

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'98



3

1750455

Л Е Г К О ДЫШАТЬ !



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

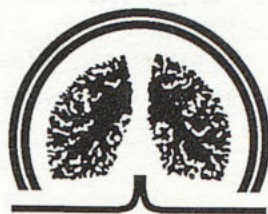
ФЛИКСОТИД (флютиказона пропионат) — ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг, для двукратного применения в день, 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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'98

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.Нонинов, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фирмы "GLAXO WELLCOME" (Великобритания)

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
телефон/факс 465-48-77
E-mail: pulmo@dol.ru

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Свидетельство о регистрации № 75

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

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

Подписано в печать 30.09.98. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 276.

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



СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Волкова К.И., Кокосов А.Н., Браженко Н.А. Современные особенности СПИДа и туберкулеза, их взаимовлияние. 6

Оригинальные исследования

Айсанов З.Р., Стулова О.Ю., Калманова Е.Н., Беда М.В., Медникова О.Б., Пересецкий А.А., Чучалин А.Г. Оценка эффективности комбинированной терапии фликсотидом и серевентом у больных бронхиальной астмой. 14

Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. 19

Колганова Н.А., Осипова Г.Л., Горячкина Л.А., Демборинская А.С., Терехова Е.П., Блохин Б.М., Алдонина В.В. Аколлат — антагонист лейкотриенов, новый препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. 24

Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В., Кривцова С.А. Эффективность лечения аколлатом при бронхиальной астме у детей. 29

Белов А.М., Калистов Д.Ю., Яшина Е.Р., Чучалин А.Г. Влияние CPAP-терапии на гемодинамику при физической нагрузке у пациентов с обструктивным апноэ сна. 33

Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Влияние мелатонина на функциональную активность тромбоцитов у больных аспириновой астмой. 40

Дуков Л.Г., Затеев А.В., Мальченко Т.Д., Головина Н.В. Влияние положительного давления в конце выдоха на биомеханику дыхания при хроническом бронхите. 45

Бахлаев И.Е., Агеенко А.И., Ерхов В.С., Олейник Е.К. Turtest в диагностике опухолевых заболеваний легких. 48

Кириллов Ю.А., Дубровская В.Ф., Сейлиев А.А., Шульга А.Э., Лошакова Л.В., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Розенберг О.А. Влияние сурфактанта легкого крупного рогатого скота на течение блеомицин-индуцированной патологии легких крыс. 51

Абросимов В.Н. Капнография в диагностике функциональных нарушений дыхания у больных нейроциркуляторной дистонией. 55

Пермяков Н.К., Барина М.В. Патоморфология острых воспалительных заболеваний легких по данным аутопсии. 59

Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой. 64

Соколов А.С., Кисляк Л.В., Чучалин А.Г. Пропелленты, не содержащие хлор: новые возможности ингаляционной терапии. 71

Черняк А.В., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Эффективность беклометазона дипропионата при длительном применении у больных бронхиальной астмой. 77

Ребров А.П., Кароли Н.А. Опыт работы астма-кабинета в областном стационаре. 81

Заметки из практики

Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А. Случай множественного аспергиллеза легких. 85

CONTENTS

Editorial column

Editorial

BVolkova K.I., Kokosov A.N., Brazhenko N.A. Modern features of AIDS and tuberculosis and their relationship. 6

Original studies

Aisanov Z., Stulova O., Kalmanova E., Beda M., Mednikova O., Pereseckiy A., Chuchalin A. Efficacy of combined therapy with fluticasone propionate and salmeterol in asthmatic patients. 14

Thwaites R.M.A., Price M.S. Reduce of bronchial asthma burden and improvement of quality of patients' life. 19

Kolganova N.A., Osipova G.L., Goryachkina L.A., Demborinskaya A.S., Terekhova E.P., Blokhin B.M., Aldonina V.V. "Akolat" is leucotriene receptor antagonist, new drug for basic therapy of bronchial asthma. 24

Balabolkin I.I., Lukina O.F., Goncharova N.V., Krivtsova S.A. Akolat treatment efficacy in childhood asthma. 29

Belov A.M., Kalistov D.U., Yashina E.R., Chuchalin A.G. CPAP-therapy changes of hemodynamic response to physical load in osas patients. 33

Fedosseev G.B., Petrishev N.N., Evisukova E.V. Influence of melatonin on functional thrombocytes activity in aspirin-induced asthma patients. 40

Dukov L.G., Zateev A.V., Maltchenko T.D., Golovina N.V. Influence of positive end expiratory pressure on respiratory biomechanics in chronic bronchitis. 45

Bachlaev I.E., Ageenko A.I., Erkhov V.S., Oleinik E.K. Turtest in lung tumours diagnostics. 48

Kirillov Ju.A., Dubrovskaja V.F., Seiliev A.A., Shulda A.E., Loshakova L.V., Danilov L.N., Volchikov V.A., Rosenberg O.A. Influence of bovine surfactant on development of bleomycin-induced rat lung disturbances. 51

Abrosimov V.N. Capnography in diagnosis of functional respiratory disorders in patients with neurocirculatory dystonia. 55

Permiakov N.K., Barinova M.V. Pathomorphology of acute inflammatory lung diseases according to autopsy data. 59

Chuchalin A.G., Cherniak B.A., Mednikova O.B., Beda M.V. The efficacy of fluticasone propionate and salmeterol combination during 18-month therapy of steroid-dependent bronchial asthma. 64

Sokolov A.S., Kislyak L.V., Chuchalin A.G. Non-chlorofluorocarbons containing propellant — the new aspect of inhalation treatment. 71

Cherniak A.V., Sakharova G.M., Chuchalin A.G. The efficiency of chronic treatment with beclometasone dipropionate in patients with bronchial asthma. 77

Rebrov A.P., Karoli N.A. The experience of asthma-room work in regional in-patient department. 81

Practical notes

Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Glagolev N.A. The observation of multiple lung aspergilosis. 85

Юбилей	Anniversaries
К 75-летию С.Ю.Каганова	87 75-year anniversary of S.Yu.Kaganov
Обзор	Review
<i>Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А.</i> Безопасность и побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой	88 <i>Petrov V.I., Smolenov I.V., Smirnov N.A.</i> Safety and side effects of inhaled corticosteroids in bronchial asthmatic child
Хроника. Информация	Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

СВЯТЫЕ КОСМА И ДАМИАН, С ЖИТИЕМ В ДВЕНАДЦАТИ КЛЕЙМАХ

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

Дерево, темпера. 31×27×2,8 см

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

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

*Ирина Соловьева,
ведущий научный сотрудник
отдела древнерусской живописи
Государственного Русского музея*

Редакционная колонка

8-й Конгресс русскоговорящих врачей-пульмонологов имеет обширную программу и состоит из трех частей.

Конгресс начинается с ИНТЕРАСТМЫ, которая имеет большое международное представительство. В рамках этой части конгресса пройдет более 36 симпозиумов, на которых будут рассматриваться наиболее актуальные вопросы астмологии. Необходимо отметить, что в России произошел определенный прогресс в диагностике и лечении больных, страдающих бронхиальной астмой. Однако, сопоставляя данные эпидемиологического исследования в России и странах Западной Европы, следует отметить, что необходима большая консолидация сил для дальнейшего развития этих достижений. Бесспорно, Конгресс ИНТЕРАСТМА явится хорошим стимулом к развитию пульмонологии и аллергологии в России.

Вторая часть Конгресса, собственно пульмонологическая, посвящена основным болезням органов дыхания. Большой интерес представляют также проблемы респираторной инфекции, ранней диагностики рака легкого, интенсивная пульмонология, новые диагностические и лечебные методы. Большое внимание будет уделено генетическим заболеваниям легких. Планируется провести более 10 симпозиумов по муковисцидозу. Впервые рассматривается эта проблема у взрослых. В рамках этой части будет проведен конкурс молодых ученых и победителям предоставится возможность пройти научные стажировки в Германии.

Третья часть конгресса проводится совместно с Европейским респираторным обществом и посвящена руководству для врачей по респираторным инфекциям. Ожидается, что в конгрессе примут участие более 2000 врачей-пульмонологов и около 150 ученых из стран Западной Европы и Америки.

*Зав. кафедрой госпитальной терапии РГМУ
Академик РАМН А.Г. Чучалин*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [616-092:612.017.1]-008.64-2:578.828.6+616-002.5

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов, Н.А.Браженко

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СПИДА И ТУБЕРКУЛЕЗА, ИХ ВЗАИМОВЛИЯНИЕ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,
кафедра туберкулеза Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова

В условиях эпидемии СПИДа рост заболеваемости туберкулезом является глобальной проблемой [30,38,39,51,62]. По данным ВОЗ (1994), СПИД впервые был описан в 1981 г. в США, в настоящее время заболеваемость СПИДом приобрела масштабы пандемии [2,61]. Так, к 2000 году число больных СПИДом — последняя стадия ВИЧ-инфекции, по прогнозам возрастет с 2 млн. до 12—18 млн., а общее число инфицированных составит 30—40 млн. человек. При этом родится 5—10 млн. детей, инфицированных ВИЧ [2]. Кроме того, в настоящее время уже 30—50% больных СПИДом в развивающихся странах больны туберкулезом [2,61].

В России в 1996 и 1997 гг. наступил взрыв заболеваемости ВИЧ-инфекции и СПИДа с превышением “фонового” в несколько раз, что создает критическую ситуацию в стране [9,11]; к тому же 66% инфицированных оказались наркоманами. Туберкулез вышел с 3-го на 1-е место среди осложнений СПИДа и занял ведущее место среди причин смерти [12]. Следует отметить, что к концу 1996 года в мире насчитывалось почти 30 млн. людей с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, а более 6 млн. из них уже умерли [7]. Увеличение заболеваемости туберкулезом у больных СПИДом явилось причиной создания новой программы “СПИД и туберкулез” в ВОЗ и в нашей стране [5].

Рост заболеваемости туберкулезом в условиях эпидемии СПИДа отмечен во всем мире [47,51,55,62]. По данным *F.P.Duncanson et al.* [33], туберкулез встречается у 2,5—11% больных СПИДом. *J.Cosin et al.* [28] указывают, что в США, Испании и других странах отмечена наиболее высокая (14—25%) заболеваемость туберкулезом у больных СПИДом. В Заире 1/3 больных с впервые выявленным туберкулезом оказались сероположительными к ВИЧ [6]. *J.H.Tanne* [61], на основании данных ВОЗ (1994), указывает, что в развивающихся странах Африки заболеваемость туберкулезом у больных СПИДом достигла 30—50%. В исправительных учреждениях США [24] заболеваемость туберкулезом и СПИДом увеличилась в 10 раз; в 1986 г. 56% больных туберкулезом оказались зара-

женными ВИЧ [24]. *C.L.Daley* [29] сообщает, что, по данным ВОЗ, в мире насчитывается около 5,6 млн. человек, инфицированных как туберкулезом, так и ВИЧ. *Г.Онищенко* [9] считает, что в России со второй половины 1996 года началась эпидемия СПИДа; при этом на нашу неблагоприятную социальную ситуацию наслаивается “американский вариант, когда больные туберкулезом — это в основном больные СПИДом” [9].

По данным ВОЗ [19], в течение 1990—1999 гг. в мире ожидается 30 млн. смертельных исходов от туберкулеза, из которых 140000 — в экономически высокоразвитых странах. Предполагается, что в этот же период туберкулезом заболеют 90 млн. человек [19]. В последние годы зафиксировано увеличение заболеваемости туберкулезом во многих странах мира: Австрии, Дании, Ирландии, Италии, Нидерландах, Норвегии, Испании, Швейцарии и США [19]. В России с 1991 по 1994 гг. заболеваемость туберкулезом увеличилась на 42,1%, а в 1995 г. возросла еще на 19% по сравнению с уровнем 1994 г. [20]. Смертность от туберкулеза за период с 1989 по 1994 гг. увеличилась в России на 87% [20]. Принято считать, что причинами роста заболеваемости туберкулезом являются ухудшение жизненного уровня населения, миграция больших его групп, в том числе из регионов с высокой пораженностью туберкулезом [19], а также влияние ВИЧ-инфекции, СПИДа [60]. Таким образом, значение туберкулеза как приоритетной национальной и международной медицинской проблемы в течение последних лет, начиная с 1985—1990 гг., значительно повысилось [19].

Представление о туберкулезе как об “исчезающей” болезни или о проблеме только для развивающихся стран (Азии, Африки, Тихоокеанского бассейна) в течение последних 2—3 лет были пересмотрены и резко изменились в связи с сообщениями о значительном росте заболеваемости туберкулезом почти повсеместно [19]. Этот рост отмечен не только в России, но и в странах СНГ, ранее входивших в СССР, а также в странах Европы и в первую очередь в США [20]. В настоящее время в мире ежегодно заболевают тубер-

Заболеемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом

Авторы	Инфицированные ВИЧ и больные СПИДом	Из них больные туберкулезом, %	Страны
<i>Pankow W. и соавт.</i>	инф. ВИЧ	4—9 до 20	ФРГ
<i>Schilling W.</i>	— " —	9	ГДР
<i>Theuer Ch.P.</i>	— " —	2—34	США
<i>Pitchenik A.E.</i>	— " —	до 59	Африка, Замбия
<i>Braun M.M. и соавт.</i>	СПИД	7	США, заключенные
<i>Duncanson F.P. и соавт.</i>	— " —	2,5—11	Франция
<i>Cosin J. и соавт.</i>	— " —	14—25	США, Испания
<i>Pitchenik A.E.</i>	— " —	30	Африка, Мозамбик
<i>Pitchenik A.E.</i>	— " —	до 24	Лат.Америка
<i>Tanne J.H. (ВОЗ, 1994 г.)</i>	— " —	30—50	Африка, развивающиеся страны

кулезом около 9—10 млн. человек, в том числе 4,5 млн. с бактериовыделением (БК+). Приблизительно 3 млн. человек каждый год умирают от туберкулеза, из них 97% в развивающихся странах [54].

За последние 10 лет, начиная с 1986 г., в США [46] и во всем мире отмечен рост заболеваемости туберкулезом, что совпало с увеличением распространения СПИДа [46,51,55,62]. Эти эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о наличии биологической взаимосвязи между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, СПИДом [38,45,51,62,64]. Интерес представляет изучение воздействия ВИЧ-инфекции на туберкулез и его распространенность в мире [60]. По данным ВОЗ, частота СПИДа составляла в мире на 1988 г. 1,2 на 100 тыс населения, в том числе в Европе 1,1, в Океании — 1,9, в Америке — 5,1, в ряде стран Африки 11—22, ожидаемая частота к 1991 г. увеличится до 100 [60]. В то же время в большинстве стран Африки инфицированность туберкулезом населения в возрасте 15—50 лет превышает 50%, а большая распространенность СПИДа является предпосылкой для роста заболеваемости туберкулезом. В Азии частота ВИЧ-инфекции пока относительно невелика [60]. Все это убедительно подтверждает взаимозависимость частоты заболеваемости туберкулезом от частоты СПИДа, особенно в странах Африки.

Важное значение имеет различное влияние СПИДа на проблему туберкулеза в индустриальных и развивающихся странах [58,59]. Построение гипотетических моделей распространения СПИДа позволяет выделить две группы стран: 1) развитые и 2) развивающиеся.

В развитых странах быстрое распространение СПИДа (в Северной Америке, Европе и Австралии) в молодом возрасте (20—49 лет), когда инфицированность туберкулезом очень невелика (не выше 10—14%), не приводит к значительному росту заболеваемости туберкулезом [58,59]: в основе патогенеза в этих случаях лежит небольшое понижение клеточного иммунитета, так как туберкулезный процесс возникает на фоне высокого жизненного уровня при хорошей сопротив-

ляемости организма и обусловлен чаще эндогенной реактивацией уже имеющейся инфекции [59]. В то же время в развивающихся странах низкий жизненный уровень и плохие социальные условия привели к высокой инфицированности туберкулезом (более 50% в среднем) и поэтому даже небольшое распространение ВИЧ-инфекции или СПИДа может значительно ухудшить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [59]. Повышение заболеваемости туберкулезом в ряде стран Африки непосредственно связано с сочетанием этих обеих инфекций. В патогенезе туберкулеза у больных СПИДом основное значение имеют более углубленное, удвоенное нарушение клеточного иммунитета за счет сочетанной патологии и активирование дремлющей или недавно приобретенной туберкулезной инфекции [58]. Следовательно, патогенез туберкулеза у больных СПИДом в развитых и развивающихся странах различен, что влияет на проблему туберкулеза. А именно, при распространении СПИДа в развитых странах нет значительного роста заболеваемости туберкулезом, а в развивающихся странах наблюдается ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Ибо имеет место снижение иммунной защиты (клеточного звена иммунной системы) в обоих случаях, но рост сочетанной патологии выше там, где выше инфицированность как микобактериями, так и ВИЧ.

Известно, что СПИД и туберкулез могут сочетаться в двух вариантах: 1) туберкулез у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных; 2) СПИД и ВИЧ-инфицированность у больных туберкулезом на любом этапе развития болезни: у излечившихся, при обострении процесса и в активной фазе туберкулеза [58,66].

Для изучения взаимовлияния туберкулеза и СПИДа нами было проведено сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности, СПИДа, что отражено в табл.1, 2.

Из табл.1 видно, что заболеваемость туберкулезом среди больных СПИДом значительно выше, чем у ВИЧ-инфицированных, и составляет в Европе и Аме-

Число больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ (%)

Авторы	Больные туберкулезом, инфицированные ВИЧ, %	Страны
<i>Dautzenberg B., Broussier P.M.</i>	14	Франция
<i>Pankow W. и соавт.</i>	11—31	ФРГ
<i>Theuer Ch.P.</i>	28—32	США
<i>Braun M.M. и соавт.</i>	56	США, заключенные

рике от 2,5—7 до 25%, а в развивающихся странах Африки и Латинской Америки в несколько раз больше, 24—50%. Сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности представлено в табл. 1 и 2. Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют, что число больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных колеблется от 4—9 до 20% — в ФРГ, 2—34% — в США и до 59% — в Африке. В то же время из табл. 2 видно, что среди больных туберкулезом число инфицированных ВИЧ оказалось значительно больше и составляет во Франции — 14%, в ФРГ — 11—13%, в США — 28—32%, а среди заключенных в США — 56%. Таким образом, сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности показало, что у ВИЧ-инфицированных туберкулез развивается реже, чем у больных туберкулезом — ВИЧ-инфицирование. Следовательно, ВИЧ-инфицированные являются группой повышенного риска в отношении туберкулеза, а больные туберкулезом особо подвержены заражению ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Это соответствует данным *Ch.P. Theuer* [62].

ВОЗ определены группы риска возникновения СПИДа, среди которых главное место принадлежит гомосексуалистам и наркоманам (до 95%) [10,11], лицам, находившимся в заключении, а также больным с быстро прогрессирующим туберкулезом на фоне лечения.

Концепция предрасположенности гомосексуалистов к возникновению СПИДа подтверждена результатами исследований *Ph.C. Hopewell* [38]: в США (1978—1988 гг.) у большой группы гомосексуалистов, инфицированных ВИЧ, при многолетних наблюдениях обнаружено неуклонное снижение CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) в среднем от 700 до 200 и менее клеток в микролитре [38], это расценивается как резкое снижение клеточного иммунитета и возможность возникновения СПИДа, когда количество Т-хелперов уменьшается до $0,2 \times 10^9$ /л и меньше [39]. Важное значение в группе риска придается лицам, находившимся в заключении [24,56]. По данным *M.M. Braun et al.* [24], в исправительных учреждениях США заболеваемость туберкулезом увеличилась с 25 до 105,5 на 100 тыс. с 1976 до 1986 г. Одновременно увеличилось число больных туберкулезом и СПИДом в 10 раз; в 1986 г. 56% больных туберкулезом оказались зараженными ВИЧ [24], что, по-видимому, не исключает влияния гомосексуалистов. *В.В. Ерохин и др.* (1987) считают, что глубокий дефект клеточного иммунитета у больных СПИДом при инфицировании туберкулезом мо-

жет обусловить тяжелое течение болезни [6]. Поэтому при наличии у больных неуклонно прогрессирующих распространенных форм туберкулеза, не поддающихся лечению (!), следует проявить настороженность в отношении СПИДа [6].

Диагностика СПИДа. В настоящее время активно дискутируется вопрос о том, какой маркер — концентрация вируса или число CD4-клеток — является более адекватным показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции (СПИДа) [7], но пока что в равной мере используются оба этих показателя. Важными и новыми являются данные Центров по контролю и предупреждению болезней США. Выявлено, что число CD4-клеток варьирует в широких пределах. У здоровых людей число CD4-клеток может достигать 1400 в 1 мм³. У ВИЧ-инфицированных лиц число CD4-клеток значительно снижается, но может быть выше 500 в 1 мл, если состояние больного остается относительно удовлетворительным и не нарушается способность иммунной системы к борьбе с инфекцией. Число CD4-клеток менее 200 в 1 мл является одним из клинических маркеров СПИДа. Согласно новой классификации СДС, содержание CD4+ Т-лимфоцитов меньше 200 в 1 мкл крови признается диагностическим критерием СПИДа; в равной мере учитывается относительное содержание CD4+ Т-лимфоцитов, если оно менее 14% от общего числа лимфоцитов [7]. Изучение “вирусной нагрузки” также является новым методом диагностики ВИЧ-инфекции и СПИДа, как необходимое дополнение к исследованию CD4- Т-лимфоцитов-хелперов [7,12,17]. В 1996—1997 гг. впервые были проведены работы по определению вирусной нагрузки: определялась экспрессия количества ВИЧ-1 РНК-копий/мл с помощью амплификатора фирмы “Ла Рош” (количественная ПЦР). Эти исследования были выполнены в Лондоне совместно с американскими учеными [7]. В нашей стране *Н.В. Сизова и соавт.* [17] изучали вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных в корреляции с клинической картиной. Выявлено, что при вирусной нагрузке количество РНК-копий/мл от 500 до 5000 у исследуемого жалоб нет. CD4 в норме, но отмечается персистирующая лимфаденопатия. При вирусной нагрузке от 10 до 30 тыс. РНК-копий/мл CD4 еще в норме и составляют от 300 до 900 клеток в 1 мл.; прогрессирование за 1 год не происходит, иммунологические показатели не снижаются. Однако при увеличении вирусной нагрузки от 30 до 100 тыс РНК-копий в 1 мл уже появляются жалобы

общего характера и отмечается прогрессирующее заболевание в течение года. И только при вирусной нагрузке более 100 тыс. РНК-копий/мл выявляется клиническая картина СПИДа (пневмоцистная пневмония и др.), CD4 — менее 200 клеток в 1 мл. Таким образом, “вирусная нагрузка” 500—5000 и даже 10—30 тыс. РНК-копий/мл — соответствует ВИЧ-инфицированности; от 30 до 100 тыс. РНК-копий в 1 мл — соответствует ВИЧ-ассоциированному комплексу, но при “вирусной нагрузке” более 100 тыс. РНК-копий/мл — клинические симптомы СПИДа появляются при CD4 менее 200 клеток в 1 мл.

За последние годы, по данным Л.В.Серебровской и соавт. [16], выявлены новые иммунологические показатели, позволяющие прогнозировать скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции и возможность возникновения СПИДа. К ним относятся: снижение уровня CD4-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл; повышение уровня α_2 -микроглобулина более чем до 3 г/л в сочетании с наличием р24-антигена в сыворотке крови; повышение уровня неоптерина в крови и моче. Кроме того, есть данные об эффективности определения уровня растворимого рецептора к интерлейкину-2 [16]. Однако, к сожалению, большая часть перечисленных методов недоступна обычным лабораториям России, так как для этого требуются дорогостоящие импортные реактивы и тест-системы [16]. В нашей стране используются новые данные серологических исследований З.К.Суворова и соавт. [18] выявлено, что антитела к ВИЧ появляются у 90—95% зараженных в течение 3 мес. после заражения, у 5—9% — после 6 мес. и у 0,5—1% в более поздние сроки (после 1 года). Наиболее ранний срок обнаружения антител — через 2 нед. от момента заражения. В терминальной фазе СПИДа количество антител может значительно снижаться, вплоть до их исчезновения (!) [18].

ВОЗ в 1993 г. пересмотрел критерии, имеющие важное значение для постановки диагноза СПИДа при пневмоцистной пневмонии [21]. Согласно последним рекомендациям (Европейская версия 1993 г.), СПИД диагностируется в следующих случаях: 1) диагноз СПИДа — при ВИЧ(+) в иммунном блоттинге и при выявлении индикаторных заболеваний (туберкулез легких, пневмоцистная пневмония). Это — новые данные: 2) Диагноз СПИДа — можно ставить без лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции, если диагностируется пневмоцистная пневмония. 3) По критериям ВОЗ допускается ставить диагноз СПИДа и при отсутствии лабораторного его подтверждения — при ВИЧ(-) анализах, если у пациента имеет место пневмоцистная пневмония, убедительно клинико-рентгенологически подтвержденная, и количество Т-хелперов (CD4) меньше 200 клеток в 1 мм³ [21].

Для верификации диагноза пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом необходимо обнаружение возбудителя в легочной ткани. Для этого применяют трансбронхиальную биопсию, бронхоальвеолярный лаваж или открытую биопсию легкого. По данным N.Milovanic et al. [44], возбудитель *Pneumocystis carinii* (Pc) присутствует в легочной паренхиме обычно в виде

трофозоида. В неблагоприятных условиях трофозоит может превращаться в цисту. В благоприятных условиях циста созревает, увеличивается в размерах, в ней формируются 2,4,6 или 8 спорозоидов. Когда циста достигает 6—10 мкм, она разрывается и дает начало трофозоидам. Для Pc характерна локализация патогена на альвеолярно-капиллярной мембране, где паразит создает альвеолярно-капиллярный блок, вызывающий тяжелую, часто фатальную, гипоксемию, что является основной причиной летального исхода у больных СПИДом [44].

По критериям ВОЗ [6], СПИД в своей эволюции проходит следующие этапы: 1) ВИЧ-инфекции — в виде бессимптомного вирусносительства (более половины случаев); 2) СПИД-ассоциированного комплекса — в основном это ВИЧ-инфекция, которая проявляется двумя признаками — лимфаденопатией и изменением лабораторных показателей; 3) “развернутого” СПИДа с тремя главными чертами: нарушением Т-клеточного иммунитета и симптомокомплексом угрожающих жизни бронхолегочных инфекций, включая туберкулез, а также саркому Капоши или злокачественную лимфому [6].

Иммунитет СПИДа и патогенез. СПИД вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который инфицирует CD4+-клетки, включая хелперы-индукторы Т-клеток [63], таким образом вызывает необратимые нарушения иммунных механизмов, особенно со стороны клеточного иммунитета [32,35,63]. Патогенное воздействие ВИЧ на защитные механизмы легких изучали J.M.Beck и J.Shellito [23] и установили влияние ВИЧ непосредственно на функции альвеолярных макрофагов, моноцитов и полинуклеаров, при котором у кровяных клеток резко снижается способность мигрировать в легкие, при этом имеет место снижение выработки лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона- γ , что неблагоприятно сказывается на реакциях других эффекторных клеток системы общего (системного) иммунитета и снижает местный (легочный) иммунитет [23]. Инфицирование вирусом иммунодефицита (ВИЧ) также существенно влияет и на патогенез туберкулеза [46]. Абсолютное и относительное снижение количества Т-лимфоцитов хелперов изменяет взаимоотношения в системе клеточного иммунитета, имеющего существенное значение при туберкулезе: нарушаются дифференциация макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани. И если на ранних стадиях инфицирования ВИЧ морфология туберкулезного воспаления существенно изменяется, то в поздний период СПИДа — специфические гранулы просто не формируются [46].

Известно, что в основе патогенеза СПИДа лежит избирательное инфицирование вирусом Т-хелперных лимфоцитов [35,63], на фоне которого беспрепятственно развиваются разнообразные инфекционные процессы (на ранних стадиях СПИДа — чаще туберкулез, на поздних — обычно пневмоцистная пневмония [38] и реже злокачественные новообразования (саркома Капоши) [4,8]. Клиническая картина, вызванная ВИЧ I и II типа, идентична [35,57].

Клиника туберкулеза и СПИДа. СПИД проходит две стадии развития: 1) ВИЧ-инфицированность и 2) собственно СПИД — в зависимости от состояния иммунологической защиты организма и степени нарушения клеточного иммунитета [38,45,50]. Начальная стадия — ВИЧ-инфицированность — это бессимптомное вирусносительство (более половины случаев) [6], когда при обследовании выявляют ВИЧ(+)—реакцию, но люди клинически еще здоровы, ведут активный образ жизни и не предъявляют каких-либо жалоб (в 92%); этот период может продолжаться более 5 лет [10]. Это объясняется тем, что клеточный иммунитет у ВИЧ-инфицированных умеренно нарушен (количество CD4-лимфоцитов более 200 в 1 мм³ [1], в среднем от 700 до 200 клеток в микролитре) [38]. Поэтому клинические проявления туберкулеза у инфицированных ВИЧ не имеют особенностей [46,65]; обычно отмечается поражение легких (75—100%), развиваются верхнедолевые инфильтративные и реже очаговые процессы [1,50,65], в половине случаев с распадом [46]. Важно отметить, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез развивается также, как и у серонегативных людей [38]. Поэтому специфическая терапия оказывается эффективной и туберкулез излечивается [1,65]. Вторая стадия — собственно СПИД — это финальная, терминальная стадия ВИЧ-инфекции, которая в 80—85% случаев проявляется пневмоцистной пневмонией, реже — саркомой Капоши (8—32%) [6].

При СПИДе выявлено глубокое поражение иммунной системы при содержании CD4-лимфоцитов меньше 200—100 в 1 мм³ [1,2,50,66], что свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета, вплоть до его исчезновения, по данным *З.К.Суворовой и соавт.* [18], когда выявляется ВИЧ(-)—реакция в терминальной стадии СПИДа; что было подтверждено клинически и другими авторами [3,13]. Особенность СПИДа у больных туберкулезом легких заключается в необычно злокачественном, клинически тяжелом течении болезни, с молниеносным прогрессированием процесса в легких, с тенденцией к генерализации в другие органы и летальным исходом (через 4—6 мес., реже 9—12 мес.). При этом противотуберкулезное лечение, как правило, не эффективно [1,3,6,33,47,55]. Объясняется это тем, что, по данным *Th.C.Quinn* [51], эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о наличии биологической взаимосвязи или ассоциации между туберкулезом и СПИДом [24,45,62,66]. Это, по нашему мнению, создает как бы удвоенное нарушение клеточного иммунитета, что и обуславливает необычно тяжелое течение процесса в легких у больных СПИДом при туберкулезе легких. Так, *Ch.Whalen et al.* [66] установили, что даже после перенесенного туберкулеза легких имеет место значительное ускорение течения самой ВИЧ-инфекции и достоверное уменьшение продолжительности жизни больных. В основе этого влияния туберкулеза лежит еще более выраженное угнетение иммунитета у больных СПИДом [66]. Из вышеизложенного следует, что туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом имеет различное течение и исход заболевания. Так, у ВИЧ-инфициро-

ванных туберкулез легких протекает так же, как и у серонегативных людей [38], когда преобладает инфильтративный туберкулез [50,65], который после 9 мес. специфической терапии излечивается [1,65]. У больных СПИДом на поздних стадиях туберкулез имеет совершенно иное клиническое значение, так как на фоне глубокого нарушения иммунитета легочные осложнения СПИДа вызываются не туберкулезными микобактериями [38]. Наиболее частым легочным осложнением СПИДа является пневмоцистная пневмония (ПРС), вызываемая оппортунистическим микроорганизмом, безвредным для здорового человека [38,44]. На поздних стадиях у больных СПИДом туберкулез протекает атипично на фоне туберкулиновой анергии [29,38a]. Но, как указывалось выше, присоединение туберкулеза к СПИДу при ПРС — вызывает утяжеление клинической картины и необычно злокачественное прогрессирование процесса в легких с быстрым летальным исходом (из-за глубокого нарушения клеточного иммунитета, вплоть до исчезновения Т-клеток из крови, что обусловлено двойной инфекцией — СПИДом и туберкулезом) [66].

Следует отметить, что, по данным *W.Pankow и соавт.* [46], на поздних стадиях СПИДа изменения в легких имеют атипичный характер, прогноз неблагоприятный, но туберкулез почти никогда не бывает основной причиной смерти [28,46].

Особенности СПИДа при туберкулезе. К вопросу атипичных форм ПРС при СПИДе. СПИД клинически в 80—85% проявляется пневмоцистной пневмонией, которая является самой частой легочной инфекцией у больных СПИДом [37]. Выявлено, что наряду с увеличением частоты ПРС у больных СПИДом, уже в 70-х годах XX века стали отмечать проявление нетипичных форм ПРС, в частности, сходных с туберкулезом и тем затрудняющим их распознавание [25,27,46,48,52]. В 80-х годах XX в. в условиях повышения частоты СПИДа вопрос о нетипичной пневмонии, вызываемой пневмоцистами, приобрел значение актуальной клинико-диагностической проблемы [52]. По данным *M.J.Saldana и J.M.Mones* [52], изучение литературы показало возможность выделения четырех основных вариантов нетипичного течения ПРС у больных СПИДом при: 1) необычно распространенной и интенсивной реакции межклеточной ткани легких с прогрессирующим поражением альвеол, воспалительной инфильтрацией интерстиция легкого; 2) ограниченном поражении легкого с гранулематозным воспалением (по нашим данным, сходным с картиной “монетного легкого”) [3]; 3) нарастающем некротизирующем воспалении с формированием в пределах пневмонических очагов каверноподобных полостей; 4) распространенных внелегочных поражениях, при которых органые очаги пневмоцистных поражений часто содержат в большом количестве возбудитель *Pneumocystis carinii* [52]. На основании наших клинических наблюдений и анализа литературы [3], мы высказываем предположение, что указанные четыре основных варианта нетипичного течения ПРС у больных СПИДом являются фазами (этапами) одного прогрессирующего процесса СПИДа

у больных туберкулезом легких, особенно гомосексуалистов.

Клиническая атипичная пневмоцистная пневмония у больных туберкулезом легких характеризуется в первые 2 мес. непреодолимой слабостью, резким уменьшением массы тела, длительной лихорадкой до 39—40°C, сухим кашлем и нарастающей одышкой. В мокроте могут быть БК(+). Рентгенологически в фазе преимущественно интерстициального воспаления патологические изменения в легких физически могут не выявляться [42] и обнаруживаются лишь при компьютерной томографии [67]. На 3—4 месяцах от начала клинической манифестации болезни состояние больного крайне тяжелое: одышка до 36—45 в минуту, не характерная для туберкулеза. Пульс 120—130 в минуту. Рентгенологически в средненижних отделах обоих легких определяются четко очерченные инфильтраты величиной 1,5—2 см [29] с картиной “монетного легкого”. Отмечается несоответствие тяжелого состояния больного и мало выраженных рентгенологических изменений в легких. В анализе крови анемия, лейкоцитоз до 20×10^9 /л; СОЭ более 40 мм/час. В мокроте БК уже не выявляются. На 4—5-й мес. болезни на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности III степени появляется необычная для туберкулеза легких мокрота — светлая, прозрачная, пенистая, до 400 мл в сутки, при кашле легко выливающаяся из легких “как вода”. Рентгенологически отмечается резкое прогрессирование процесса в легких, выявляются множественные каверноподобные полости с картиной “разрушенных легких” [3,42]. На 5—6-й мес. заболевания на фоне резко выраженной дыхательной недостаточности наступает летальный исход. Патологоанатомическое исследование констатирует в легких множественные полости, содержащие эозинофильный экссудат и высланные желто-зеленым налетом, характерным для пневмоцистоза [3,25,48]. Следует отметить, что проводимое интенсивное противотуберкулезное лечение не оказывает эффекта, а исследование на ВИЧ за 15 дней до летального исхода дает отрицательный результат (что характерно для терминальной стадии СПИДа) [18]. Следовательно, при пневмоцистной пневмонии в терминальной стадии СПИДа в отличие от картины при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких отмечается длительно сохраняющаяся повышенная до 39—40°C температура на фоне активного лечения, значительное похудание, жидкая, светлая, обильная (до 400 мл) пенистая мокрота, “легко выливающаяся из легких” при кашле, высокая СОЭ, лейкоцитоз до 20×10^9 /л. В легких на фоне верхнедолевой локализации туберкулеза определяются рассеянные инфильтраты в средненижних отделах легких (напоминающие “монетное легкое”), которые через 3 мес. превращаются в множественные полости, на секции содержащие необычный желто-зеленый налет. Быстрое прогрессирование процесса в легких отмечается на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии при наличии сохраненной чувствительности БК к противотуберкулезным препаратам. По данным *C.L.Daley* [29], атипичность рентгенологической картины свойствен-

на далеко зашедшему иммунодефициту, когда количество Т-хелперов падает ниже 200 клеток в 1 мл. Туберкулез при выраженных формах ВИЧ-инфекции характеризуется нетипичностью рентгенологических проявлений [29].

Важно отметить, что *L.Abouya и соавт.* [22] изучали рентгенологические проявления туберкулеза легких у лиц, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Была установлена обратная зависимость между количеством CD4+ лимфоцитов в крови и частотой деструктивных изменений в легких. Так, при количестве CD4+ более 400 в 1 мм^3 , от 200 до 400 в 1 мм^3 и менее 200 в 1 мм^3 — частота полостей распада отмечена соответственно в 63, 44 и 29% [22]. При этом рентгенологическая картина туберкулеза легких у больных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 оказалась одинаковой.

Лечение СПИДа, ВИЧ-инфекции и туберкулеза легких. По данным “*Caesar*”, в 1997 г. “тритерапия”, т.е. комбинация из трех препаратов: криксиван, ретровир (AZT) и эпивир (ЗТС) — является самым эффективным методом лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции [12], впервые примененным в клинике в 1995 г., в настоящее время 130 000 больных во всем мире принимают криксиван для лечения СПИДа [7,26,34]. Криксиван (индинавир) — препарат из нового класса ингибиторов протеаз, появление которого в 1995 г. стало “прорывом” более эффективного лечения СПИДа, ибо в принципе меняет всю стратегию лечения. Ингибиторы протеаз являются в настоящее время наиболее современными и эффективными фармацевтическими средствами, предназначенными для борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Новой целью лечения стало снижение концентрации вируса (ВИЧ) в крови ниже предела определения и сохранение этого эффекта в течение как можно более длительного времени. Это также улучшало состояние иммунной системы больных, о чем свидетельствовало увеличение числа иммунокомпетентных CD4-клеток (в пределах 100—500 в 1 мл) [26]. Оптимальная схема лечения СПИДа при назначении криксивана по 800 мг каждые 8 часов, всего 2,4 г/сут, начиная лечение при количестве лимфоцитов CD4 менее 300 клеток в 1 мм^3 [12]. Переносимость препарата хорошая, только в 2—3% случаев отмечались явления нефролитиаза (боли в пояснице, кровь в моче), но лечение не прерывалось (в качестве коррекции диуреза рекомендовалось употребление 1,5 л жидкости в сутки). В настоящее время криксиван применяют как основу комбинированной терапии в сочетании с ретровиром (азидотимидином) и эпивиром (ЗТС) — антиретровирусными средствами — ингибиторами обратной транскриптазы, которые наиболее широко использовались ранее: эпивир по 150 мг 2 раза в день, азидотимидин (ретровир) по 150 мг 4 раза в день. Отметим, что при развитии устойчивости ВИЧ к азидотимидину его можно заменить диданозином (ДД1), зальцитабином (ДДС) или ставудином (ДЧТ) [47].

В результате комбинированного лечения тремя указанными препаратами усиливалась противовирусная активность, что отчетливо снижает уровень летально-

сти (в 2 раза) и уменьшает частоту прогрессирования болезни от ВИЧ-носительства до стадии СПИДа. Комбинированная терапия отчетливо снижает "вирусную нагрузку" (число копий РНК ВИЧ в сыворотке крови) и увеличивает частоту положительных результатов лечения болезни [11,12,26,34].

Основными препаратами для лечения СПИДа и пневмоцистной пневмонии, до появления криксивана в 1996—1997 гг., являлись триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) или пентамидин, эффективность лечения которыми составляла 75—90% [15, 37,67]. Предпочтение отдавалось триметоприм-сульфаметоксазолу (ТМП/СМК), применяемому соответственно ТМП 20 мг/кг и СМК—100 мг/кг, внутрь или парентерально 4 раза в день в течение 2—3 недель [15,67]. Пентамидин используется в дозе 4 мг/кг 1 раз в день внутривенно в 250 мл 5% декстрозы 14—21 день. Однако препарат довольно токсичен и применяется лишь при неэффективности или противопоказаниях к назначению ТМП/СМК. Поэтому стали рекомендовать лечение пентамидином в виде аэрозоля (4 мг/кг или 600 мг/сут на протяжении 3 недель), обладающего меньшей токсичностью, или внутривенно в сниженной концентрации (3 мг/кг 1 раз в день) [15]. При дыхательной недостаточности, угрожающей жизни, рекомендуется применять кортикостероиды в течение 7 дней внутривенно, метилпреднизолон по 40 мг 4 раза в сутки, а также оксигенотерапию [15,37]. В 1996 г. появились сообщения о новых препаратах тимазиде и циклофероне [7]. Тимазид (азидотимидин отечественного производства) обеспечивает надежное лечение и профилактику СПИДа при приеме внутрь (по 0,1 г в капсуле — надежная защита в течение 6—8 час при однократном приеме суточной дозы). Циклоферон (отечественный интерферон) — признанный лидер среди препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, и способный вызывать образование α -, β - и γ -интерферона в организме [7]; применяется для лечения ВИЧ-инфекции.

