии), толерантность к физической нагрузке пока довольно низкая: ходьба до 30 м, Sat 92% (при  $FiO_2=0,21$ ), ЧДД 19—20, ЧСС 98—126, АД 140/90 мм рт.ст., отсутствие периферических отеков.

Отмечено увеличение размеров трахеи по данным фибробронхоскопии от 18.03.98г. и КТ грудной клетки от 20.03.98. (до 1,4 см).  
В о п р о с: Каковы причины возникновения рецидивирующего полихондрита?

О т в е т: Наиболее вероятной природой заболевания считается аутоиммунная агрессия, в пользу данной теории говорит и частое сочетание (до 30%) с другими системными заболеваниями.

В о п р о с: Прогноз заболевания, какие мероприятия планируются?

О т в е т: Прогноз заболевания при поражении дыхательных путей крайне неблагоприятный, успех в настоящем случае достигнут лишь благодаря длительной СРАР-терапии, препятствующей коллапсу дыхательных путей. Наиболее оптимальным методом лечения считается постановка стентов в трахею и главные бронхи.

**О МЕРАХ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ  
ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

Неспецифические заболевания органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и определяют в значительной мере уровень временной утраты трудоспособности, инвалидности и смертности населения России.

За последние пять лет возросла заболеваемость практически по всем нозологическим формам этой группы болезней и в целом достигла уровня 2 346,2 на 100 тыс. населения. Особенно увеличилась заболеваемость бронхиальной астмой — на 32,2%.

В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности болезни органов дыхания занимают первое место, среди причин смертности населения — четвертое.

В то же время мероприятия, проводимые в последние годы органами и учреждениями здравоохранения по оказанию медицинской помощи больным неспецифическими заболеваниями органов дыхания, недостаточно эффективны. Действующие положения по организации специализированной пульмонологической службы, программы подготовки специалистов по пульмонологии требуют приведения их в соответствии с последними достижениями науки и практики. Качество выпускаемых отечественной промышленностью приборов и аппаратов для обследования и лечения больных с заболеваниями органов дыхания не всегда соответствует современным требованиям.

В целях совершенствования организации пульмонологической службы, повышения качества оказания медицинской помощи больным неспецифическими заболеваниями органов дыхания

**Приказываю:**

1. Управлению научных и образовательных медицинских учреждений:

1.1. Внести дополнения и изменения в учебные программы по пульмонологии высших и средних медицинских учебных заведений, учреждений последиplomного образования с учетом современных достижений медицинской науки и практического здравоохранения.

1.2. Обеспечить использование клиник профильных научно-исследовательских институтов в качестве учебных баз учреждений последиplomного образования для проведения сертификационных и аттестационных циклов по пульмонологии.

1.3. Определить приоритетные направления научных исследований и внести соответствующие коррективы в отраслевую научно-исследовательскую программу "Эпидемиология, профилактика, лечение, реабилитация больных с легочной патологией в 1996-1999 гг."

1.4. Совместно с Управлением организации медицинской помощи населению и Управлением охраны здоровья матери и ребенка до 01.07.98 проанализировать качество отечественных разработок приборов и аппаратов для обследования и лечения больных заболеваниями органов дыхания, определив наиболее перспективные для последующего лицензирования и серийного производства.

1.5. Совместно с Управлением организации медицинской помощи населению и Управлением обеспечения лекарственными средствами и медицинской техникой до 01.04.98 представить предложения по разработке и организации производства отечественных концентраторов кислорода для лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью в домашних условиях.

2. Управлению организации медицинской помощи населению до 01.11.97 представить предложения по организации клиники Московского научно-исследовательского института пульмонологии на базе учреждения здравоохранения Минздрава России.

3. Отделу медицинской статистики и информатики совместно с Управлением организации медицинской помощи населению до 01.01.98 внести необходимые дополнения и изменения в статистическую отчетность по неспецифическим заболеваниям органов дыхания.