Лечение СПИДа проводится одновременно с терапией туберкулеза легких. В настоящее время для лечения туберкулеза легких ведущее значение имеет химиотерапия [20]. Большинство исследователей считают, что лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в принципе ничем не отличается от обычных режимов и проводится по общим правилам [32,38,43,46]. Назначают классическое сочетание трех препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид) в обычных дозах [32,38а,43]. При распространенных процессах рекомендуется и 4-й препарат — этамбутол. Сроки лечения 6—9 мес., при невозможности назначать изониазид или рифампицин — сроки удлиняются до 12—18 мес. [46]. Назначение преднизолона в отдельных случаях не противопоказано. Общепринятая схема лечения включает два этапа [19]. На 1-м этапе — стационарное лечение с применением четырех препаратов (изониазид 0,6—0,9 г, рифампицин 450—600 мг, пиразинамид 0,25 2—3 раза в день, этамбутол 800—1200 мг в день) в течение 4—6 мес., а затем на 2-м этапе — амбулаторное лечение двумя препарата-

ми (изониазид и рифампицин или изониазид и этамбутол) еще 4—6 месяцев [1,19,20]. *N.Vetter* [65] указывает, что у ВИЧ-инфицированных интенсивная противотуберкулезная терапия обычно давала хороший эффект, что подтверждают другие авторы [1,32, 46]. Однако, как свидетельствуют клиницисты, традиционная терапия туберкулеза легких у больных в терминальной стадии СПИДа оказывается неэффективной [3,6,13], прогноз остается неблагоприятным. Обычно эти больные умирают от различных инфекционных осложнений СПИДа (часто от пневмоцистной пневмонии), но туберкулез почти никогда не бывает главной причиной смерти [28,46].

Профилактика СПИДа и туберкулеза. Создание вакцины для СПИДа и ВИЧ-инфекции представляет актуальную проблему [7,41,51]. В настоящее время вакцинация различными антигенами и комбинациями антигенов исследуется на экспериментальных моделях и проходит фазу клинических испытаний [7]. Требуют дальнейшей разработки вопросы вакцинации ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом против опасных для их жизни инфекций, таких как туберкулез, гепатит В и др. [7]. *Вакцинация ВСГ при туберкулезе и СПИДе.* Полученную в 1921 г. *A.Calmette* и *S.Guerin* вакцину ВСГ с успехом применяют во всем мире для создания искусственного противотуберкулезного иммунитета. Однако ВОЗ (1987 г.) рекомендовала вакцинацию ВСГ не проводить детям и взрослым при СПИДе, даже бессимптомным ВИЧ-носителям, проживающим в районах риска по туберкулезу [51]. Но за последние годы выявлено, что в развивающихся странах Африки, где существует высокая эпидемиологическая опасность по туберкулезу и СПИДу, следует вакцинировать ВСГ только бессимптомных носителей ВИЧ-инфекции [51] (так как риск развития у них туберкулеза выше, чем потенциальная опасность осложнений вакцинации ВСГ) [51]. По данным *L.Lugosi* и *соавт.* [41], для усовершенствования вакцины ВСГ проводится генетическая трансформация ВСГ путем внедрения плазмид и создания поливалентной рекомбинантной вакцины ВСГ [41], что требует дальнейшего изучения.

В заключение отметим, что в настоящем обзоре освещены современные особенности диагностики и клинической картины СПИДа и туберкулеза легких в их взаимовлиянии и взаимоотношении с ухудшением терапевтического прогноза, а также новые подходы к лечению этих тяжелых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеева Л.П., Горбачева Э.С., Груздев В.М.* // Пробл. туб. — 1996. — № 2. — С.16—17.
2. ВОЗ. Серия "СПИД" /11/. Глобальная стратегия борьбы со СПИДом. — Женева, 1994. — С.18—19.
3. *Волкова К.И.* // Клин. мед. — 1992. — № 3—4. — С.64—66.
4. *Григорьев Ю.Г., Крестмейн Г.Е.* // Пробл. туб. — 1980. — № 12. — С.67—68.
5. *Ерохин В.В.* // Там же. — 1989. — № 7. — С.76—78.
6. *Ерохин В.В., Ельшанская М.П.* // Там же. — 1987. — № 5. — С.63—70; 1989. — № 1. — С.67—71.
7. *Исаков В.А., Аспель Ю.В., Богдавленский Г.В. и др.* // Опыт применения циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа. — СПб., 1997. — С.3; 16; 26; 35; 62.

8. Ковалева С.И., Туганова В.Е. // Пробл. туб. — 1991.— № 6.— С.73—74.
9. Онищенко Г. // СПИД. Секс. Здоровье.— 1997.— № 2 /22/.— С.23.
10. Покровский В.В. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.4—5.
11. Рахманова А.Г. // СПИД. Секс.Здоровье.— 1997.— № 2 /22/.— С.10; 29.
12. Рахманова А.Г. // Международный медико-биологический конгресс по СПИДу.— СПб., 1997.— № 3079.
13. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Кошелев А.А. и др. // Тер. арх.— 1989.— № 1.— С.37—39.
14. Рытик П.Г. // Клин. мед.— 1997.— № 1.— С.5—10.
15. Рытик П.Г., Коломиец Н.Д. // Там же.— 1991.— № 9.— С.3—6.
16. Серебровская Л.В., Габрилович Д.И., Иванова Л.А. и др. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.46—48.
17. Сизова Н.В., Новикова В.Л., Маслов В.П. и др. // Международный медико-биологический конгресс по СПИДу.— СПб., 1997.— № 2047.
18. Суворова З.К., Буравцова Е.В., Деулина М.О., Покровский В.В. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.22—24.
19. Хоменко А.Г. // Клин. мед.— 1996.— № 7.— С.4—6.
20. Хоменко А.Г. // Пробл. туб.— 1997.— № 1.— С.4—5.
21. Юрин О.Г., Кравченко А.В. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.31—32.
22. Abouya L., Coulibaly I.M., Coulibaly D. et al. // Tubercle Lung Dis.— 1995.— Vol.76, № 5.— P.436—440.
23. Beck J.M., Shellito J. // Semin. Respir. Infect.— 1989.— Vol.4, № 2.— P.75—84.
24. Braun M.M., Truman B.I., Maquire B. et al. // J. Am. Med. Assoc.— 1989.— Vol.261, № 3.— P.393—397.
25. Sacoub P., Parwain F., Roux P. et al. // Rev. Pneumol. Clin.— 1989.— Vol.45, № 3.— P.130—133.
26. Caesar Coordinating Committee // Lancet.— 1997.— Vol.349, № 9063.— P.1413—1421.
27. Chechani V., Zaman M.K., Finch P.J.P. // Chest.— 1989.— Vol.95, № 6.— P.1347—1348.
28. Cosin J., Martin-Scapa C., Menarquez J. et al. // Enferm. Infect. Microbiol. Clin.— 1987.— Vol.5, № 2.— P.74—80.
29. Daley C.L. // Tubercle. Lung Des.— 1995.— Vol.76, № 6.— P.475—476.
30. Dautzenberg B., Broussier P.M. // Rev. Mal. Respir.— 1989.— Vol.6, № 1.— P.3—4.
31. De Cook K.M., Soro B., Coulibaly I.M. // J. Am. Med. Assoc.— 1992.— Vol.268, № 12.— P.1581—1587.
32. De Wit S., van Laethem V., Clumeck N. et al. // Rev. Mal. Respir.— 1988.— Vol.5, № 6.— P.551—564.
33. Duncanson F.P., Howlett D., Mayan S. et al. // Tubercle.— 1986.— Vol.67, № 4.— P.295—302.
34. Feinberg M. // Lancet.— 1997.— Vol.349, № 9063.— P.1408—1409.
35. Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M. et al. // Science.— 1984.— Vol.224.— P.500—503.
36. Gold J.W.M. // Clin. Chest. Med.— 1988.— Vol.9, № 3.— P.377—386.
37. Hollander H., Katz M.N. // Curr. Med. Diagn. Treatm.— 1995.— P.1103—1127.
38. Hopewell Ph.C. // Semin. Respir. Infect.— 1989.— Vol.4, № 2.— P.73—74; 111—122.
39. Hopewell Ph.C. // Thorax.— 1989.— Vol.44, № 12.— P.1038—1044.
40. Letvin N.L. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol.329, № 19.— P.1400—1405.
41. Lugosi L., Jacobs W.R., Bloom B.R. // Tubercle.— 1989.— Vol.70, № 3.— P.159—170.
42. Mayaud C., Carette M.F. // Rev. Pneumol. Clin.— 1989.— Vol.45, № 3.— P.97—98.
43. Mauch H., Reichert B., Rut B., Brehmer W. // Pneumologie.— 1990.— Bd 44, Sonderheft 1.— S.504—506.
44. Milovanic N., Jokovic B., Radulovic S. // Vojnosanit. Pregt.— 1989.— Vol.46, № 4.— P.237—276.
45. Numm P., Obhismbo J., Elliott A. Tuberculosis and HIV Infection.— London, 1990.— P.335—344.
46. Pankow W., Kohl F.V., von Wichert P. // Internist.— 1990.— Bd 31, № 4.— S.282—287.
47. Pinching A. // Tubercle.— 1987.— Vol.68, № 1.— P.65—69.
48. Pincus P.S., Sandler M.A., Naude G.E. et al. // S. Afr. Med. J.— 1987.— Vol.72, № 12.— P.871—872.
49. Pitchenik A.E. // Ann. Intern. Med.— 1990.— Vol.113, № 2.— P.89—91.
50. Post F.A., Wood R., Pillay G.P. // Tubercle Lung Dis.— 1995.— Vol.76, № 6.— P.518—521.
51. Quinn Th.C. // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl.2.— P.379—384.
52. Saldana M.J., Mones J.M. // Semin. Diagn. Pathol.— 1989.— Vol.6, № 3.— P.273—286; 300—312.
53. Schilling W. // Z. Erkr. Atm.— 1998.— Bd 170, № 1.— S.5—7.
54. Shimao T. // Kekkaku.— 1989.— Vol.64, № 11.— P.721—730.
55. Snider G.L. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138, № 5.— P.1101—1102.
56. Snider D.E., Hutton M.D. // J. Am. Med. Assoc.— 1989.— Vol.261, № 3.— P.436—437.
57. Styblo K. // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl.2.— P.339—346.
58. Styblo K. // Pneumologie.— 1990.— Bd 44, Sonderheft 1.— S.647—652.
59. Styblo K. // Bull. Int. Un. Tuberc.— 1990.— Vol.65, № 1.— P.28—32.
60. Styblo K. // Kekkaku.— 1990.— Vol.65, № 6.— P.429—438.
61. Tanne J.H. // Br. Med. J.— 1992.— Vol.305, № 6847.— P.209.
62. Theuer Ch.P. // West. J. Med.— 1989.— Vol.150, № 6.— P.700—704.
63. Toida I. // Kekkaku.— 1989.— Vol.64, № 8.— P.487—497.
64. Vamaguchi E., Reichman L.B. // J. Respir. Dis.— 1992.— Vol.13, № 9.— P.31—36.
65. Vetter N. // Mitt. Osterr. Sanisatsverwalt.— 1989.— Bd 90, № 5.— S.175—177.
66. Whalen Ch., Horsburgh C.R., Hom D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151, № 1.— P.129—135.
67. Zimmerli W., Elsasser S., Perruchoud A.P. // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1988.— Bd 118, № 29.— S.1081—1083.

Поступила 12.09.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 515.248-085.234

*З.Р.Айсанов, О.Ю.Стулова, Е.Н.Калманова, М.В.Беда, О.Б.Медникова,
А.А.Пересецкий, А.Г.Чучалин*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ФЛИКСОТИДОМ И СЕРЕВЕНТОМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFICACY OF COMBINED THERAPY WITH FLUTICASON PROPRIONATE AND SALMETEROL IN ASTHMATIC PATIENTS

Z.Aisanov, O. Stulova, E. Kalmanova, M. Beda, O. Mednikova, A. Pereseckiy, A. Chuchalin

Summary

Current study present results of combined treatment with fluticasone propionate and salmeterol in 52 patients with moderate persistent asthma (11 male, 41 female), who received inhaled steroids for more than 3 month before study and/or in combination with different bronchodilators.

Efficacy of the treatment (fluticasone — 250 mcg, salmeterol — 50 mcg) during 9 weeks was evaluated by clinical observation, peak flow and flow-volume measurement with reversibility response to bronchodilators and daily needs to short acting β_2 -agonists.

Obtained results demonstrated that administration of combined therapy with fluticasone and salmeterol the optimal way of treatment of patients according to efficacy and security. This treatment provide stabile and long-term effect on bronchial conductance and daily variability and support its efficacy during whole treatment period. Combined administration of fluticasone and salmeterol doesn't have serious systemic and cardiotoxic side effects.

Резюме

В работе представлены результаты сочетанного применения ингаляционного стероида флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола у 52 амбулаторных больных (11 мужчин и 41 женщина) бронхиальной астмой среднетяжелого течения, изначально принимавших средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (1000—1600 мкг будесонида или 500—800 мкг ФП в сутки) в сочетании с бронхолитиками различных классов и β_2 -агонисты короткого действия.

Эффективность комбинированного назначения дозированных ингаляций 250 мкг ФП и 50 мкг сальметерола в течение 9 недель (два раза в сутки) оценивалась на основании результатов клинико-функционального обследования пациентов: пикфлоуметрия, регистрация показателей кривой поток-объем форсированного выдоха с бронходилатационной пробой на обратимость и суточной потребности в β_2 -агонистах.

Полученные данные продемонстрировали, что назначение сочетанной терапия ФП и сальметролом является наиболее оптимальным способом лечения больных с точки зрения эффективности и безопасности; позволяет достигнуть устойчивого и длительного контроля бронхиальной проводимости и суточной вариабельности; сохраняет эффективность на протяжении длительного курса лечения; не обладает побочным системным и кардиотоксическим воздействием и не вызывает серьезных побочных эффектов.

Длительно действующие β_2 -агонисты и ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) часто совместно используются при лечении больных бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения. Такое сочетание способно предотвращать симптомы бронхи-

альной астмы и воздействовать на воспалительный компонент заболевания.

Сальметерол — селективный агонист β_2 -адренорецепторов, вызывающий длительную релаксацию гладкой мускулатуры дыхательных путей, персистирующую

бронходилатацию и обладающий выраженной противовоспалительной активностью.

Впервые сальметерол для лечения бронхиальной астмы у взрослых был использован во время клинических испытаний в октябре 1990 года в Англии, а у детей — в июле 1992 года в Испании. Аэрозольная форма сальметерола используется больными с февраля 1994 года в США. В настоящее время его получают более 4 млн пациентов в мире (более 90 стран).

Исследования последних лет показали, что однократная ингаляция дозы сальметерола подавляет бронхоконстрикцию, вызванную гистамином, метахолином и физической нагрузкой у здоровых добровольцев и больных бронхиальной астмой более длительно, чем сальбутамол, и предотвращает увеличение неспецифической бронхиальной гиперреактивности и позднюю фазу обструкции, вызванную аллергеном после прекращения бронходилатации [4]. Сальметерол обладает уникальным механизмом действия, обусловленным особенностями структурного строения его молекулы [5], обеспечивающим длительность действия бронходилатирующего эффекта при отсутствии тахифилаксии. Сальметерол способен контролировать дневные и ночные симптомы заболевания, снижая потребность в бронходилататорах короткого действия [1,2] и сохраняет свою эффективность в течение 12-месячного курса лечения [1,3]. В противоположность ингаляционным β_2 -агонистам короткого действия сальметерол не назначается в качестве неотложной терапии для снятия острых симптомов бронхиальной астмы. Опубликованные исследования показали, что оптимальной дозой в лечении больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести является 50 мкг два раза в день.

Флутиказона пропионат (ФП) впервые был внедрен в практику лечения больных бронхиальной астмой в феврале 1993 года в Англии и в настоящее время разрешен к применению более чем в 80 странах мира. Ингаляционная форма ФП впервые применялась во время клинических испытаний в США в марте 1996 года. Таким образом, по состоянию на январь 1997 года почти 3,4 млн пациентов бронхиальной астмой пользуются ингаляционной формой ФП в дозах от 200 до 2000 мкг в день в зависимости от степени тяжести заболевания.

ФП — является ГКС с высоким терапевтическим индексом. Различные исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали более высокую эффективность действия ФП по сравнению с другими ингаляционными ГКС [4,5], а главное его преимущество — безопасность применения (кроме ожидаемых, обычных нежелательных эффектов и проявлений).

Сальметерол и ФП имеют примерно одинаковую длительность действия, поэтому назначаются дважды в день и часто прописываются больным бронхиальной астмой в повседневной клинической практике.

Ингаляционные ГКС и β_2 -агонисты нередко используются для лечения обратимой бронхиальной обструкции. Неоднократно проводились исследования по изучению взаимодействия сальметерола и ингаляцион-

ных ГКС, в частности ФП, демонстрировавшие их синергический эффект. В Англии в соответствии с правилами GCP ингаляционные ГКС назначаются 95% больным, принимающим сальметерол. В США более 50% пациентов, получающих сальметерол, сочетанно назначаются ингаляционные ГКС. Клинические исследования доказали безопасность, хорошую переносимость и высокую эффективность комбинированного применения вышеназванных препаратов. Добавление ФП к сальметеролу не влияет на безопасность, переносимость и системное воздействие последнего. Более того, было показано, что в сочетании с сальметеролом системное воздействие ФП было даже несколько ниже того, что отмечалось при назначении его отдельно [2]. Протективный эффект сочетанной терапии этими препаратами по данным разных авторов превосходит таковой для каждого препарата в отдельности [5]. Была также продемонстрирована большая клиническая эффективность комбинированной терапии ингаляционным ФП и сальметеролом у больных бронхиальной астмой, по сравнению с назначением удвоенной дозы ФП [9]. Однако следует отметить, что эффект в этом случае наступал быстрее у пациентов, изначально принимавших сальметерол.

Все эти приведенные клинические исследования свидетельствуют в пользу сочетанного применения сальметерола и ФП у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести и тяжелого течения. По мнению авторов, это способствует улучшению контроля симптомов заболевания по сравнению с назначением препаратов по отдельности без изменения показателей безопасности и переносимости.

В 1997—1998 гг. в 6 региональных исследовательских центрах Российской Федерации было проведено открытое мультицентрическое исследование по оценке клинической эффективности комбинированного назначения препаратов фликсотид (ФП) и серевент (сальметерол), получаемых два раза в сутки с помощью дозированных ингаляторов, у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения заболевания.

Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости сочетанного применения препаратов фликсотид и серевент у больных бронхиальной астмой, отработка доз и режима терапии.

Под наблюдением региональных врачей-пульмонологов находились 52 амбулаторных пациента (11 мужчин и 41 женщина) бронхиальной астмой средней степени тяжести в возрасте от 20 до 59 лет с длительностью заболевания от 2 до 40 лет (в среднем 11 лет).

В соответствии с критериями включения в исследование вошли пациенты, изначально принимавшие средние дозы ингаляционных ГКС (1000—1600 мкг будесонида или 500—800 мкг ФП в сутки) в сочетании с бронхолитиками различных классов и/или β_2 -агонисты короткого действия. В качестве необходимых критериев включения были также ежедневные симптомы заболевания, ночные симптомы чаще 1 раза в неделю, показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пикового потока выдоха от 60 до 80% от должного с вариабельностью более

30% и обратимостью более 15%. Диагноз бронхиальной астмы был документально подтвержден, степень тяжести заболевания оценивалась в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии» [1].

Оценка эффективности, безопасности и переносимости комбинированного назначения ФП и сальметерола у больных бронхиальной астмой проводилась на основании анализа результатов клинко-функционального обследования пациентов: ежедневного трехкратного (утро, день, вечер) измерения пиковой скорости выдоха (пикфлоуметр *mini-Wright, Clement-Clarke*) с регистрацией наилучших показателей в дневнике пациента, суточной потребности в β_2 -агонистах короткого типа действия, измерением при каждом очередном врачебном осмотре артериального давления, частоты сердечных сокращений и регистрации сердечного ритма (ЭКГ-мониторинг исходно и по окончании испытания), показателей кривой поток-объем форсированного выдоха в соответствии со стандартами Европейского Респираторного общества с бронходилатационной пробой на обратимость [4]. Кроме того, активно выявлялись и регистрировались нежелательные проявления, возможные побочные эффекты на фоне проводимой терапии.

Открытое клиническое исследование по оценке эффективности комбинированного использования препаратов ФП и сальметерола у больных бронхиальной астмой проводилось по следующей схеме: 2-недельный вводный период, когда пациенты получали «привычное» неизменное в течение последних 4 недель лечение, заполняя дневник пациента и регистрируя показатели пиковой скорости выдоха, количество ингаляций вентолина в день, и 9-недельный основной курс лечения, с обязательным трехкратным, с периодичностью в 3 недели, контрольным посещением врача (всего 5 визитов). Основной курс лечения состоял из назначаемых два раза в сутки (утром и вечером) дозированных ингаляций сальметерола 50 мкг и ФП 250 мкг.

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами центров, участвовавших в исследовании. От всех пациентов было получено информированное согласие.

Данные, полученные при проведении настоящего исследования, продемонстрировали, что назначение сочетанной терапии ФП и сальметеролом вызывало у пациентов выраженный и стойкий бронхорасширяющий эффект (рис.1). Как видно на диаграмме, имеет

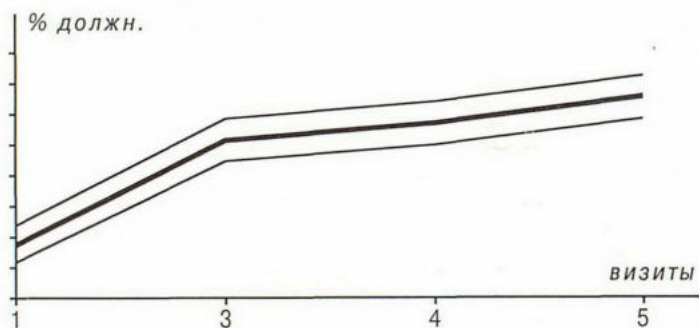


Рис. 1. Изменение показателя ОФВ₁ у больных бронхиальной астмой на фоне проводимого лечения. Верхняя и нижняя кривые обозначают 95% конфиденциального интервала.



Рис. 2. Динамика потребности в ингаляциях вентолина за время лечения. Верхняя и нижняя кривые обозначают 95% конфиденциального интервала.

место достоверный прирост показателей ОФВ₁ с 68% до начала лечения до 85% за первые 3 недели, далее в течение 6 недель наблюдался более медленный, но стабильный прирост до 92% по сравнению с отдельно назначаемыми препаратами уже через 3 недели лечения. У пациентов с исходно более высокими показателями ОФВ₁ регистрировались в последующих измерениях более высокие цифры прироста.

Анализ результатов пикфлоуметрии и дневниковых записей пациентов с регистрацией количества экстренных ингаляций вентолина в дневные и ночные часы показал, что двукратный (утром и вечером) прием препаратов в дозе — ФП 250 мкг и сальметерола 50 мкг позволяет контролировать ночные симптомы (исчезли у 7 больных из 11, у 3 стали возникать не чаще 1 раза в неделю), значительно сократить дополнительное количество ингаляций β_2 -агонистов короткого действия (практически, у всех пациентов среднее количество ингаляций вентолина не превышало 2, а чаще — 1 в сутки). Потребность в вентолине снижалась в 2 раза уже за первую неделю наблюдения (рис.2) и лечения. Начиная с 4-й недели среднее количество ингаляций достигало 0,5 (исходно среднее количество дней, свободных от приема быстродействующего препарата составляло менее 1 в неделю) — рис.3. К 3-му визиту (3 недели лечения) число дней, свободных от вентолина составило 4 в неделю.

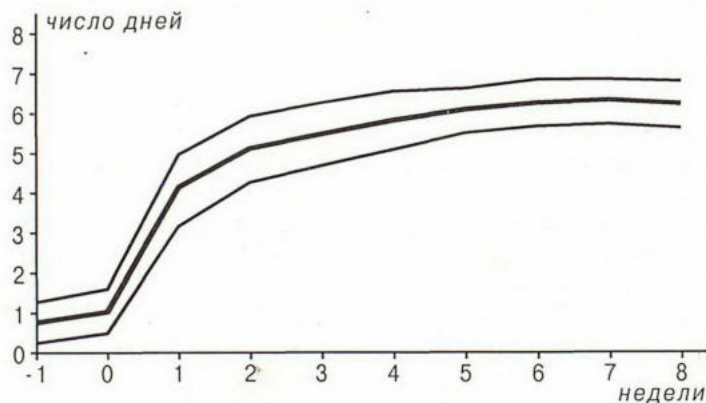


Рис. 3. Среднее число дней в неделю свободных от приема вентолина. Верхняя и нижняя кривые обозначают 95% конфиденциального интервала.

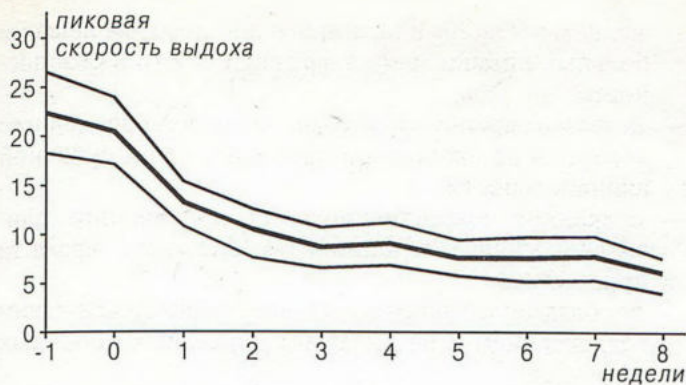


Рис.4. Показатели вариабельности пиковой скорости выдоха. Верхняя и нижняя кривые обозначают 95% конфиденциального интервала.

Вариабельность параметров бронхиальной проводимости, показателем которой является среднесуточный разброс значений пиковой скорости выдоха к концу 8-й недели лечения снижается с 22% вводного периода до 6% (в конце 1-й недели он составил 13% — рис.4).

Такие показатели, как частота сердечных сокращений и артериальное давление, не имели по ходу курса лечения клинически достоверной динамики (рис.5).

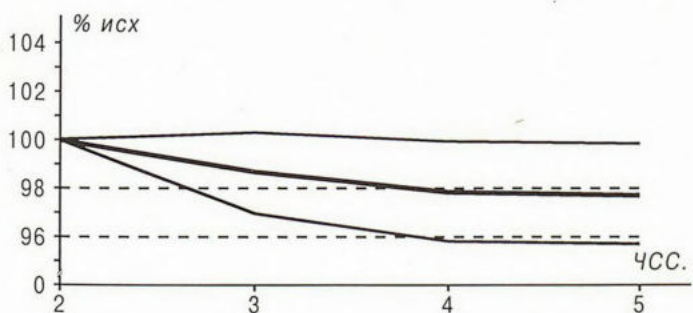
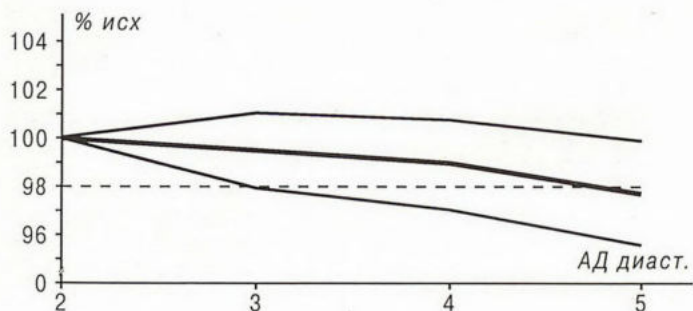
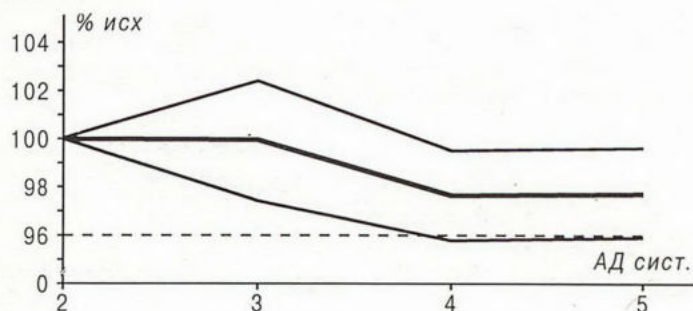


Рис.5. Динамика показателей ЧСС, АД (систолического и диастолического) в ходе клинического испытания сочетанного применения препаратов ФП и сальметерола. Верхняя и нижняя кривые обозначают 95% конфиденциального интервала.

Таблица

Оценка эффективности терапии исследователем и пациентом

Оценка, баллы	Оценка исследователя	Оценка пациента
0 (неэффективно)	0	0
1	2	0
2	9	9
3 (высоко эффективно)	41	43
Средняя оценка	2,75	2,83
Ст.ошибка средней оценки	0,07	0,05

Проявлений кардиотоксического действия (нарушений сердечного ритма, изменений комплекса Q-T по ЭКГ) не было зарегистрировано.

Общая оценка эффективности проведенного курса лечения препаратами ФП и сальметерола проводилась как самими пациентами, так и лечащим врачом по 4 балльной системе (от «0» до «3» — табл.1).

При проведении регрессионного анализа влияния факторов на результаты лечения обращает на себя внимание, что лечение женщин было субъективно оценено, как более эффективное, чем мужчин (на 13—50% во всех моделях). Возраст не оказывал существенного влияния на окончательные результаты лечения.

Необходимо отметить, что назначаемые дозы препаратов (ФП — 500 мкг и сальметерол — 100 мкг в сутки) на протяжении 9 недель не вызвали эффекта «привыкания», что подтверждается сохранением его бронходилатирующего эффекта (см. рис.1). Также ни у одного пациента не было зарегистрировано серьезных побочных или нежелательных явлений. Среди незначительных побочных действий отмечались: кратковременная головная боль (2 человека), прошедшая самостоятельно в одном случае и купированная анальгином — в другом; осиплость голоса (1), усиление слизистых выделений из носа (1), усиленное сердцебиение (3), которое во всех трех случаях было кратковременным и прошло самостоятельно. 4 пациента за время наблюдения перенесли ОРВИ, во время которой дополнительно назначались теofilлины (3 человека) и мокротолитические препараты (2 человека). Таким образом, не было выявлено каких-либо особых неожиданных побочных эффектов на фоне сочетанного назначения ФП и сальметерола по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности. Все наблюдавшиеся нежелательные явления были быстро проходящи и исчезали в течение короткого времени без отмены препаратов.

Приступая к обсуждению полученных результатов следует прежде всего напомнить, что в разделе, посвященном применению длительно действующих β_2 -агонистов, изложенных в Глобальной Стратегии, подчеркивается, что эти препараты следует назначать в тех случаях, когда с помощью стандартных и высоких

доз кортикостероидов не удается контролировать астму, особенно ночные симптомы [6]. Результаты, полученные в ходе клинического исследования эффективности 9-недельного лечения 52 больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения ФП в сочетании с β_2 -агонистом длительного действия — сальметеролом, во многом подтверждают данные, полученные ранее другими исследователями [2,7]. В одном из них, в котором сравнивалась эффективность включения сальметерола по сравнению с удвоением дозы ингаляционных стероидов, было показано, что включение в терапию β_2 -агониста способствовало улучшению показателей и снижению вариабельности пикфлоуметрий и уменьшению симптоматики после 21-недельного курса лечения [2].

При отборе пациентов для настоящего исследования обращало на себя внимание, что несмотря на проведение терапии средними дозами ингаляционных стероидов, у них сохранялись ежедневные симптомы заболевания, требовавшие применения кратковременнодействующих β_2 -агонистов, средневыраженная обратимая бронхиальная обструкция и высокая вариабельность пикфлоуметрий. Назначение более высоких доз стероидов в прошлом не вызывало у этих пациентов существенного снижения симптоматики, потребности в бронходилатационной терапии. Отсутствие эффекта на повышение дозы ингаляционных стероидов может в некоторой степени объясняться тем, что это повышение приходилось на плато ("flat part") кривой доза-ответ ингаляционных стероидов [5]. Это может служить объяснением большей эффективности включения в терапию сальметерола по сравнению с повышением доз стероидов.

Степень и стабильность бронходилатационного воздействия сочетанной терапии в нашем исследовании сопоставима с данными, полученными в предыдущих [2,7], однако значительно ниже, чем это было продемонстрировано в исследовании, проведенном на группе детей [3]. Эти различия могут объясняться более высокими исходными показателями ОФВ₁ в исследовании, проведенном на детях.

З а к л ю ч е н и е

Результаты проведенного исследования позволяют прийти к заключению, что сочетанная терапия ингаляционным стероидным препаратом фликсотидом 250 мкг 2 раза в сутки (флутиказон) и серевентом (сальметерол) 50 мкг 2 раза в сутки:

- является наиболее оптимальным способом лечения больных с точки зрения эффективности и безопасности;
- позволяет достигнуть устойчивого и долговременного контроля бронхиальной проводимости и суточной вариабельности
- сохраняет эффективность на протяжении длительного курса лечения и не вызывает эффекта привыкания
- не обладает побочным системным и кардиотоксическим воздействием и не вызывает серьезных побочных эффектов
- высоко оценивается как врачами, проводившими исследование, так и пациентами, которым была назначена терапия

Авторы статьи выражают глубокую признательность исследователям, любезно предоставившим свой материал для написания данной статьи: Сидоровой Л.Д. (Новосибирск), Логвиненко А.С. (Новосибирск), Короленко Л.П. (Новосибирск), Можиной Л.Н. (Новосибирск), Куделе Л.М. (Новосибирск), Пучко Е.А. (Красноярск), Демко И.В. (Красноярск), Астафьевой Н.Г. (Саратов), Черняку Б.А. (Иркутск), Можиной Н.А. (Самара), Руденко Л.А. (Москва), Пешковой О.А. (Москва).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. 1993 (NIH Publ. № 95-3659, January 1995) — Bethesda, 1995.— P.1—176.
2. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // *Lancet*.— 1994.— Vol.344.— P.219—244.
3. Pawels R.A., Yernault J.-C., Demedts M.G., Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol.157, № 3.— P.827—832.
4. Standardization of lung function tests. Report Working Party. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.1—121.
5. Verberne A., Frost C., Duiverman E. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol.158.— P.213—219.
6. Weersink E.J., Douma R.R., Postma D.S., Koeter G.H. Fluticasone propionate, salmeterol xinafoate, and their combination in the treatment of nocturnal asthma // *Ibid.*— 1997.— Vol.155, № 4.— P.1241—1246.
7. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Ibid.*— 1996.— Vol.153.— P.1481—1488.

Поступила 29.07.98.

R.M.A.Thwaites, M.S.Price

УМЕНЬШЕНИЕ БРЕМЕНИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

REDUCE OF BRONCHIAL ASTHMA BURDEN AND IMPROVEMENT OF QUALITY OF PATIENTS' LIFE

R.M.A.Thwaites, M.S.Price

Summary

As a serious chronic illness, asthma imposes a significant burden on society in terms of cost to patients, their families and the healthcare and social security system. More specifically, the burden on patients is characterised by impact on lifestyle and well-being, as well as on livelihood. Instruments are available that describe and measure the impact of asthma and its treatment on patients' health-related quality of life, and a number of these have translated and adapted for use in Russia. Use of these will contribute to improvement in care of asthma patients in Russia in the future.

Резюме

Поскольку бронхиальная астма является хроническим заболеванием, связанные в ней расходы ложатся тяжелым бременем на общество, пациентов, их семьи, а также на систему здравоохранения и социального/медицинского страхования. В частности, влияние бронхиальной астмы на пациентов характеризуется нарушением их образа жизни и благополучия. Существуют специальные анкеты и опросники, которые позволяют оценить влияние бронхиальной астмы и методов ее лечения на качество жизни больных. Многие из них переведены и адаптированы для использования в России. Применение этих анкет и опросников может оказать помощь в улучшении качества оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой в России.

Введение

Поскольку бронхиальная астма — хроническое заболевание, она является тяжелым бременем для общества. Для системы здравоохранения это означает выделение значительных ресурсов на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи. Для самих пациентов это проявляется не только в дополнительных расходах, но и в негативном влиянии на образ жизни, а также в боязни, что заболевание может угрожать их жизни.

Исследования данного типа, которые ориентированы непосредственно на пациента, известны как изучение качества жизни. В частности, область исследований, рассматривающая качество жизни, изучает те аспекты благополучия пациента, на которые оказывает влияние состояние его здоровья, и, как правило, не охватывает другие аспекты, такие как финансовый и благосостояние. Уже около 10 лет оценка качества жизни (ОКЖ) больных бронхиальной астмой является самостоятельной областью исследований.

Настоящий обзор преследует четыре цели:

- отразить вклад изменения качества жизни в общее бремя бронхиальной астмы,
- показать, как бронхиальная астма влияет на качество жизни,

- описать параметры, по которым оценивается качество жизни больных бронхиальной астмой,
- предложить, как использование данных о качестве жизни может помочь процессу улучшения лечения.

Бремя бронхиальной астмы

Что мы вкладываем в понятие “бремя бронхиальной астмы”? Правильный анализ бремени заболевания должен дать нам представление о структуре расходов, связанных с бронхиальной астмой, включая те расходы, которые нельзя описать в денежном выражении. В литературе, касающейся экономических аспектов здравоохранения, бремя болезни обычно складывается из трех широко известных типов расходов:

- прямые расходы системы здравоохранения, включающие, например, расходы на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи;
- не прямые расходы, связанные в основном со снижением производительности труда (потеря оплачиваемого или неоплачиваемого рабочего времени), вызванные болезнью, которые могут нести сами больные, их семьи, общество или работодатель;
- невидимые расходы, к которым относятся все остальные отрицательные последствия болезни, но которые трудно классифицировать, поскольку их,

как правило, невозможно оценить в денежном выражении. К таким невидимым расходам относятся боль, страдания и другие аспекты качества жизни. Теоретически их стоимость можно было бы выразить той суммой, которую люди готовы заплатить за избавление или облегчение боли и страданий.

Опубликованные исследования по анализу связанных с бронхиальной астмой расходов не описывают невидимых расходов в денежном выражении, предполагая, что они равны нулю. Например, в исследовании расходов, связанных с бронхиальной астмой в США, Weiss оценил прямые расходы в 1990 г. в US\$ 3,6 млрд., не прямые расходы — в US\$ 2,6 млрд., но не представил в денежном выражении расходы, связанные со страданиями и со снижением качества жизни больных [1].

С другой стороны, хотя исследователи качества жизни больных бронхиальной астмой и смогли измерить влияние болезни и ее лечения на пациентов, они не описали это в денежном выражении. Обычно такие исследования измеряют ухудшение качества жизни однозначно и “строго”, и характеризуют степень ухудшения в виде различных коэффициентов. До настоящего времени не предпринимались попытки количественно оценить этот аспект бремени бронхиальной астмы в денежном выражении.

Цель лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой, состоит в уменьшении бремени этой болезни, будь то снижение затрат на лечение, сокращение потерь, связанных со снижением производительности, или уменьшение “невидимых” расходов. Во многих случаях изменение методов лечения пациентов с бронхиальной астмой может привести к снижению одних расходов и увеличению других. Экономический анализ позволяет оценить суммарный эффект таких изменений и определить, действительно ли то или иное изменение снижает бремя бронхиальной астмы. Оценки качества жизни могут показать, действительно ли изменение практики лечения больных бронхиальной астмой уменьшает негативное влияние болезни на качество жизни. Необходимо, однако, провести большую дополнительную работу по интеграции данных о качестве жизни

в экономические исследования с целью определения относительной важности конкретных изменений в общей картине.

Бронхиальная астма ухудшает качество жизни

Качество жизни — это многогранное понятие, с помощью которого исследователи пытаются измерить оценку людьми собственного благополучия. Несмотря на отсутствие единого общепризнанного определения этого термина, обычно принято считать, что понятие “качество жизни” охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как его воспринимает сам пациент, и позволяет качественно оценить влияние на перечисленные составляющие таких факторов, как болезни, травмы и методики лечения.

Бронхиальная астма — это хроническая болезнь, поэтому полное выздоровление не является реалистичным исходом лечения. Именно поэтому главная цель лекарственной терапии состоит в улучшении благополучия пациента путем снижения частоты и тяжести симптомов, уменьшения воспаления и улучшения функции легких. Благоприятное воздействие правильно выбранной схемы лечения на пациента можно продемонстрировать с помощью показателей, характеризующих качество жизни.

Оценка качества жизни дополняет традиционно принятые параметры медицинской практики, такие как пиковый объем выдоха, и дает возможность оценить и выразить в количественном выражении воздействия лечебно-диагностических процедур. Хотя улучшение функции легких является важным показателем лечения, оно не дает представления об общем влиянии конкретного препарата на благополучие пациента и его повседневную деятельность из-за сложного взаимодействия между функцией легких, симптомами бронхиальной астмы и инвалидностью (и, следовательно, сниженным качеством жизни). Эту сложную ситуацию иллюстрирует модель, предложенная Jones [2] (рис.1), которая показывает, что такие симптомы, как одышка, не являются для пациента конечным проявлением заболевания дыхательных путей, но в действительности приводят к другим проблемам, таким как депрессия, тревога и ограничение физической активности, которые, в свою очередь, способствуют снижению качества жизни. Целью правильного лечения бронхиальной астмы должно быть улучшение качества жизни пациента, поэтому представляется целесообразным непосредственно определять этот показатель с помощью соответствующих анкет и опросников.