4. Московскому научно-исследовательскому институту пульмонологии Минздрава России разработать и представить на рассмотрение:

4.1. Проект федеральной целевой программы по борьбе с заболеваниями органов дыхания. Срок 01.09.98.

4.2. Методические рекомендации:

— "Организация лечения больных с дыхательной недостаточностью в домашних условиях в Российской Федерации." Срок 01.05.98;

— "Ведение больных основными неспецифическими заболеваниями органов дыхания". Срок 01.06.98;

— "Требования, предъявляемые при лицензировании к медицинским учреждениям независимо от форм собственности и организационно-правового статуса, юридическим лицам, осуществляющим диагностику и лечение больных неспецифическими заболеваниями легких". Срок 01.08.98;

4.3. Стандарты (протоколы) оказания специализированной медицинской помощи больным с различными нозологическими формами заболеваний органов дыхания. Срок 01.04.98.

5. Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

— обеспечить работу пульмонологических подразделений лечебно-профилактических учреждений в соответствии с положениями, утвержденными настоящим приказом (приложения 1,2,3,4,5,6);

— разработать территориальные целевые программы по борьбе с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и представить на утверждение главам администрации субъектов Российской Федерации;

— привести в соответствие с уровнем заболеваемости коечный фонд пульмонологических отделений больниц, обеспечить их рациональное использование за счет организации лечения больных, не нуждающихся в круглосуточном медицинском наблюдении и лечении, в стационарах дневного пребывания и стационарах на дому;

— совместно со средствами массовой информации активизировать работу по пропаганде среди населения здорового образа жизни, борьбы с курением, знаний по профилактике заболеваний органов дыхания.

6. Считать недействующим на территории Российской Федерации приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.01.86 г. № 117 "О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию медицинской помощи больным неспецифическими заболеваниями легких"

7. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации Стародубова В.И.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**Положение о враче-пульмонологе**

1. Общая часть

1.1. Врач-пульмонолог — специалист с высшим медицинским образованием по специальности "Лечебное дело" или "Педиатрия", прошедший послевузовскую подготовку (ординатуру) или дополнительную подготовку (повышение квалификации, специализацию) по пульмонологии и владеющий теоретическими знаниями и практическими навыками по пульмонологии в соответствии с требованиями квалификационной характеристики.

1.2. Врач-пульмонолог может работать в пульмонологическом кабинете центральной районной больницы, в пульмонологическом кабинете консультативно-диагностической поликлиники, поликлиники, в пульмонологическом отделении стационара, в пульмонологическом Центре, в пульмонологическом отделении клинического научноисследовательского института.

1.3. В своей работе врач-пульмонолог руководствуется настоящим Положением, другими нормативными документами Российской Федерации по охране здоровья населения, приказами и распоряжениями вышестоящих органов и инструктивно-методической документацией по всем разделам работы пульмонологических отделений: организации, диагностике и лечению.

1.4. Назначение и увольнение врача-пульмонолога осуществляется приказом руководителя учреждения в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

## 2. Обязанности врача-пульмонолога

2.1. Добросовестно и профессионально выполнять функциональные обязанности.

### 2.2. Участвовать:

- в организации пульмонологической помощи больным в лечебно-профилактических учреждениях;
- в профилактической и санитарно-просветительской работе среди здорового населения и больных заболеваниями органов дыхания;
- в совещаниях, научно-практических и других конференциях, проводимых в лечебно-профилактических учреждениях;
- в планировании деятельности своего подразделения и подготовке отчетной документации;
- в мероприятиях по повышению квалификации среднего и младшего медицинского персонала.