Ниже в упрощенном виде проиллюстрирован один из примеров того, как бронхиальная астма влияет на качество жизни (рис.2). Ночные пробуждения являются частым симптомом, который может негативно влиять на различные аспекты качества жизни пациента, начиная от социальных ограничений и кончая психологическим благополучием. Более эффективный контроль бронхиальной астмы, улучшающий ночной сон, может приводить к повышению качества жизни паци-

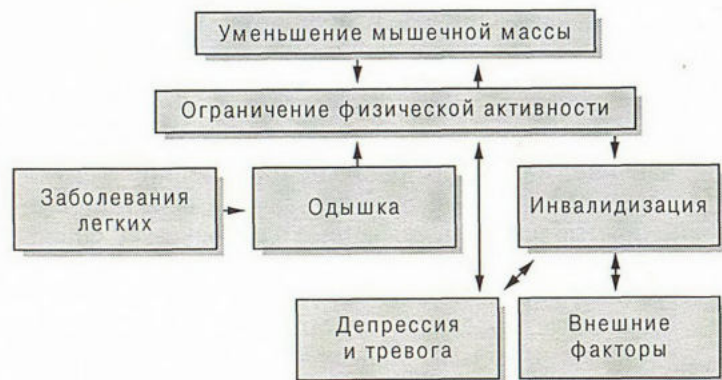


Рис. 1. Болезнь дыхательных путей и ее влияние на повседневную жизнь пациента. Заболевание легких и инвалидизация (Jones, 1993).

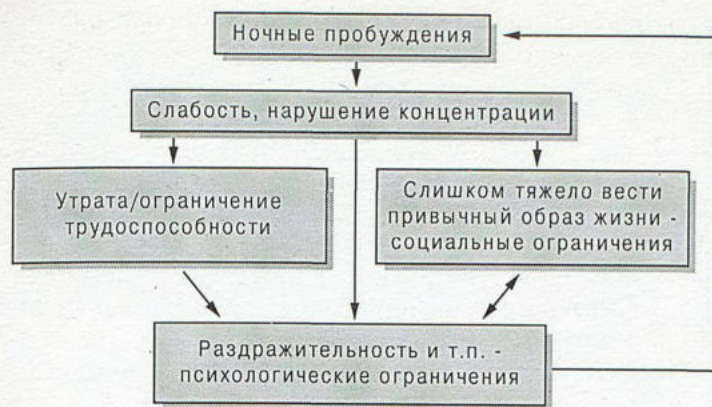


Рис.2. Взаимосвязь между симптомами бронхиальной астмы и качеством жизни. Влияние бронхиальной астмы. Измерение качества жизни у больных бронхиальной астмой

ента, улучшая его способность активно участвовать в повседневной жизни. Несмотря на это, рис.1 демонстрирует несомненную связь между симптомами бронхиальной астмы и качеством жизни. Эта связь отнюдь не дает предсказуемого или очевидного ответа на вопрос, почему необходимо проводить прямое измерение качества жизни, а не пытаться оценить его на основании данных о частоте и тяжести симптомов бронхиальной астмы.

В распоряжении исследователя, стремящегося измерить качество жизни больного бронхиальной астмой, имеется ряд методов, и все они предусматривают использование анкет или опросников (инструментов) для сбора соответствующей информации о пациенте. Выбор метода будет зависеть от вопроса, на который исследователь хочет получить ответ, а также от наличия соответствующего инструмента. Существуют два типа анкет, которые можно использовать для измерения качества жизни больных бронхиальной астмой.

— Неспецифические анкеты и опросники измерения качества жизни, такие как *Medical Outcomes Study Short Form 36* [3] (SF-36) или *Sickness Impact Profile* [4], предназначены для широкого круга болезней и категорий пациентов и поэтому пригодны для исследований, касающихся сравнения качества жизни при разных болезнях или сравнения с качеством жизни населения в целом. Однако сле-

дует отметить, что неспецифические анкеты, скорее всего, недостаточно избирательны для выявления небольших изменений качества жизни с течением времени или для оценки различий между методиками и механизмами лечения с примерно одинаковой эффективностью.

— Анкеты и опросники для конкретной болезни разработаны с целью оценки качества жизни пациентов с определенными заболеваниями или у конкретных групп населения (например, у детей); такие анкеты позволяют исследовать проблемы, имеющие важное значение для соответствующих целевых групп. Для изучения бронхиальной астмы было разработано и испытано несколько специальных инструментов, данные о которых приведены в табл.1. Из них наиболее широко известен опросник “Качество жизни больных бронхиальной астмой” (AQLQ), который использовался во многих международных клинических испытаниях и переведен на многие языки мира [5]. “Анкета для исследования пациентов с респираторными заболеваниями, разработанная в больнице *St. George*” (SGRQ) также использовалась в клинических испытаниях, в частности, в ряде исследований хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) [6]. Ввиду широкого использования этих анкет и опросников и их важности для оценки качества жизни пациентов с бронхиальной астмой, оба они более подробно описаны ниже.

Опросник “Качество жизни больных бронхиальной астмой (AQLQ)”

Опросник AQLQ был разработан для использования в качестве механизма измерения результатов лечения больных бронхиальной астмой и использовался в ряде опубликованных испытаний [10,11]. Опросник AQLQ относительно невелик, и для его заполнения пациенту требуется 10—15 мин. Исследования продемонстрировали, что этот опросник обладает необходимыми свойствами, включая достоверность, согласованность и воспроизводимость ответов при повторных заполнениях; благодаря этому данный опросник позволяет точно измерить именно те параметры,

Т а б л и ц а

Инструменты, разработанные специально для изучения бронхиальной астмы

Анкета	Страна (авторы)	Число вопросов	Число категорий балльной оценки
Качество жизни больных бронхиальной астмой (AQLQ)	Канада (<i>Juniper et al.</i> [5])	32	4
Анкета для исследования пациентов с респираторными заболеваниями, разработанная в больнице <i>St. George</i> (SGRQ)	Великобритания (<i>Jones et al.</i> [6])	76	3
<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQOL)	Австралия (<i>Marks et al.</i> [7])	20	4
<i>Living with Asthma Questionnaire</i>	Великобритания (<i>Hyland et al.</i> [8])	68	1
<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>	Канада (<i>Guyatt et al.</i> [9])	68	4

для которых он предназначен. Кроме того, показано, что он чувствителен к изменениям и поэтому может выявлять и измерять улучшения или ухудшения качества жизни с течением времени.

Опросник AQLQ существует в форме для самостоятельного заполнения и в форме, которую заполняет исследователь. Использование последней формы требует очень тщательной формулировки вопросов опытным и подготовленным исследователем, который должен руководствоваться письменными инструкциями авторов анкеты. Использование опросника для самостоятельного заполнения позволяет избежать интервью и способствует тому, что пациенты отмечают свои действительные ощущения, поскольку при заполнении этой формы отсутствует такой фактор, как стеснение пациента выражать свои чувства перед посторонним человеком [12].

Опросник AQLQ дает возможность пациентам выбрать пять видов деятельности, которыми они регулярно занимаются в повседневной жизни и которые ограничены из-за бронхиальной астмы. Подробная индивидуализация активностей делает вопросы, содержащиеся в анкете AQLQ, пригодными для всех больных бронхиальной астмой.

Анкета AQLQ содержит 32 вопроса, ответы на которые оцениваются в баллах по шкале Ликерта от 1 (максимальное ограничение) до 7 (отсутствие ограничения). Балльные оценки рассчитывают для четырех категорий: ограничение видов деятельности, симптомы, эмоциональное состояние и воздействие внешних факторов. Балльные оценки каждой категории получают путем сложения баллов соответствующих вопросов и вычисления среднего значения. Рассчитывают также суммарную балльную оценку, используя общее среднее значение (общее значение 32). Таким образом, балльные оценки отдельных категорий и суммарные балльные оценки представляют собой средние значения от 1 до 7.

Интерпретацию результатов значительно облегчило определение минимального значимого различия (МЗР) балльных оценок опросника AQLQ. Исследования показали, что среднее изменение балльной оценки на 0,5 единицы по любой шкале анкеты AQLQ является наименьшим значимым изменением, которое считается важным для пациента. Различие в 1,0 единицу отражает умеренные изменения, а различия больше 1,5 единицы являются значительными [13]. Использование МЗР облегчает также расчет необходимого объема выборки [5].

Анкета для исследования пациентов
с респираторными заболеваниями,
разработанная в больнице *St. George* (SGRQ)

Анкета SGRQ состоит из 76 вопросов, поделенных на три части. Первая часть "Симптомы" измеряет беспокойство, обусловленное респираторными симптомами. Некоторые вопросы этой категории затрагивают частоту симптомов в предшествующем году. Вторая часть "Активность" измеряет последствия имеющегося ограничения подвижности и физической активности. Третья часть "Последствия" измеряет имеющиеся

психосоциальные последствия бронхиальной астмы. Кроме того, рассчитывается "итоговая" оценка в баллах.

Для оценки порога значимого изменения балльной оценки качества жизни используют два метода. Один метод основан на оценке, данной врачом, а второй — на оценке, которую дает сам пациент. При использовании обоих методов значимым считается изменение балльной оценки качества жизни на 4% [14]. Анкету SGRQ пациенты заполняют самостоятельно без помощи врача. Указания по использованию этой анкеты можно получить у ее авторов.

Переведены ли
эти анкеты и опросники на русский язык?

Опросник AQLQ переведен на русский язык, и в настоящее время существует его модифицированный вариант, одобренный автором. Анкета SGRQ недавно также переведена на русский язык в сотрудничестве с ее автором, д-ром *Paul Jones*; первые результаты анкетирования пациентов с помощью этого инструмента планируются получить уже в 1998 г. В настоящее время не существует официальных переводов на русский язык анкет AQOL и LWAQ.

Если планируется сделать перевод какого-то опросника или анкеты на русский язык, то это следует делать в сотрудничестве с его разработчиком для обеспечения кросс-культурной равнозначности между двумя вариантами, а также для предотвращения распространения различных неофициальных версий перевода. После согласования перевода с разработчиком анкеты необходимо оценить способность русского варианта анкеты измерять различные параметры (т.е. ее психометрическую значимость), чтобы быть уверенным в том, что данный вариант обеспечивает сходимость результатов.

Необходимо оценивать общие свойства анкеты или опросника, включая достоверность, согласованность, воспроизводимость ответов при повторных заполнениях и чувствительность к изменениям. Все эти свойства вполне можно оценить в ходе одного тщательно спланированного исследования. Достоверность анкеты можно было оценить путем определения способности анкет AQLQ или SGRQ отличать друг от друга "известные группы" (например, пациентов с легкой степенью астмы, астмой средней тяжести и тяжелой астмой) или же показав корреляцию между результатами использования этих анкет с традиционными критериями тяжести астмы, такими, как пиковая скорость выдоха. Для проверки воспроизводимости ответов на вопросы анкеты и ее чувствительности к изменениям необходимо дважды заполнить анкету с интервалом в 2—4 нед. Воспроизводимость можно рассчитать для тех пациентов, состояние которых признано стабильным в период между двумя заполнениями анкеты, тогда как чувствительность к изменениям можно рассчитать для группы пациентов, качество жизни которых признано изменившимся за этот период. Более подробная информация о том, как нужно планировать психометрические тесты, содержится в работах *McDowell & Newell* [15], *Aaronson* [16], *Erickson & Donald* [17] и *Deyo et al.* [18].

Измерения качества жизни у больных бронхиальной астмой

В настоящее время анкеты и опросники для измерения качества жизни у больных бронхиальной астмой наиболее широко применяются в контролируемых клинических испытаниях для оценки и сравнения новых или уже существующих лекарственных препаратов. Например, опросник AQLQ использовали в 4-недельном исследовании для сравнения лечения сальметеролом и салбутамолом. Результаты этого исследования показали, что сальметерол оказывает большее, чем салбутамолом, влияние на качество жизни, причем различия в степени улучшения качества жизни были статистически достоверными [10]. Среднее изменение также достигло 0,5 (минимальное статистически достоверное для опросника AQLQ).

Кроме того, измерение связанного со здоровьем качества жизни полезно при оценке эффективности направленных подходов к лечению больных (*Disease Management*), оценки реакции пациентов на проводимые лечебно-диагностические процедуры или оценки тяжести болезни, а также для оценки новых подходов лечения больных. Таким образом, применение упомянутых выше анкет и опросников не следует ограничивать только контролируруемыми клиническими испытаниями.

Выводы

Время, которым бронхиальная астма является для пациентов, можно уменьшить посредством эффективного лечения больных препаратами, улучшающими не только функцию легких, но и качество жизни. Правильно выбранное лечение бронхиальной астмы способно не только улучшать клинические показатели, но и благоприятно сказываться на многих других сторонах жизни пациентов. Результаты многих клинических испытаний позволяют с уверенностью утверждать, что применяемые в настоящее время лекарственные препараты могут существенно улучшать качество жизни больных бронхиальной астмой.

Оценку качества жизни больных бронхиальной астмой необходимо осуществлять только с помощью тщательно разработанных, адекватно переведенных на русский язык и проверенных в различных практических ситуациях анкетах, поскольку только такие анкеты дают возможность получать точные, достоверные и значимые результаты. Работники здравоохранения должны использовать инструменты измерения и интерпретации качества жизни, если они хотят точнее понять и оценить, как влияет бронхиальная астма на конкретного пациента, а также составить представление о преимуществах различных лечебно-диагностических процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodhson T.A. An economic evaluation of asthma in the United States // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol.326.— P.862—866.
2. Jones P.W. Measurement of health-related quality of life in asthma and chronic destructive airways disease // *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s.*— Lancaster: Kluwer Acad. Publ., 1993.
3. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). 1. Conceptual framework and item selection // *Med. Care.*— 1992.— Vol.30.— P.473—483.
4. Bergner M., Bobbit R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The Sickness impact profile: development and final revision of a health status measure // *Ibid.*— 1981.— Vol.19.— P.787—805.
5. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.832—838.
6. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation // *Ibid.*— 1992.— Vol.145.— P.1321—1327.
7. Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma // *J. Clin. Epidemiol.*— 1992.— Vol.45.— P.461—472.
8. Hyland M.E., Finnis S., Irvine S.H. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers // *J. Psychosom. Res.*— 1991.— Vol.35.— P.99—110.
9. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M., Pugsley S.O., Chambers L.W. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease // *Thorax.*— 1987.— Vol.42.— P.773—778.
10. Juniper E.F., Johnson P.R., Borkhoff C.M., Guyatt G.H., Boulet L.P., Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.66—70.
11. Cox F., Goodwin B., Pepsin P., Rogenes P., Anschuetz G., Pleskow W., Livezey M. Superior impact of inhaled fluticasone propionate 500 mcg/day versus triamcinolone acetonide 800 mcg/day or placebo on asthma-specific quality of life in asthmatics // *Ibid.*— 1996.— Vol.153.— P.A340.
12. Cook D.J., Guyatt G.H., Juniper E.F. et al. Interviewer versus self-administered questionnaires in developing a disease-specific, health-related quality of life instrument for asthma // *J. Clin. Epidemiol.*— 1993.— Vol.46.— P.529—534.
13. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire // *Ibid.*— 1994.— Vol.47.— P.81—87.
14. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's respiratory questionnaire // *Respir. Med.*— 1991.— Vol.85, Suppl.B.— P.25—31.
15. McDowell, Newell C. *Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires.*— New York: Oxford University Press, 1987.
16. Cella D.F., Wiklund I., Shumaker S.A., Aaronson N.K. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials // *Qual. Life Res.*— 1993.— Vol.2.— P.433—440.
17. Anderson R.T., Aaronson J.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues // *Control. Clin. Trials.*— 1989.— Vol.10.— P.195S—208S.
18. Erickson P., Donald P.L. Guidelines for selecting QoL assessment; methodological and practical considerations // *J. Drug Ther. Res.*— 1988.— Vol.13.— P.159—163.
19. Deyo R.A., Dieth P., Patrick D.L. Reproducibility and responsiveness of health status measures // *Control. Clin. Trials.*— 1991.— Vol.12.— P.142S—158S.

Поступила 25.05.98.

*Н.А.Колганова, Г.Л.Осипова, Л.А.Горячкина, А.С.Демборинская, Е.П.Терехова,
Б.М.Блохин, В.В.Алдонина*

АКОЛАТ — АНТАГОНИСТ ЛЕЙКОТРИЕНОВ, НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

"AKOLAT" IS LEUCOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST, NEW DRUG FOR BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

N.A.Kolganova, G.L.Osipova, L.A.Goryachkina, A.S.Demborinskaya, E.P.Terekhova, B.M.Blokhin, V.V.Aldonina

S u m m a r y

The open investigation of 60 mild to moderate bronchial asthma patients was carried out to test the efficacy and safety of "Akolat". Non-smoking adult males and females who received short-acting inhaled beta-agonists as monotherapy or combined with inhaled corticosteroids in dose up to 1000 mcg daily were involved in this investigation. The efficacy was evaluated according to the asthmatic symptoms score, dynamics of pulmonary function parameters and to changes in frequency of taking beta-agonists.

The significant improvement in daytime asthma symptoms evaluation (score number decreased by 56%), reduction of frequency of nighttime awakenings because of asthma (by 53%) and reduction of mean number of mornings with asthma in a week (from 4.5 to 2.5) were registered after 6-week treatment with "Akolat" in 20 mg 2 times daily. Also the improvement of lung function (FEV₁ and REF values increased accordingly by 16.8% and 22.6%) and reduction of beta-agonists necessity were noted. All the changes were statistically reliable. Side effects were basically mild to moderate and as a rule they did not require to abolish the drug. Two patients only had given up taking the drug because of unfavourable phenomena which were solved for two days.

Conclusion: "Akolat" is effective and well-tolerable drug for basic therapy of mild to moderate asthma.

Р е з ю м е

Для изучения эффективности и безопасности "Аколата" было проведено открытое исследование на 60 пациентах, страдающих бронхиальной астмой легкой/средней степени тяжести.

В исследование включались некурящие взрослые мужчины и женщины, получающие по поводу астмы терапию только короткодействующими ингаляционными β_2 -агонистами или в сочетании с ингаляционными кортикостероидами в суточной дозе не более 1000 мкг.

Эффективность оценивали по шкале симптомов астмы, динамике показателей функции внешнего дыхания и изменениям в частоте приема β_2 -агонистов.

После 6 недель терапии "Аколатом" в дозе 20 мг 2 раза в сутки отмечалось значительное улучшение в оценке дневных симптомов астмы (снижение по баллам на 56%), уменьшение частоты ночных пробуждений из-за астмы (на 53%), уменьшение среднего числа дней в неделю с наличием утренних проявлений астмы (с 4,5 до 2,5). Также отмечалось улучшение функции дыхания (показатели FEV₁ и PEF возросли на 16,8% и 22,6% соответственно) и снижение потребности в приеме β_2 -агонистов. Все изменения были статистически достоверными.

Побочные явления были в основном легкие и умеренные и, как правило, не требовали отмены препарата. Только два пациента прекратили прием препарата из-за неблагоприятных явлений, которые разрешились в течение двух дней.

Заключение: "Аколат" является эффективным и хорошо переносимым препаратом для базисной терапии астмы легкой и средней тяжести течения.

В в е д е н и е

Лечение бронхиальной астмы предусматривает ступенчатое усиление интенсивности терапии. Пациенты, чья астма не поддается адекватному контролю бронходилататорами, должны подключать к базисной терапии астмы ингаляционные кортикостероиды [1].

Возможность неправильного выполнения пациентами техники ингалирования препаратов, недостаточное следование режиму лечения могут приводить к тому, что доза, необходимая для контроля симптомов астмы, не всегда соответствует реальной дозе, которую получает пациент [2]. Для того, чтобы предотвратить развитие кандидоза полости рта и возникновение дисфонии при

назначении ингаляционных кортикостероидов, рекомендуется применять специальные приспособления — спейсеры, а также полоскать рот после ингаляции.

В связи с этим уже давно возникла потребность в новом виде препаратов для поддерживающей терапии астмы, которые были бы удобны для приема, эффективны и безопасны у пациентов с астмой, плохо контролируемой бронходилататорами, и позволяли бы избежать терапии ингаляционными кортикостероидами.

Одними из самых перспективных и многообещающих в лечении бронхиальной астмы в настоящее время являются препараты, ингибирующие эффекты лейкотриенов.

Известно, что цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) являются продуктами липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты и играют значительную роль в патогенезе астмы. ЛТ синтезируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами, макрофагами и моноцитами, они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, усиливают секрецию слизистой бронхов, усиливают проницаемость сосудов, что приводит к отеку слизистой. Многочисленными исследованиями было доказано наличие лейкотриенов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных астмой.

В связи с этим учеными разрабатывалось новое направление в лечении бронхиальной астмы. В настоящее время известно несколько селективных ЛТ-антагонистов с разной степенью активности [3].

Аколат — синтетический препарат нового класса антагонистов к ЛТ-рецепторам. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что Аколат один из наиболее сильных селективных антагонистов ЛТ-рецепторов, известных на сегодняшний день. Аколат, являясь антагонистом ЛТ-рецепторов, препятствует действию цистеиниловых лейкотриенов, приводящих к развитию астматических приступов.

Аколат исследовался в клиниках и назначался в дозах от 4 до 80 мг дважды в сутки. Во всех этих дозах Аколат продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость.

Наибольший опыт применения препарата Аколат у больных с легкой и умеренной астмой накоплен в Европе и США, где он назначался в дозе 20 мг дважды в сутки. В этой дозе Аколат продемонстрировал значительный эффект, связанный с улучшением функции легких, уменьшением субъективных симптомов астмы и уменьшением потребности в бронходилататорах.

Данное исследование было проведено в клиниках России для получения дополнительных данных по безопасности и эффективности Аколата в дозе 20 мг два раза в сутки у больных с бронхиальной астмой легкой и средней тяжестью течения, получающих терапию только β_2 -агонистами или в сочетании с низкими дозами ингаляционных кортикостероидов, а также для изучения возможного раннего начала действия препарата Аколат.

Метод исследования

Было проведено открытое несравнительное исследование. Всего в исследование было включено 60

больных (10 мужчин и 50 женщин). Средний возраст пациентов — 59 лет (от 18 до 65 лет), средняя продолжительность заболевания — 8,1 года (от 7 до 27 лет).

В исследование включались больные астмой легкой и средней степени тяжести, отвечающие следующим критериям:

мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет включительно; не курящие или бросившие курить по крайней мере за 6 месяцев до начала исследования; использующие один из следующих режимов терапии астмы: ингаляции только β_2 -агонистов короткого действия; или ингаляции β_2 -агонистов и ингаляции кортикостероидов (беклометазон или будезонид до 1000 мкг в день или флутиказон до 500 мкг в день). Доза ингаляции кортикостероидов не должна была меняться в течение 4 недель до включения в исследование. Для включения в исследование пациенты должны были иметь показатель FEV₁ — 60—80% от должного и минимальный прирост FEV₁ или PEF на 15% после однократной ингаляционной дозы до 400 мкг сальбутамола. По шкале дневных симптомов астмы у пациента должно было быть суммарно не менее 10 баллов за последние 7 дней до начала лечения.

В исследование не включались следующие больные: госпитализированные по поводу астмы в течение последних 3 месяцев до начала исследования; получавшие оральные кортикостероиды в течение 3 месяцев до начала исследования; кромогликат натрия или недокромил в течение 2 недель до начала исследования; β_2 -агонисты длительного действия в течение 1 недели до начала исследования; теофиллин в течение 1 недели до начала исследования, больные с сезонной бронхиальной астмой.

Больные, включенные в исследование, наблюдались в течение двухнедельного скринингового периода, который мог продляться на дополнительную неделю, чтобы пациенты могли отвечать критериям по интенсивности симптомов, и/или обратимости, и/или рассчитанному показателю FEV₁. Пациенты, которые отвечали критериям включения по окончании скринингового периода начинали терапию Аколатом.

Аколат назначался больным ежедневно утром и вечером приблизительно с 12-часовым интервалом, за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

Продолжительность лечения составляла 6 недель. Клинические визиты для оценки эффективности и безопасности проводились после 3 и 6 недель терапии. При необходимости исследователь мог продолжить терапию Аколатом сверх 6 недель, при этом оценивалась только безопасность препарата. Вся сопутствующая терапия отмечалась в регистрационных картах. Терапия астмы не должна была меняться в ходе исследования, кроме как в случаях обострения астмы.

В ходе исследования пациенты могли свободно изменять частоту приема β_2 -агонистов для облегчения симптомов астмы.

При включении в скрининговый период пациентам выдавались дневники, индивидуальные пикфлоуметры (Mini-Wright фирмы "Clement Clarke") и проводился

инструктаж по правильному заполнению дневников и использованию пикфлоуметров.

В дневниках пациенты отмечали число ночных пробуждений, количество дней с наличием утренних симптомов астмы, значения PEF, измеряемого дважды в день, частоту применения β_2 -агонистов в течение дня, а также оценку дневных симптомов астмы в баллах по следующей шкале:

0 = отсутствие симптомов — у пациента нет никаких симптомов астмы;

1 = легкие симптомы — симптомы не мешают нормальной активности (например, легкое затруднение дыхания);

2 = умеренные симптомы — симптомы мешают некоторым видам деятельности (например, не позволяют заниматься спортом, но не другими видами деятельности);

3 = сильные симптомы — симптомы, препятствуют большинству видов деятельности (например, вынуждающие больного находиться дома);

Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания (FEV₁ и PEF) до лечения, через 3 часа после первой дозы Аколата, а также после 3 и 6 недель лечения Аколатам.

FEV₁ определялся при трехкратных выдохах согласно стандартной процедуре с помощью спирометра, отвечающего требованиям Американского Торакального Общества 1987 года [5]. FEV₁ рассчитывался из полной кривой объем/время. За 4 часа до исследования больной не принимал β_2 -агонистов. PEF также определялся с помощью индивидуальных пикфлоуметров во время визитов под контролем исследователя. Записывался лучший показатель из трех попыток. β_2 -агонисты также не применялись за 4 часа до исследования функции дыхания.

Эффективность Аколата оценивалась на основании изменений в симптомах астмы, динамики функции внешнего дыхания и частоты применения β_2 -агонистов.

Безопасность препарата определялась при каждом визите путем оценки общего состояния, опроса с целью выяснения жалоб, оценки рутинных лабораторных исследований, оценки дневников и сообщений о неблагоприятных явлениях.

В ходе исследования любые изменения в лабораторных показателях, рассматриваемые исследователями как клинически значимые, отмечались как неблагоприятные явления.

Методы статистического анализа

Описательная статистика для количественных показателей представлена средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значениями; числом наблюдений, для качественных (дискретных) показателей — частотами и процентами.

Изменения и процентные изменения от исходной величины (визит 2) оцениваемых параметров рассчитывались следующим образом. Для каждого пациента вычислялась разница между конечным и исходным значениями и процентное изменение (конечное значе-



Рис. 1. Динамика дневных симптомов астмы.

ние минус исходное значение, деленное на исходное значение) $\times 100\%$, затем рассчитывалось среднее значение процентного изменения.

Для определения уровня статистической значимости (p) изменения от исходного значения использовался t -тест Стьюдента.

Результаты

Всего закончили исследование и были включены в анализ эффективности 58 больных. Не отмечалось случаев прекращения терапии Аколатам из-за недостаточной эффективности или необходимости применения дополнительной поддерживающей терапии.

Эффективность

Оценка дневных симптомов астмы

Среднее количество баллов по шкале оценки дневных симптомов астмы уменьшилось с $13,5 \pm 2,4$ до $5,8 \pm 3,3$ после 6 недель терапии Аколатам ($p=0,001$), что составило снижение в среднем на 56%. Динамика дневных симптомов астмы в ходе 6-недельного лечения Аколатам представлена на рис. 1

Наличие симптомов астмы при утреннем пробуждении

Наблюдалось существенное уменьшение среднего числа дней в неделю с наличием симптомов астмы при



Рис. 2. Число дней с наличием утренних симптомов астмы.



Рис.3. Динамика ночных пробуждений из-за приступов астмы.

пробуждения с $4,5 \pm 2,0$ до лечения, до $2,5 \pm 2,6$ после 6 недель терапии Аколлатом ($p < 0,001$) — рис.2.

Ночные пробуждения из-за приступов астмы

Среднее за неделю число ночных пробуждений из-за приступов астмы снизилось с $6,8 \pm 5,3$ до лечения до $2,7 \pm 3,7$ после 6 недель лечения ($p < 0,001$), что составило снижение в среднем на 53% (рис.3).

Применение β_2 -агонистов

В среднем применение β_2 -агонистов снизилось с $30,7 \pm 15,2$ раза в неделю до лечения до $14,9 \pm 9,7$ раза в неделю после 6 недель лечения ($p < 0,001$) — рис.4.

Оценка функции внешнего дыхания

В ходе 6-недельной терапии Аколлатом отмечался существенный прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) с $1,97 \pm 0,47$ л до $2,24 \pm 0,55$ л, что составило прирост на 16,8% ($p < 0,001$). Кроме этого, показано что Аколлат начинает действовать достаточно быстро, уже через 3 часа после первой дозы отмечается достоверное ($p < 0,001$) увеличение FEV_1 , который продолжает расти в ходе терапии (рис.5).

Максимальный объем выдоха (PEF), измеряемый во время визитов под контролем врача, вырос с $285,08 \pm 75,95$ л/мин до лечения до $340,96 \pm 88,35$ л после 6 недель лечения, что составило процентный прирост на 22,6% ($p = 0,001$).



Рис.4. Динамика потребности в приеме β_2 -агонистов.

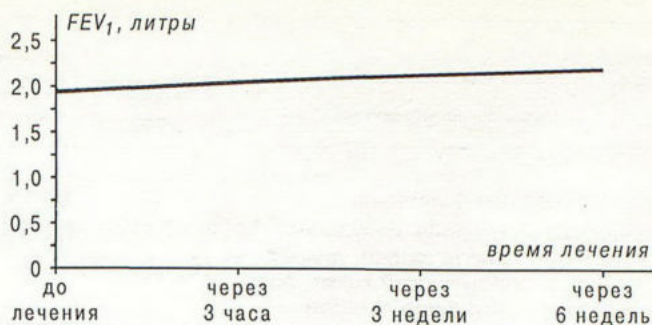


Рис.5. Динамика FEV_1 в ходе лечения Аколлатом.

Максимальный объем выдоха (PEF), измеряемый пациентами по утрам, вырос с $265,1 \pm 77$ до $323,9 \pm 87,3$ л/мин и PEF, измеряемый пациентами по вечерам, вырос с $303,6 \pm 88,3$ до $358,3 \pm 88,5$ л/мин (рис.6).

Переносимость

Аколлат показал хорошую переносимость. Во время исследования не отмечалось серьезных неблагоприятных явлений. Большинство неблагоприятных явлений были легкие и умеренные, перечень их представлен в табл.1.

Два пациента были удалены из исследования по причине неблагоприятных явлений (спастический колит и боль в животе).

Оценка результатов клинических лабораторных исследований не выявила клинически значимых изменений в лабораторных показателях во время приема Аколлата.

Обсуждение

Цистеиниловые лейкотриены — ЛТ (LTC4, LTD4, LTE4,) действуют как медиаторы астматического воспалительного процесса. ЛТ обладают мощным бронхоконстрикторным действием у людей [6,7], вызывают отек и воспаление в коже, высвобождаются в ответ на воздействие аллергенов и определяются в биологических жидкостях [8,9,10].

ЛТ определяются в бронхоальвеолярной жидкости астматических пациентов после аллергенной провокации [11]. После аллергенной провокации отмечается большая концентрация ЛТ в моче здоровых добровольцев и у

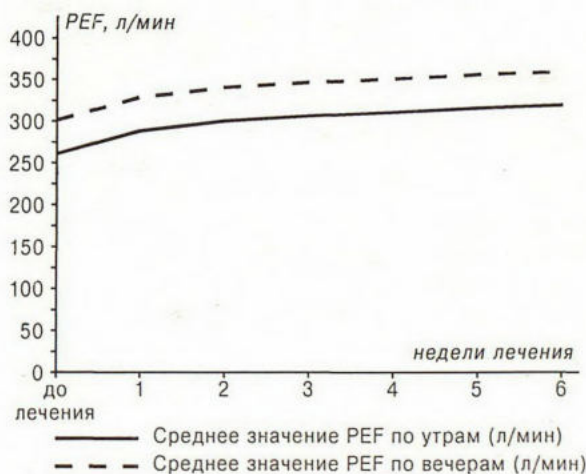


Рис.6. Динамика максимального объема выдоха (PEF).

Т а б л и ц а

Неблагоприятные явления	Число случаев	%
Явления ОРЗ или фарингита	13	36,1%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, диарея, тошнота, спастический колит, боль в животе, ощущение тяжести в животе, рвота желчью)	7	19,4%
Аллергические реакции (аллергический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит, кожный зуд, крапивница)	5	13,9%
Головная боль	5	13,9%
Другие (боль в спине, частое мочеиспускание и никтурия, сухость и першение в горле)	6	16,7%
Всего	36	100%

больных астмой [12]. Эти наблюдения послужили основой для разработки селективных антагонистов к лейкотриеновым рецепторам и изучения возможности их применения у больных с бронхиальной астмой.

Настоящим исследованием показано, что Алколат в дозе 40 мг/сут оказывает терапевтический эффект у больных астмой легкой и средней степени тяжести течения. Субъективное улучшение отмечалось при анализе дневников, заполняемых пациентами в виде улучшения оценки дневных симптомов астмы, уменьшения частоты ночных пробуждений, уменьшения числа дней с наличием утренних симптомов астмы. Кроме того, пациенты отмечали увеличение возможности объема физических нагрузок. Объективное улучшение отмечалось при анализе функции внешнего дыхания: увеличивались максимальная скорость выдоха (PEF), объем форсированного выдоха за 1 сек (FEV₁). При этом результаты исследования показали, что этот эффект наступает достаточно рано (начало эффекта через 3 часа после приема первой дозы Аколата и значительное улучшение после 1—2 недель лечения). Такое раннее проявление эффекта от терапии Аколлатом ощущается больными и побуждает их соблюдать режим приема препарата. Следует отметить, что улучшение субъективных и объективных показателей происходит на фоне снижения потребности в приеме больными β₂-агонистов.

Аколат хорошо переносился больными. Неблагоприятные явления были в основном легкими и умеренными, четкой связи неблагоприятных явлений с препаратом исследователи не отмечали.

Аколат рекомендуется для лечения больных бронхиальной астмой, не поддающейся удовлетворительному

контроля бронходилататорами и требующей подключения поддерживающей противовоспалительной терапии.

Аколат позволяет избегать назначения ингалируемых стероидов и добиваться хорошего контроля над заболеванием.

З а к л ю ч е н и е

Аколат является эффективным и хорошо переносимым препаратом для базисной терапии астмы легкой и средней тяжести течения. Акалат вызывает у больных облегчение симптомов астмы,

- снижает частоту ночных пробуждений из-за приступов удушья,
- улучшает показатели функции дыхания,
- снижает потребность в приеме β₂-агонистов,
- эффект от поддерживающей терапии Аколлатом наступает достаточно рано.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. International consensus report on the diagnosis and treatment of asthma // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol. 5.— P.601—642.
2. *Haahntela T. et al.* Effects of reducing or discontinuing inhaled budisone in patients with mild asthma // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— Vol.331, № 11.— P.700—705.
3. *Shaw A., Krell R.D.* Peptide leukotrienes: current status of research // *J. Med. Chem.*— 1991.— Vol.34, № 4.— P.1235—1242.
4. *Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.5—40.
5. American thoracic society, standardization of spirometry — 1987 update // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1285—1298.
6. *Smith L.J., Geller S., Ebright L. et al.* Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in normal subject by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204,219 // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141, № 4.— P.988—992.
7. *Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Fuller R.W. et al.* Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects // *Lancet.*— 1991.— Vol.337.— P.690—694.
8. *Weiss J.W., Drazen J.M., McFadden E.R.Jr.* Airway constriction in normal humans produced by inhalation of leukotriene D₄: potency, Time course, and effect of aspirin therapy // *J. Am. Med. Assoc.*— 1983.— Vol.249.— P.2814—2817.
9. *Soter N.A., Lewis R.A., Corey E.J. et al.* Local effects of synthetic leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄ and LTB₄) in human skin // *J. Invest. Dermatol.*— 1983.— Vol.80.— P.115—119.
10. *Bernstein J.A., Greenberger P.A., Patterson R. et al.* The effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219 on leukotriene D₄ and histamine-induced cutaneous vascular reactions in man // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.87.— P.93—99.
11. *Winzel S.E., Larson G.L., Johnston K. et al.* Elevated levels of leukotriene C₄ in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.142.— P.112—119.
12. *Taylor G.W., Taylor I., Black P. et al.* Urinary leukotriene E₄ after allergen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis // *Lancet.*— 1989.— Vol.1.— P.584—588.

Поступила 13.01.98.

И.И.Балаболкин, О.Ф.Лукина, Н.В.Гончарова, С.А.Кривцова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АКОЛАТОМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

НИИ педиатрии РАМН, Москва

AKOLAT TREATMENT EFFICACY IN CHILDHOOD ASTHMA

I.I.Balabolkin, O.F.Lukina, N.V.Goncharova, S.A.Krivtsova

Summary

Therapeutic efficacy of Akolat was studied in 41 atopic asthma children. Their age was from 9 to 14 years. Mild to moderate asthma course was in 34 patients, severe asthma course — in 7 children. Duration of Akolat treatment varied from 2 weeks to 6 months. Inhaled beta-agonists were used for resolution of asthmatic symptoms, if it was necessary. Akolat therapy was effective in 38 asthmatic patients (99.8%). The reduction of bronchial attacks frequency, relief of their course and nighttime cough stopping were recorded during the Akolat treatment. Akolat treatment assisted either standardization of lung ventilatory function or reduction of its disorders in 45.5% of patients. This medicine was more useful for children with mild to moderate bronchial asthma.

Резюме

Изучена терапевтическая эффективность аколата у 41 ребенка с atopической бронхиальной астмой. Возраст больных был от 9 до 14 лет. Легкое и среднетяжелое течение болезни имело место у 34, тяжелое — у 7 детей. Продолжительность лечения аколата колебалась от 2 недель до 6 месяцев. В случае необходимости для купирования симптомов бронхиальной астмы использовались ингаляционные β_2 -агонисты. Терапия аколата оказалась эффективной у 38 (92,8%) детей с бронхиальной астмой. На фоне лечения им отмечено снижение частоты приступов астмы и более легкое их течение, прекращение ночного кашля. У 45,5% больных лечение аколата способствовало либо нормализации, либо уменьшению выраженности нарушений вентиляционной функции легких. Более эффективным лечение аколата оказалось у детей с легким либо со среднетяжелым течением бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. По данным эпидемиологических исследований она выявляется у 5—7% детского населения. Аллергическое воспаление слизистой дыхательных путей составляет патогенетическую основу бронхиальной астмы. Возникнув, аллергическое воспаление дыхательных путей в свою очередь индуцирует развитие бронхиальной гиперреактивности — феномена, который и обуславливает рецидивирующее и хроническое течение болезни.

В период обострения бронхиальной астмы в слизистой оболочке бронхов обнаруживается увеличение количества участвующих в развитии воспаления эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов (*Djukanovic R. et al., 1990; Holgate S., 1993*). Эти клетки продуцируют ряд медиаторов, участвующих в развитии аллергического воспаления (гистамин, лейкотриены — ЛТ, простагландины, активирующий тромбоциты фактор, цитокины, реактивные формы кислорода, главный основной протеин, нейропептиды). Взаимодействие воспалительных клеток друг с другом и выделение ими медиаторов приводит к вовлечению в патологический процесс невоспалительных клеток ды-

хательных путей, выделяющих в свою очередь цитокины и адгезивные молекулы.

В развитии обструкции бронхов и бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме существенная роль принадлежит ЛТ. В химической структуре ЛТ содержатся три конъюгированные двойные связи при общем числе двойных связей равном 4. На рис. 1 представлена структура ЛТ D4.

Исходным субстратом для образования ЛТ является арахидоновая кислота, при этом синтез ЛТ происходит в результате воздействия фермента 5-липоксигеназы и активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP). На рис. 2 представлен липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

ЛТ В4 образуется преимущественно в нейтрофилах, моноцитах периферической крови и альвеолярных макрофагах. Образование ЛТ С4 происходит преимущественно в тучных клетках и эозинофилах. В связи с тем, что ЛТ С4, ЛТ D4 и ЛТ E4 в своей структуре содержат цистеин, их называют цитениловыми ЛТ. Биологическое действие ЛТ проявляется при взаимодействии их со специфическими рецепторами в тканях, при этом в легких человека существуют рецепторы,

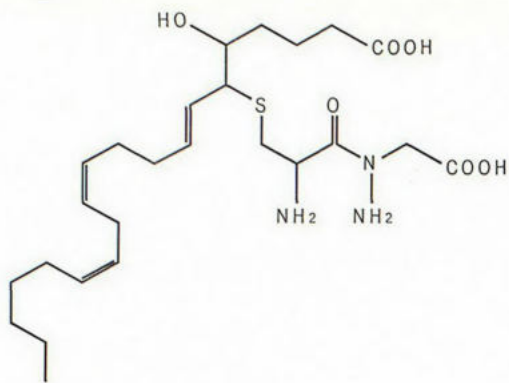


Рис.1. Лейкотриен D4.

связывающие только ЛТ В4, и рецепторы, связывающие цистениловые лейкотриены. Одни из рецепторов, осуществляющих связывание цистениловых ЛТ, более чувствительны к ЛТ С4, другие — как к ЛТ С4, так и к ЛТ D.

Цистениловые ЛТ обладают мощным бронхоконстрикторным действием, повышают реактивность бронхов к воздействию неспецифических триггерных факторов, увеличивают сосудистую проницаемость, отек слизистой оболочки и продукцию эпителиальных и гладкомышечных клеток. ЛТ В4 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов, увеличивает адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и высвобождение лизосомальных ферментов. При бронхиальной астме ЛТ индуцируют развитие бронхоспазма, аллергического воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности. В связи с важной ролью ЛТ в патогенезе бронхиальной астмы с середины 1980-х годов начато изучение возможности использования в лечении бронхиальной астмы химических соединений антилейкотриеновой направленности. Одни из них (*Tomelukast, Pobilucast edamine, Verlukast, Zafirlas-аколат, Pranlukast, Singular, Cinulukast*) являются

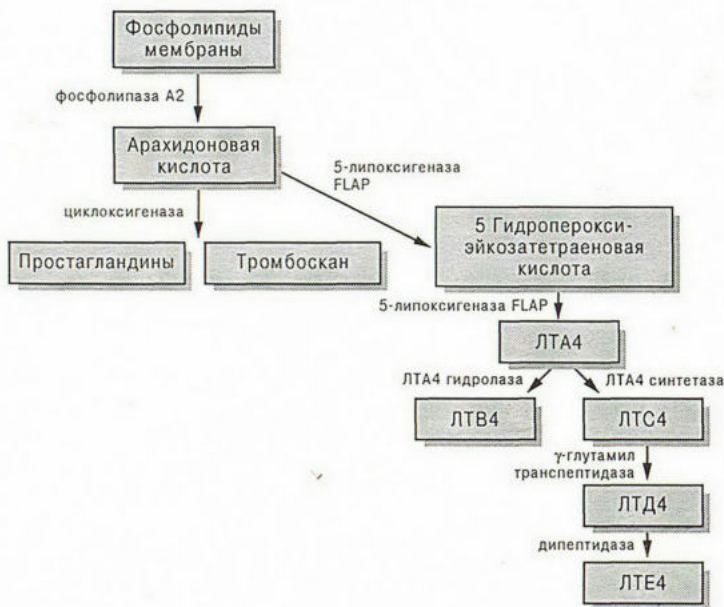


Рис.2. Липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

антагонистами ЛТ-рецепторов, другие (*Piripost, Zileuton*) тормозят синтез ЛТ через ингибирование 5-липоксигеназы или активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP).

Аколат — конкурентный антагонист цистениловых ЛТ (ЛТ С4, D4, E4). Аколат избирательно связывает рецепторы для ЛТ D4, чем и объясняется его антилейкотриеновое действие. Аколат обладает мощной антилейкотриеновой активностью. Этот препарат ингибирует вызываемое ЛТ D4, причиннозначимым аллергеном, и физической нагрузкой обструкцию бронхов, снижает бронхиальную гиперреактивность (*Romain Pauwels, 1996*).

Терапевтическая активность аколата была впервые изучена в 1994 году в 6-недельном, проводимом двойным слепым методом, плацебоконтролируемом мультицентровом, дезоранжированном испытании его при назначении внутрь 70 больным с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы, разделенным на четыре группы. Первая группа больных получала 5 мг аколата 2 раза в день, вторая — 10 мг, третья — 20 мг 2 раза в день и четвертая группа больных бронхиальной астмой получала плацебо (*Spector L.S. et al., 1994*). Средний возраст больных составлял 36 лет при продолжительности болезни 20 лет. У всех больных имела место атопическая форма бронхиальной астмы. У 72% больных бронхиальной астмой, получивших аколат в дозе 20 мг, был достигнут продолжительный терапевтический эффект, что проявилось в уменьшении частоты ночных приступов астмы, уменьшении симптомов астмы в утренние и дневные часы, снижалось потребление ингаляционных β_2 -агонистов, на 11% возрос показатель ОФВ₁, было также отмечено возрастание ПСВ в утренние часы по сравнению с больными, получавшими плацебо. Не было выявлено различия в состоянии больных бронхиальной астмой, получавших аколат в дозе 5 мг и 10 мг и плацебо.

Терапевтическая эффективность аколата была подтверждена при большом, проводимом двойным слепым методом плацебоконтролируемом 13-недельном испытании его у 762 больных бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения (*Lockey R. et al., 1995*). Препарат назначался больным в дозе 20 мг 2 раза в день. Было подтверждено благоприятное влияние аколата на состояние больных бронхиальной астмой, проявившееся урежением ее обострений.

Последующее изучение эффективности аколата при бронхиальной астме показало его способность уменьшать тяжесть вызываемого физической нагрузкой бронхоспазма (*Hofstra W.B. et al., 1997*), улучшать контроль за течением астмы у больных, резистентных к противовоспалительной терапии (*Virchow I. Chr. et al., 1997*). Присоединение аколата больным бронхиальной астмой, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, снижает бронхоконстрикторный ответ на ингалируемую провокационную дозу ЛТ D4 (*Smith L. I. et al., 1997*). Лечение аколатом обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой (*Nathan R.A. et al., 1997*).

Таблица 1

Динамика показателей ФВД у ребенка Д-на Димы, 14 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (03.06.97)	Через 2 недели (17.06.97)
ФЖЕЛ	81	88
ОФВ ₁	64	75
ИТ	78	84
ПСВ	65	79
МОС ₂₅	43	62
МОС ₅₀	32	41
МОС ₇₅	30	29

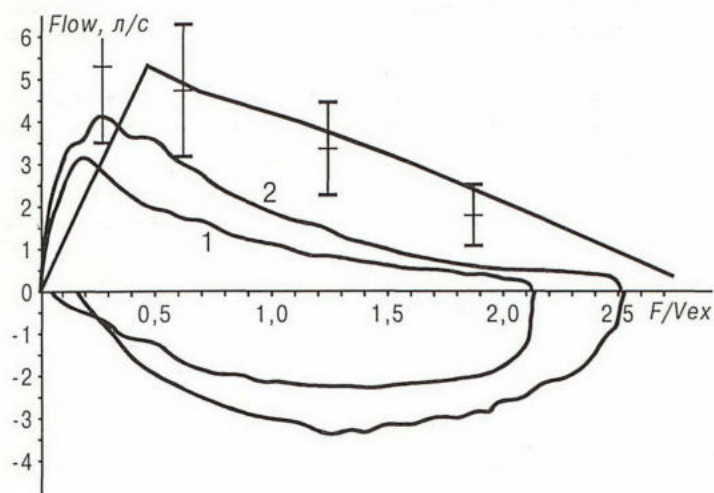


Рис.3. Динамика показателей ФВД у ребенка Д-на Димы, 14 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения, 2 — через 2 недели лечения Аколлатом.

Аколлат в дозе 40 мг в сутки у взрослых больных с легкими и средней степени тяжести стероидозависимыми формами бронхиальной астмы обеспечивает достижения субъективного и объективного положительного эффекта, проявляемого уменьшением дневных симптомов астмы (снижение по баллам на 56%), частоты ночных пробуждений в связи с возникновением симптомов астмы (на 53%), среднего количества дней в неделю с наличием утренних проявлений астмы (с 4,5 до 2,5), возрастанием у больных показателей ОФВ₁ и ПСВ на 16,8% в сравнении с исходными данными (Чучалин А.Г., 1997).

Применение аколлата у больных с аспириновой бронхиальной астмой способствует уменьшению клинических симптомов болезни, улучшению показателей бронхиальной проходимости (Дидковский Н.А., 1997).

Терапия аколлатом позволяет снизить количество используемых больными бронхиальной астмой ингаляционных β₂-агонистов и других фармакотерапевти-

Таблица 2

Динамика показателей ФВД у ребенка М-ва Омара, 9 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (18.03.98)	Через 1 недели (25.03.97)	Через 3 недели (09.04.97)
ФЖЕЛ	105	104	109
ОФВ ₁	97	97	107
ИТ	99	100	105
ПСВ	98	119	113
МОС ₂₅	101	109	113
МОС ₅₀	84	95	108
МОС ₇₅	82	81	110

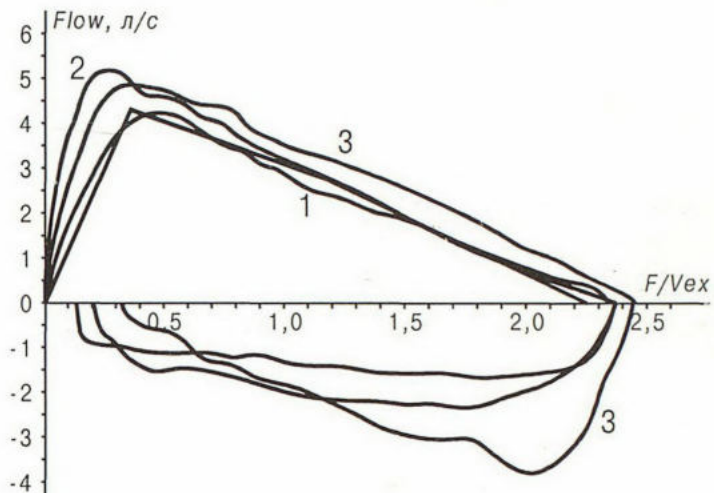


Рис.4. Динамика показателей ФВД у ребенка М-ва Омара, 9 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения, 2 — через 1 неделю лечения Аколлатом, 3 — через 3 недели лечения Аколлатом.

ческих средств, уменьшить количество дней нетрудоспособности в году и пропусков занятий в школе, повышает качество жизни больных астмой (Белевский А.С., 1997 г.; *Samy Suissa et al.*, 1997).

Нами изучена терапевтическая эффективность аколлата у 41 ребенка (23 мальчика и 18 девочек) с atopической бронхиальной астмой. Возраст наблюдаемых детей был от 9 до 14 лет. Легкое и среднетяжелое течение бронхиальной астмы имело место у 34, тяжелое течение болезни у 7 больных. Продолжительность лечения аколлатом колебалась от 2 недель до 6 месяцев. Детям до 12 лет аколлат назначали по 10 мг 2 раза в день, больные старше 12 лет получали аколлат по 20 мг 2 раза в день. В случае необходимости для купирования симптомов астмы использовались ингаляционные β₂-агонисты. Эффективность лечения оценивалась на основе клинического наблюдения за больными, динамического исследования функции внешнего дыхания путем определения показателей кривой поток-

Динамика изменений показателей ФВД на физическую нагрузку (бег на тредмиле в течение 5 минут со скоростью 7 км/ч) на фоне лечения Аколлатом ребенка ГГ-й Жени, 11 лет. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (18.03.98)	Через 1 недели (25.03.97)	Через 3 недели (09.04.97)
ФЖЕЛ	101	95	99
ОФВ ₁	90	74	90
ИТ	101	89	103
ПСВ	120	104	121
МОС ₂₅	100	73	99
МОС ₅₀	84	55	81
МОС ₇₅	76	49	85

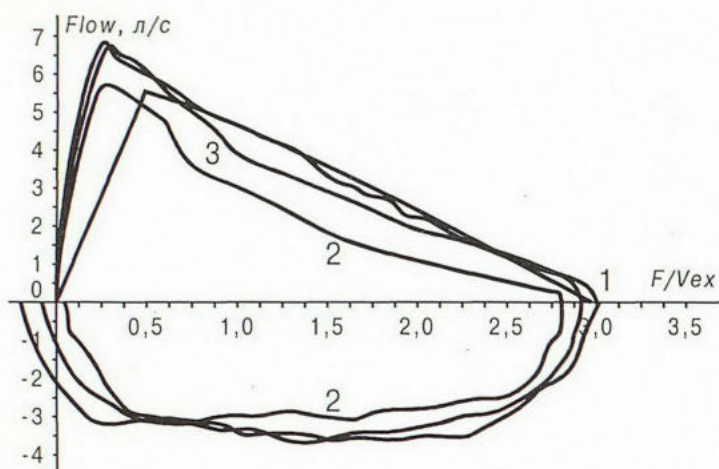


Рис.5. Динамика изменений показателей ФВД на физическую нагрузку (бег на тредмиле в течение 5 минут со скоростью 7 км/ч) на фоне лечения Аколлатом ребенка ГГ-й Жени, 11 лет. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения ФВД, 2 — ответ на физическую нагрузку до лечения, 3 — ответ на физическую нагрузку после лечения.

объем на приборе "Мастерскрин ИОС", осуществления мониторинга состояния больных с помощью проведения пикфлоуметрии.

Терапия аколлатом оказалась эффективной у 38 (92,8%) детей с бронхиальной астмой. На фоне лечения им было отмечено улучшение самочувствия больных, снижение частоты приступов астмы и более легкое их течение, прекращение ночного кашля. По данным динамического исследования функции внешнего дыхания у 45,4 % больных бронхиальной астмой лечение аколлатом способствовало либо нормализации ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, либо уменьшению выраженности нарушений вентилиционной функции легких. Нормализация показателей ФВД чаще всего отмечалась спустя 1—3 недели от начала терапии аколлатом. На рис.3, 4 и в табл.1, 2 представлена динамика функциональных показателей у одного из детей, леченных аколлатом.

У 10 больных бронхиальной астмой детей на протяжении всего периода лечения аколлатом осуществлялось мониторирование ПСВ с помощью индивидуальных пикфлоуметров. Анализ результатов мониторирования ПСВ показал, что уже с 3—4-го дня от начала лечения аколлатом у больных бронхиальной астмой отмечается увеличение значений ПСВ и уменьшение суточных колебаний этого показателя как при легком и среднетяжелом, так и при тяжелом течении бронхиальной астмы. Под влиянием терапии аколлатом у детей с бронхиальной астмой отмечалось снижение неспецифической бронхиальной реактивности, что проявлялось урежением частоты приступов астмы в связи с вдыханием холодного воздуха, эмоциональным и физическим перенапряжением. Назначение аколлата 3 детям с бронхиальной астмой, у которых возникновение приступов затрудненного дыхания было связано с физическим перенапряжением, что было подтверждено проведением теста с физической нагрузкой, способствовало снижению бронхиальной гиперреактивности. При повторной постановке данного теста у этих же больных через 3 недели от начала лечения аколлатом отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам (рис.5).

У детей с легким течением бронхиальной астмы положительная динамика в процессе лечения аколлатом проявлялась улучшением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). У больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы, помимо улучшения показателей функции внешнего дыхания, отмечалось урежение и более легкое течение приступов астмы. Трое больных бронхиальной астмой детей, у которых лечение аколлатом оказалось неэффективным, имели тяжелое течение болезни.

Под влиянием терапии аколлатом у детей с бронхиальной астмой была отмечена тенденция к снижению исходно повышенного количества эозинофилов в периферической крови (рис.6), что указывает на наличие противовоспалительного действия у аколлата.

У 9 леченных аколлатом детей бронхиальной астме сопутствовал аллергический ринит, проявляемый затруднением носового дыхания. На 5—7-й день терапии у 7 (77,7%) было отмечено значительное улучшение назальной проходимости.



Рис.6. Содержание эозинофилов в периферической крови у детей на фоне лечения АКОЛАТОМ (ср. значение до лечения $9,82 \pm 2,36$, после лечения $4,09 \pm 1,59\%$).

Достигнутый при лечении аколата положительный терапевтический эффект сохранялся на протяжении последующих 2—4 недель после его завершения. Переносимость аколата была хорошей. Лишь у 3 детей на 10—14-й день лечения было отмечено возникновение побочных явлений в виде тошноты, болей в эпигастральной области, головокружения, головной боли, потливости. При снижении разовой дозы препарата у этих больных с 20 до 10 мг эти проявления уменьшались на 3—4-й день и затем исчезали.

Таким образом, применение аколата достаточно эффективно при лечении бронхиальной астмы у детей. Назначение его позволяет контролировать симптомы этого заболевания, способствует урежению приступов астмы и более легкому ее течению, устранению ночных приступов астмы. Препарат снижает неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. Отмечаемое при лечении аколатам снижение эозинофилии периферической крови и улучшение показателей пикфлоуметрического исследования свидетельствуют в пользу наличия у него противовоспалительного действия. Результаты наших исследований и наблюдений свидетельствуют о целесообразности использования аколата в целях противорецидивной терапии у детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Djukanovic R., Roche W.R., Wilson I.W. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.434—457.
2. Holgate S. // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.103—109.
3. Kellaway C.H., Trethway E.R. // Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.— 1940.— Vol.30.— P.121—145.
4. Romain P. // SRS-A to Leukotrienes. The Dauning of a New Treatment / Ed. S.Holgate, S.E.Dahlen.— Toronto, 1966.— P.321—324.
5. Spector L.S., Smith L.J., Glass M. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.618—623.
6. Lockey R.F., Lavins B.I., Snader L., Tampa F.L., Wilmigton D.E. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1995.— Vol.96.— P.A839.
7. Hofstra W.B., Sterk P.I., Neijens H.J. et al. // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10, Suppl.25, № 220s.— P.1433.
8. Virchow I. Chr., Hassall S.M., Summerton L. et al. // Ibid.— № 437s.— P.2804.
9. Smith L.J., Hanby L.A., Simonson M.S. et al. // Ibid.— № 437s.— P.2805.
10. Nathan R.A., Hanby L.A., Kylstra I.W. et al. // Ibid.— № 438s.— P.2811.
11. Чучалин А.Г. // Симпозиум «Новый подход к лечению бронхиальной астмы»: Тезисы докладов.— М., 1997.— С.6.
12. Дидковский Н.А. // Там же.— С.7.
13. Suissa S., Dennis R., Erast P. et al. // Ann. Intern. Med.— 1997.— Vol.126, № 3.— P.177—181.
14. Белевский А.С. // Симпозиум «Новый подход к лечению бронхиальной астмы»: Тезисы докладов.— М., 1997.— С.9.

Поступила 10.06.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-008.444-085

А.М.Белов, Д.Ю.Каллистов, Е.Р.Яшина, А.Г.Чучалин

ВЛИЯНИЕ СРАР-ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CPAP-THERAPY CHANGES OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL LOAD IN OSAS PATIENTS

A.M.Belov, D.U.Kallistov, E.R.Yashina, A.G.Chuchalin

Summary

Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome are known to be one of the main causes of increased morbidity and mortality associated with this disease. Pathophysiological mechanisms underlying hemodynamic abnormalities in OSAS, the role of increased sympathetic tonus are being discussed. The CPAP efficiency for correction of OSAS hemodynamic consequences has not been established yet. The aim of the current study was to assess cardiovascular response to physical load and the short-term effects of CPAP-therapy on hemodynamics in OSAS patients. Ten severe OSAS patients were examined. A bicycle exercise test dynamic stress-echocardiography was performed to study cardiovascular response to physical load. Tests were performed before and 5 days after the starting of CPAP therapy. The results of study showed that hyperdynamic BP response to physical load was common for severe OSAS patients and associated with the initial decrease of left ventricular stroke volume. Short-term CPAP course improved the central hemodynamic pattern and the blood pressure response. One of the possible involved mechanisms could be the reduction of sympathetic nervous activity due to the CPAP effects on nocturnal hypoxemia and sleep fragmentation. Conclusion: short-term CPAP-therapy produces positive changes in hemodynamic response to physical load in OSAS patients.

Кардиоваскулярные последствия СОАС являются одной из основных причин повышенной заболеваемости и смертности этих пациентов. Конкретные патофизиологические механизмы формирования стойких гемодинамических нарушений у пациентов с СОАС остаются неясными. В настоящее время нет единого мнения и относительно эффективности СРАР-терапии для коррекции данных нарушений. Цель исследования: изучить реакции гемодинамики при дозированной физической нагрузке у пациентов с СОАС и влияние короткого курса СРАР-терапии на гемодинамический ответ. Методы: 10 пациентам с СОАС тяжелой степени (ИАГ > 40) была проведена динамическая стресс-эхокардиография до начала и на 5—7 сутки СРАР-терапии. Результаты: у обследованных больных во время нагрузочного теста был выявлен гипертонический тип реакции гемодинамики, сопровождавшийся падением ударного объема левого желудочка по мере нарастания нагрузки. На фоне короткого курса СРАР-терапии выявилась отчетливая положительная динамика: нормализация реакции АД, отсутствие падения ударного объема левого желудочка и увеличение физической работоспособности. Механизм благоприятного влияния СРАР-терапии на гемодинамику у пациентов с СОАС может быть обусловлен снижением тонуса симпатической нервной системы за счет устранения эпизодов артериальной десатурации и нормализации архитектуры сна. Вывод: регулярная и адекватная СРАР-терапия положительно влияет на гемодинамику у пациентов с СОАС.

Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время привлекает все большее внимание исследователей и практических врачей [21]. Широкоую известность получили данные о существенно более высокой смертности нелеченых пациентов с СОАС по сравнению со здоровыми людьми или больными, получившими адекватное лечение [11]. Наиболее частыми причинами смерти этих больных были сосудистые катастрофы — инсульты, инфаркты миокарда [14,17], возникавшие, как правило, в ранние утренние часы при пробуждении или на фоне эмоциональной или физической нагрузки [10,13].

Среди различных методов лечения заболеваний, обусловленных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, наибольшее распространение получил метод вспомогательной вентиляции постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях, так называемая СРАР-терапия¹, предложенная впервые для этой цели в 1981 году австралийским ученым C. Sullivan [19]. В литературе представлены неоднозначные данные относительно эффективности этого метода лечения СОАС для коррекции кардиоваскулярных последствий апноэ [7]. Современный клинический опыт свидетельствует, что метод лечения сердечно-сосудистых заболеваний может быть признан достаточно эффективным, если удастся обеспечить адекватные значения физиологических параметров при различных состояниях: в покое, при физической нагрузке, во время сна.

Исходя из этого, нами были определены следующие задачи настоящего исследования:

- 1) выявить особенности реакции гемодинамики на дозированную физическую нагрузку у пациентов с СОАС тяжелой степени;
- 2) оценить влияние непродолжительного курса СРАР-терапии на реакции гемодинамики при дозированной физической нагрузке.

Были отобраны 10 последовательно обследованных в сомнологическом отделении пациентов с СОАС, у которых при полисомнографии (ПСГ) индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) составил более 40 событий/час. В состав группы вошли 8 мужчин и 2 женщины. Средний возраст пациентов составил $54,3 \pm 5,3$ года, индекс массы тела $32,4 \pm 3,6$ кг/м². Все пациенты имели характерные симптомы СОАС: громкий прерывистый ночной храп с остановками дыхания, беспокойный неосвежающий сон, утренние головные боли, энурез, избыточную дневную сонливость.

Протокол исследования: ПСГ — отбор пациентов с ИАГ > 40 — динамическая стресс-эхокардиография — титрация лечебного уровня СРАР под контролем ПСГ — 5—7 дней СРАР-терапии — повторная динамическая стресс-эхокардиография.

ПСГ-исследование проводилось при помощи компьютерной цифровой системы (SomnoStar 4100, Sensor-Medics, США) и включало регистрацию центрального и затылочного отведений ЭЭГ, электроокулограммы, подбородочной ЭМГ, ЭКГ, ЭМГ конечностей. Регистрация ороназального воздушного потока осуществлялась при помощи термопары, грудного и брюшного дыхательных усилий — при помощи пьезоэлектрических датчиков растяжения, насыщения крови кислородом — при помощи пульсоксиметра.

Подсчет стадий сна осуществлялся в соответствии с критериями *Rechtshaffen u Kales* [4,15], подсчет реакции ЭЭГ активации² — в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации расстройств сна [2]. Апноэ определяли как прекращение ороназального воздушного потока продолжительностью не менее 10 секунд. Если апноэ возникало на фоне сохраненного усилия дыхательных мышц и/или завершалось реакцией ЭЭГ активации, оно расценивалось как обструктивное. За обструктивное гипопноэ принимали респираторное событие, характеризующееся визуально различным уменьшением амплитуды на канале воздушного потока

¹ СРАР-терапия — вспомогательная вентиляция постоянным положительным давлением.

² В англоязычной литературе обычно используют термин "arousal" — пробуждение.

Таблица 1

Показатели ПСГ: исходные значения и во время титрации СРАР

Показатель	Исходное ПСГ	ПСГ во время титрации СРАР
Общее время сна, мин	369±58,4	351,2±28,3
Эффективность сна, %	91,5±6,1	95,3±3,2
Латенция ко сну, мин	1,3±0,8	4,3±3,1
% стадии бодрствования	8,1±3,76	3,2±1,8*
% стадии 1	9,9±4,6	6,1±3,8*
% стадии 2	58,5±13,9	37,3±6,4*
% стадии 3	5,4±2,4	18,1±4,3*
% стадии 4	0,1±0,05	4,7±2,4*
% REM-сна	12,9±4,8	30,3±11,0*
Количество реакций ЭЭГ активации	385,3±43,6	67,2±2,9*
Количество пробуждений	51,5±24,3	16,0±6,5*
Индекс апноэ-гипопноэ	68,1±21,5	7,8±5,6*
Средний уровень SaO ₂ , %	91,5±3,6	93,1±4,2
Минимальный уровень SaO ₂ , %	73,5±8,5	80,2±4,2*

Примечание. * — статистически достоверное изменение показателя при сравнении с исходным значением ($p < 0,05$). REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз. Стадии 1, 2, 3, 4 — стадии NREM-сна, т.е. сна без быстрых движений глаз.

в течение не менее 10 секунд в сочетании с десатурацией артериальной крови ($\geq 2\%$) и/или реакцией ЭЭГ активации.

Динамическая стресс-эхокардиография проводилась утром, через 2—3 часа после пробуждения пациента. В положении на спине пациенты осуществляли вращение педалей велоэргометра со скоростью 50—60 оборотов в минуту. Увеличение нагрузки осуществлялось ступенчато по 25 Вт каждые 3 минуты. Показатели центральной гемодинамики определялись методом эхокардиографии (аппарат "Sonolayer" SSH-40A фирмы Toshiba, Япония). Исследование проводилось из апикальной позиции в В-режиме. В исходном состоянии и на каждой из ступеней нагрузки производилось измерение ЧСС, артериального давления, регистрация 12 отведений ЭКГ, конечного систолического

и конечного диастолического объемов левого желудочка, ударного объема и фракции выброса. Определение фракции выброса осуществлялось по методу Чепмена. Увеличение нагрузки проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1]. Критерии прекращения нагрузки включали: достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений; появление определенных симптомов (приступ загрудинных болей, резкая слабость, бледность, цианоз, одышка, головокружение и т.д.); возникновение ишемических изменений, нарушений ритма и проводимости на ЭКГ; достижение высоких цифр АД (систолического > 250 мм рт.ст. или диастолического > 120 мм рт.ст.); резкое падение АД во время нагрузки.

Подбор режима СРАР-терапии осуществлялся в соответствии с общепризнанными рекомендациями таким образом, чтобы были полностью ликвидированы явления апноэ, гипопноэ и признаки повышенной резистентности верхних дыхательных путей во время всех стадий сна и в любых положениях тела пациента, а также были достигнуты нормализация структуры сна и уровня насыщения кислородом артериальной крови.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Достоверность различия показателей оценивалась методом парной статистики с использованием коэффициента Стьюдента. Результаты представлены в виде средней величины \pm стандартное отклонение.

Результаты исходного ПСГ-исследования и исследования, проведенного во время подбора режима СРАР-терапии, представлены в табл. 1.

При анализе результатов исходного исследования обращает на себя внимание существенно сниженное по сравнению с возрастными нормами процентное содержание 3 и 4 стадий NREM-сна (так называемого дельта-сна, или глубокого сна), а также умеренное снижение содержания REM-сна. Кроме того, у пациентов отмечалась значительная фрагментация сна с частыми пробуждениями и реакциями ЭЭГ активации. Индекс апноэ-гипопноэ — показатель, наиболее часто используемый для определения степени тяжести СОАС, — ни у одного из пациентов не был менее 40 респираторных событий в час и в среднем составил $56,8 \pm 10,2$. Эпизоды апноэ и гипопноэ сопровождались эпизодами

Таблица 2

Исходные показатели динамической стресс-эхокардиографии

Показатель	Нагрузка			
	0 Вт	25 Вт	50 Вт*	75 Вт**
ЧСС, уд. мин	74,3±7,8	94,4±10,5	104,4±11,2	118,1±17,3
АД сист., мм рт. ст.	136,2±7,7	170,3±10,1	195,4±13,2	205,3±12,2
АД диаст., мм рт. ст.	93,2±4,5	100,2±5,3	108,4±6,3	107,5±5,5
Ударный индекс левого желудочка, мл/м ²	41,3±5,5	35,3±4,3	32,2±5,6	28,9±5,4

Примечание. * — средние данные по 8 пациентам. ** — средние данные по 5 пациентам.

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

**Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
иммунокорректора**

**РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:**

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



Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

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

Показатели динамической стресс-эхокардиографии на 5—7-е сутки СРАР-терапии

Показатель	Нагрузка				
	0 Вт	25 Вт	50 Вт	75 Вт*	100 Вт**
ЧСС, уд. мин	72,4±8,8	96,1±9,8	112,2±10,4	120,2±14,1	125,3±10,2
АД сист., мм рт. ст.	136,4±9,3	146,5±12,3	158,4±10,6	165,3±12,4	185,3±11,2
АД диаст., мм рт. ст.	91,2±4,2	94,4±5,4	93,4±6,7	98,6±5,3	95,5±6,6
Ударный индекс левого желудочка, мл/м ²	42,6±7,6	44,2±5,8	45,3±6,5	45,6±6,7	41,2±5,4

Примечание. * — средние данные по 7 пациентам. ** — средние данные по 6 пациентам.

выраженной десатурации артериальной крови со снижением SaO_2 у некоторых пациентов менее 70%.

По данным ПСГ-исследований, проведенных в ночь подбора режима СРАР-терапии, ликвидация обструкции верхних дыхательных путей сопровождалась нормализацией структуры сна и сатурации артериальной крови кислородом. Хотя общее время сна и его эффективность не претерпели достоверных изменений на фоне лечения, было зарегистрировано существенное увеличение процентного содержания 3 и 4 стадий NREM-сна и REM-сна. Значительно уменьшилось количество реакций ЭЭГ активации и пробуждений пациентов во время сна. Достоверно повысился минимальный уровень сатурации артериальной крови. Данные изменения сопровождалось субъективным улучшением самочувствия пациентов и их желанием продолжить СРАР-терапию.

Результаты динамической стресс-эхокардиографии, проведенной до начала СРАР-терапии, представлены в табл.2.

Во время первого исследования наиболее частыми причинами прекращения теста были жалобы пациентов на выраженную общую усталость, ощущение дискомфорта в грудной клетке, головокружение, а также повышение диастолического артериального давления выше 120 мм рт. ст. Физическая работоспособность и толерантность к физической нагрузке у большинства пациентов оказались существенно сниженными по сравнению с возрастными нормами. Только 5 из 10 пациентов оказались способны перенести нагрузку в 75 Вт, двум из пациентов пришлось прекратить тест уже при нагрузке в 25 Вт в связи с резким повышением диастолического артериального давления более 130 мм рт.ст. Типичным для большинства больных оказался гипертонический тип реакции гемодинамики на нагрузку, характеризующийся существенным повышением даже на начальных ступенях нагрузки не только систолического, но и диастолического артериального давления.

Результаты динамической стресс-эхокардиографии, проведенной на 5—7-е сутки СРАР-терапии, представлены в табл.3.

Повторное стресс-эхокардиографическое исследование на фоне короткого курса СРАР-терапии выявило положительную динамику гемодинамического ответа

на физическую нагрузку. Увеличилась физическая работоспособность пациентов и переносимость ими физической нагрузки. Так, 7 из 10 пациентов удовлетворительно перенесли нагрузку 75 Вт, а 6 из них нагрузку в 100 Вт. Увеличение работоспособности сопровождалось тенденцией к нормализации реакции артериального давления: повышение систолического давления было более умеренным и плавным, диастолическое АД изменялось незначительно или оставалось на исходном уровне (рис.1). Кроме того, было отмечено увеличение ударного индекса левого желудочка уже на начальных ступенях нагрузки (рис.2).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для пациентов с СОАС тяжелой степени характерен гипертонический тип реакции гемодинамики на физическую нагрузку, сопровождающийся нарушенной динамикой ударного объема. Выявленные особенности гемодинамических реакций во время нагрузки могут способствовать возникновению у пациентов с СОАС таких опасных для жизни осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда или недостаточность кровообращения.

Известно, что величина артериального давления определяется величинами сердечного выброса и общего периферического сопротивления. Во время физической нагрузки происходит значительное избирательное перераспределение кровотока от внутренних органов к скелетной мускулатуре. Данное перераспределение осуществляется в результате комплексного взаимодействия нейрогуморальных, рефлекторных и ауторегуляторных факторов и в результате у здоровых людей приводит к снижению общего периферического сопротивления. В норме увеличение сердечного выброса, возникающее по мере увеличения нагрузки, превосходит в количественном выражении снижение периферического сопротивления, систолическое артериальное давление увеличивается линейно по мере нарастания нагрузки, а диастолическое артериальное давление остается без изменений или изменяется незначительно [22]. Данный паттерн изменения АД при нагрузке отмечается как у находящихся в нормальном физическом состоянии, так и у детренированных здоровых субъектов. У обследованных пациентов с СОАС уже на начальных ступенях нагрузки отмечалось резкое повышение как систолического, так и диастолического давления. У

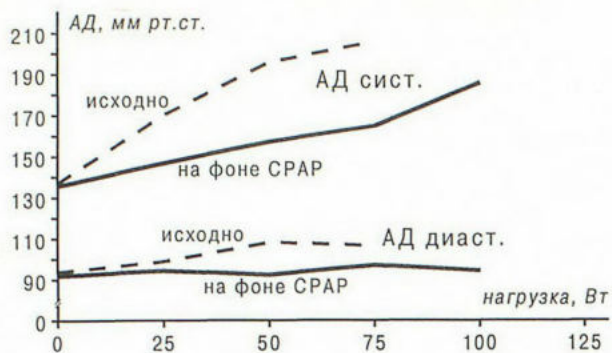


Рис. 1. Динамика АД при физической нагрузке у пациентов СОАС до и после короткого курса CPAP-терапии.

двух пациентов диастолическое АД превысило 130 мм рт. ст. и нагрузочный тест был прекращен.

Известно также, что для здоровых лиц на начальных ступенях нагрузки характерно увеличение как ЧСС, так и ударного объема; на более высоких ступенях нагрузки увеличение сердечного выброса осуществляется преимущественно за счет нарастания ЧСС. У обследованных пациентов с СОАС на начальных ступенях нагрузки не только не отмечалось прироста ударного объема, но было зарегистрировано его снижение, нарастающее по мере нагрузки. Увеличение сердечного выброса, начиная с первых этапов нагрузки, происходило только за счет роста ЧСС и носило замедленный характер.

Гипертонический тип реакции на физическую нагрузку у пациентов с СОАС может быть обусловлен неадекватным снижением или повышением общего периферического сопротивления. Периферическое сосудистое сопротивление во многом определяется уровнем мышечной симпатической нервной активности — тонусом участков симпатической нервной системы, иннервирующих гладкую мускулатуру сосудов. В настоящее время многими авторами признается ведущая роль повышенного симпатического тонуса в развитии острых гемодинамических последствий эпизодов апноэ и гипопноэ [12,16,18]. Кроме того, у пациентов, страдающих СОАС тяжелой степени, был обнаружен повышенный уровень катехоламинов плазмы [8].

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что повышение симпатического тонуса у пациентов с СОАС может быть обусловлено сочетанным воздействием ряда патофизиологических факторов, среди которых наиболее важное значение могут иметь повторяющиеся эпизоды гипоксемии, частые реакции ЭЭГ активации и нарушение архитектуры сна.

Гипоксемия оказывает как непосредственное, так и рефлекторное воздействие на гемодинамику. Непосредственный эффект гипоксемии заключается в дилатации системных артериол [6]. Рефлекторное воздействие гипоксемии на гемодинамику осуществляется за счет увеличения тонуса симпатического отдела центральной нервной системы. Данные микронефрографии свидетельствуют о том, что острая гипоксемия, вызывающая повышение артериального давления, вызывает также увеличение постганглиональной симпатической нервной активности [3,18].

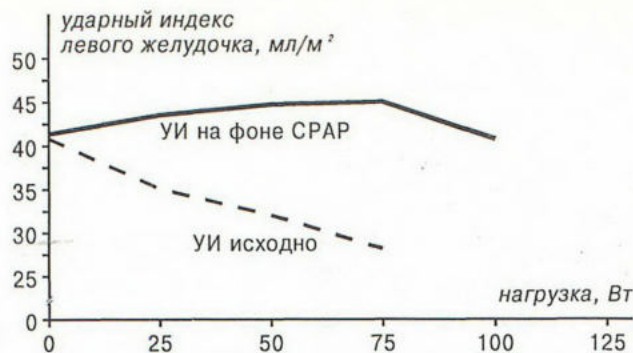


Рис. 2. Динамика ударного индекса левого желудочка во время физической нагрузки у пациентов СОАС до и после короткого курса CPAP-терапии по данным динамической стресс-эхокардиографии.

Следующими важными факторами, способными привести к повышению симпатической активности, могут быть частые реакции ЭЭГ активации и нарушенная архитектура сна. Так, по данным *J. Ringler и др.* [16], реакции ЭЭГ активации и разорванная архитектура сна были более важными, чем гипоксия, факторами, вызывающими поэтапноэтическое повышение артериального давления. По мнению ряда авторов, уровень мышечной симпатической нервной активности в момент реакции активации существенно превышает ее уровень в состоянии бодрствования. В исследовании *E. Garpestad и др.* [9] было показано, что гемодинамический ответ на обструктивное апноэ может варьировать в зависимости от стадии сна. Это может косвенно свидетельствовать о значении нормальной архитектуры сна для регуляции гемодинамических реакций.

Индивидуальный анализ обследованных нами пациентов показал, что наиболее выраженное повышение систолического и диастолического АД в сочетании со значимым снижением ударного выброса, даже при начальных ступенях нагрузки, отмечалось у тех больных, у которых были зарегистрированы наиболее выраженные и продолжительные эпизоды десатурации артериальной крови по данным исходной ПСГ. Мы можем предположить, что у этих пациентов в ответ на стрессорный фактор повышение симпатического тонуса носило достаточно выраженный и продолжительный характер.

Наши результаты косвенно подтверждают данные о том, что повышение симпатического нервного тонуса у пациентов с СОАС регистрируется не только в моменты апноэ, но и сохраняется в течение определенного времени в состоянии бодрствования. Так, по мнению *A. Trzebski* [20], повторные и продолжительные эпизоды гипоксии, возникающие у пациентов с СОАС, приводят к смене установки хеморефлекса на более высокий базовый уровень, что ведет к длительной активации симпатической нервной системы и повышению АД. По данным *D. Crabtree и др.* [5], мышечная симпатическая нервная активность повышалась у обследуемых здоровых людей во время эпизодов асфиксии и оставалась повышенной в течение достаточно продолжительного времени после ее прекращения. Мы полагаем, что именно это избыточное повышение тонуса симпатической нервной системы у пациентов с СОАС может являться фактором, обуславливающим особенности неблагоприятного гемоди-

намического ответа на любое стрессорное воздействие: физическую нагрузку, психоэмоциональное напряжение, боль и пр.

Отмеченная нами тенденция к нормализации гемодинамического ответа на фоне успешного лечения СОАС дает основание судить об обратимости повышенного ответа симпатической нервной системы на воздействие стрессорных факторов. Ликвидация нарушений дыхания во время сна на фоне СРАР-терапии способствует одномоментному устранению всех основных факторов, способных вызвать повышение симпатического тонуса — эпизодов артериальной гипоксемии, повторяющихся реакций ЭЭГ активации, фрагментации и нарушения структуры сна. Обратимость аномальных гемодинамических реакций у пациентов с СОАС на фоне короткого курса СРАР-терапии в свою очередь дает основание рассматривать СРАР-терапию в качестве эффективного метода их коррекции.

В заключение на основании полученных результатов можно сделать следующий практический вывод: своевременная регулярная СРАР-терапия с правильно подобранным адекватным уровнем давления является эффективным способом лечения СОАС, который не только ликвидирует симптоматику заболевания, но и нормализует гемодинамический ответ на физическую нагрузку, что, возможно, предохраняет пациента от возникновения сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Sports Medicine: Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 4-th Ed.— Philadelphia: Len & Febiger, 1991.
2. ASDA report EEG arousals: scoring rules and examples // Sleep.— 1992.— Vol.15, № 2.— P.173—184.
3. Blumberg H., Oberle J. Effects of systemic hypoxia and hypercapnia on skin and muscle sympathetic activity in humans // Pflugers Arch.— 1998.— Vol.403, Suppl.— P.R51.
4. Butkov N. Atlas of Clinical Polysomnography.— Ashland: Synapse Media Inc., 1996.
5. Crabtree D., Morgan B., Skatrud J. Chemoreflex sensitisation augments sympathetic vasomotor outflow in awake humans // Am. Rev. Respir. Dis.— Vol.147.— P.A1015.
6. Daly M.D. Interactions between respirations and circulation // Handbook of Physiology: the Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow / Eds. J.T.Shepard, F.M.Abboud.— Baltimore: Williams and Wilkins, 1983.— Vol.3.— P.529—592.
7. Engleman H.M., Gough K., Martin S.E. et al. Ambulatory blood pressure on and of continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers" // Sleep.— 1996.— Vol.19, № 5.— P.378—381.
8. Fletcher E.C., Miller J., Schaaf J.W., Fletcher J.G. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in OSA and hypertension // Ibid.— 1987.— Vol.10.— P.35—44.
9. Garpestad E.E., Ringler J., Parker J.A. et al. Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.199—203.
10. Grote L., Mayer J., Penzel T. et al. Nocturnal hypertension and cardiovascular risk: Consequences for diagnosis and treatment // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1994.— Vol.24, Suppl.2.— P.S26-S38.
11. He J., Kryger M.N., Zorick F.J. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients // Chest.— 1988.— Vol.94.— P.9-14.
12. Hedner J., Ejnell H., Sellgren J. et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? // J.Hypertens.— 1988.— Vol.6, Suppl.4.— P.S529—S531.
13. Palomaki H., Patinen M., Juvola S. et al. Snoring as a risk of sleep related brain infraction // Stroke.— 1989.— Vol.20.— P.1311—1315.
14. Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea patients; mortality // Chest.— 1988.— Vol.94.— P.1200-1204.
15. Rechtschaffen A., Kales A.A. Eds. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects (NIH publ. № 204).— Washington, DC.: U.S. Government Printing Office, 1986.
16. Ringler J., Basner R.C., Shamon R. et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas // J. Appl. Physiol. 1990.— Vol.69.— P.2143-2148.
17. Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infraction and stroke in relation to obstructive sleep apnea // Clin. Chest Med.— 1992.— Vol.3, № 3.— P.737—758.
18. Somers V., Zavala D.C., Marc A.L., Abboud F.M. Sympathetic nerve responses to hypoxia during breathing and apnea in normal humans // Circulation.— 1987.— Vol.76, Suppl.IV.— P.48.
19. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares // Lancet.— 1981.— Vol.1.— P.862—865.
20. Trzebsky A. Arterial hemoreceptor reflex and hypertension // Hypertension.— 1992.— Vol.19.— P.562—566.
21. Weiss J.W., Remsburg S., Gaperstad E. et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea // Sleep.— 1996.— Vol.19, № 5.— P.388—397.
22. Weisman I.M., Zebalos R.J. Eds. Clinical expertise testing // Clin. Chest. Med.— 1994.— Vol.15.— P.173—450.