### 2.3. Осуществлять:

- необходимые лечебно-диагностические мероприятия и манипуляции для полноценной постановки диагноза и лечения в соответствии с квалификационной характеристикой;
- диспансеризацию больных хроническими заболеваниями органов дыхания и пневмониями;
- плановую и при необходимости экстренную госпитализацию больных заболеваниями органов дыхания;
- направление больных, страдающих сложной в диагностическом и лечебном отношении патологией, в соответствующие лечебно-профилактические учреждения, диагностические центры;
- направление больных для освидетельствования в медико-социальную экспертную комиссию (МСЭК);
- проведение анализа эпидемиологической ситуации заболеваемости органов дыхания в курируемой территории и составление статистического отчета.

2.4. Соблюдать правила техники безопасности при работе с аппаратурой и приборами, требования санитарно-эпидемиологического режима в пульмонологии.

2.5. Оказывать экстренную медицинскую помощь при угрожающих жизни состояниях и травмах.

2.6. Контролировать соблюдение правил эксплуатации оборудования средним и младшим медицинским персоналом.

2.7. Оформлять медицинскую документацию установленного образца в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.8. Постоянно повышать уровень своей теоретической и практической профессиональной подготовки.

2.9. Внедрять в свою работу современные технологии, а также последние достижения пульмонологической науки и практики.

2.10. Консультировать врачей лечебно-профилактических учреждений по вопросам клинической пульмонологии и при необходимости принимать участие в диагностике и лечении заболеваний легких.

## 3. Права врача-пульмонолога

3.1. Привлекать в необходимых случаях врачей других специальностей для обследования и консультации больных заболеваниями органов дыхания.

3.2. Отдавать распоряжения среднему и младшему медицинскому персоналу и контролировать их выполнение.

3.3. Участвовать в работе совещаний, научно-практических конференций, семинарах, съездах различного уровня по вопросам пульмонологии.

3.4. Участвовать в работе научных обществ, ассоциаций по профилю своей специальности, состоять членом различных профессиональных обществ и общественных организаций.

3.5. По согласованию с администрацией участвовать в выполнении научных исследований, использовать для них архивные материалы своего учреждения.

## 4. Ответственность врача-пульмонолога

4.1. Несет ответственность за выполнение своих функциональных обязанностей, предусмотренных настоящим Положением и правилами внутреннего трудового распорядка.

4.2. Несет ответственность за соблюдение правил техники безопасности и санитарноэпидемиологического режима.

4.3. Несет ответственность за ведение медицинской и другой документации, необходимой при выполнении своих функциональных обязанностей.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Методические рекомендации по применению штатных нормативов и норм нагрузки врачей-пульмонологов

1. В пульмонологическом кабинете ЦРБ норма нагрузки на врача-пульмонолога устанавливается из расчета 4 посещения на 1 час работы.

2. В пульмонологическом кабинете консультативно-диагностической поликлиники и поликлиники норма нагрузки на врача-пульмонолога устанавливается из расчета 3 посещения на 1 час работы.

3. В пульмонологическом отделении стационара должность врача-пульмонолога устанавливается из расчета 1 должность на 15 больных.

4. Должности среднего и младшего медицинского персонала пульмонологических отделений устанавливаются по штатным нормативам терапевтических отделений больниц, в составе которых они созданы.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

### Положение о пульмонологическом кабинете центральной районной больницы

1. Пульмонологический кабинет центральной районной больницы (ЦРБ) является структурным подразделением поликлиники ЦРБ.

2. Задачами пульмонологического кабинета ЦРБ являются:

- оказание специализированной лечебно-диагностической помощи больным заболеваниями органов дыхания;
- диспансеризация больных хроническими заболеваниями органов дыхания и пневмониями;

- плановая и при необходимости экстренная госпитализация больных заболеваниями органов дыхания при неэффективности амбулаторного лечения;

- направление больных, страдающих сложной в диагностическом и лечебном отношении патологией, в специализированные центры, а также на консультации к торакальному хирургу, фтизиатру, онкологу и другим специалистам смежных специальностей;
- направление больных на медико-социальную экспертную комиссию (МСЭК);

- анализ статистических данных по болезням органов дыхания в районе и составление отчетов по утвержденным формам;

- санитарно-просветительская работа среди населения;
- обучение врачей общей практики района основам лечения больных заболеваниями органов дыхания

3. В пульмонологическом кабинете ЦРБ работает врач, медицинская сестра и лаборант функциональной диагностики.