Поступила 01.12.97.

Г.Б.Федосеев, Н.Н.Петрищев, Е.В.Евсюкова

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

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

INFLUENCE OF MELATONIN ON FUNCTIONAL THROMBOCYTES ACTIVITY IN ASPIRIN-INDUCED ASTHMA PATIENTS

G.B.Fedoseev, N.N.Petrishev, E.V.Evsiukova

Summary

Main metabolite of melatonin (MT) — 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) urine content and the influence of different melatonin doses in vitro on ADF-induced thrombocytes (T) aggregation were studied in 17 aspirin-induced asthmatic patients (AIA), 17 non-aspirin-induced asthmatic patients (NAA) and 16 healthy subjects. It was found that daytime urine 6-SOMT excretion in aspirin-induced asthmatics was lower than evidences reduced melatonin synthesis. Melatonin level in human organism effects on ADF-induced thrombocytes aggregation and on change of its parameters in consequent addition of melatonin in vitro. Aspirin-induced asthmatics have increased intensity and rate of the first aggregation phase during incubation of enriched by T blood plasma with MT in dose 0.01 pg/ml of plasma in difference from non-asthmatics and healthy subjects that is connected with opening of receptor-operated calcium canals and/or calcium's coming out of intracellular depot. The obtained results evidence the reception's disorder of melatonin and its metabolite — N-acetyl-5-metoxikinurenamine, which chemically is like acetylsalicylic acid — in aspirin-induced asthma. It possibly defines aspirin intolerance in aspirin-induced asthma patients.

Резюме

У больных аспириновой астмой (АсБА), 17 больных неаспириновой бронхиальной астмой (НБА) и у 16 здоровых лиц изучено содержание в моче основного метаболита мелатонина (MT) — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) и влияние различных доз MT in vitro на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (Т). Установлено, что у больных АсБА снижена дневная экскреция 6-SOMT с мочой, что свидетельствует об уменьшении синтеза MT. Уровень MT в организме влияет на АДФ-индуцированную агрегацию Т и изменение ее параметров при последующем добавлении MT in vitro. У больных АсБА, в отличие от больных НБА и здоровых лиц, при инкубации обогащенной Т плазмы с MT в дозе 0,01 пг/мл плазмы увеличивается интенсивность и скорость первой фазы агрегации, что связано с открытием рецептор-управляемых каналов для кальция и/или его выходом из внутриклеточного депо. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении у больных АсБА рецепции к MT и его метаболиту — N-ацетил-5-метоксикинуренамину, который по химической структуре сходен с ацетилсалициловой кислотой. Возможно, это определяет непереносимость аспирина у больных АсБА.

В последние годы показана важная роль эпифиза в регуляции физиологических процессов в организме человека в норме и при патологии [1,6,16]. Выявлено непосредственное воздействие его основного гормона мелатонина (MT) на функциональную активность тромбоцитов, включая феномен агрегации, реакцию высвобождения, синтез метаболитов арахидоновой кислоты и транспорт серотонина [8,11,17]. Известно, что тромбоциты играют существенную роль в патогенезе аллергических реакций и заболеваний, в частности, аспириновой бронхиальной астмы (АсБА), отличающейся наиболее тяжелым течением и быстрым развитием

зависимости от глюкокортикоидных гормонов [3,5,15]. Поскольку имеются сведения о том, что в процессе метаболизма MT образуется вещество, сходное по химической структуре с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [10], к которой чувствительность тромбоцитов у больных АсБА повышена, изучение роли MT в патогенезе этого заболевания приобретает особое значение. В литературе мы не встретили сведений о продукции MT и о его влиянии на функциональную активность тромбоцитов у больных бронхиальной астмой.

Цель работы — изучить влияние различных доз MT на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у

Новый подход к лечению бронхиальной астмы

АКОЛАТ

зафирлукаст



Поддерживающая терапия первой линии при бронхиальной астме



Простота в применении: 1 таблетка 2 раза в сутки



Препарат выбора при недостаточном эффекте от симптоматического приема бета₂-агонистами

АКОЛАТ. Информация по назначению (сокращенный вариант). Перед назначением прочтите информацию. **Применение:** профилактика и постоянная терапия бронхиальной астмы. Назначается в качестве поддерживающей терапии первой линии пациентам с бронхиальной астмой при недостаточности 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 применять 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

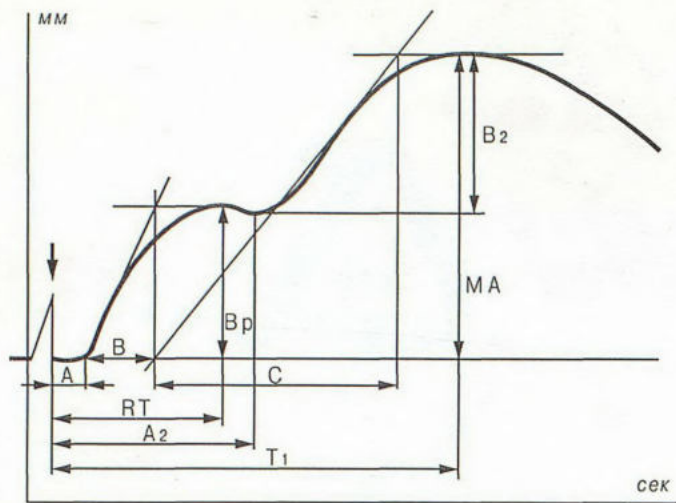


Рис. 1. Показатели агрегатограммы, характеризующие функциональную активность тромбоцитов.

По оси абсцисс — время агрегации (сек). По оси ординат — интенсивность агрегации (мм). Стрелкой обозначен момент добавления индуктора агрегации.

больных АсБА и сопоставить характер реакции на МТ *in vitro* с уровнем в моче его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT).

Обследовано 17 больных АсБА (14 женщин и 3 мужчин) в возрасте 23—60 лет, среди которых 5 имели легкую форму заболевания, 11 — средней тяжести и 1 тяжелую. Группы сравнения составили 17 больных неаспириновой бронхиальной астмой (НБА) — 9 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 5 имели легкое течение заболевания и 12 — средней тяжести. У большинства больных бронхиальной астмой (БА) наблюдался смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других вариантов БА. Больные были обследованы в фазе затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, которую отменяли в день исследования.

Исследование агрегационной активности тромбоцитов проводили утром с 9 до 11 часов. Кровь брали натощак. Обогащенную тромбоцитами плазму получали из цитратной крови (1:9) центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 минут [3,8]. Для получения бедной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. В качестве индуктора агрегации использовали раствор динатриевой соли АДФ ("Reanal", Венгрия) в трис-буфере 7,47. Конечная концентрация индуктора в пробе составляла $1,2 \times 10^{-6}$ М.

С целью изучения влияния МТ на агрегацию тромбоцитов проводили инкубацию 0,4 мл обогащенной тромбоцитами плазмы с 0,05 мл МТ в течение 3 минут. Для этого 0,5 мг МТ ("Sigma", США) разводили в 0,01% растворе этанола, а затем в 500 мл 0,9% раствора NaCl. Конечные концентрации МТ в пробах составили 0,01; 0,1; 1,0; 100; 10000 мг/мл плазмы.

Агрегационную активность тромбоцитов определяли с помощью анализатора агрегации тромбоцитов АТ-02.

Для характеристики процесса агрегации определяли ее интенсивность, максимальную амплитуду (МА) всей агрегации, ее первой (B_p) и второй (B) волн в мм, длительность агрегации: время от момента добавления индуктора до достижения максимальной амплитуды всей агрегации (T_1) и ее первой волны (RT), время от момента добавления индуктора до начала первой (A) и второй (A_2) волн агрегации в секундах, а также скорость первой (B) и второй (C) волн агрегации в мм/сек (рис.1).

Наряду с агрегацией тромбоцитов изучали уровень экскреции с мочой в дневное (с 9 до 21) и ночное (с 21 до 9 часов утра) время суток основного метаболита МТ 6-COMT иммуноферментным методом с помощью набора "DRG Instruments GmbH" (Германия). Мочу собирали в пластиковые контейнеры, определяли объем каждого образца, затем брали пробы по 5 мл, которые хранили при -20°C до проведения анализа.

Исследования проведены в период с 1 ноября 1996 г. по 15 февраля 1997 г. Полученные результаты обработаны статистически с использованием парного Т-критерия Вилкоксона, критерия λ -Колмогорова-Смирнова. Достоверность корреляционных связей между показателями агрегации тромбоцитов и экскрецией 6-COMT с мочой определяли при вероятности 95% с помощью парного метода Спирмана. Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM-486 РС/АТ с использованием программ пакета "Statgraphics" и "Statistica".

Результаты исследований показали, что больные АсБА отличаются от здоровых лиц и больных НБА низким уровнем экскреции 6-COMT с мочой в дневные часы (таблица). Из таблицы видно, что за счет этого у них наиболее выражены различия дневной и ночной экскреции 6-COMT с мочой, тогда как у больных НБА они отсутствуют из-за высокого уровня экскреции 6-COMT в дневное время.

Наши предыдущие исследования показали, что у здоровых лиц существует корреляционная связь между уровнем экскреции 6-COMT в ночное время и параметрами АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, зарегистрированной в утренние часы. Так, чем выше уровень 6-COMT, тем меньше длительность первой фазы агрегационного процесса — A_2 ($R=-0,7$, $p=0,02$). У больных АсБА обнаружена другая корреляционная связь: при повышении уровня 6-COMT увеличиваются скорость первой фазы агрегации тромбоцитов — B ($R=0,7$, $p=0,02$) и второй ее волны — C ($R=0,6$, $p=0,05$). У больных НБА корреляционные связи отсутствуют.

В связи с выявленной закономерностью представлялось интересным выяснить, какое влияние на функциональную активность тромбоцитов на этом фоне оказывает МТ, добавленный *in vitro*. При этом мы использовали дозы МТ, соответствующие его физиологическим концентрациям в организме (1,0 и 100 пг/мл плазмы), в 100 и 10 раз ниже минимальной физиологической концентрации (0,01 и 0,1 пг/мл) и

Содержание 6-СОМТ (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			

Примечание. 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-СОМТ в дневной и ночной порциях мочи.

в 100 раз превышающие максимальную физиологическую концентрацию в плазме (10000 пг/мл).

Установлено, что у больных АсБА в отличие от больных НБА и здоровых лиц инкубация обогащенной тромбоцитами плазмы с 0,01 пг/мл МТ ведет к увеличению интенсивности первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (Вр) — рис.2. Из рисунка видно, что у больных НБА под влиянием этой же дозы МТ увеличивается интенсивность всей агрегации (МА) за счет ее второй волны (В2), что указывает на стимуляцию синтеза метаболита арахидоновой кислоты — тромбоксана. У здоровых лиц доза МТ 0,01 пг/мл плазмы тормозит агрегацию тромбоцитов: увеличивается длительность латентного периода (А) и первой фазы агрегационного процесса (А2).

Добавление МТ в дозе 0,1 пг/мл плазмы у больных АсБА так же, как и меньшая доза, ведет к активации первой фазы агрегации тромбоцитов: увеличивается ее скорость (В) с $1,0 \pm 0,22$ до $1,08 \pm 0,23$ мм/сек ($p < 0,05$). У больных НБА и здоровых лиц эта доза на агрегацию тромбоцитов не влияет.

Мелатонин в дозах 1,0, 100 и 10000 пг/мл плазмы у больных АсБА не изменяет параметры агрегации. В то же время у больных НБА и у здоровых лиц максимальная физиологическая концентрация МТ (100 пг/мл плазмы) вызывает изменение первой фазы агрегационного процесса: у больных НБА укорачивается интервал RT ($p < 0,01$), а у здоровых удлиняется интервал А2 ($p < 0,05$). Что же касается дозы МТ 10000 пг/мл плазмы, то только у здоровых людей она снижает интенсивность всей агрегации тромбоцитов (МА) и ее первой волны Вр ($p < 0,05$).

Далее мы попытались выяснить, связаны ли особенности реакции тромбоцитов на добавление различных доз МТ *in vitro* с уровнем экскреции 6-СОМТ с мочой в дневные и ночные часы. Индивидуальный анализ корреляционных связей показал, что у больных АсБА изменение параметров агрегации тромбоцитов не коррелирует с величиной экскреции 6-СОМТ. У больных НБА и у здоровых лиц корреляционные связи имеются лишь при воздействии МТ в минимальной физиологической концентрации. У здоровых людей чем выше экскреция 6-СОМТ с мочой в ночные часы, тем больше выражено торможение агрегации тромбоцитов (ее первой фазы) при добавлении МТ *in vitro* ($R = 0,8$, $p < 0,05$). Как у здоровых, так и у больных НБА имеются

обратные корреляционные связи между интенсивностью и скоростью процесса и содержанием 6-СОМТ в моче в дневное время ($R = -0,8$ и $-0,9$, $p < 0,01$).

Таким образом, у больных АсБА снижена экскреция 6-СОМТ с мочой и изменена реакция тромбоцитов на добавление различных доз МТ *in vitro*. Известно, что суточная экскреция 6-СОМТ — основного метаболита МТ достоверно отражает продукцию гормона, главным источником которого в организме является эпифиз [7]. Синтез МТ из серотонина в пинеалоцитах происходит в темноте и резко снижается на свету [1,6]. Дополнительными источниками МТ являются тромбоциты, энтерохромаффинные клетки кишечника, лимфоциты и макрофаги, а также сетчатка глаза и др. [4,9,13]. Тромбоциты являются переносчиками серотонина и имеют ферментативный аппарат для синтеза из него МТ [13]. Можно полагать, что у больных АсБА имеется снижение захвата серотонина тромбоцитами. В результате этого в них уменьшается синтез МТ в дневное время, что, наряду с низким синтезом базального уровня гормона в эпифизе, определяет особенности экскреции 6-СОМТ с мочой. В пользу нашего предположения свидетельствуют данные литературы о низкой способности тромбоцитов у больных АсБА накапливать и сохранять серотонин [14].

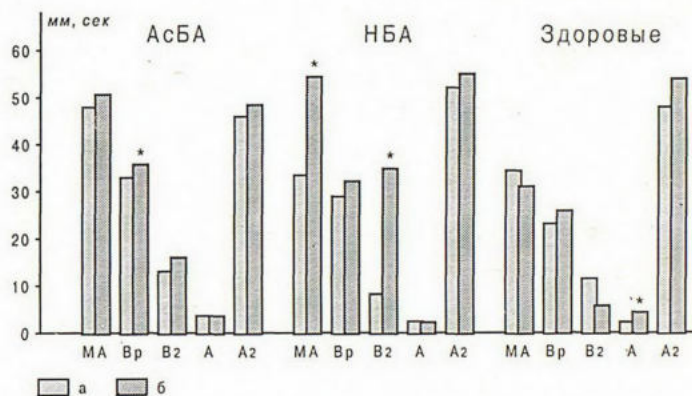


Рис.2. Изменение показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных бронхиальной астмой и здоровых лиц под влиянием мелатонина (0,01 пг/мл) плазмы.

По оси ординат — показатели агрегации до (а) и после (б) инкубации с мелатонином ($M \pm m$). Звездочки над столбиками показывают достоверные изменения показателей ($p < 0,05$) по парному критерию Вилкоксона. См. объяснения в тексте.

Наряду с уменьшением синтеза МТ у больных АсБА выявлена особенность реакции тромбоцитов на добавление *in vitro* минимальных доз МТ: наблюдается увеличение интенсивности и скорости первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что связано с открытием рецептор-управляемых каналов для ионов кальция и/или выходом кальция из внутриклеточных депо. Известно, что в норме МТ ингибирует каналы для входа Ca^{2+} в клетку, реализуя свое воздействие через рецепторы, сцепленные с Gi- и Go-протеинами [2,18]. Возможно, у больных АсБА имеется дефект в системе Gi- и Go-протеинов, что определяет их нечувствительность к МТ. Однако в тромбоцитах имеется система Gs-протеинов, α -субъединицы которых также способны активировать определенные каналы для кальция [2,12]. Вероятно, именно через эту систему протеинов осуществляется влияние минимальных доз МТ на тромбоциты больных АсБА. О нарушении рецепции тромбоцитов к МТ также свидетельствует наличие только у них положительной корреляционной связи между скоростью первой и второй фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и ночным содержанием 6-СОМТ в моче, а также отсутствие каких-либо связей при дальнейшем добавлении МТ *in vitro*. Открытие рецептор-управляемых кальциевых каналов, как и низкий базальный уровень МТ в дневные часы, уменьшает стабильность тромбоцитарной мембраны и повышает агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, у больных АсБА механизм реакции тромбоцитов на МТ отличается от такового у здоровых лиц. У больных НБА воздействие минимальной дозы МТ (0,01 пг/мл плазмы) также осуществляется другим путем — через увеличение интенсивности второй волны агрегации за счет высвобождения арахидоновой кислоты и последующего синтеза тромбоксана.

Результаты наших исследований дают основание полагать, что у больных АсБА в связи с низким уровнем МТ в дневные часы мало вырабатывается и его метаболита — N-ацетил-5метоксикинуренамина. Повышение чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и извращенная реакция не только на МТ, но и на его метаболит, сходный по химической структуре с ацетилсалициловой кислотой, может служить предпосылкой к появлению непереносимости аспирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модулярные свойства эпифизарного мелатонина: Обзор // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 3. — С.65—68.

2. Голубев А.Г. Все больше и больше трансмисмиттеров, транспортеров и рецепторов // Международ. мед. обзоры. — 1994. — Т.2, № 5. — С.360—365.
3. Евсюкова Е.В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1991.
4. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Мелатонин: внеэпифизарные источники синтеза гормона в норме и патологии // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии. — М., 1991. — С.49—50.
5. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С.23—29.
6. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. — London: Chapman and Hall, 1995.
7. Bojkowski Ch.J., Arendt J., Shih V.C., Markey S.P. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin // Clin. Chem. — 1987. — Vol.33, № 8. — P.1343—1348.
8. 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.
9. Guerlotte J., Greve P., Bernard V. et al. Hydroxyindole-O-methyltransferase in the chicken retina: immunocytochemical localization and daily rhythm of mRNA // Eur. J. Neurosci. — 1996. — Vol.8, № 4. — P.710—715.
10. Kelly R.W., Amato F., Seamark R.F. N-acetyl-5-methoxy-kynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1984. — Vol.121, № 1. — P.372—379.
11. Kornblihtt L.I., Finocchiaro L., Molinas F.C. Inhibitory effect of melatonin on platelet activation, induced by collagen and arachidonic acid // J. Pineal Res. — 1993. — Vol.14, № 4. — P.184—191.
12. Kroll M.H., Schafer A.I. Biochemical mechanisms of platelet activation // Blood. — 1989. — Vol.74, № 4. — P.1181—1195.
13. Launay J.M., Lamaitre B.J., Husson H.P. et al. Melatonin synthesis by rabbit platelets // Life Sci. — 1982. — Vol.31, № 14. — P.1487—1494.
14. Malmgren R., Unde G., Zetterstrom O. et al. Lowered glutathioneperoxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance // Allergy. — 1986. — Vol.41. — P.43—45.
15. Morley J., Sanjar S., Page C.P. The platelet in asthma // Lancet. — 1984. — Vol.2, № 8412. — P.1142—1144.
16. Reiter R.J. Melatonin biosynthesis, regulation and effects // The Melatonin Hypothesis. Breast Cancer and Use of Electric Power / Eds R.G. Stevens, B.W. Wilson, L.E. Anderson. — Columbus: Battelle Press, 1997. — P.25—48.
17. Vacas V.I., Del Zar M.M., Martinuzzo V., Falcon C., Carreras L.O., Cardinali D.P. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Correlation with plasma melatonin levels // J. Pineal Res. — 1991. — Vol.11, № 3—4. — P.135—139.
18. Vanecek J. Melatonin inhibits increase of intracellular calcium and cyclic AMP in neonatal rat pituitary via independent pathways // Mol. Cell. Endocrinol. — 1995. — Vol.107, № 2. — P.149—153.

Поступила 13.01.98.

Л.Г.Дуков, А.В.Затеев, Т.Д.Мальченко, Н.В.Головина

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ ВЫДОХА НА БИОМЕХАНИКУ ДЫХАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г.Барнаул

INFLUENCE OF POSITIVE END EXPIRATORY PRESSURE ON RESPIRATORY BIOMECHANICS IN CHRONIC BRONCHITIS

L.G.Dukov, A.V.Zateev, T.D.Maltchenko, N.V.Golovina

Summary

21 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) and 4 patients with chronic non-obstructive bronchitis (CNB) were studied by bodyplethysmography. It was demonstrated that lung hyperinflation decreased in the most of patients after breathing with PEEP 5 or 7 sm H₂O for 20 minutes. Different bronchial reactions to PEEP were revealed. The improvement of bronchial passability was obtained in 9 patients, neutral reaction (no changes) — in 18 and changes for the worse — in 4 COB patients. Pulmonary function did not change in CNB patients. Thus, the breathing with PEEP could be used in treatment of patients with COB exacerbation.

Резюме

Обследованы 21 больной с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и 4 — с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ). Установлено, что у многих пациентов с ХОБ после дыхания с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5 или 7 см H₂O в течение 20 минут наблюдается уменьшение гиперинфляции легких. Выявлены неоднородные реакции бронхов на ПДКВ: положительные (улучшение бронхиальной проходимости) у 9, нейтральные (отсутствие изменений) — у 8 и отрицательные (ухудшение бронхиальной проходимости) — у 4 больных. У больных ХНБ не наблюдалось изменений ФВД. Таким образом, сеансы дыхания с ПДКВ можно применять при лечении больных с обострением ХОБ.

Режим дыхания с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) широко применяется в интенсивной терапии и при ИВЛ [1,2]. В настоящее время дыхание с ПДКВ включается в различные программы лечения и реабилитации больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [4,5]. Однако работ по изучению влияния ПДКВ на биомеханику дыхания при хроническом бронхите (ХБ) в доступной литературе нам не встретилось. Целью настоящего исследования было изучение влияния ПДКВ на биомеханику дыхания при ХБ для повышения эффективности его лечения.

Материалы и методы

Обследовано 25 больных ХБ в фазе обострения в возрасте 26—57 лет, 4 женщины и 21 мужчина. Из них было 4 пациента с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и 21 — ХОБ. Длительность заболевания была от 5 до 21 года. Диагноз ХБ был верифицирован клинкоинструментальными методами, включая фибробронхоскопию. Степень дыхательной недостаточности (ДН) оценивали по классификации А.Г.Дембо и др. (1980). Все 4 пациента с ХНБ не имели признаков ДН. В группе больных ХОБ 4 человека были с

ДН I и 17 с ДН II. У 16 пациентов с ХОБ выявлена эмфизема легких, у 7 — признаки хронического компенсированного легочного сердца. При ХНБ нарушений ФВД не выявлено. В группе лиц с ХОБ синдром бронхиальной обструкции легкой степени был у 5, средней — у 4, тяжелой — у 12 больных. Исследование биомеханики дыхания проводилось на бодиплетизмографе фирмы "Eger" (Германия). Оценка ФВД проводилась по общему сопротивлению дыхательных путей (ОС), внутригрудному объему газа (ВГО), остаточному объему легких (ООЛ), резервному объему выдоха (РОВд), общей емкости легких (ОЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), соотношению ООЛ/ОЕЛ, объему форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% ЖЕЛ (МОС_{25,50,75}), максимальной объемной скорости выдоха (МОСвд). Одновременно определяли частоту дыхания (ЧД), пульс и АД. Изучение влияния сеанса дыхания с ПДКВ на биомеханику дыхания проводилось при разовом его использовании у одних и тех же больных. При этом все исследуемые параметры регистрировались дважды — до и сразу после применения ПДКВ.

Для создания ПДКВ использовалось оригинальное портативное устройство — дозатор сопротивления

выдоху (ДСВ) разработанный на основе изобретения одного из авторов [3]. При помощи ДСВ можно было создавать регулируемое сопротивление на выдохе от 0 до 10 см H₂O. Вдох производился через ДСВ, но свободно, без сопротивления, а выдох через ДСВ с подобранным сопротивлением. За 12 ч до исследования бронхолитические препараты отменялись. Исследование проводили утром в положении сидя. Сначала регистрировали исходное состояние ФВД. Затем пациент дышал в течение 20 мин через ДСВ. На нос накладывался зажим. Уровень сопротивления на выдохе мог составлять 5, 7 или 9 см H₂O и подбирался накануне исследования каждому больному индивидуально, по переносимости. При этом особое внимание уделялось обучению больных делать выдох против сопротивления максимально пассивным, потому что активизация мышц выдоха повышает плевральное давление, усиливает экспираторное закрытие дыхательных путей (ЭЗДП) и увеличивает мышечную работу, а следовательно, и потребление кислорода. Это снижает эффект ПДКВ. Сразу после прекращения дыхания с ПДКВ исследование параметров ФВД повторялось.

Анализ действия ПДКВ проводился с помощью нескольких подходов: 1) по влиянию на клинические признаки болезни; 2) количественно — по данным сравнения показателей биомеханики дыхания до и сразу после ПДКВ; 3) качественно — по типу ответных реакций бронхов на ПДКВ индивидуально у каждого пациента. При качественном анализе выделено пять типов ответных реакций по состоянию ОС и скоростных показателей бронхиальной проходимости после ПДКВ: 1) ОС увеличивается и ОФВ₁, МОС_{выд}, МОС_{25,50,75} увеличиваются; 2) ОС снижается, а ОФВ₁, МОС_{выд}, МОС_{25,50,75} увеличиваются; 3) ОС не меняется, а ОФВ₁, МОС_{выд}, МОС_{25,50,75} увеличиваются; 4) ОС не меняется, а ОФВ₁, МОС_{выд}, МОС_{25,50,75} снижаются; 5) изменений ФВД по сравнению с исходным состоянием нет. Значимыми сдвигами считались те, которые изменялись в любую сторону на 15% и более по сравнению с исходным уровнем. Первые три типа ответных реакций после ПДКВ расценивались как положительные, реакция 4 — отрицательная, реакция 5 — нейтральная. Статистическая обработка и оценка достоверности различий проводилась с помощью разностного метода для парно связанных вариант с оценкой по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

1. Клинические результаты

После дыхания с ПДКВ из 21 больного с ХОБ отмечалось: у 11 — облегчение вдоха и выдоха, у 6 — через 5 мин после процедуры улучшилось отделение мокроты. У 3 человек к концу сеанса дыхания с ПДКВ появилась сухость во рту, у 2 — головокружение. Однако эти явления быстро проходили самостоятельно. У больных ХНБ изменений не отмечалось. Применение ПДКВ не оказывало влияния на пульс, ЧД и АД у лиц с ХОБ и ХНБ.

2.1. Количественный подход представлен в табл. 1. Как следует из представленных данных, после дыхания с ПДКВ в группе больных ХОБ достоверно уменьшается гиперинфляция легких: снижаются ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, которые исходно были повышены у них. Известно, что при ХОБ развивается раннее, преждевременное ЭЗДП, в результате чего в различных легочных зонах задерживается неодинаковое количество газа ("газовая ловушка", "клапанный механизм"). Это приводит к ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений, повышению альвеолярного шунта и усугублению нарушений газообмена.

Среди механизмов преждевременного ЭЗДП принципиально выделение обратимых и необратимых явлений на фоне лечебных мероприятий. К первым можно отнести воспалительный отек бронха, закупорку его просвета слизью и особенно бронхоспазм. Ко вторым — эмфизему легких, приводящую к снижению эластической тяги легких. Следствием раннего ЭЗДП является уменьшение РО_{выд} и увеличение ООЛ при относительно стабильной ФОЕ. Видимо, в нашем исследовании применение ПДКВ у больных ХОБ, повышая внутрибронхиальное и альвеолярное давление, уменьшало обструкцию периферических дыхательных путей за счет предупреждения раннего ЭЗДП. Иначе говоря, ПДКВ выступает в качестве поддержки мелких бронхов, удерживая их от преждевременного спадения на выдохе. Благодаря этому происходит сброс "ловушечного", "задержанного" газа в легких со снижением ООЛ. И наиболее ценно это воздействие именно при эмфиземе легких, поскольку других методов борьбы с ранним ЭЗДП в этом случае не существует. Важно подчеркнуть, что до сих пор в клинической физиологии дыхания эмфизема легких указывается как одно из главных противопоказаний к применению ПДКВ якобы из-за опасности разрыва и без того перерастянутых альвеол. Наши данные впервые показали, что все обстоит как раз наоборот. Создание ПДКВ высвобождает перерастянутые альвеолы от избыточного воздуха и тем самым облегчает их участь. Полученные данные показывают, что увеличение воздухонаполненности легких обусловлено не только органическими причинами, то есть деструкцией альвеол, иначе говоря, собственно эмфиземой легких, но имеет и функциональный компонент. Таким образом, величины ООЛ и ООЛ/ОЕЛ как признак эмфиземы легких нужно оценивать с поправкой на обратимый компонент гиперинфляции.

У больных ХНБ изменений после дыхания с ПДКВ не отмечалось.

2.2. Установлена корреляционная зависимость между ОС и скоростными показателями бронхиальной проходимости в группе больных ХОБ (табл. 2) Как следует из представленных данных, имеется достоверная обратная связь между ОС и скоростными показателями, причем в исходном состоянии обратная зависимость установлена для всех рассмотренных параметров, а после ПДКВ — только между ОС и ОФВ₁, ОС и

Таблица 1

ФВД до и после дыхания с ПДКВ ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных	
	ХОБ (n=21)	ХНБ (n=4)
ОЕЛ, л	7,65±0,32 / 7,60±0,35	5,94±0,41 / 6,28±0,60
ВГО, л	5,15±0,36 / 5,04±0,34	3,67±0,40 / 3,58±0,40
ООЛ, л	4,19±0,34 / 3,92±0,33*	2,15±0,26 / 2,06±0,25
ООЛ/ОЕЛ, %	53,0±2,76 / 49,9±2,37*	35,9±2,24 / 33,1±3,57
Ровыд, л	0,95±0,08 / 1,13±0,12	1,52±0,22 / 1,51±0,29
ОС, кПа/л/с	0,55±0,05 / 0,55±0,10	0,26±0,04 / 0,26±0,05
ОФВ ₁ , л	1,96±0,20 / 2,01±0,19	3,62±0,56 / 3,65±0,59
МОСв _д , л/с	4,36±0,59 / 4,40±0,52	7,91±0,90 / 7,19±1,00

Примечание. В числителе — данные до, в знаменателе — после дыхания с ПДКВ. Звездочка — различия достоверны между показателями до и после дыхания с ПДКВ ($p < 0,05$).

МОСв_д. Это может свидетельствовать об изменении тонуса бронхов после ПДКВ.

3. Качественный анализ

Качественный анализ влияния ПДКВ на биомеханику дыхания у больных ХОБ выявил, что положительные реакции (1—3) с улучшением бронхиальной проходимости наблюдались у 9 из 21, отрицательная (4) — у 4 и не было изменений (5) — у 8 пациентов. У больных ХНБ отмечен только нейтральный тип ответной реакции на ПДКВ. Такой разнонаправленный характер реакции бронхов на применение ПДКВ может быть связан с различиями исходного тонуса бронхов и выраженности обратимого компонента бронхиальной обструкции. А в целом это может свидетельствовать о гиперреактивности бронхов при ХОБ.

У больных ХОБ изучен характер ответных реакций на ПДКВ в зависимости от уровня задаваемого сопротивления. При сопротивлении 5 см H_2O наблюдались положительные реакции у 5, нейтральные — у 4 из 9 обследованных на этом сопротивлении человек. При сопротивлении 7 см H_2O положительные ответные реакции были у 4, нейтральные — у 4, отрицательные у 3 из 11 обследованных. Уровень сопротивления 9 см H_2O был изначально непосильным для пациентов. Исключение составил только один больной, который при подготовке к исследованию отмечал субъективно хорошую переносимость такого ПДКВ. Но исследование показало, что после ПДКВ 9 см H_2O появлялось ухудшение бронхиальной проходимости. Следовательно, оптимальным ПДКВ у больных ХОБ является 5 или 7 см H_2O , а ПДКВ 9 см H_2O является неприемлемым.

Таким образом, дыхание с ПДКВ у многих больных ХОБ оказывает благоприятное влияние как на клинические, так и функциональные показатели бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких. В связи с этим сеансы дыхания с ПДКВ можно рекомендовать для лечения больных ХОБ.

Конечно, остается неясным, почему при субъективно

Таблица 2

Корреляция между ОС и показателями бронхиальной проходимости до и после дыхания с ПДКВ у больных ХОБ (n=21)

Этапы обследования	ОС				
	ОФВ ₁	МОСв _д	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
До ПДКВ	-0,61*	-0,50*	-0,50*	-0,52*	-0,50*
После ПДКВ	-0,57*	-0,54*	-0,42	-0,41	-0,36

Примечание. * — достоверная корреляция ($p < 0,02$).

хорошей переносимости ПДКВ на этапе индивидуального подбора оптимального сопротивления появляются отрицательные ответные реакции. Этот вопрос имеет большое значение для практического применения ПДКВ. Очевидно, что только субъективно хорошая переносимость данного уровня ПДКВ не всегда совпадает с фактической реакцией бронхов на ПДКВ. Вопрос требует дальнейшего исследования.

Выводы

1. У больных ХОБ после дыхания с ПДКВ (5 или 7 см H_2O) наблюдаются: облегчение вдоха или выдоха — у 11 и улучшение отделения мокроты — у 6 из 21 обследованного больного. После дыхания с ПДКВ не изменялись ЧД, пульс и АД.
2. После дыхания с ПДКВ у больных ХОБ достоверно уменьшаются ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, что указывает на уменьшение наблюдающейся у них гиперинфляции легких. Это свидетельствует о наличии обратимого компонента эмфиземы легких. У больных ХНБ изменений ФВД после ПДКВ не наблюдалось.
3. Установлена неоднородность ответа бронхов у больных ХОБ на ПДКВ: уменьшение бронхиальной обструкции наблюдалось у 9, ухудшение бронхиальной проходимости — у 4, не было изменений ФВД у 8 из 21 пациента. Все это может указывать на наличие гиперреактивности бронхов при ХОБ. У пациентов с ХНБ изменений ФВД на ПДКВ не отмечалось.
4. Наиболее приемлемый уровень ПДКВ при ХОБ — 5 или 7 см H_2O . Сопротивление 9 см H_2O непосильно для больных ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.В., Виницкая Р.С., Гноевых В.В. и др. Стационарный этап длительной кислородотерапии хронической легочной недостаточности у больных с хроническим обструктивным бронхитом // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С.141—144.
2. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания.— Смоленск: Русич, 1996.
3. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность.— М.: Медицина, 1989.
4. Колонтаевский Ф.В., Дуков Л.Г., Глебов О.И. Устройство для лечения и профилактики дыхательной недостаточности: А.с. 1588423 СССР.
5. Christensen E.F., Nedergaard T., Dalh R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy // Chest.— 1990.— Vol.97, № 3.— P.645—650.

Поступила 29.05.97.

И.Е.Бахлаев, А.И.Агеенко, В.С.Ерхов, Е.К.Олейник

TURTEST В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Петрозаводский государственный университет

TURTEST IN LUNG TUMOURS DIAGNOSTICS

I.E.Bachlaev, A.I.Ageenko, V.S.Erkhov, E.K.Oleinik

Summary

The new universal diagnostic test for cancer grow (TURTEST) have been investigated in modified test hemagglutination of erythrocytes (immunomodification of ESR). The test was made in 368 patients with different lung diseases. The sensitiveness of this method in patients with lung cancer was 84%. The TURTEST's data was not differ in patients with benign tumours and nontumoural pulmonary diseases from control droup. This method is technically simple and can be used in outpatient conditions. It has been shown that oncotest is reasonable to be used for screening, diagnostics and monitoring in patients with lung cancer.

Резюме

Новый универсальный диагностический тест для выявления рака легкого был разработан на основе модифицированного теста гемагглютинации эритроцитов. Были протестированы 368 пациентов с различными легочными заболеваниями. Чувствительность этого метода у больных с раком легкого составила 84%. Показатели теста не различались у больных с доброкачественными опухолями и неопухолевыми заболеваниями легких, составлявшими контрольную группу. Метод прост технически и может применяться в амбулаторных условиях для выделения групп риска, для диагностики злокачественных опухолей и наблюдения за больными раком легкого.

Диагностика рака легкого (РЛ) — одна из основных задач современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена неуклонным ростом заболеваемости, высоким процентом запущенных форм, малоудовлетворительными результатами лечения.

Уровень диагностики злокачественных новообразований легких в практических учреждениях недостаточно высок: в сроки до 3 месяцев опухоль выявляется только в 50% случаев, в 10% — в сроки свыше 1 года [10]. Несмотря на применение комплекса различных методов обследования, многие вопросы раннего выявления РЛ остаются еще нерешенными [2,15]. Вместе с тем только своевременная диагностика заболевания обеспечивает выполнение радикальной операции с благоприятным отдаленным результатом лечения [9,12,13].

Возрастает интерес к иммунологическим исследованиям у больных РЛ на этапах диагностики, лечения и последующего наблюдения за пациентами [3]. Наряду с традиционными тестами все более широкое применение в клинике находят опухолевые маркеры [5,11,14]. Использование маркеров ранних стадий канцерогенеза может стать основой новых методов скрининга, а именно: выявления признаков злокачественного роста до формирования его морфологических признаков [7].

Ранее было показано наличие в опухолевой клетке эмбрионального поверхностного антигена ЭПА-10 и распознающего этот антиген рецептора [1,6]. На этой

основе был разработан новый универсальный диагностический тест на опухолевый рост (TURTEST), в котором используется антиидиотипическая антиэмбриональная сыворотка [4]. Метод выполняется в модифицированном тесте гемагглютинации эритроцитов пациентов (иммуномодификация СОЭ).

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности применения TURTEST в скрининге, диагностике и мониторинге больных РЛ,

Обследовано 368 больных различными заболеваниями легких, которые поступили в хирургическое отделение с подозрением на РЛ. В результате комплексного обследования у 287 из них установлен РЛ, у 18 — доброкачественная опухоль легкого (ДОЛ) и у 63 — неопухолевые заболевания легких (НЗЛ). Возраст пациентов 33—68 лет. В качестве контроля обследовано 40 практически здоровых доноров (28 мужчин, 12 женщин) в возрасте 26—55 лет.

Среди 287 больных РЛ, мужчин было 263, женщин — 24. Средний возраст 56,8 года. I стадия заболевания выявлена у 63, II — у 75, III — у 109 и IV — у 40 больных (согласно TNM классификации злокачественных опухолей, 1989 г.). Периферическая форма рака составила 37%, центральная — 63% наблюдений. Плоскоклеточный рак был диагностирован у 175 (61%), железистый — у 63 (22%) и мелкоклеточный у 49 (17%) пациентов.

Показатели TURTEST у больных раком легкого в зависимости от морфологической структуры опухоли

Гистологический тип опухоли	Число обследованных	TURTEST, усл. ед.
Плоскоклеточный рак	175	2,20±0,76*
Аденокарцинома	63	2,39±0,57**
Мелкоклеточный рак	49	2,61±0,49**

Примечание. Звездочка — статистически достоверные различия по сравнению с контролем, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

В группе больных ДОЛ было 16 мужчин и 2 женщины, средний возраст 47,9 года. Среди 63 пациентов НЗЛ (26 острой пневмонией, 5 — хронической, 23 — хроническим бронхитом, 3 — туберкулемой, 2 — актиномикозом, 1 — саркоидозом Бека, 1 — гранулематозом Вегенера и 2 — с инородным телом бронха) мужчин было 54, средний возраст 48,5 года.

Для проведения TURTEST 1 мл венозной крови пациента смешивали со 100 мкл 5% раствора цитрата натрия в фосфатном буферном растворе (PBS). 0,02 М, рН 7,2. Из полученного объема брали 3 порции по 70 мкл каждая. В 1-ю и 2-ю порции крови вносили по 20 мкл контрольной сыворотки, в 3-ю — 20 мкл рабочей сыворотки. Полученные смеси забирали в капилляры СОЭ до отметки 50 мм. Спустя 1 час после инкубации капилляров (в вертикальном положении в термостате при 37°C) рассчитывали коэффициент в условных единицах: разницу между средним арифметическим СОЭ контрольных проб (1 и 2 пробы) и СОЭ рабочей пробы (3 проба) в мм умножали на большую из этих двух величин и делили на 50. Коэффициент, превышающий по абсолютной величине 1,5, свидетельствует о наличии опухолевого процесса.

Исследования проводили при поступлении больных в стационар. Диагностическую эффективность онкотеста оценивали по его чувствительности и специфичности [8]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с расчетом уровня достоверности по Стьюденту.