4. Пульмонологический кабинет ЦРБ оборудован спироанализатором, набором для аллергологического тестирования, а также средствами скорой помощи при развитии неотложных состояний.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Положение о пульмонологическом кабинете консультативно-диагностической поликлиники, поликлиники

1. Пульмонологические кабинеты организуются в составе консультативных поликлиник: республиканских, краевых, областных, окружных больниц, консультативно-диагностических центров и консультативно-диагностических поликлиник.

2. Задачами пульмонологического кабинета являются:

- проведение обследований, необходимых для установления диагноза и подбора адекватной терапии, которые невозможно осуществить в территориальных амбулаторно-поликлинических учреждениях;

- формирование диспансерной группы больных, которые нуждаются в оказании помощи в данном лечебно-диагностическом учреждении;
- направление больных с установленным или вероятным диагнозом в профильное лечебное учреждение;

- выдача рекомендаций для участковых терапевтов, пульмонологов и педиатров по ведению больных заболеваниями органов дыхания;
- анализ состояния пульмонологической помощи населению прикрепленного региона и разработки мероприятий по ее улучшению;

- организация повышения уровня квалификации по пульмонологии врачей общей практики, пульмонологов и специалистов смежных специальностей;
- организация и проведение санитарно-просветительской работы среди населения прикрепленного региона.

3. В пульмонологическом кабинете работают два врача-пульмонолога, две медицинские сестры и врач-методист.

4. Пульмонологический кабинет консультативно-диагностической поликлиники, поликлиники проводит функциональное, эндоскопическое и лабораторное обследование, достаточное для установления диагноза любой сложности, имея для этого оборудование и материалы.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

### Положение о пульмонологическом отделении стационара

1. Пульмонологическое отделение стационара является структурным подразделением многопрофильной больницы и организуется на базе республиканских, краевых, областных, окружных, городских и районных больниц.

2. Пульмонологическое отделение организуется, как правило, на 40 и более коек, исходя из фактической потребности в госпитализации больных пульмонологического профиля.

3. Задачами пульмонологического отделения являются:

- 1) проведение диагностических исследований и интенсивной терапии больных заболеваниями органов дыхания, нуждающимся в круглосуточном наблюдении медицинского персонала;
- 2) консультативная помощь пульмонологам и врачам других специальностей лечебнопрофилактических учреждений прикрепленной территории по вопросам дифференциальной диагностики и лечения пульмонологических больных;
- 3) организация и проведение семинаров по вопросам медицинской помощи пульмонологическим больным;
- 4) осуществление prognostической оценки степени тяжести заболевания госпитализированных больных и решение вопросов целесообразности направления на медикосоциальную экспертную комиссию (МСЭК) больных с инвалидизирующим течением заболевания;
- 5) совместно с хирургами отделения торакальной хирургии проводит отбор больных для оперативного лечения;
- 6) представляет отчет о работе отделения по утвержденным формам в установленные сроки.

4. Организация работы пульмонологического отделения осуществляется с соблюдением правил антисептики, как учреждения с высокой контаминацией патогенными возбудителями.

5. Пульмонологическое отделение должно располагать возможностями для проведения бронхолегочных исследований, интенсивной терапии с использованием физиотерапевтических процедур.

6. Врачебный и средний медицинский персонал пульмонологического отделения проходит периодическое и текущее повышение квалификации с целью овладения современными методами ведения больных пульмонологического профиля.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

### Положение о пульмонологическом центре

1. Пульмонологический центр, состоящий из пульмонологического отделения, отделения торакальной хирургии, пульмонологического кабинета и реабилитационной службы формируется на базе республиканской, краевой, областной, окружной или городской многопрофильной больницы.