Анализ результатов исследований показал, что коэффициенты, превышающие 1,5 усл. ед., отмечены у 53 (84,1%) больных с I стадией, 64 (85,3%) — II, 97 (89%) — III и 27 (67,5%) больных с IV стадией РЛ. Частота положительного теста в контрольной группе была 5%, ДОЛ — 11,1%, НЗЛ — 15,9%. Чувствительность метода у больных РЛ составила 84%, специфичность — 85,2%.

На рисунке представлены результаты TURTEST у больных с заболеваниями легких. У больных РЛ уровень полученных коэффициентов колебался от 0,18 до 9,6. В среднем он составил $2,35 \pm 0,65$, что досто-

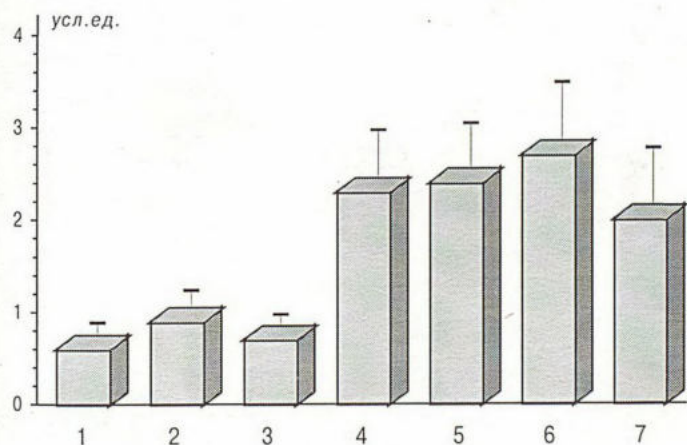


Рис. Результаты TURTEST у больных с заболеваниями легких.

По оси ординат — коэффициенты в усл. ед., по оси абсцисс — группы больных: 1 — контроль, 2 — НЗЛ, 3 — ДОЛ, 4—7 — РЛ (I—IV стадии).

верно выше, чем у больных НЗЛ ($0,83 \pm 0,21$), ДОЛ ($0,65 \pm 0,11$) и у здоровых лиц ($0,59 \pm 0,18$); $p < 0,05$. Локализация опухоли и стадия онкопроцесса достоверно не влияли на результаты TURTEST (табл.1), но можно отметить, что реакция наиболее выражена при мелкоклеточном раке и несколько ниже при железистом и плоскоклеточном раке, $p > 0,05$.

В группе пациентов НЗЛ коэффициенты TURTEST были в пределах от 0,12 до 2,57. В 10 случаях (1 — острой пневмонии, 2 — хронической, 4 — хронического бронхита, 1 — актиномикоза, 1 — туберкулеза и 1 — инородного тела бронха) его значение превышало 1,5. У 5 из этих больных были выявлены процессы плоскоклеточной пролиферации или дисплазии эпителия бронхов. Важно отметить, что при дальнейшем наблюдении у 1 пациента с хроническим бронхитом (коэффициент составлял 2,5) через 10 месяцев диагностирован РЛ.

Из 18 больных ДОЛ у 16 результаты онкотеста были низкими (0,18—1,35) и лишь у 2 они составили 1,65 и 1,86. Все пациенты этой группы были оперированы, диагноз доброкачественной опухоли верифицирован морфологически.

Комплексная диагностика опухолей легких с применением TURTEST позволила установить правильный диагноз РЛ в 95,1% и ДОЛ — в 88,9% наблюдений.

У 145 больных РЛ онкотест изучен в ранние и отдаленные сроки послеоперационного периода (табл.2). Радикальная операция была выполнена у 127 и пробная торакотомия — у 18 пациентов. Среди радикально оперированных больных положительный TURTEST до операции наблюдался у 110 (86,6%) человек, а в группе нерадикально оперированных — у 15 (83,3%) человек. На 7-е сутки после операции изменения результатов онкотеста в обеих группах не отмечено. Через 1 месяц TURTEST оставался положительным у 94 (85,5%) больных среди радикально оперированных и у всех больных, которым была проведена пробная торакотомия.

Последующий иммунологический мониторинг показал, что в группе нерадикально оперированных больных снижение коэффициента до уровня нормы наблюдалось только у 1 пациента в сроки 3 месяца и у 2 — через 6 месяцев после операции. В группе радикально оперированных больных он был положительным соот-

Таблица 2

Динамика численности больных РЛ с положительным TURTEST до и после операции

Характер операции	Число больных	До операции	После операции (месяцы)		
			1	3	6
Радикальная	127	110	94	39	12
Не радикальная	18	15	15	14	13

ветственно в 39 (35,5%) и 12 (10,9%) наблюдениях. Следует отметить, что у этих больных спустя 6 месяцев после операции в 3 случаях отмечен рецидив и в 5 — прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов.

В сроки от 6 до 24 месяцев после радикальной операции выявлено еще 29 случаев рецидива или прогрессирования РЛ. TURTEST у них вновь становился положительным в 21 (72,4%) наблюдений. В группе больных с безрецидивным течением заболевания результаты онкотеста оставались отрицательными.

С учетом высокой информативности метода, доступности и простоты его применения нами была предпринята попытка использования TURTEST для скринингового тестирования по заболеваемости злокачественными опухолями. Скрининг проведен у 6480 лиц в возрасте от 30 до 75 лет. Мужчин было 2783, женщин — 3697. Положительные результаты теста на опухолевый рост отмечены у 173 человек, из которых у 28 выявлены злокачественные опухоли различных локализаций (легкие — 4, желудок — 12, молочная железа — 3, гениталии — 3, почки — 3, другие органы — 3). Из 28 пациентов у 8 имело место бессимптомное течение болезни. Что касается больных РЛ, то из 4 наблюдений в 3 случаях установлена I стадия заболевания. Среди других лиц (145) с повышенным коэффициентом онкотеста при последующем мониторинге выявлено еще 2 случая онкологических заболеваний. Таким образом, результаты показали целесообразность применения TURTEST для скрининга злокачественных опухолей различных локализаций.

Выводы

1. TURTEST может быть использован в качестве дополнительного метода в скрининге и диагности-

ке рака легких, а также для контроля эффективности проводимого лечения и выявления прогрессирования заболевания.

2. TURTEST позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей легких.
3. Результаты онкотеста с коэффициентом выше 1,5 у лиц с патологией легких требуют обследования с целью исключения злокачественной природы изменений в легких и последующего наблюдения в группе повышенного риска рака легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.И. Лицо рака. — М.: Медицина, 1994.
2. Барчук А.С., Вагнер Р.И., Лемехов В.Г. и др. Современные подходы к диагностике и лечению рака легкого // Вопр. онкол. — 1997. — № 1. — С.15—21.
3. Бахлаев И.Е. Возможности использования иммунологических исследований в комплексной диагностике и мониторинге больных раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
4. Белоглазова С.Е., Агеев А.И., Ерохов В.С., Петросян А.С. Диагностическое значение РО-теста в оперативной гинекологии // Акуш. и гин. — 1995. — № 5. — С.33—34.
5. Гончаровская М.А. Моноклональные антитела к поверхностным клеточным антигенам мелкоклеточного рака легкого: перспективы иммунодиагностики // Вестн. онкол. науч. центра. — 1996. — № 2. — С.57—60.
6. Ерхов В.С., Агеев А.И. Возможная роль эмбриональных поверхностных антигенов в формировании аутоstimула пролиферации клеток опухоли // Экспер. онкол. — 1986. — № 3. — С.32—35.
7. Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология — методы и задачи // Арх. пат. — 1996. — № 3. — С.45—49.
8. Меньшиков В.В., Кадашева Ш.Г., Делекторская А.Н. и др. Методика диагностической ценности клинических лабораторных исследований // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С.67—70.
9. Перельман М.И. Торакальная хирургия и ее перспективы // Пульмонология. — 1995. — № 2. — С.6—16.
10. Трахтенберг А.Х., Самоходский Е.В. Современные возможности диагностики рака легкого I стадии (T₁N₀M₀) // Рак легкого. — М.: 1992. — С.45—51.
11. Diez M., Gomez A., Hernando F. et al. Serum CEA, CA 125 and SCC antigens and tumour recurrence in resectable non-small cell lung cancer // Int. J. Biol. Markers. — 1995. — Vol.10, № 1. — P.5—10.
12. Eckerberger F. Bronchialkarzinom // Wien. Med. Wochenschr. — 1994. — Bd 144, № 22—23. — S.545—547.
13. Leschke M., Strauer B.E. Diagnostik von Bronchialkarzinomen // MTA. — 1994. — Bd 9, № 8. — S.630—635.
14. Pandha H.S., Waxman J. Tumour markers // Quart. J. Med. — 1995. — Vol.88, № 4. — P.233—241.
15. Roth J.A. New approaches to treating early lung cancer // Cancer Res. — 1992. — Vol.52, № 9. — P.2652—2657.

Поступила 10.07.97.

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

ВЛИЯНИЕ СУРФАКТАНТА ЛЕГКОГО КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА НА ТЕЧЕНИЕ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ КРЫС

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

INFLUENCE OF BOVINE SURFACTANT ON DEVELOPMENT OF BLEOMYCIN-INDUCED RAT LUNG DISTURBANCES

Ju.A.Kirillov, V.F.Dubrovskaja, A.A.Seiliev, A.E.Shulda, L.V.Loshakova, L.N.Danilov, V.A.Volchkov, O.A.Rosenberg

S u m m a r y

Dynamic histological and electron microscopic rat lung investigation using morphometria was carried out after intratracheal bleomycin administration and consequent three-time lung surfactant inhalation. There were found out the significant decrease of both intensity and extension of intracellular oedema, alveolitis and focal bronchopneumonia. One of the possible mechanisms of revealed effect could be the recorded decrease of alveolocyte-II alteration

Р е з ю м е

После интратрахеального введения блеомицина и последующего ингаляционного трехкратного введения препарата легочного сурфактанта проведено динамическое гистологическое и электронно-микроскопическое исследование легкого крыс с использованием морфометрии. Обнаружено достоверное уменьшение выраженности и распространенности внутриклеточного отека, альвеолита и очаговой бронхопневмонии. Одним из механизмов обнаруженного эффекта может быть зарегистрированное уменьшение степени альтерации альвеолоцитов II типа под влиянием использованного препарата.

Повышающийся удельный вес фиброзирующих альвеолитов (ФА) в общей структуре заболеваемости легких, высокая инвалидизация больных и отсутствие эффективных средств лечения постоянно привлекают внимание исследователей к этой проблеме. ФА в ранней стадии развития характеризуется интерстициальным отеком, лимфоидной инфильтрацией, активацией макрофагов и последующим развитием пневмосклероза [3]. Одним из малоизученных аспектов развития ФА является состояние сурфактантной системы легких.

Блеомициновый альвеолит (БА), один из частных случаев ФА у человека, был описан как осложнение при системном введении этого противоопухолевого антибиотика больным злокачественными новообразованиями и стал удобной моделью изучения ФА в эксперименте.

БА характеризуется также гиперплазией альвеолоцитов II типа (А-II) и последующим их истощением, нарушениями в структуре оптически-плотных телец (ОПТ) и изменениями содержания и состава фосфолипидов легочного сурфактанта [1,3].

Целью настоящей работы явилось выяснение возможности модификации течения БА интратрахеальным введением препарата сурфактанта из легкого крупного рогатого скота.

Эта цель была сформулирована на основании двух предпосылок. Во-первых, на представлениях о ведущей роли реакции иммунокомпетентных клеток и эндотелия, а также баланса цитокинов в развитии БА [4,6]. И, во-вторых, на сведениях о том, что сурфактант, наряду с основной функцией предотвращения спадения альвеол во время выдоха, обладает иммунорегуляторными свойствами [5,7].

Опыты проведены на нелинейных белых крысах-самцах массой 180—200 г. Блеомицин (БМ) вводили однократно интратрахеально в дозе 10 мг/кг. Сразу после введения БМ и в течение последующих 3 суток одной группе крыс проводили 3-кратные ингаляции сурфактанта легкого крупного рогатого скота (СТ-ВЛ) в дозе 10 мг/кг (суммарная доза — 30 мг/кг). СТ-ВЛ экстрагировали физиологическим раствором из свежего мелконарезанного легкого с последующим переосаждением с помощью дифференциального центрифугирования и экстракцией осадка смесями органических растворителей, как описано нами ранее [2]. Крысам контрольной группы вводили изотонический физиологический раствор NaCl (ФР). Животных обследовали через 7, 14 или 30 суток после введения БМ.

Гистологическое исследование с применением морфометрических методов проводили на тотальных па-

Нарушения в структуре легких у крыс на 7-е и 30-е сутки эксперимента

Характер изменений	Срок (сут.)	Объем ткани (%)		p
		БМ	БМ+СТ-BL	
Сохранение структуры	7	43,4±1,37	55,2±1,61	<0,001
	30	74,2±1,22	79,0±1,45	<0,05
Внутриальвеолярный отек Альвеолит	7	5,4±0,73	1,5±0,42	<0,001
	7	51,2±1,76	43,3±1,94	<0,01
Эмфизема	30	5,0±0,60	3,5±0,63	>0,05
	30	1,8±0,36	1,7±0,46	>0,05
Очаговая бронхопневмония	30	2,8±0,46	0,4±0,22	<0,001
Интерстициальный фиброз	30	9,0±0,80	7,2±0,93	>0,05
Очаги фиброателектаза	30	7,2±0,71	8,2±0,97	>0,05

рафиновых срезах легкого, окрашенных гематоксилином и эозином и по ВанГизону.

Для электронной микроскопии материал фиксировали в 2,5% глутаральдегиде с последующей обработкой для получения ультратонких срезов, которые после контрастирования изучали в микроскопе JEM 100B. Стереометрическое исследование проводили на проекциях электронограмм при общем увеличении 30 000. Площадь анализируемых образцов для каждого из вариантов опыта составила от 4370 до 4930 мкм² на 1170 электронограммах.

Гистологическое и электронномикроскопическое исследования материала показали, что ингаляция ФР не модифицирует степени тяжести и скорость развития БМ-индуцированной патологии легких. Поэтому данные количественного анализа легочной ткани животных без введения СТ-BL и ингалированных ФР объединены в одну группу.

Результаты морфологического исследования легких

Через 7 суток после введения БМ значительные зоны легочной ткани характеризовались слабовыраженными явлениями интерстициального отека и сохраняли свою воздушность (табл.1)

Ингаляции СТ-BL ослабляли распространенность повреждения, что приводило к достоверному ($p<0,001$) увеличению объема функционирующей ткани легкого по сравнению с показателями нелеченых животных.

В диффузно расположенных мелких участках легкого разрушение структуры и отек межальвеолярных перегородок сочетались с внутриальвеолярной экссудацией жидкости. Данные изменения чаще регистрировались и отличались большей распространенностью в легких крыс, не получавших препарат ($p<0,001$). Нарушения в структуре органа через 7 суток после введения БМ были в основном обусловлены альвеолитом. Введение СТ-BL ослабляло тяжесть патологического процесса и уменьшало долю измененной ткани легкого (рис.1, а,б) по сравнению с вариантом опыта без ингаляции препарата ($p<0,01$).

Через 14 суток после введения БМ у подопытных крыс всех групп признаки текущего альвеолита носили очаговый характер и наблюдались во всех долях правого и левого легкого. В отдельных участках органа отек и клеточная инфильтрация приводили к дистелектазу либо ателектазу ткани с образованием и накоплением в этих зонах коллагеновых волокон. Для развития интерстициального пневмосклероза были характерны очаговые разрастания соединительной ткани с одинаковой частотой их регистрации у животных всех групп.

Введение СТ-BL не изменяло характер и темпы развития БМ-индуцированной патологии в легком крыс, тогда как выраженность и распространенность отдельных ее признаков были ослаблены. Использование морфометрического метода выявило почти 2-кратное уменьшение доли легочной ткани с явлениями интерстициального и внутриклеточного отека у леченых животных по сравнению с крысами, не получавшими ингаляции СТ-BL. Так, в группе нелеченых крыс 38% объема ткани легкого имело морфологические признаки данной патологии, тогда как введение СТ-BL уменьшало распространенность этого вида нарушений до 17%.

Через 30 суток после введения БМ у подопытных крыс всех групп наблюдался процесс восстановления структуры легкого (см. табл.1), причем объем ткани, не имевшей морфологических признаков повреждения, у леченых животных был наибольшим и достигал 78% ($p<0,05$).

Небольшие (занимающие несколько долек) участки бронхопневмонии наиболее часто диагностировались в легком крыс с БМ-индуцированной патологией, тогда как у леченых животных воспалительные изменения выявлялись крайне редко ($p<0,001$). Введение препарата не модифицировало частоту развития и тяжесть БМ-индуцированного очагового пневмосклероза, а также появление микрозон иррегулярной эмфиземы ($p>0,05$).

Результаты электронно-микроскопического исследования легких

После введения БМ электронно-микроскопическая картина нарушений в структуре аэрогематического

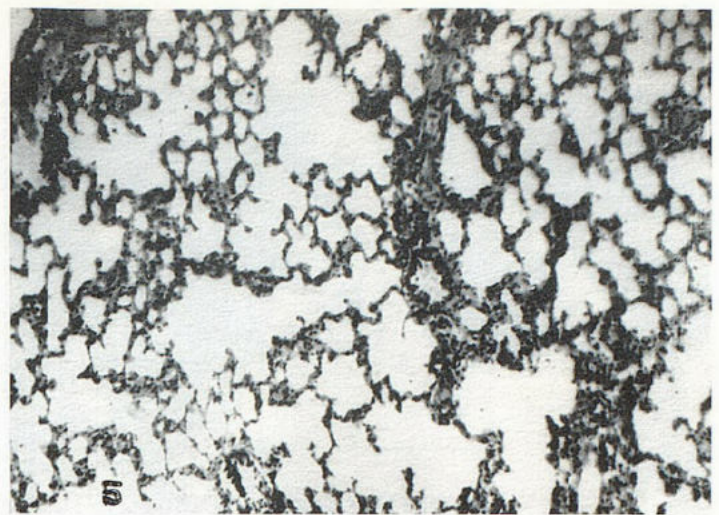
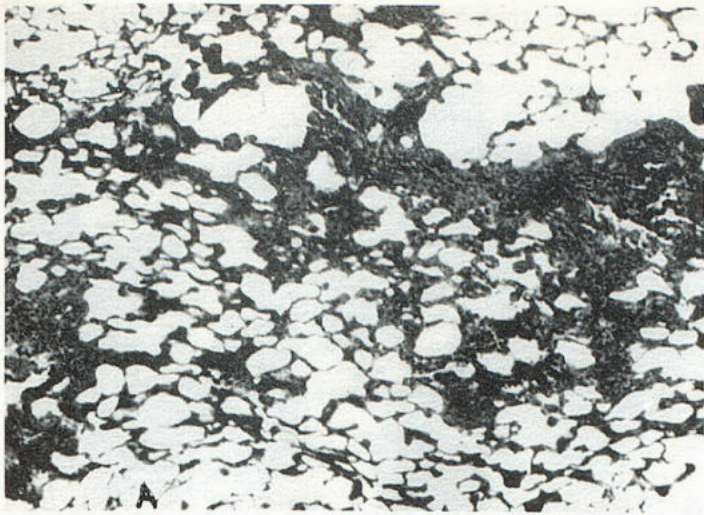


Рис. 1. Участок ткани легкого через 7 суток после введения БМ (А) и ингаляций СТ-ВЛ (Б).

Ослабление распространенности патологического процесса у леченых крыс. Гематоксилин-эозин. $\times 100$.

барьера на протяжении опыта была представлена динамикой изменений, характерных для альвеолита с переходом от преимущественно отечной к продуктивной фазе его развития.

Альтерации в тонкой организации интерстиция, а также эндотелиоцитов капилляров и эпителиальных клеток были мозаичны в пределах альвеолярной стенки. Если через 7 и 14 суток нередко наблюдалось внутриальвеолярное расположение поврежденных альвеолоцитов, клеточного детрита и функционально активированных макрофагов (рис. 2), то к 30-м суткам на фоне преимущественной нормализации ультраструктуры клеточных элементов аэрогематического барьера увеличивалась численность фибробластов с очагами накопления коллагеновых волокон.

Характер нарушений в строении клеточных и неклеточных компонентов межальвеолярной перегородки был аналогичным в подопытных группах, тогда как степень их выраженности и распространенности в ткани легкого у леченых животных была существенно меньшей (рис. 3, а, б).

Учитывая основную направленность действия использованного препарата, объектом количественного анализа явилась популяция альвеолоцитов II типа (А-II), ответственных за синтез сурфактанта в ткани легкого. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Согласно представленным данным через 7 суток после введения БМ у леченых животных было вдвое уменьшено количество А-II с признаками необратимых повреждений по сравнению с показателями крыс, не получавших СТ-ВЛ. Численность осмиофильных пластинчатых телец в функционирующих эпителиальных клетках после ингаляций СТ-ВЛ снижалась в меньшей степени ($p < 0,01$) при лучшей сохранности структуры их пластинчатого комплекса. БМ-индуцированное увеличение площади (соответственно объема) А-II зарегистрировано в легких всех групп подопытных животных. Наиболее значительно данный показатель возрастал у леченых крыс. Исследование ультраструктуры А-II показало, что наряду с нарушениями в тонкой

организации этих клеток наблюдалась активизация внутриклеточных процессов, проявлявшаяся в увеличении численности мультивезикулярных телец, гипертрофии элементов комплекса Гольджи, умеренном расширении канальцев эндоплазматической сети, тогда как в А-II нелеченых животных преобладали явления повреждения.

К 30-м суткам происходили сдвиги в сторону нормализации популяционных и субклеточных характеристик А-II. Количество поврежденных клеток в легком подопытных крыс продолжало превышать соответствующие значения биологического контроля. Однако у леченых животных доля гибнущих А-II была меньшей по сравнению с крысами, не получавшими препарат.

Численность ОПТ в А-II после ингаляций СТ-ВЛ восстанавливалась и даже превышала контрольный показатель, тогда как у нелеченых животных количество этих элементов продолжало оставаться достоверно

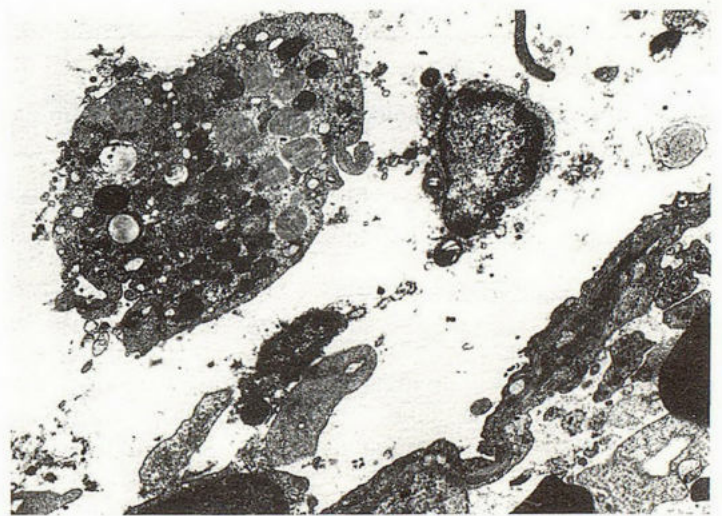


Рис. 2. Макрофаг и фрагменты разрушенных эпителиальных клеток в полости альвеол (ПА).

7 суток после введения БМ. $\times 10000$.

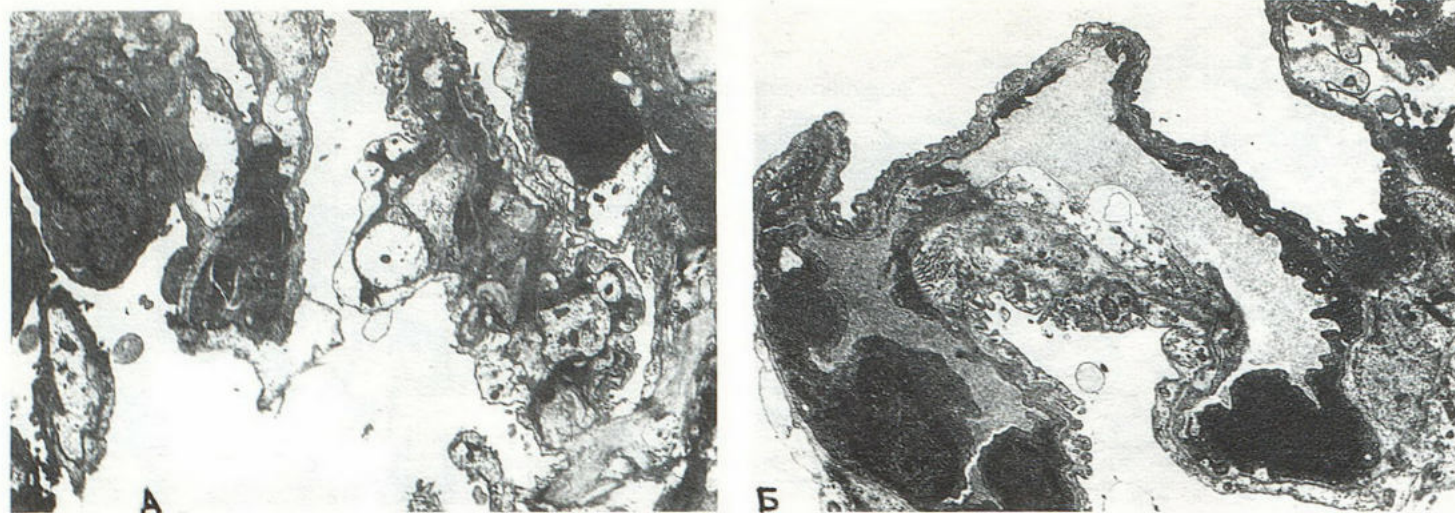


Рис.3. Межальвеолярная перегородка через 14 суток после введения БМ (А) и ингаляций СТ-ВЛ (Б).

Ослабление выраженности отека эпителиальных клеток (→) и эндотелиоцитов (x) у леченых крыс. $\times 8000$.

сниженным ($p < 0,001$). Сохраняющийся и к 30-м суткам дефицит А-II, несмотря на восстановление большинства структурных параметров ткани легкого у подопытных животных, свидетельствовал о длительном персистирующем характере БМ-индуцированных повреждений в ультратонкой организации аэрогематического барьера.

З а к л ю ч е н и е

Результаты гистологического исследования материала с использованием морфометрического метода свидетельствуют о том, что применение сурфактанта ВЛ в качестве лечебного препарата уменьшает выраженность и распространенность БМ-индуцированного альвеолита в поврежденной ткани легкого.

Согласно результатам электронномикроскопического исследования с применением стереометрического метода, введение СТ-ВЛ ослабляет тяжесть БМ-индуцированных альтераций альвеолоцитов II типа с последующей

активизацией процессов репарации на внутриклеточном и популяционном уровнях. Лечебное воздействие использованного препарата на структурно-функциональное состояние сурфактантпродуцирующих клеток является, возможно, одним из механизмов, обеспечивающих лучшую сохранность элементов аэрогематического барьера, а также меньшую выраженность и распространенность альвеолита в поврежденном легком.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лошакова Л.В., Кириллов Ю.А., Лебедева Е.С., Шульга А.Э., Злотникова Л.А., Алексеевских Ю.Г., Данилов Л.Н., Розенберг О.А. Структурные изменения легких и фосфолипидов легочного сурфактанта при экспериментальном блеомициновом пневмосклерозе у крыс // Бюл. Экспер. биол. — 1991. — № 11. — С.534—536.
2. Розенберг О.А., Шалджян А.А., Сейлиев А.А., Шульга А.Э., Лошакова Л.В., Волчков В.А. Способ получения легочного сурфактанта: Пат. 2066198 РФ.

Т а б л и ц а 2

Характеристика альвеолоцитов II типа в легком крыс на 7-е и 30-е сутки эксперимента

Группы животных	Срок (сут)	Количество исследованных клеток	Поврежденные клетки (%)	Средняя площадь клетки (отн. ед.)	Среднее количество ОПТ на клетку	Количество ядро-содержащих клеток в 100 мкм ² ткани
Биологический контроль	7	121	1	12,5±1,10	8,0±0,40	0,97±0,093
	30	101	2	12,5±0,35	8,0±0,30	0,97±0,093
Блеомицин	7	108	20	17,7±0,84*	4,0±0,02**	0,47±0,064**
	30	100	12	15,7±0,55*	5,5±0,30**	0,43±0,080**
Блеомицин + Сурфактант	7	101	10	23,4±0,90**	6,0±0,40*	0,31±0,050**
	<i>p</i>	—	—	<0,01	<0,01	>0,05
	30	107	7	16,0±0,52*	10,0±0,60*	0,39±0,040**
	<i>p</i>	—	—	>0,05	<0,001	>0,05

П р и м е ч а н и я. * — различия по сравнению с контролем достоверны при $p < 0,01$; ** — различия по сравнению с контролем достоверны при $p < 0,001$; *p* — при сравнении вариантов "БМ" и "БМ+СТ-ВЛ".

3. Слукa Б.А., Таганович А.Д. Морфофункциональные изменения альвеолярного эпителия, макрофагов и сурфактанта легких у крыс при фиброзе, индуцированном блеомицином // Морфология.— 1993.— Т.104, № 3—4.— С.119—130.
4. McNulty R.J., Laurent G.J. Pathogenesis of lung fibrosis and potential new therapeutic strategies // Exp. Nephrol.— 1995.— Vol.3.— P.96—107.
5. 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.
6. Phan S.H., Kunkel S.L. Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Exp. Lung Res.— 1992.— Vol.18.— P.29—43.
 7. Wilsher M.L., Hughes D.A., Haslan P.L. Immunoregulatory properties of pulmonary surfactant: influence of variations in phospholipid profile // Clin. Exp. Immunol.— 1988.— Vol.73.— P.117—122.

Поступила 13.02.98.

© АБРОСИМОВ В.Н., 1998

УДК 616.12-009.86-07:616.24-008.4-072.7

КАПНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

В.Н.Абросимов

Кафедра терапии факультета последипломного образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

CAPNOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL RESPIRATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

V.N.Abrosimov

Summary

The study of functional respiratory disorders in patients with neurocirculatory dystonia has been conducted. Various respiratory disorders combined to hypocapnia, hypercapnia, normocapnia and changers of respiratory patterns are revealed. The features of acute hyperventilatory syndrome course are presented. It is signed that the capnographic investigation is important for clinical interpretation of functional respiratory disorders.

Резюме

Проводилось изучение функциональных нарушений дыхания у больных нейроциркуляторной дистонией. Выявлены различные варианты нарушений дыхания, которые сочетались с гипо-, гипер-, нормокапнией, изменениями дыхательного паттерна. Подчеркивается важность капнографического исследования для клинической интерпретации функциональных нарушений дыхания.

Среди основных клинических проявлений нейроциркуляторной дистонии (НЦД) одним из наиболее частых является так называемый респираторный синдром (РС). Трактовка понятия РС до сих пор является предметом оживленной дискуссии поэтому наряду с термином респираторный синдром существуют и такие как "функциональный синдром", "респираторная дискинезия", "дыхательный невроз", "нейрореспираторная дистония", "поведенческая одышка". Большинство авторов отождествляет дыхательные расстройства при НЦД с гипервентиляционным синдромом (ГВС).

Субъективная характеристика дыхательных расстройств при НЦД достаточно ярко представлена в литературе. Так, В.И.Маколкин, С.А.Аббакумов (1985) представляют следующие основные признаки: чувство "кислородного голода", "тоскливых вздохов", тахипноэ, снижение максимальной легочной вентиляции и увеличение остаточного объема.

Вместе с тем до настоящего времени нет общепринятых методов объективной диагностики РС. Следует отметить, что традиционная спирография не позволяет определять тонкие функциональные нарушения дыхания. Является важным и то обстоятельство, что ротовой загубник и носовая клипса, используемые при спирографии, могут влиять на показатели дыхания [7]. Tobin J.M. et al. (1983) отметили, что пациенты с хронической тревогой имеют склонность к более ровному дыханию с ротовым загубником и носовой клипсой. Имеется указание, что ГВС может привести и к снижению функциональных проб — это так называемый "фальшивый результат" [4].

Цель настоящей работы — представить клиническую характеристику РС и предложить интерпретацию данных капнографического исследования больных НЦД. Диагноз НЦД устанавливался с учетом общепринятых критериев [1].

Осуществлялось традиционное клиническое обследование, исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы (определение типа гемодинамики методом тетраполярной реографии, УЗИ сердца с определением сократительной способности миокарда), исследование функции внешнего дыхания и газообмена (компьютерная спирография, определение газового состава крови), при необходимости обследование с целью исключения возможной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В процессе проводимых исследований у больных были исключены органические заболевания системы дыхания и кровообращения, способные вызвать синдром одышки.

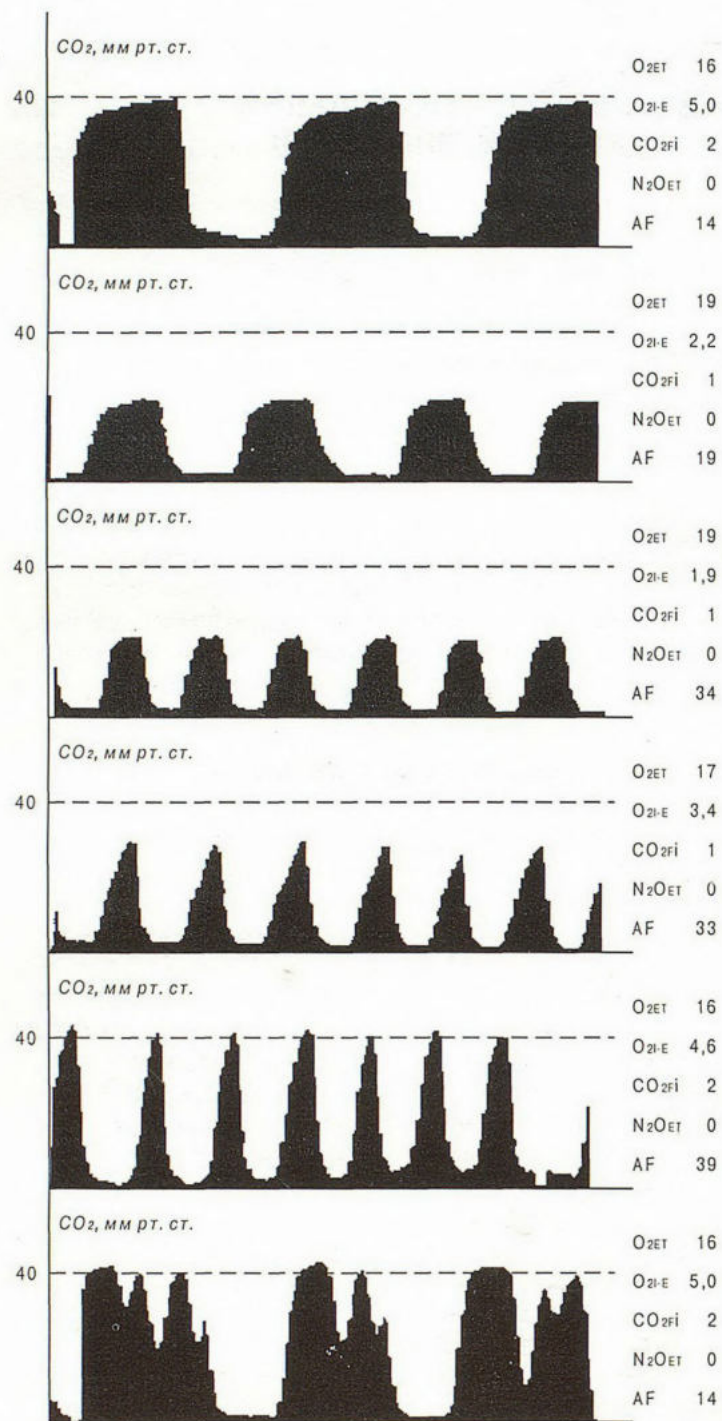


Рис. 1—6. Объяснения в тексте.

Капнография осуществлялась с помощью малоинерционного газового анализатора "Нормокап" фирмы "Датекс" (Финляндия). Определялось парциальное напряжение углекислоты в альвеолярном воздухе (РАСО₂), изучались особенности капнографических кривых. Капнограмма здорового человека представлена на рис. 1.

Основными проявлениями заболевания у обследованных больных были дыхательные нарушения — РС. Все больные жаловались на одышку различной степени выраженности. Она могла отмечаться в покое, при разговоре, усиливаться после физической нагрузки. Весьма разнообразным было и субъективное восприятие одышки: ощущение нехватки воздуха, чувство кратковременной остановки дыхания, затрудненное дыхание, невозможность полного вдоха и выдоха, ощущение преграды ("заслонки") в грудной клетке. Появление одышки заставило многих больных значительно уменьшить физическую активность.

Результаты капнографического обследования показали, что значения РАСО₂ у этих больных изменяются в довольно широком диапазоне. РС мог быть с нормальным, пониженным или несколько повышенным уровнем РАСО₂ в сочетании с различной частотой дыхательных движений. Отмечались изменения капнографических кривых. Анализ данных капнографии и особенностей клинического течения позволил выделить различные варианты РС при НЦД.

Гипокапнический тип вентиляторных расстройств свидетельствовал о развитии ГВС, который, как известно, имеет хроническое и острое течение.

При хроническом течении ГВС больные жаловались на одышку различной степени выраженности. Наиболее часто больные характеризовали ощущение одышки как "чувство нехватки воздуха", "дыхательный дискомфорт", "стиснение в грудной клетке". Были и образные характеристики, например "дышу, как рыба, выброшенная на берег", "легкие, как меха аккордеона". Многие отмечали, что очень трудно отдышаться после физической нагрузки. Подчеркивалась плохая переносимость из-за одышки традиционной лечебной физкультуры, занятий аэробикой. У некоторых больных чувство дыхательного дискомфорта, одышка появлялась при пребывании в душном помещении. Тесная одежда также могла усилить одышку. Довольно частыми у больных были зевота и вздохи.

Боли в грудной клетке отмечались довольно часто. Они локализовались обычно в нижних отделах грудной клетки или в прекардиальной области. Боли, как правило, несильные, и большинство указывали на их наличие лишь после целенаправленного расспроса. Имелись неврологические симптомы, которые по частоте располагались следующим образом: головокружение, парестезии, тремор, головные боли, преходящие нарушения зрения ("потемнение в глазах").

Решающая роль в объективном подтверждении ГВС принадлежала капнографическому обследованию, при котором были установлены гипокапнические нарушения газообмена, определяемые либо в покое, либо при проведении пробы с произвольной гипервентиляцией.

О гипокапнии говорили при регистрации РАСО₂

ниже 35 мм рт. ст. На рис. 2 представлены капнограммы больного с ярким течением хронического ГВС.

В тех случаях, когда у больных с подозрением на ГВС в покое определяются нормальные значения $РАСО_2$, показано проведение пробы с произвольной гипервентиляцией (ППГВ). Эта проба является сильным провоцирующим фактором, выводящим из равновесия неустойчивую систему регуляции дыхания у больных с ГВС. Ведь давно подмечено, что даже педантичная, продолжительная аускультация грудной клетки с глубоким дыханием больного снижает уровень $РАСО_2$ и вызывает гипокapническую симптоматику. ППГВ является "золотым стандартом" — лучшим скрининг-тестом выявления ГВС [6]. После произвольной гипервентиляции у больных с ГВС уровень $РАСО_2$ довольно продолжительное время не возвращается к исходному. Это явление называют феноменом "махового колеса" [5], "безостановочным дыханием" [2]. Суть пробы заключается в том, что пациенту с предполагаемым ГВС и исходно нормальными значениями $РАСО_2$ предлагается в течение минуты дышать глубоко и достаточно часто, после чего следует восстановительный период. (Имеются рекомендации по проведению ППГВ длительностью 3,5 мин. Допускается и выполнение 20 глубоких вдохов). В процессе исследования осуществляется регистрация капнограммы. Через минуту форсированного дыхания $РАСО_2$ обычно достигает значений 15—20 мм рт.ст. У здоровых к 3—5-й минуте восстановительного периода уровень $РАСО_2$ нормализуется, а у больных с ГВС достигает исходного уровня лишь через 20—30 минут, что и является объективным критерием, подтверждающим ГВС.

Острое течение, являющееся классической формой ГВС, встречается значительно реже, чем хроническое. Данные литературы свидетельствуют о том, что эта форма составляет лишь 1—2% в общей структуре больных ГВС. Острое течение вызывает особые трудности при дифференциальной диагностике, особенно с бронхиальной астмой, так как ведущим клиническим синдромом является внезапный приступ одышки.

Обращает на себя внимание, что в имеющейся литературе трактовка дыхательных расстройств при остром ГВС носит в основном описательный характер. Указывают, что дыхательный криз протекает с учащением дыханий до 30—50 в минуту и сопровождается яркой эмоциональной окраской. Подобное дыхание характеризуют как "дыхание загнанной собаки".

Нами было проанализировано течение и зарегистрированы капнограммы во время острых приступов ГВС. Клинические проявления острой одышки, наблюдавшиеся у больных, послужили поводом для их госпитализации и проведения мероприятий неотложной помощи. При этом наиболее часто ошибочно диагностировали астматический статус, реже острый приступ ИБС или отек легких. Соответственно предполагаемым диагнозам проводились и лечебные мероприятия. И уже в условиях клиники в процессе проведения дифференциальной диагностики был установлен ГВС.

Основной жалобой этих больных являлось тягостное ощущение нехватки воздуха — одышка. Отмечались

беспокойство, головокружение, парестезии, мышечная дрожь, кардиалгии, сухой кашель. У некоторых — обмороки. При объективном осмотре отмечалось учащение числа дыханий. Хрипы не выслушивались. Со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия с числом сердечных сокращений 90—100 в минуту, артериальное давление в пределах нормальных значений.