2. Задачей центра является организация и оказание высококвалифицированной помощи больным заболеваниями органов дыхания в республике, крае, области, округе, городе.

3. Руководитель центра является, как правило, главным внештатным пульмонологом соответствующих органов здравоохранения республики, края, области, округа, города.

4. Центр осуществляет свою работу в тесном контакте со специалистами по ЛОР-заболеваниям, фтизиатрами, онкологами, аллергологами и т.д.

5. Центр осуществляет:

- оказание в полном объеме высококвалифицированной специализированной медицинской помощи больным, страдающим заболеваниями органов дыхания;
- организационно-методическое руководство деятельностью лечебно-профилактических учреждений по оказанию медицинской помощи больным, страдающим заболеваниями органов дыхания;
- планирование повышения квалификации врачей-пульмологов и направление их на соответствующие циклы в учреждения последипломного образования;
- планирование и проведение систематических мероприятий по повышению уровня знаний в области пульмонологии врачей общей практики;
- анализ динамики заболеваемости, распространенности, временной утраты трудоспособности, инвалидности и смертности по причине неспецифических заболеваний органов дыхания;
- анализ объема и качества диагностической и лечебной помощи больным заболеваниями органов дыхания, ошибок в диагностике и лечении больных;
- организация и участие в проверках качества медицинской помощи больным заболеваниями органов дыхания;
- определение потребности республики, края, области, округа, города в различных видах медицинской помощи пульмонологическим больным, а также в оборудовании и лекарственных препаратах;
- внедрение современных методов диагностики, лечения и диспансеризации больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания;
- совместно с бактериологической лабораторией ЛПУ, на базе которого располагается центр, организация и проведение мониторинга возбудителей инфекционных заболеваний органов дыхания с целью выявления изменений в чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам;
- планирование и проведение среди населения санитарно-просветительной работы.

6. Для осуществления своей деятельности центр привлекает в установленном порядке специалистов научно-исследовательских учреждений и медицинских ВУЗов.

7. Штатное расписание центра составляется в соответствии с его задачами.

8. Центр ежегодно анализирует свою деятельность и представляет отчет установленной формы в соответствующий орган здравоохранения.

Свидетельство о регистрации № 75

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

Компьютерная верстка *А. С. Васильевский*  
Художественный редактор *П. П. Ефимов*

Подписано в печать 23.07.98. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.  
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 1200. Заказ 225.

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

Высокая эффективность и безопасность  
(системная биодоступность менее 1%)

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ**

**АЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

# Фликсоназе

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

Эффективно устраняет  
все симптомы  
аллергических ринитов

Предотвращает  
прогрессирование заболевания

Удобен для пациента  
(применяется 1 раз в день)

**Улучшает качество жизни**

## ФЛИКСОНАЗЕ

(флютиказона пропионат) —  
топический глюкокортико-  
стероид для интраназально-  
го применения. Применяет-  
ся для профилактики и лече-  
ния, сезонного и круглого-  
дичного, аллергических ри-  
нитов у детей (с 4-х лет) и  
взрослых. Выпускается в до-  
зе 25 мкг в виде водного на-  
зального спрея, содержащего  
120 доз препарата.



Л Е Г К О **ДЫШАТЬ!**

GlaxoWellcome

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

Г 1 8 4 1 5

Л Е Г К О !

**ДЫШАТЬ**



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

# ФЛИКСОТИД

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

**Высокая местная  
противовоспалительная активность**

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

**Быстрый системный клиренс  
и неактивные метаболиты**

### В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Высокая эффективность  
и безопасность**

**Оптимальный контроль  
bronхиальной астмы**

**Предотвращение  
прогрессирования заболевания**

**Снижение потребности  
в других препаратах**

**Улучшение качества жизни**

**ФЛИКСОТИД (флютиказона пропионат)** — ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг, 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).

**GlaxoWellcome**

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