При капнографическом исследовании регистрировались низкие значения $РАСО_2$ — на уровне 20 мм рт. ст. Число дыхательных движений составляло более 30, достигая в ряде случаев более 50 в минуту. Следует подчеркнуть, что у этих больных были выявлены различия в форме капнографических кривых. Зарегистрированы две, заметно отличающиеся друг от друга формы капнограмм. Условно их обозначили как тип "А" и тип "Б".

При типе "А" форма капнограммы существенно не отличалась от обычной, то есть можно было выделить и дифференцировать все фазы капнограммы, альвеолярное плато (рис. 3).

При типе "Б" альвеолярное плато не дифференцируется, а из-за выраженного тахипноэ капнографическая кривая приобретает "пилообразный" вид (рис. 4).

В процессе проведения капнографических исследований больных НЦД с РС были выявлены больные, у которых отмечалась одышка со значительным учащением числа дыханий, но с нормальным уровнем $РАСО_2$. У этих больных капнографическая кривая имела вид синусоиды. Типичная кривая представлена на рис. 5.

При обобщении результатов капнографии 10 больных с указанными дыхательными нарушениями установлено, что при ЧД $32,4 \pm 1,29$ в мин, уровень $РАСО_2$ составил $43,2 \pm 1,37$ мм рт.ст. Подобный характер дыхания (значительное учащение числа дыханий с нормокапнией, который чаще называют полипноэ, чем тахипноэ, наблюдается при тепловой одышке. Структура дыхания при полипноэ такова, что увеличивается вентиляция не альвеол, а дыхательного мертвого пространства. Альвеолярная же вентиляция меняется незначительно, то есть сдвиг носит изовентиляторный характер.

Эти данные имеют практическое значение, так как показывают, что выявление у больных учащенного дыхания не может говорить о достоверном ГВС. Возможны случаи, когда на фоне значительного учащения числа дыхательных движений отмечаются нормальные значения $РАСО_2$. Поэтому без проведения капнографии нельзя достоверно диагностировать ГВС.

У некоторых больных с РС уровень $РАСО_2$ был выше контрольных значений. При статистическом анализе группы больных из 25 человек показатели $РАСО_2$ составили $46,4 \pm 0,86$ мм рт. ст. На капнографических кривых довольно часто отмечались аритмии дыхания, рудиментарные вдохи.

И у этих больных основной жалобой была одышка, носящая однако, несколько иной характер по сравнению с одышкой у больных с ГВС. Тщательный расспрос позволил выделить особенности ее субъективного восприятия. Больные характеризовали эту одышку как "неудовлетворенность дыхания", "недостаток возду-

ха". Большинство указывали на потребность глубоких вдохов. И если при ГВС вдохи, как указывают большинство больных, возникают произвольно, то больные данной группы подчеркивали необходимость произвольного выполнения 2—3 глубоких вдохов (вздохов), после которых отмечалось заметное уменьшение ощущений одышки. Все больные жаловались на ощущения дыхательного дискомфорта в покое, а некоторые отмечали появление одышки ночью, причем из-за этой одышки больные просыпались. Физическая нагрузка у большинства заметного влияния на характер и степень восприятия одышки не оказывала. Также, как и у больных с ГВС, появление одышки, неудовлетворенность дыханием вызывали у больных чувство тревоги, беспокойство.

Особенности капнограммы больных с подобным типом вентиляторных расстройств показаны на рис.6.

Одышка у ряда больных НЦД с РС могла сочетаться с нормальным уровнем $PACO_2$ и с отрицательным результатом пробы с произвольной гипервентиляцией. Палитра дыхательных нарушений при нормокапническом варианте была довольно пестрой, характер одышки мог напоминать как гипо-, так и гиперкапнический тип вентиляторных расстройств. Чаще всего это "чувство нехватки воздуха", "ощущение недостаточности дыхания". Одышка могла отмечаться в покое, однако субъективное восприятие ее не было интенсивным и не отличалось постоянством. Физическая нагрузка у 4 больных усиливала одышку у четверых, а у других, напротив, нагрузка вызывала заметное уменьшение одышки и больные занимались оздоровительным бегом. У некоторых происходило уменьшение одышки от глубоких вдохов, причем чаще было необходимо проводить два или три глубоких вдоха. Капнограммы

у этих больных ничем не отличалась от контрольной, которая представлена на рис.1.

Итак, результаты капнографических исследований показывают, что РС у больных с НЦД может иметь самые различные варианты течения. Поэтому правильная клиническая интерпретация капнограмм облегчает понимание особенностей дыхательных расстройств, дает врачу важную информацию о различных клинических вариантах респираторного синдрома, что является важным для проведения дифференцированной коррекции дыхательных расстройств у больных НЦД. Представленные данные свидетельствуют о расширении диагностических возможностей капнографии, которая является тонким методом диагностики функциональных нарушений дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маколкин В.И., Аббакумов С.А.* Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике.— М., 1985.
2. *Малкин В.Б., Гора Е.П.* Субъективная симптоматика при острой произвольной гипервентиляции // Физиология человека.— 1988.— Т.14, № 2.— С.224—230.
3. *Csef H.* Vom "funktionellen Syndrom" zur "somatoformen Störung". Die neue Klassifikation der ICD-10 // Fortschr. Med.— 1995.— Bd 113, № 18.— S.275—277.
4. *Demeter S.L., Cordasco E.M.* Hyperventilation syndrome and asthma // Am. J. Med.— 1986.— Vol.81, № 6.— P.989—994.
5. *Folgering H.* Diagnostic criteria for the hyperventilation syndrome // Respiratory Psychophysiology.— Basington, 1988.— P.133—140.
6. *Howell J.* Behavioral breathlessness // Breathlessness.— Ontario: Hamilton, 1992.— P.149—155.
7. *Scott C.B.* Resting metabolic rate variability as influenced by mouthpiece and noseclip practice procedures // J. Burn. Care Rehabil.— 1993.— Vol.14, № 5.— P.573—577.
8. *Tobin M.E., Chadha T.S., Jenori G. et al.* Breathing patterns. 2. Diseased subjects // Chest.— 1983.— Vol.84, № 3.— P.284—294.

Поступила 29.05.97.

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Международная Ассоциация по Астмологии, Всероссийское научное общество пульмонологов, Международное общество по иммунореабилитации, 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.

Н.К.Пермяков, М.В.Барина

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ

НИИ морфологии человека РАМН, НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского, Москва

PATHOMORPHOLOGY OF ACUTE INFLAMMATORY LUNG DISEASES ACCORDING TO AUTOPSY DATA

N.K.Permiakov, M.V.Barinova

Summary

Results of 41 270 autopsy protocols in N.V.Sklifosovsky Emergency Care Research Institute' United Pathology Department have been analyzed. In 9073 cases (22%) all types of pneumonias have been found.

Pathological, bacterioscopic, bacteriological and histobacterioscopic data are presented. 378 cases (42%) of lobular pneumonias, 231 cases (27.9%) of postoperative pneumonias and 3729 cases (41.1%) of pneumonias in cerebral supply disorders are especially selected.

The clinical diagnosis is shown to be on quite low level. Twenty five percent of pneumonias had not been diagnosed in clinical period.

Speaking about pneumonia etiology *Pneumococcus* (45.7%) and *Clebsiella* (31.5%) are more often found in lobular pneumonia, *Staphylococcus* (47.5%) and *Clebsiella pneumoniae* (22%) predominate in postoperative pneumonia. Etiology of pneumonias in cerebral supply disorders is variuos, there are primarily different dram-negative bacterial associations.

Резюме

Проанализированы 41 270 протоколов патолого-анатомических секций объединенной прокуратуры НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского за 1976—1996 гг. Все виды пневмоний обнаружены в 9073 (22%) случаях.

Представлены результаты клинко-анатомического, бактериологического, бактериоскопического и гистобактериоскопического исследований. Особо выделены пневмонии крупозные (378 случая, или 42%), послеоперационные (2531 случая, или 27,9%) и при нарушениях мозгового кровообращения (3729 случаев, или 41,1%).

Отмечено, что клиническая диагностика пневмоний находится на достаточно низком уровне. В 25% случаев пневмония не была распознана в клинике.

Что касается этиологической диагностики, то при крупозной пневмонии чаще фигурирует пневмококк (45,7%), клебсиелла (31,5%), при послеоперационных пневмониях — стафилококк (47,5%), клебсиелла пневмонии (22,0%), при нарушениях мозгового кровообращения — различные бактерии, в основном грамотрицательная флора в различных ассоциациях.

Острая пневмония (ОП) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Анализ литературы последних лет показывает, что не только патологоанатомы, но и клиницисты мало уделяют внимания этой проблеме [4,5]. Заболеваемость ОП выросла в последние 30 лет с 5 до 14 на 1000 населения в год, летальность — с 1 до 9% [1,11]. По секционным данным пневмония в предыдущие годы являлась непосредственной причиной смерти в 20—25% наблюдений [7,13].

Пневмонии на секции, по данным авторов из Санкт-Петербурга, встречались даже в 38% наблюдений, и в 15,7% пневмония явилась непосредственной причиной смерти [10].

Серьезной проблемой остается госпитальная пневмония. Риск развития этой пневмонии значительно увеличивается у пациентов после интубации трахеи и искусственной вентиляции легких в блоках интенсивной терапии [5,16].

Увеличилось число ОП со стертыми клиническими формами, что затрудняет диагностику заболевания на догоспитальном этапе, а между тем у лиц пожилого возраста в 50% наблюдений приводит к смертельному исходу. Клиническую картину маскируют хронические заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания и воздействие лекарственных препаратов [4].

Статистические данные многих авторов дают основание ожидать дальнейшее повышение заболеваемости [6,10,12].

Результаты микробиологического исследования легких (1976—1996 гг.) (валовой материал)

Флора	Монофлора	Смешанная флора	Всего
Грамположительная			
Пневмококк	26 (3%)	88 (10,1%)	114 (13,1%)
Стафилококк	61 (7%)	304 (35%)	365 (42%)
Стрептококк	11 (1,2%)	21 (2,5%)	32 (3,7%)
Энтерококк	15 (1,8%)	88 (10,1%)	103 (11,9%)
Всего	113 (13%)	501 (57,7%)	614 (70,7%)
Грамотрицательная			
Клебсиелла пневмония	41 (4,7%)	94 (10,8%)	135 (15,5%)
Кишечная палочка	15 (1,8%)		
Синегнойная палочка	14 (1,6%)	42 (4,8%)	120 (13,8%)
Протей	26 (3%)		
Энтеробактерии	23 (2,6%)		
Всего	119 (13,7%)	136 (15,6%)	255 (29,3%)
Итого...	232 (26,7%)	637 (73,3%)	869 (100%)

Было установлено, что в гистологических срезах пневмококк выявлялся значительно чаще, чем его удалось выделить бактериологически. Так, при крупозной пневмонии бактериологически он выделен в 7,2% наблюдений, а гистобактериоскопически — в 44,6%. В процентном отношении пневмококк в валовом материале составлял 13,1% (114 наблюдений).

Анализ микрофлоры пневмонических очагов показал возрастающее значение грамположительной микрофлоры: стафилококк — в 365 (42%) наблюдениях, стрептококк в 32 (3,7%) наблюдениях, энтерококк в 103 (11,9%) наблюдениях (таблица).

Грамотрицательная микрофлора (кишечная палочка — 1,8%, синегнойная палочка — 1,6%, протей — 3%, энтеробактерии — 2,6%) нередко являлась внутригоспитальной инфекцией и высевалась в 120 (13,8%) наблюдениях. Клебсиелла пневмония выделена в 135 (15,5%) наблюдениях, причем в монокультуре обнаружена в 41 (4,7%) наблюдений и в 94 (10,8%) наблюдениях в ассоциациях.

Грамположительная флора в монокультуре встретила в 113 (13%) наблюдениях, в ассоциациях в 501 (57,7%) наблюдении. Грамотрицательная флора встретила в ассоциациях — в 136 (15,6%) наблюдениях, в монокультуре — в 119 (13,7%).

В 378 наблюдениях выявлена крупозная пневмония. Наибольшее количество больных (50,2%) поступало в стационары в стадии красно-серого опеченения. В отличие от прошлых лет красное опеченение иногда выявлялось в более поздние сроки (на 8-й день), тогда как серое опеченение в более ранние сроки (от 25 мин до 1 суток). Как видно, классической связи цвета легких при крупозной пневмонии с длительностью заболевания выявить не удается, о чем уже давно отмечено в литературе [9].

В данной статье представлены результаты клинко-анатомического, бактериологического, бактериоскопического, гистологического исследований ОП по секционному материалу объединенной прозектуры НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за 1976—1996 гг.

На материале 41270 секционных исследований пневмония зарегистрирована в 9073 наблюдениях, при этом одинаково часто у мужчин и женщин. Возраст умерших от 20 до 92 лет. На долю пожилого и старческого возраста приходилось две трети всех пневмоний.

Лишь в 9,5% пневмония (крупноочаговая, сливная, крупозная) зарегистрирована как основное заболевание, в остальных наблюдениях она явилась осложнением, сыгравшим ведущую роль в танатогенезе. Как отмечалось в ранних публикациях, чаще всего пневмония возникала у больных с нарушениями мозгового кровообращения, после различных операций, с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Следует отметить, что больные, перенесшие острую фазу нарушения мозгового кровообращения, часто погибали от пневмонии.

Диагностика клинической картины пневмоний представляет значительные трудности. По данным различных авторов частота неправильной диагностики ОП в стационарах общего профиля колеблется от 25 до 54,8% [1,11]. Симптоматика воспаления легких тесно переплетается с клиникой обострения хронического бронхита, отека легких, аспирации, ателектаза, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта легкого, рака легкого.

Одна из острейших проблем неправильной диагностики пневмоний — неправильная трактовка результатов рентгенологического исследования. Следует отметить, что на долю рентгенонегативных пневмоний приходится около 20% [6].

В наших случаях пневмония в 11,7% была распознана в клинике, в 25% обнаружена только при вскрытии трупа, а в остальных 63,6% диагноз пневмонии ставился формально без указания нозологии и локализации процесса.

Материал для исследования забирали на вскрытие с соблюдением условий асептики. Посевы проводились в бактериологической лаборатории НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского под руководством докт. мед. наук. Д.Д. Меньшикова. Мазки из разрезов пораженной легочной ткани окрашивали метиленовой синей и по Граму, гистологические препараты — гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону с эластикой, MSB на фибрин, метиленовой синей по Леффлеру, по Граму-Вейгерту, по Браун-Хопса, ставили ШИК-реакцию. В 869 наблюдениях проведены бактериологические исследования воспалительных участков легких.

Чтобы выделить основной преобладающий в количественном отношении возбудитель, очаги воспаления легочной ткани подвергались комплексному бактериологическому, бактериоскопическому и гистобактериоскопическому исследованиям с последующим сопоставлением результатов, что позволяет уяснить правильные соотношения в высеянной микрофлоре.

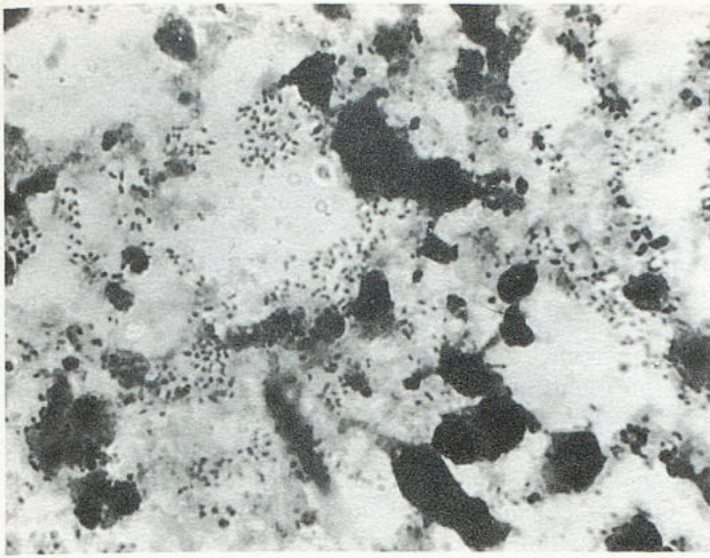


Рис. 1. Скопление пневмококков в очаге крупозной пневмонии с воспалительным отеком и рыхлым серозно-лейкоцитарным экссудатом.

Окраска по Грам-Вейгерту. Увел. $\times 1300$.

Осложнения отмечены в 52,2% наблюдений. Из них преобладающими по количеству являются плевриты — 28,5%, на втором месте — абсцедирование 16,1%, на третьем — карнификация 3,7%, на четвертом — менингиты 2,5% и только в небольшом количестве встречаются перикардиты — 1,4%.

При крупозной пневмонии чаще поражается правое легкое — 39,7%, тогда как левое легкое поражается в 30,1% наблюдений. Нижнедолевые пневмонии встречаются чаще, чем верхнедолевые (31,5 и 23%), причем нижняя доля левого легкого поражается в 2,9 раза чаще, чем правого. При двусторонней локализации крупозной пневмонии наблюдалось поражение двух нижних долей в 10,7%, разных долей в 9,8%, всех долей в 6,5%.

Микроскопически легочная ткань в первые часы и дни безвоздушна, почти все альвеолы и альвеолярные ходы заполнены однородным экссудатом, состоящим из эритроцитов или пробок из нейтрофильных лейкоцитов. Параллельно с этими участками встречаются кровоизлияния. В окружности очагов воспаления наблюдается альвеолярный отек, в котором обычно содержится много пневмококков (рис. 1). С присоединением вторичной инфекции чаще всего возникает так называемая стафилококковая деструкция с разрушением крупных участков ткани легкого. Довольно часто фаза серого опеченения заканчивается очаговой карнификацией наряду с новыми участками воспаления (рис. 2).

Пневмококк сохраняет ведущие позиции в этиологии крупозных пневмоний (45,7%), увеличилась роль клебсиеллы пневмонии (31,5%).

В 2531 наблюдении пневмония обнаружена в послеоперационном периоде после лапаротомии, резекции желудка, холецистэктомии, устранения кишечной непроходимости, дренирования и тампонирования брюшной полости, также после операции на головном мозге

при гипертонической болезни, осложненной инсультом, при кровоизлияниях, вызванных разрывом аневризм, при различных опухолях мозга.

Наибольшее количество случаев послеоперационных пневмоний наблюдали при болезнях кишечника (15,5%), при язвах двенадцатиперстной кишки и желудка количество пневмоний было меньше и составило 9,5%, при холецистэктомии 5,6%, аппендиците 2,5%, болезнях пищевода 6,6%, ущемленных грыжах 3,9%, тромбозе мезентериальных сосудов 3,9%, панкреонекрозе 0,7%. Благоприятные условия для развития послеоперационных пневмоний связаны с угнетающим действием на дыхательный центр наркотических средств, нарушением подвижности диафрагмы, гиподинамией, застойными явлениями в легких. У лиц, систематически злоупотребляющих спиртными напитками, послеоперационная пневмония наблюдается чаще, чем у непьющих, протекает тяжелее и дает осложнения [2].

Своевременная диагностика послеоперационных пневмоний представляет нелегкую задачу. Те признаки, на основании которых ставят обычно диагноз пневмонии: повышение температуры, учащение дыхания, лейкоцитоз, появление влажных хрипов в легких, не могут рассматриваться как достоверные в послеоперационном периоде, так как в той или иной степени выраженности наблюдаются у всех больных как реакции на операционную травму. Трудности диагностики усугубляются тем, что при послеоперационной пневмонии больные почти не жалуются на кашель, а боли в грудной клетке наблюдаются очень редко.

Пневмонии чаще были нижнедолевыми (40%) и двусторонними (33,4%).

При многократных попытке интубации трахеи уже в ранние сроки после операции на аутопсии выявлены гиперемия, кровоизлияния, а иногда и фибринозно-

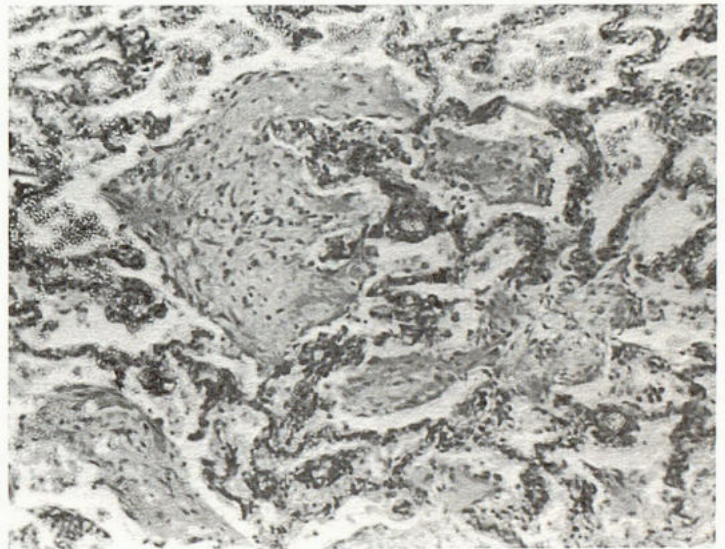


Рис. 2. Карнифицирующая крупозная пневмония. Разрастание грануляционной ткани, состоящей из фибробластов, лимфоцитов, эпителиоидных клеток.

Окраска по Ван-Гизону. Увел. $\times 120$.

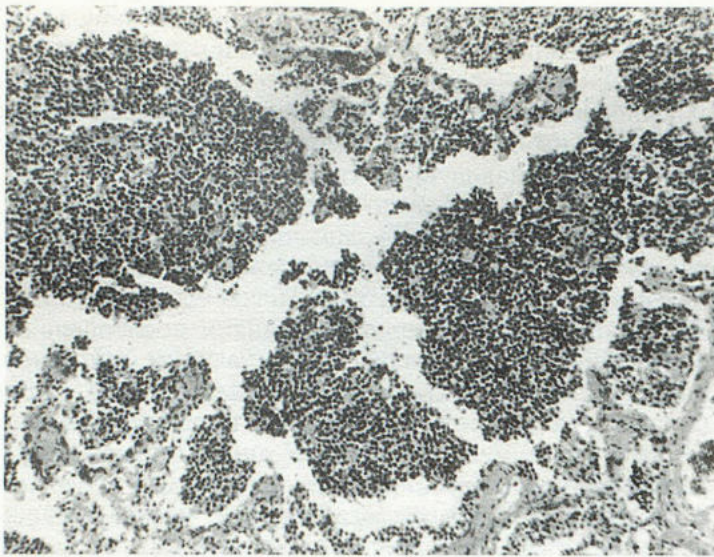


Рис.3. Стафилококковая послеоперационная пневмония с зоной некроза и выраженной лейкоцитарной реакцией.

Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$.

гнойное воспаление ее слизистых оболочек с переходом на бронхи.

Развитию пневмонии после операций способствует острое нарушение микроциркуляции в легком, микроателектазы, повреждение сурфактантной системы. Такие особенности течения заболевания обусловлены длительностью операционного вмешательства и особенностями анестезиологического пособия, ИВЛ, интубацией, кровопотерей [6].

На ИВЛ у 50—90% больных происходит микроаспирация желудочного содержимого. Инфицирование легкого и трахеобронхиального дерева развивается в пределах 48 часов и нередко принимается за респираторный дистресс-синдром [5,14,15].

Морфологически пневмонии были очаговыми (23,7%), крупноочаговыми (14,3%), мелкоочаговыми (17,1%), сливными (21,7%), абсцедирующими (18,5%), иногда крупозными (5,6%). Удельный вес гипостатических, инфарктных, аспирационных пневмоний, ателектаз-пневмоний невелик — 3,8%. Предполагают, что они возникают на почве тромбозов и эмболий [4]. По характеру экссудата пневмонии были серозными, гнойными, гнойно-фибринозными. Длительность пневмоний колеблется от 6 часов до 138 суток. Наибольший процент умерших был от 6 часов до 10 суток (35,2%).

Этиологическим фактором послеоперационных пневмоний является стафилококк (47,5%), а в последние годы участились случаи клебсиеллезной инфекции (22%), иногда в сочетании с пневмококками, кишечной и синегнойной палочками, энтеробактериями, протеем. Пневмококк бактериологически не обнаружен, в то время как бактериоскопически он выявлен в 12,5% наблюдений.

Макроскопически легкие, пораженные стафилококком, темно-красного цвета с небольшими серовато-желтоватыми участками в центре. При тяжелом течении в легких могут обнаруживаться одиночные очаги некроза, располагающиеся подплеврально, обычно в

задних отделах, а также очаги, абсцедирующей пневмонии.

При микроскопическом исследовании в острой стадии болезни в респираторных отделах обнаруживаются скопления стафилококков в серозном и серозно-геморрагическом экссудате, к которому примешиваются лейкоциты. В области скопления стафилококка наблюдаются разной степени выраженности явления некроза (рис.3). Позднее происходит рассасывание экссудата. В таких местах в альвеолах обнаруживаются лишь небольшие группы макрофагов с пенистой цитоплазмой.

При пневмониях, вызванных клебсиеллой, на фоне серозных участков воспаления нередко видны участки кровоизлияния. При микроскопическом исследовании определялась лейкоцитарно-фибринозная пневмония.

Одним из главных механизмов развития пневмонии после операции на головном мозге является нарушение кровообращения в легких в виде геморрагий. Эти изменения являются тем благоприятным фоном, на котором впоследствии возникает и развивается воспалительный процесс. На 3—4-й день после черепных операций среди очагов кровоизлияний, отека обнаруживаются пневмонические очаги. Через 4—5 дней она приобретает характер сливной пневмонии с серозно-лейкоцитарным экссудатом и большим количеством палочек клебсиеллы (рис.4).

Наиболее высок процент пневмоний в группе больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (39,7%, 2870). Диагностика пневмоний в большинстве случаев затруднительна, так как контакт с больными обычно ограничен из-за расстройства сознания, а также клинически проявления пневмонии маскируются общей тяжестью состояния больных. Больные этой группы преодолевали критические периоды по заболеванию мозга и умирали от присоединившейся пневмонии.

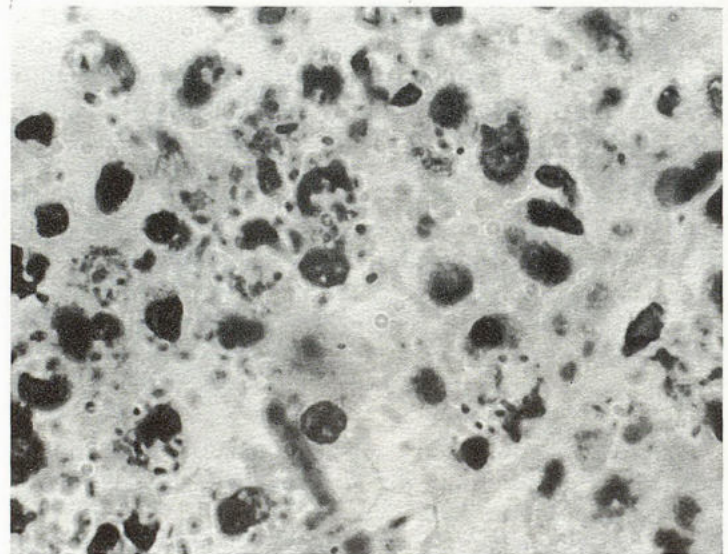


Рис.4. Фагоцитированные или лежащие свободно палочки клебсиеллы в очаге пневмонии после операции на головном мозге с серозно-лейкоцитарным экссудатом.

Окраска метиленовым синим по Леффлеру. Увел. $\times 1300$.

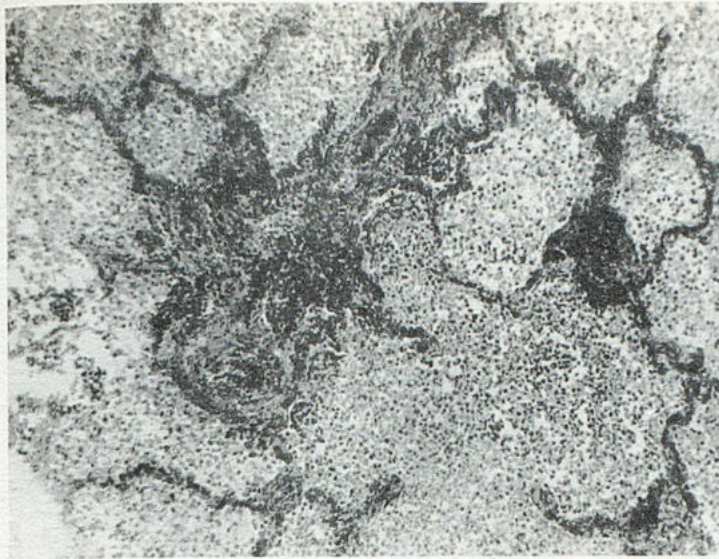


Рис.5. Легкое при нарушении мозгового кровообращения. В альвеолах резкая воспалительная реакция, скопления сегментоядерных нейтрофилов, полнокровие сосудов, перибронхиальный и периваскулярный отек.

Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 150$.

Морфологически пневмонии, осложнившие инсульт, в большинстве случаев (57%) были очаговыми, в 36% — сливными, иногда крупозными 2,2%. В 15% наблюдений они протекали с трахеобронхитами (геморрагическими, гнойными, некротическими). А правое легкое поражалось чаще левого почти в 3 раза.

Микроскопически альвеолы сплошь были забиты сегментоядерными нейтрофилами, наблюдалось расширение и полнокровие сосудов легких, кровоизлияние, перибронхиальный и периваскулярный отек (рис.5). По характеру экссудата пневмонии были геморрагическими, серозными, реже гнойными и гнойно-фибринозными.

У большинства больных, перенесших инсульт, из-за центральных нарушений дыхания, гиподинамики в верхних дыхательных путях и бронхах скапливается значительное количество слизи, мокроты, клеток эпителия, что создает благоприятные условия для инфицирования легочной ткани условно-патогенной микрофлорой и развития воспаления. Важным провоцирующим фактором у таких больных является хронический бронхит (41%). Прогноз крайне неблагоприятен. Пневмония является одной из причин, часто приводящих к смерти больных с инсультом.

Заключение

Приведенные результаты исследования пневмоний у взрослых на секционном материале показывают, что увеличение заболеваемости и летальности продолжает настораживать врачей. Точная клиническая диагностика остается серьезной проблемой. Частая стертость клинической симптоматики затрудняет диагностику. Клиническую картину маскируют хронические заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение дыхания после операции.

Клиническая диагностика находится на низком уровне. Пневмония, по нашим данным, не была распознана в клинике в 25% наблюдений.

Исследования крупозной пневмонии, а также пневмонии после операции и при нарушении мозгового кровообращения показало, что они являются бичом стационаров.

Наиболее распространенными бактериями остаются пневмококк, клебсиелла пневмония, стафилококк. Диагностика таких пневмоний остается трудной из-за сложности выделения культурального патогена из дыхательных путей.

Инфекция возникает при разрушении защиты организма больного и последующего расселения бактерий в легких после операции, нарушения мозгового кровообращения, а также у больных, страдающих хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническим алкоголизмом.

На долю пожилого и старческого возраста приходится две трети всех пневмоний.

Наиболее тяжелой формой пневмоний остается крупозная пневмония, которая отмечена не только у молодых людей, но и у людей старческого и пожилого возраста. Эта пневмония — частое осложнение после операций (5,6%) и даже при нарушении мозгового кровообращения (2,2%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенштейн Ф.А., Коржевский Т.В. Опыт анализа летальных исходов // Арх. пат.— 1992.— № 10.— С.40—45.
2. Богатов А.И., Мустафин Д.Г. Осложненная стафилококковая пневмония у взрослых.— М.: Медицина, 1992.
3. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Е.В.Гембицкого.— Т.2.— М.: Медицина, 1991.
4. Катюхин В.Н. Пневмонии у престарелых — клиническая картина и лечение // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.131—134.
5. Николаенко Э.М. Нозокомиальная пневмония: этиопатогенез, профилактика и терапия // Пульмонология.— 1997.— Приложение.— С.37—43.
6. Никонова Е.В., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клинко-диагностические аспекты // Русск. мед. журн. Спец. выпуск.— 1997.— Т.5, № 17.— С.1095—1099.
7. Пермьяков Н.К. Острые пневмонии. Дискуссия за “круглым столом” журнала “Терапевтический архив” // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.9—16.
8. Пермьяков Н.К., Баринаева М.В., Магомедов М.К. Патологическая анатомия острых воспалительных заболеваний у взрослых // Арх. пат.— 1990.— № 3.— С.3—7.
9. Цинзерлинг А.В. Острые респираторные инфекции.— Л., 1970.
10. Цинзерлинг А.В., Черемисина И.А. Динамика летальных исходов при пневмониях в Санкт-Петербурге // Пульмонология.— 1997.— № 1.— С.53—55.
11. Черняев А.Л., Никонова Е.В. Заболеваемость, смертность и ошибки диагностики пневмоний // Materia med.— 1995.— № 4/8.— С.11—17.
12. Черняев А.Л. Некоторые вопросы этиологии, патогенеза, патологической анатомии и диагностики пневмоний // Пульмонология.— 1997.— Приложение.— С.11—15.
13. Bates J.N., Campbell G.D., Barron A.L., Mc Cracken G.A., Morgan P.A., Moses E.B., Davis C.M. Microb. etiology of acute pneumonia in hospitalized patients // Chest.— 1992.— Vol.101, № 4.— P.1005—1012.
14. Heyland D.K., Tougas G., King D., Cook D.J. Empaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients // Intensive Care Med.— 1996.— Vol.22.— P.1339—1344.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.234

А.Г.Чучалин, Б.А.Черняк, О.Б.Медникова, М.В.Беда

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА И САЛЬМЕТЕРОЛА ПРИ 18-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

THE EFFICACY OF FLUTICASONE PROPIONATE AND SALMETEROL COMBINATION DURING 18-MONTH THERAPY OF STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA

A.G.Chuchalin, B.A.Cherniak, O.B.Mednikova, M.V.Beda

Summary

The efficacy of 18-month usage of Fluticasone propionate (FP, 1000 mcg daily) combined with Salmeterol (100 mcg daily) was studied in 37 steroid-dependent asthma patients aged from 15 to 66 years, who had received systemic steroids (SS) for the period from 2 to 20 years. Thirteen patients (1 group) had taken SS intermittently, with interruptions not longer than 1 month. Twenty four patients (2 group) had taken SS constantly. Treatment appreciation was performed taking into account dynamics of daytime and nighttime asthma symptoms, short-acting beta-agonists need, lung function parameters, tolerance to physical load (by bicycle exercise) and blood plasma cortisol level.

The carried out investigation showed that long-time treatment by FP and Salmeterol ensured steady clinical and functional improvement in patients' condition: it decreased frequency and intensity of asthma symptoms, reduced the need of short-acting beta-agonists, eliminated variable bronchial obstruction and enhanced the tolerance to physical load. SS were replaced by FP in all the patients from the first group and in 18 patients from the second group. Six patients with partly abolished SS reduced their doses in 2—5 times. Factors limited the opportunity of complete SS abolition were the duration of SS constant treatment (more than 5 years) and high supporting doses (more than 15 mg).

Increase of basal cortisol level on the FP and Salmeterol treatment background, absence of arrhythmic effects, low degree of local complications (signs of moderate oral candidiasis were in 2 persons and transient dysphonia was in 4 persons) evidence concerning safety of long-time FP and Salmeterol treatment of steroid-dependent asthma patients.

Резюме

Изучена эффективность 18-месячного применения флутиказона пропионата (ФП, 1000 мкг/сут.) в сочетании с сальметеролом (100 мкг/сут.) у 37 больных стероидозависимой бронхиальной астмой (СЗБА) в возрасте от 15 до 66 лет и длительностью приема системных глюкокортикостероидов (СГК) от 2 до 20 лет. У 13 больных (1-я гр.) прием СГК носил интермиттирующий (с перерывами не более 1 мес.), у 24 (2-я гр.) — постоянный характер. Оценку эффективности лечения проводили с учетом динамики дневных и ночных симптомов БА, потребности короткодействующих β_2 -агонистов, показателей ФВД, толерантности к физической нагрузке (велоэргометрия) уровня базального кортизола плазмы крови.

Проведенное исследование показало, что длительный прием ФП и сальметерола обеспечивает стойкое клинико-функциональное улучшение в состоянии больных: уменьшает частоту и выраженность симптомов БА, снижает потребность в короткодействующих β_2 -агонистах, устраняет вариабельную бронхиальную обструкцию, повышает толерантность к физической нагрузке. Все больные 1-й гр. и 18 из

2-й гр. переведены с СГК на ФП. У 6 больных с неполной отменой СГК их поддерживающая доза снижена в 2—5 раз. Факторами, лимитирующими возможность полной отмены СГК, являются длительность их постоянного приема (более 5 лет) и высокие (≥ 15 мг) поддерживающие дозы.

Увеличение уровня базального кортизола в динамике лечения ФП и сальметеролом, отсутствие аритмогенного эффекта, низкая частота местных осложнений (признаки умеренно выраженного орального кандидоза у 2 и преходящая дисфония у 4 человек) свидетельствуют о безопасности длительного лечения ФП и сальметеролом больных СЗБА.

Клиницистам хорошо известно, что наиболее сложными больными при лечении бронхиальной астмы (БА) являются пациенты со стероидозависимой формой заболевания (СЗБА), характеризующейся, с одной стороны, тяжелым, часто инвалидизирующим течением, а с другой — типичными осложнениями кортикостероидной терапии, включающими кушингоидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе, язвы желудочно-кишечного тракта, остеопороз, артериальную гипертензию и др. [9,10,17]. При этом длительная терапия системными глюкокортикостероидами (СГК) индуцирует и усугубляет кортикозависимость и кортикорезистентность, что обуславливает увеличение поддерживающих доз гормональных препаратов и в еще большей степени осложняет проблему лечения больных со СЗБА [11]. Показано, что продолжительная терапия СГК является одним из значимых факторов риска неблагоприятных исходов БА [2]. Важно подчеркнуть, что речь идет не об отдельных случаях, а о распространенном явлении. Так, по данным регистра, ведущегося нами в Иркутске и Улан-Удэ, в структуре больных БА, наблюдающихся в поликлиниках, стероидозависимые формы составляют 34,7—48,2%, являясь одной из основных причин инвалидности при данном заболевании.

Внедрение в последние два десятилетия в клиническую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГК) принципиально изменило возможности лечения БА. В многочисленных исследованиях было показано выраженное местное противовоспалительное действие и низкая биодоступность ИГК, что позволяет, избегая системных побочных реакций, эффективно контролировать течение БА среднетяжелого, а во многих случаях и тяжелого течения [4,13,21,25]. Одним из современных ИГК является флутиказон пропионат (ФП), характеризующийся очень низкой биодоступностью ($< 1\%$) и высоким противовоспалительным действием [19,22], клиническая эффективность и безопасность которого продемонстрирована в 6- и 12-недельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [14,25].

Длительное назначение ИГК в высоких дозах (1000 и более мкг в сутки) у больных с тяжелой СЗБА позволяет снизить дозу СГК, а у части пациентов и прекратить их прием [5,23]. Вместе с тем, продолжительный прием ИГК в высоких дозах может сопровождаться системными побочными эффектами, в том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессией [12,14,15,24]. Обращают на себя внимание и данные о том, что монотерапия ИГК в дозах, не достигающих максимальных значений, не всегда обеспечивает достаточно полный контроль над симптома-

ми не только тяжелой [14], но и БА среднетяжелого течения [20], что диктует необходимость сочетанного назначения ИГК и бронхолитических препаратов длительного действия [1].

Среди бронходилататоров с пролонгированным эффектом большое внимание в последние годы уделяется высокоселективному ингаляционному β_2 -агонисту новой генерации сальметеролу, который, наряду с длительной (около 12 часов) бронхолитической активностью, значительно уменьшает выраженность ранней и поздней фазы астматической реакции, гистамининдуцированную бронхиальную гиперреактивность [8,16]. Кроме того, экспериментально и клинически показано, что действие сальметерола сопровождается торможением выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов [1], уменьшением гистамининдуцированной сосудистой проницаемости и инфильтрации бронхов клетками воспаления, снижением содержания эозинофильного катионного белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что позволяет рассматривать данный бронхолитический препарат как обладающий некоторой противовоспалительной активностью [16]. Отмеченные свойства сальметерола обуславливают его высокую эффективность при лечении БА различной степени тяжести [8,18].

Большой интерес представляют исследования, свидетельствующие о синергичном эффекте сальметерола в сочетании с различными ИГК, в том числе с беклометазоном дипропионатом, будесонидом, ФП [16,20,26,27]. В цитируемых работах показано, что совместное применение ИГК с сальметеролом в большей степени улучшает функциональные показатели дыхания и оказывает более эффективный контроль над симптомами БА по сравнению с монотерапией ИГК. При этом дозы ИГК могут значительно снижаться при сохраняющемся клиническом эффекте.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности длительного (18 месяцев) сочетанного применения ФП и сальметерола у больных со СЗБА.

В исследование включили 37 больных СЗБА, которые в зависимости от характера приема СГК были подразделены на две группы. В 1-ю группу (интермиттирующий прием СГК) вошли 13 пациентов (9 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 15 до 64 лет (средний возраст $42,8 \pm 4,3$ года) и с продолжительностью БА от 3 до 26 лет (в среднем $16,1 \pm 1,9$ года). Длительность лечения СГК в этой группе составляла 1—4 года (в среднем $2,3 \pm 0,2$ года), а перерывы в их приеме не превышали в течение последнего года 1 месяца. Вторую группу (постоянный прием СГК) составили 24 больных (19 женщин и 5 мужчин) в возрасте 16—66

лет (средний возраст $46,8 \pm 3,1$ года) и с длительностью заболевания от 3 до 39 лет (в среднем $19,4 \pm 2,5$ года). Продолжительность лечения СГК в этой группе была большей по сравнению с предыдущей: от 2 до 20 лет, характеризуясь средним значением $6,3 \pm 1,1$ года. При этом, на протяжении по меньшей мере 1 года (а в большинстве случаев более 2 лет) больные вынуждены были принимать СГК непрерывно с минимальной поддерживающей дозой 2,5—30 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Перед назначением ФП и сальметерола в течение 7-дневного вводного периода дозы СГК, принимаемые больными, включенными в исследование, не изменялись. В 1-й группе суточная доза СГК была в пределах 5—15 мг (в среднем $8,9 \pm 0,8$ мг), во 2-й группе 10—30 мг (в среднем $13,8 \pm 1,2$ мг). Из бронхолитических препаратов оставался (или назначался взамен других применяемых бронходилататоров) только ингаляционный сальбутамол, который больные могли использовать по потребности. После окончания вводного периода к СГК, принимаемых в прежних дозах, добавлялись ФП и сальметерол (Фликсотид, Серевент, *GlaxoWellcome*) в аэрозольной форме, стартовая доза которых равнялась соответственно 1000 и 100 мкг в сутки (по 2 ингаляции каждого препарата 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов). Снижение суточной дозы СГК начинали через 2 недели после назначения ФП и сальметерола. Темп снижения выбирался индивидуально под контролем клинико-функциональных показателей и варьировал в пределах 1,25—2,5 мг в 2—4 недели.

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии анализировались дневники самонаблюдений, которые больные ежедневно вели на протяжении всего исследования, включая вводный период, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и толерантности к физической нагрузке, определяемые в исходном состоянии и через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения ФП и сальметеролом, степень снижения дозы СГК, нуждаемость больных в госпитализации.

По дневникам самонаблюдений оценивалась потребность в короткодействующих β_2 -агонистах в неделю (β_2 -Аг/нед), тяжесть дневных и ночных симптомов БА (СБАд, СБАН) по 4-балльной шкале [14]. Шкала СБАд: 0 — отсутствие симптомов; 1 — приступ удушья или одышка при ФН, в остальном БА существенно не беспокоит; 2 — приступы удушья или одышка большую часть дня, затруднено выполнение повседневных занятий; 3 — не способен выполнять повседневные занятия из-за одышки. Шкала СБАН: 0 — отсутствие симптомов; 1 — симптомы послужили причиной однократного или раннего пробуждения, 2 — пробуждение 2—3 раза из-за приступов удушья (кашля); 3 — не спал большую часть ночи из-за приступов удушья (кашля). С учетом приведенных критериев рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн), характеризующие средние значения СБА во время вводного периода и за последнюю неделю каждого месяца лечения. Индексы определялись по следующей формуле: $КИд = \Sigma СБАд \text{ в неделю} / 7$; $КИн = \Sigma СБАН \text{ в неделю} / 7$.

Кроме того, в дневники больными заносились результаты утреннего (7.00—8.00) и вечернего (19.00—20.00) ежедневного мониторинга пиковой объемной скорости выдоха (ПСВу, ПСВв), определяемые с помощью пикфлоуметра ("Clement Clark", Великобритания). На основании утренних и вечерних значений анализировалась вариабельность ПСВ [1]. С учетом рекомендаций А.Г.Чучалина и соавт. [7] для расчета индекса вариабельности (ИВ) диапазон наибольших изменений ПСВ выбирался за 7-дневный период, что более точно характеризует динамику бронхиальной гиперреактивности в процессе лечения.

Исследование ФВД (спироанализатор ST-300, Япония) проводили в утреннее время с отменой бронходилататоров за 4 часа до спирографии. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75}). Оценку результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами (Д).

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрии, проводимой по методике прерывистой ступенеобразно возрастающей нагрузки со скоростью педалирования 60 об/мин. Первоначальная нагрузка составляла 150 кгм/мин, а затем возрастала на ту же величину. Длительность работы на каждой ступени составляла 3 минуты. Во время велоэргометрии ежеминутно регистрировалась ЭКГ, измерялось АД, после каждой ступени определялся FEV_1 (вентилометр VM-1, Великобритания). Велоэргометрию прекращали при достижении возрастного субмаксимального (75% от максимального) или порогового уровня работы, критерии которых определялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. В качестве критерия положительного бронхоконстрикторного ответа на физическую нагрузку считали снижение FEV_1 на 15% и более [3]. Физическую работоспособность оценивали по объему всей выполненной работы (V_p , кгм) на уровне пороговой или субмаксимальной нагрузки.

Для оценки возможного влияния ФП при его длительном применении на функцию надпочечников исследовался уровень кортизола в плазме радиоиммунным методом (кровь забиралась в 8.00) во время вводного периода и через 3, 6, 12 месяцев. Для исключения возможного аритмогенного эффекта при многомесячном лечении сальметеролом у 12 больных в разные сроки наблюдения (от 3 до 15 месяцев) на фоне низких доз сальбутамола (не более 1 ингаляции в день) проводилось суточное мониторирование ЭКГ.

Плановые визиты больных для врачебного осмотра осуществлялись в первые 3 месяца наблюдения через 2 недели, а затем 1 раз в месяц. При ухудшении состояния (увеличение потребности в ингаляциях сальбутамола, снижение показателей ПСВ ниже контрольных значений) пациенты имели возможность активно явиться на прием во внеплановые сроки для возможной коррекции в проводимом лечении.

Динамика клинико-функциональных показателей больных СЗБА в процессе терапии ФП и сальметеролом ($M \pm m$)

Показатели	Вводный период	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	
КИд	1 гр.	2,24±0,16	0,94±0,11*	0,48±0,08**	0,27±0,06**	0,19±0,05*	0,24±0,05*
	2 гр.	2,43±0,14	1,06±0,12*	0,69±0,07**	0,50±0,06**	0,57±0,07*	0,49±0,06*
КИн	1 гр.	1,26±0,19	0,041±0,023*	0,022±0,020*	0,022±0,014*	0,022±0,020*	0,011±0,010*
	2 гр.	1,56±0,14	0,047±0,016*	0,023±0,013*	0,029±0,014*	0,023±0,013*	0,49±0,06*
β_2 -Аг/нед.	1 гр.	43,2±4,0	5,90±2,32*	2,37±0,91*	1,72±0,76*	1,88±0,83*	1,76±0,79*
	2 гр.	48,1±6,1	8,85±2,71*	3,96±0,95*	2,58±0,62*	3,14±0,73*	2,79±0,76*
ПСВу, %Д	1 гр.	55,0±3,6	68,9±4,1*	76,8±2,3*	78,6±2,4*	79,0±2,3*	77,8±2,2*
	2 гр.	48,2±2,9	62,7±2,4*	68,2±3,0*	71,4±2,7*	71,9±3,2*	70,6±3,3*
ПСВв, %Д	1 гр.	63,2±4,0	75,6±4,7*	80,8±2,6*	83,5±3,2*	82,6±2,7*	81,7±2,8*
	2 гр.	57,1±3,4	68,2±2,6*	72,9±2,7*	74,3±2,2*	73,8±2,9*	74,0±3,1*
ИВ, %	1 гр.	38,9±3,6	19,5±2,3*	12,9±2,2**	11,4±1,8*	12,0±1,9*	12,9±1,6*
	2 гр.	42,1±3,2	20,0±1,6*	14,4±1,0**	13,9±0,8*	14,7±1,3*	15,2±1,5*
FVC, %Д	1 гр.	68,2±3,3	75,3±2,6	81,6±2,3*	80,1±2,6*	82,4±2,9*	83,4±3,1*
	2 гр.	60,8±2,8	69,9±2,7*	77,1±2,4*	78,3±2,9*	74,9±2,5*	76,1±2,8*
FEV ₁ , %Д	1 гр.	62,3±3,6	72,1±2,8*	78,4±2,4*	76,7±2,9*	78,0±2,6*	81,6±3,0*
	2 гр.	55,6±2,4	66,4±2,3*	69,7±2,0*	72,8±2,6*	70,9±2,4*	73,0±2,9*
FEF ₂₅ , %Д	1 гр.	44,6±4,1	58,3±3,6*	68,4±3,4**	65,6±3,5*	69,2±4,0*	68,1±4,2*
	2 гр.	40,3±3,2	52,8±3,4*	61,0±3,9*	63,2±3,4*	62,8±3,9*	60,9±3,7*
FEF ₅₀ , %Д	1 гр.	34,4±3,8	46,1±3,9*	55,6±4,1*	58,2±3,9*	61,1±4,3*	59,4±4,0*
	2 гр.	28,1±2,9	39,5±3,1*	48,6±3,3**	52,4±3,6*	51,4±3,3*	53,2±3,7*
FEF ₇₅ , %Д	1 гр.	29,1±4,8	40,0±3,9	46,2±3,6*	49,5±3,8*	48,1±3,6*	52,7±3,9*
	2 гр.	24,3±3,5	37,9±3,6*	44,6±3,1*	43,4±3,6*	41,8±4,0*	47,6±3,7*
Vp, кгм	1 гр.	1691±180	2096±216	3368±394**	4156±516*	4050±546*	4328±587*
	2 гр.	1137±196	1716±234	2892±361**	3480±439*	3920±495*	3674±472*
Нагрузочный бронхоспазм, (частота,%)	1 гр.	81,8±11,6	63,6±14,5	33,3±13,5*	27,2±13,3*	18,2±11,6*	25,0±12,5*
	2 гр.	92,8±6,8	73,3±11,4	41,2±11,9**	33,3±11,1*	26,3±10,1*	28,6±9,9*

Примечание: статистически достоверные различия по сравнению с исходными показателями (*) и показателями предыдущего срока (**), $p < 0,05$.

Полученные данные обработаны статистически, достоверность изменений различных показателей анализировалась с помощью парного t -критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Анализ анамнестических данных и результатов обследования во время вводного периода показал, что несмотря на длительный прием СГК как в 1-й, так и во 2-й группе больных СЗБА характеризовалась неконтролируемым или плохо контролируемым течением. Об этом свидетельствуют высокая частота и выраженность дневных и ночных симптомов заболевания, обуславливающих постоянную потребность в β_2 -Аг (4—11 ингаляций в сутки), сохраняющаяся выраженная и в то же время высоко вариабельная бронхиальная обструкция, низкая толерантность к физическим нагрузкам (табл.1). Плохо контролируемое течение СЗБА подтверждается и высокой частотой госпитализаций в период, предшествующий длительному лечению ФП и сальметеролом, когда каждый больной лечился в условиях стационара 1—3 раза в год. Среднее число

госпитализаций на одного больного в год составило для 1-й группы $1,46 \pm 0,14$ и для 2-й группы $1,93 \pm 0,19$.

Динамика клинико-функциональных изменений у больных с СЗБА на фоне длительного лечения ФП и сальметеролом представлена в табл.1. Из нее видно, что отчетливое улучшение состояния больных в обеих группах отмечается уже в течение первого месяца лечения. К концу указанного периода значительно уменьшились частота и выраженность симптомов БА, исчезли ночные приступы удушья у 68,7% больных, снизилась в 5—7 раз потребность в короткодействующих β_2 -Аг. Хотя дневные симптомы и сохранялись у большинства пациентов, в 89,2% случаев они были не чаще одного раза в день.

Продолжение терапии сопровождалось дальнейшим улучшением клинических показателей. Через 3 и 6 месяцев отмечалось достоверное снижение КИд не только по сравнению с исходными, но и предыдущими значениями, что указывает на нарастание клинического эффекта проводимой терапии. На протяжении всего дальнейшего периода наблюдения дневные сим-

птомы у 27% больных отмечались не чаще одного раза в неделю, в остальных случаях были не чаще одного раза в день, с преобладающей частотой 2—3 раза в неделю. После 3 месяцев лечения ни в одном случае пациентам не зафиксированы дни с оценкой в 3 балла по критериям использованной шкалы тяжести СБА. За последние 15 месяцев дневные симптомы с оценкой в 2 балла отмечены 9 раз (5 больными) продолжительностью не более 3 дней и только в период заболеваний ОРВИ, которые протекали без осложнений. Эпизоды ночной астмы также стали более редкими: на протяжении 3—18 месяцев наблюдения их отмечали 10,8—16,2% больных, при этом ночные симптомы БА были во всех случаях не чаще 1 раза в неделю и оценивались больными не выше 1 балла.

Отмечаемое снижение выраженности клинических признаков БА в процессе длительного лечения ФП и сальметеролом сопровождалось положительной динамикой анализируемых показателей ФВД с достоверным увеличением FVC на 15,4—17,5%, FEV₁ на 17,4—19,3%, FEF₂₅ на 22,9—24,6%, FEF₅₀ на 24,3—26,7% и FEF₇₅ на 23,3—23,6% ($p < 0,01$). Наибольший прирост показателей ФВД отмечен через 3 месяца лечения и в дальнейшем их значения существенно не изменялись, оставаясь близкими к нижней границе «нормы».

Мониторирование ПСВ показало увеличение как утренних, так и вечерних показателей уже в течение первого месяца лечения, что сопровождалось выраженным снижением суточных колебаний. Вместе с тем, хотя средние показатели ИВ снизились в 2 раза в обеих группах больных, индивидуальный анализ показывает, что у 40,5% пациентов он превышает 20%. Наибольших значений ПСВ достигала как и другие параметры ФВД через 3 месяца лечения. В этот же временной период ИВ стал ниже 20% у всех больных и сохранялся на таком уровне преобладающую часть всего периода наблюдения.

Отмечаемая больными лучшая переносимость физических нагрузок в процессе лечения находит подтверждение при велоэргометрическом исследовании. Как видно из данных табл.1, объем выполняемой больными работы в процессе дозированной физической нагрузки возрастает через 6-12 месяцев в 1-й группе больных в 2,5, а во 2-й группе в 3,4 раза. При этом частота бронхоконстрикторных реакций снизи-

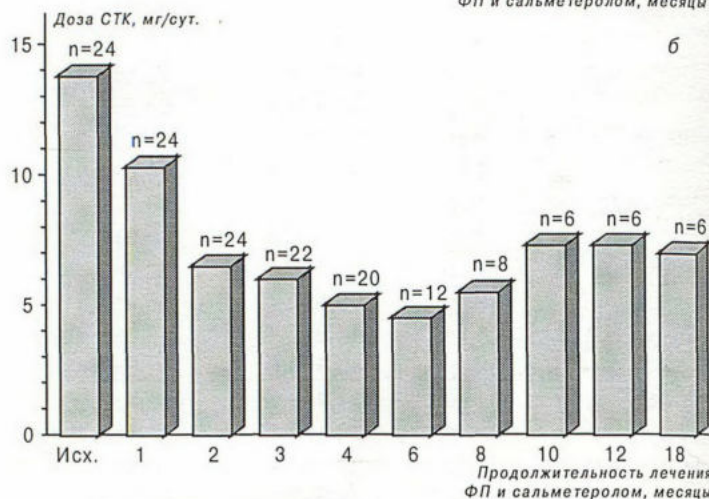
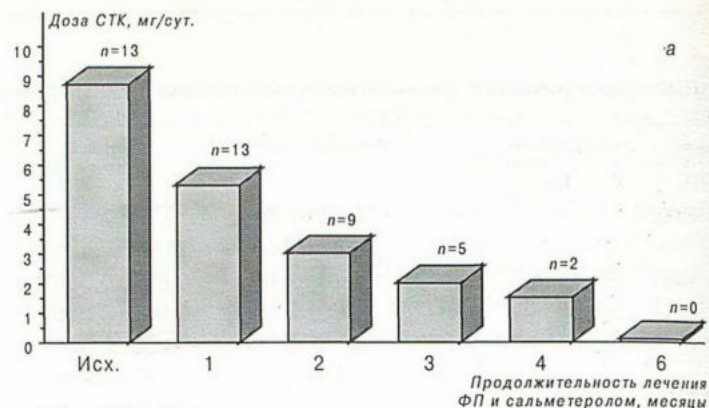


Рис. Динамика суточной дозы и числа больных, получающих СГК на фоне лечения ФП и сальметеролом. а — 1-я группа, б — 2-я группа.

лась соответственно в 4,5 и 3,5 раза. Необходимо отметить «поздний» эффект лечения в отношении толерантности к физической нагрузке по сравнению с другими клинико-функциональными показателями. Так, достоверные различия между частотой нагрузочного бронхоспазма и объемом выполненной работы в исходном состоянии и на фоне проводимого лечения зарегистрированы только через 3 месяца от его начала. Максимальное же увеличение работоспособности и снижение частоты бронхоконстрикторных реакций отмечались только через 6—12 месяцев терапии.

Важно подчеркнуть, что отмечаемая положительная клинико-функциональная динамика в состоянии

Таблица 2

Некоторые клинические признаки у больных СЗБА (2-я группа) в зависимости от характера терапии СГК ($M \pm m$)

Признак	Больные с отменой СГК n=18	p	Больные без отмены СГК n=6
Длительность БА, годы	17,3±1,9	>0,05	22,2±4,2
Длительность приема СГК, годы	5,5±0,7	<0,01	11,0±2,3
Доза СГК, мг/сут.	11,1±0,7	<0,001	22,0±2,3
Кортизол исходный, нмоль/л	222,0±25,9	<0,001	72,6±7,6
Кортизол через 12 мес., нмоль/л	314,8±20,1	<0,001	117,7±3,0

Таблица 3

Динамика показателей уровня базального кортизола в процессе терапии ФП и сальметеролом, нмоль/л ($M \pm m$)

Группы больных	Вводный период	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1-я группа	275,3±26,4	316,4±31,9	342,1±33,7	381,6±31,4*
<i>p</i>	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
2-я группа	190,8±24,1	205,1±20,8	240,5±21,7	283,5±23,4*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями.

больных формировалась на фоне систематического снижения дозы СГК. Так, у всех больных 1-группы СГК были отменены в течение 6 месяцев, а у 11 (84,6%) из них за 4 месяца проводимой терапии ФП и сальметеролом (рис. 1, а). В последующие 12 месяцев ни один пациент из этой группы не возвращался к приему СГК. После отмены СГК суточная доза ФП постепенно снижалась и к концу наблюдения составляла 375, 500 и 750 мкг соответственно у 2, 8 и 3 больных (в среднем $451,9 \pm 16,9$ мкг/сут.). Суточная доза сальметерола сохранялась в это время в пределах 50—100 мкг.

У больных 2-й группы снижение дозы СГК происходило медленнее (рис. 1, б). Через 6 месяцев перестали принимать СГК 12 больных (50%) и через 10 месяцев от начала лечения 18 человек (75%). У 6 больных (25%) полностью отменить СГК не удалось в течение всего периода наблюдения, хотя поддерживающая доза СГК была снижена у каждого из них в 2—5 раз (в среднем в $3,1 \pm 0,4$ раза). Из табл. 2 видно, что больные, у которых отменить полностью СГК не представилось возможным, существенно отличаются от пациентов своей группы по некоторым клиническим показателям. В частности, больные, продолжившие лечение СГК, характеризуются более продолжительным их приемом и в больших дозах, у них достоверно ниже базальный уровень кортизола плазмы крови как в исходном состоянии, так и через 12 месяцев терапии ФП и сальметеролом по сравнению с больными, переставшими принимать СГК.

В течение последних 6 месяцев среди больных 2-й группы суточная доза ФП снижена до 500 мкг у 7 и 750 мкг у 12 человек, у 5 больных она осталась прежней — 1000 мкг (средняя суточная доза $729,2 \pm 35,8$ мкг). Суточная доза сальметерола в этот период составляла 50—100 мкг в сутки.

Анализируя побочные эффекты проводимой терапии, следует отметить хорошую переносимость ФП и сальметерола при их длительном применении. Только у 2 (5,4%) больных были отмечены признаки умеренно выраженного орального кандидоза и у 4 (10,8%) пациентов (трое из них с большой речевой нагрузкой) имела место преходящая осиплость голоса. Ни в одном из этих случаев отмеченные симптомы не явились причиной прекращения лечения ФП. В результате клинических наблюдений, а также при суточном мо-

нитировании ЭКГ, проведенном у 12 больных, ни в одном случае не был зафиксирован аритмогенный эффект сальметерола.

Показатели базального кортизола в плазме крови у больных обеих групп в процессе лечения представлены в табл. 3. Из нее видно, что на фоне приема ФП и сальметерола отмечается увеличение базального уровня кортизола, достигающее статистически значимых различий только через 12 месяцев лечения. При этом в 1-й группе больных уровень базального кортизола как в исходном состоянии, так и в процессе лечения остается достоверно более высоким по сравнению с больными 2-й группы. При индивидуальном анализе динамики показателей базального кортизола ни в одном случае не зафиксировано сколько-нибудь значимого снижения его уровня на протяжении всего наблюдения.

Проведенное исследование продемонстрировало, что длительный прием ФП и сальметерола при тяжелом течении СЗБА уже к концу первого месяца лечения улучшает самочувствие больных, уменьшает частоту и выраженность дневных и ночных симптомов заболевания, снижает потребность в короткодействующих β_2 -Аг. Вместе с тем максимальное улучшение функциональных показателей дыхания, включая вариабельность бронхиальной обструкции, регистрируется не ранее чем через 3 месяца лечения. Еще позже — через 6—12 месяцев — больные достигают наибольших показателей толерантности к физической нагрузке, что подтверждает представления о необходимости многомесячной базисной терапии при тяжелом течении БА [1].

Стойкое клинико-функциональное улучшение, обусловленное сочетанным приемом ФП и сальметерола, позволяет отменить СГК у большинства больных, а в остальных случаях в несколько раз снизить их дозу. Как показывают результаты исследования, возможность полной отмены СГК лимитируется главным образом длительностью их непрерывного применения и величиной поддерживающей дозы. Так, больные, которым не удалось отменить СГК, регулярно получали их более 5 лет и в суточной дозе не менее 15 мг, что значительно превышает таковые показатели у больных, переставших лечиться СГК.

Б.И. Шмушкович и соавт. [11] показали, что в генезе вторичной кортикозависимости при БА важную роль играет дозозависимая супрессия надпочечников. Дозы СГК в пределах 10—20 мг/сут авторы рассматривают как подавляющие, а более 20 мг — как сверхподавляющие. С этими данными хорошо согласуются результаты, полученные нами при исследовании кортизола в выделенных подгруппах. Так, уровень базального кортизола у больных, которым не удалось отменить СГК, был по сравнению с переставшими их принимать в 2,7—3,1 раза ниже на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на более стойкую супрессию надпочечников, обусловленную длительным приемом СГК в достаточно высоких дозах.

Об отсутствии системного действия ФП при его длительном применении в дозах, не превышающих 1000 мкг в сутки, свидетельствует повышение уровня базального кортизола в динамике лечения, что согла-

суется с данными других, менее продолжительных исследований [14,25]. По-видимому, в качестве своеобразного подтверждения отсутствия системного эффекта у ФП можно рассматривать обострение на фоне отмены или снижения дозы СГК у 7 больных (18,9%) аллергического ринита и в 2 случаях рецидива назального полипоза при аспириновой БА, что потребовало включения в комплекс лечения у 4 пациентов интраназальной формы ФП (Фликсоназе), а одной больной была проведена полипэктомия.

Как уже было отмечено, местные побочные эффекты были редкими (у 2 больных кандидоз ротовой полости и в 4 случаях дисфония) и не повлияли на результаты лечения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что за весь 18-месячный период амбулаторного лечения больных ФП и сальметеролом необходимость в госпитализации возникла только в одном случае. При этом, вызвана она была не обострением БА, а в связи с необходимостью оперативного лечения по поводу полипозного риносинусита.

Выводы

1. Сочетанное применение ФП и сальметерола является высоко эффективным и безопасным методом лечения тяжелых форм СЗБА, значительно улучшающим клинико-функциональное состояние больных, устраняющим переменную бронхиальную обструкцию, повышающим толерантность к физическим нагрузкам.
2. Своевременно начатое лечение ФП и сальметеролом может профилактировать развитие тяжелой стероидозависимости при БА.
3. При сформировавшейся СЗБА лечение ФП и сальметеролом позволяет перевести больных на ИГК или в несколько раз снизить дозу СГК.
4. Достижение стабильной ремиссии у больных со СЗБА требует многомесячной базисной терапии.
5. При переводе больных СЗБА с СГК на ИГК необходимо учитывать возможность тяжелых обострений сопутствующих заболеваний (аллергический ринит, полипозный риносинусит и др.), что требует своевременной их диагностики и лечения.
6. Эффективный контроль СЗБА, обеспечиваемый ФП и сальметеролом в амбулаторных условиях, резко сокращает потребность больных в стационарном лечении, что является фармакоэкономическим обоснованием для более широкого использования данных препаратов во врачебной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.75—95.
2. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы // Тер. Арх.— 1998.— № 3.— С.18—22.
3. Стандартизация тестов исследования легочной функции // Пульмонология.— 1993.— Приложение.— С.72—74.
4. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного инга-

ляционного кортикостероида будесонида // Пульмонология.— 1995.— № 3.— С.46—49.

5. Терещенко Ю.А., Тисленко Л.Н., Ванетик Е.И. Ингаляционный глюкокортикостероид ингакорт при лечении бронхиальной астмы: эффективность длительной терапии // Тер. арх.— 1998.— № 3.— С.26—29.
6. Физические тесты для оценки функциональной способности сердечно-сосудистой системы // Хроника ВОЗ.— 1971.— Т.25.— С.380—389.
7. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Метод оптимизации антиастматической терапии. М., 1997.— 56 с.
8. Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Опыт применения пролонгированного β_2 -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1996.— № 2.— С.79—83.
9. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения) // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.142—150.
10. Шимбах Х., Кноппе Г. Гормонотерапия: Пер. с нем.— М., 1988.
11. Шмушкович Б.И., Чеглакова Т.А., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Механизмы кортикозависимости // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.35—49.
12. Ali N.J., Capewell S., Ward M.J. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid therapy // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.160—164.
13. Agertoft L., Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide // Arch. Dis. Child.— 1993.— Vol.69.— P.130—133.
14. Barnes N.C., Marone G., Di Maria G. et al. Сравнение флутиказона пропионата 1 мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы // Клин. фарм. и тер.— 1996.— № 4.— С.22—27.
15. Brown P., Blundell G., Greening et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics in halting high dose corticosteroids // Respir. Med.— 1991.— Vol.85.— P.501—510.
16. Dahl R. Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 49.— P.338—343.
17. David D., Grieco M., Gushman P. Adrenal glucocorticoids after 20 yers // J. Chronic Dis.— 1970.— Vol.22.— P.637—711.
18. D'Alonzo G.E. Эффективность ингаляционного сальметерола в лечении астмы // Клин. фармакол. и терапия.— 1996.— № 4.— С.56—60.
19. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
20. Ind W., Dal Negro, Fletcher C.P. et al. Inhaled salmeterol and fluticasone propionate therapy in moderate adult asthma // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10, Suppl. 25.— ERS Annual Congress, Berlin, September 20—24, 1997. Abstracts.— P.1s.
21. Johansson S.-A., Andersson K.-E., Brattsand R. et al. Topical and systemic potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1982.— Vol.22.— P.523—529.
22. Phillips G.H. Structure — activity relationship of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.
23. Tarlo S., Broder I. Six-month double-blind, controlled trial of high dose, concentrated beclomethasone dipropionate in the treatment of severe chronic asthma // Chest.— 1988.— Vol.93.— P.988—1002.
24. Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G. et al. Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138.— P.57—61.
25. Wasserman Stephen I., Gross Cary N., Schoenwetter William F. et al. A 12-week dose ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma // J. Asthma.— 1996.— Vol.33, № 4.— P.265 — 274.
26. Wilding P., Clark M., Thompson J. et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study // Brit. Med. J.— 1997.— Vol.314.— P.1441—1446.
27. Woolcock A.J. The combined use of inhaled salmeterol and inhaled corticosteroids // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.5, № 27.— P.142—145.

А.С.Соколов, Л.В.Кисляк, А.Г.Чучалин

ПРОПЕЛЛЕНТЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ ХЛОР: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

NON-CHLOROFLUOROCARBONS CONTAINING PROPELLANT — THE NEW ASPECT OF INHALATION TREATMENT

A.S.Sokolov, L.V.Kislyak, A.G.Chuchalin

Summary

This multi-centre, randomised, double-blind, parallel group 12-week 'switch' study have compared the tolerability and efficacy of 200 mcg salbutamol/propellants 11/12 qds and 200 mcg salbutamol/GR106642X qds in adult patients with reversible airway obstruction. A total of 547 patients were randomised to treatment; 277 patients received salbutamol/GR106642X and 270 patients — salbutamol/propellants 11/12. Nineteen patients were withdrawn from the 12-week treatment period. There were no changes in heart rate over the treatment period (mean change from the baseline was 0 beats per minute). Statistical analysis showed that there was no difference between the two formulations. The findings of this primary tolerability variable were supported by the analysis of the secondary efficacy variables. The frequency and variants of adverse events was similar in patients received salbutamol/GR106642X (32%) and patients received salbutamol/propellants 11/12 (36%) and in control group and there was a small difference in the frequency of individual adverse events. There was a low frequency of the pharmacologically predictable events such as headache, tremors, palpitations and tachycardia in both groups. There were no reports of paradoxical bronchospasm, muscle cramps or hypokaliemia. Eight patients experienced serious adverse events during the treatment period including six persons from the salbutamol/GR106642X group. Two patients received salbutamol/GR106642X and 3 patients received salbutamol/propellants 11/12 were withdrawn because of adverse events. This study have demonstrated clinical equivalence in tolerability and efficacy of 200 mcg salbutamol/propellants 11/12 qds and 200 mcg salbutamol/GR106642X qds.

Резюме

С целью изучения эффективности и безопасности нового пропеллента на основе гидрофторалакана, не содержащего хлор в аэрозольных лекарственных формах, GlaxoWellcome организовала международные мультицентровые испытания, в которых приняла участие Россия. В России было проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное параллельное сравнительное изучение эффективности и переносимости аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе смеси пропеллентов P11/12, содержащих хлорфторуглерод, и аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе пропеллента из класса гидрофторалаканов (GR106642X). В исследовании приняли участие 547 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 18 до 73 лет. Из них 27 пациентов получали сальбутамол с пропеллентом GR106642X и 270 пациентов — сальбутамол со смесью пропеллентов P11/12. 19 пациентов были исключены из лечебного периода, длившегося 12 недель. Не было отмечено изменения частоты сердечных сокращений после лечебного периода (среднее отклонение от базального значения составило 10 ударов в минуту). Статистический анализ показал, что по эффективности и безопасности не было различий между двумя изучаемыми лекарственными формами сальбутамола. Спектр и частота побочных эффектов были похожими в контрольной группе и в группе сравнения. Отмечалась низкая частота фармакологически обусловленных и ожидаемых побочных эффектов, характерных для сальбутамола: головная боль, тремор, сердцебиение, тахикардия в обеих группах. Не были выявлены такие опасные для жизни симптомы, как парадоксальный бронхоспазм, мышечный спазм и гипокалиемия. У 8 пациентов во время лечебного периода отмечены выраженные побочные реакции, в том числе у 6 пациентов, пользующихся сальбутамолом/GR106642X. Два пациента, получавшие сальбутамол/GR106642X, и 3 пациента, получавшие сальбутамол/P11/12, были исключены из исследования в связи с выраженными побочными реакциями. Проведенные испытания продемонстрировали клиническую эквивалентность эффективности и переносимости 200 мкг аэрозоля сальбутамола на основе смеси пропеллентов P11/12 и 200 мкг аэрозоля сальбутамола на основе пропеллента GR106642X, ингалируемых 4 раза в день.

Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов является наиболее эффективным в терапии бронхолегочных заболеваний. Среди существующих на сегодняшний день трех видов ингаляционных устройств (дозированные аэрозоли, ингаляторы сухого порошка, ингаляторы, активируемые дыханием) дозированные аэрозоли обладают рядом преимуществ, что обуславливает их более широкое применение в клинической практике. С 1956 года дозированные аэрозоли успешно используются для ингаляционного введения лекарственных препаратов самых различных фармакологических групп (бронходилататоры, глюкокортикостероиды, мембраностабилизаторы, антибиотики и другие) непосредственно к органу-мишени [5,6]. Около 340 миллионов дозированных аэрозолей ежегодно используется в мире. В этих лекарственных формах в качестве пропеллента для образования аэрозолей применяются соединения класса хлорфторуглеродов (ХФУ), не обладающие токсичностью, химически инертные, не воспламеняющиеся, лишены неприятного вкуса и запаха [1,2]. ХФУ впервые стали использоваться в 30-е годы нашего столетия в холодильной технике, системах кондиционирования воздуха, а также в качестве средства, способствующего образованию аэрозолей для промышленных, бытовых и медицинских целей. После выделения из любого источника ХФУ поднимаются в верхние слои атмосферы и через 6—24 месяца достигают стратосферы, где они разлагаются под действием солнечного излучения с освобождением хлора, молекула которого чрезвычайно химически агрессивна и может разрушать озоновый слой атмосферы, играющий роль защитного экрана поверхности Земли от солнечной радиации. Разрушение озонового слоя может привести к повышению уровня опасной ультрафиолетовой радиации, достигающей поверхности Земли [3,4].

В 1987 г. тема разрушения озонового слоя стала предметом обсуждения на международной конференции в рамках программы ООН по защите окружающей среды. Несмотря на то, что вклад ХФУ в повреждение озонового слоя составляет 1% по сравнению с другими аналогичными агентами, протокол конвенции по веществам, разрушающим озоновый слой, названный "Монреальским Протоколом", призвал подписавшие его страны прекратить производство и использование ХФУ. Первоначальная дата прекращения использования ХФУ была запланирована на 2000 г., но впоследствии сроки использования ХФУ были сокращены. Ряд стран, в том числе и члены Европейского Союза, приняли решение прекратить использование пропеллентов на основе ХФУ к 1 января 1995 г. [1,7].

Английская фармацевтическая компания *GlaxoWellcome* приняла решение использовать в качестве пропеллента для образования аэрозолей вещества, не содержащие хлорфторуглеродистых соединений. Эти изменения в составе лекарственной формы продиктованы прежде всего необходимостью охраны окружающей среды и отнюдь не целью повышения эффективности или безопасности препарата. В соответствии с требованиями Монреальского Протокола компания

GlaxoWellcome изменила состав пропеллентов в ингаляционных лекарственных формах сальбутамола и флютиказона пропионата. Также в настоящее время проводится изменение состава аэрозолей сальматерола и беклометазона дипропионата. В результате огромной работы по поиску достойной альтернативы хлорсодержащим пропеллентам было создано вещество ГФА134а (химическое соединение класса гидрофторалаканов). Гидрофторалаканы являются инертными веществами, не взаимодействующими с компонентами аэрозольных лекарственных форм и имеющими нулевой озонразрушающий потенциал. В результате международных клинических испытаний установлено, что дозированные аэрозоли на основе ГФА134а обладают требуемыми техническими характеристиками: дисперсностью и воспроизводимостью дозы, доставкой лекарственного средства к органу-мишени, распределением размеров частиц при каждой ингаляции, которые остаются неизменными на протяжении всего времени использования ингалятора. Введение нового пропеллента не повлияло на показатели стабильности препарата. В результате изучения токсичности ГФА134а установлено, что по профилю безопасности он аналогичен пропеллентам на основе ХФУ:

1. у ГФА134а не обнаружено онкогенное действие,
2. ГФА134а не обладает раздражающим действием на глаза и кожу, имеет низкий потенциал контактной сенсибилизации,
3. у ГФА134а не выявлено мутагенное действие,
4. у ГФА134а не обнаружены тератогенный эффект и влияние на репродуктивную функцию [6,7].

С целью изучения эффективности и безопасности нового пропеллента на основе ГФА134а в аэрозольных лекарственных формах *GlaxoWellcome* организовала международные испытания в 42 центрах в Болгарии, Хорватии, Чешской республике, Венгрии, Польше, Словакии, Словении и России.

С 9 июня по 16 марта 1995 г. было проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное параллельное сравнительное изучение эффективности и переносимости аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе смеси пропеллентов P11 и P12 (химическая формула пропеллента P11 — CFCL₃, химическая формула пропеллента P12 — CF₂CL₂), содержащих ХФУ, и аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе пропеллента GR106642X, содержащего ГФА134а (т.е. без хлора). Исследование состояло из трех этапов: *Run-in* периода (3 визита за 4 недели), предшествующего лечебному периоду, собственно лечебного периода (3 визита в течение 12 недель) и *Run-out* периода (2 визита в течение 4 недель) после окончания этапа лечения. В исследовании приняли участие 547 пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей, страдающие бронхиальной астмой. Среди обследованных были мужчины (223) и женщины (324) в возрасте от 18 до 73 лет, у которых обратимость бронхиальной обструкции подтверждалась приростом FEV₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) не менее 15% после

ингаляции β_2 -агониста, что имело место в течение 12 месяцев, предшествующих началу испытаний, или приростом FEV₁ после ингаляции 200—400 мкг аэрозоля сальбутамола или 400—800 мкг сальбутамола в виде пудры. Рост пациентов 168±9 см, масса тела 72,3±13,6 кг, веломатик использовали 96 человек. 403 человека никогда не курили, 116 человек курили в прошлом, 27 пациентов курили во время обследования. Пациенты были проинформированы об исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Во время периодов *Run-in* и *Run-out* пациенты получали вместо базисной бронходилатирующей терапии аэрозоль сальбутамола на основе смеси пропеллентов P11/12 (фирмы *GlaxoWellcome*) по 200 мкг 4 раза в сутки. В течение лечебного периода из 547 обследованных пациентов 277 получали сальбутамол с пропеллентом GR106642X и 270 сальбутамол со смесью пропеллентов P11/12. Во время всех трех периодов исследования пациентам разрешалось использовать сальбутамол с пропеллентом P11/12 для быстрого купирования внезапно развившегося удушья "по требованию".

Критериями включения больных в исследование была регулярная неменяющаяся в течение месяца до начала периода *Run-in* базисная терапия бронхиальной астмы ингаляционными или оральными глюкокортикостероидами, мембраностабилизаторами, метилксантинами, кетотифеном или ингаляционными антихолинергическими препаратами. Пациент должен был регулярно употреблять β_2 -агонисты короткого действия для контроля симптомов бронхиальной обструкции, по крайней мере в течение 4 недель, предшествующих началу периода *Run-in*. На фоне исключения β_2 -агонистов короткого действия за 4 часа до первого визита величина FEV₁ должна была составить менее 100% и более 50% от должной величины в соответствии со стандартами Европейского Сообщества Угля и Стали.

Критериями исключения являлся прием пролонгированных или оральных β_2 -агонистов адренергических рецепторов в последние 2 недели до 1-го визита в клинику, прием глюкокортикостероидов per os в суточной дозе более 20 мг преднизолона или его эквивалента, прием глюкокортикостероидов парентерально в течение 4 недель до 1-го визита, прием депоглюкокортикостероидов в течение 3 месяцев до 1-го визита, алкогольная или любая лекарственная зависимость, беременность и лактация, гиперчувствительность к β_2 -агонистам адренергических рецепторов, выраженная органная недостаточность, курение 20 сигарет в день в течение 20 лет или 40 сигарет в день в течение 10 лет, постоянный прием β -блокаторов. К дополнительным критериям исключения относился прием более 4 ингаляций в сутки аэрозоля сальбутамола "по требованию" в течение двух последних недель периода *Run-in*, подтверждение неконтролируемого системного заболевания по данным клинического и биохимического анализов крови.

Анализ эффективности лечения проводился по дневникам самонаблюдения больного, в которых ежедневно

отмечалось количество доз аэрозоля сальбутамола, используемого "по требованию", велась оценка дневных (по 6-балльной шкале) и ночных (по 5-балльной шкале) симптомов астмы, фиксировалась величина утреннего и вечернего пикового экспираторного потока (PEF). В клинике во время визита (3 раза в течение периода *Run-in*, 3 раза во время лечебного периода и 2 раза во время периода *Run-out*) проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием портативного спирометра "MicroLab 3000" (*SensorMedics Corp.*) и пикфлоуметра. Исследование выполнялось в утренние часы — 9—11 часов, чтобы избежать влияния циркадных ритмов, через 2 часа после легкого завтрака или натошак в комфортной одежде и обуви, в хорошо проветренном помещении при температуре воздуха 20—22°C. Утром в день исследования за 4 часа до визита отменялись бронхолитические препараты. Маневры дыхания проводились в сидячем положении. Пациенты тщательно инструктировались о порядке проведения исследования, обучались выполнению дыхательных маневров. Для оценки ФВД использовались следующие спирометрические параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду и пиковый экспираторный поток. Каждому больному выдавался индивидуальный пикфлоуметр для пикфлоуметрии в домашних условиях.

Действие изучаемого препарата с альтернативным пропеллентом на сердечно-сосудистую систему оценивалось по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренной во время 3го визита (конец периода *Run-in*) и через неделю после окончания лечебного периода. Безопасность препарата оценивалась по мониторингу побочных эффектов, отмеченных самостоятельно пациентом или активно выявленных врачом, данным физикального осмотра пациента врачом, анализу мочи, общему и биохимическому анализу крови, динамике электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления и массы тела пациента. Лабораторные анализы выполнялись до начала периода *Run-in* и в конце 4-й недели лечебного периода. В биохимическом анализе крови по стандартным методикам контролировались следующие параметры: натрий, калий, кальций, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, γ -ГТ. В общем анализе крови оценивался гемоглобин, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула. В анализе мочи экспресс-методом с помощью тест-полосок, предоставленных фирмой *Glaxo Wellcome*, контролировалось наличие эритроцитов, глюкозы и белка.

Среднее значение утреннего PEF было сравнимо в обеих группах пациентов, хотя каждую неделю лечебного периода отмечалось отклонение среднего значения от базального уровня (значение PEF, измеренное в конце периода *Run-in*). В 90% случаев отклонение доверительного интервала лежало в пределах 15 л/мин, демонстрируя эквивалентную эффективность изучаемых препаратов в каждой из 3 отправных точек (сравнение показателей на последней неделе периода *Run-in* и на первой неделе лечебного периода, срав-

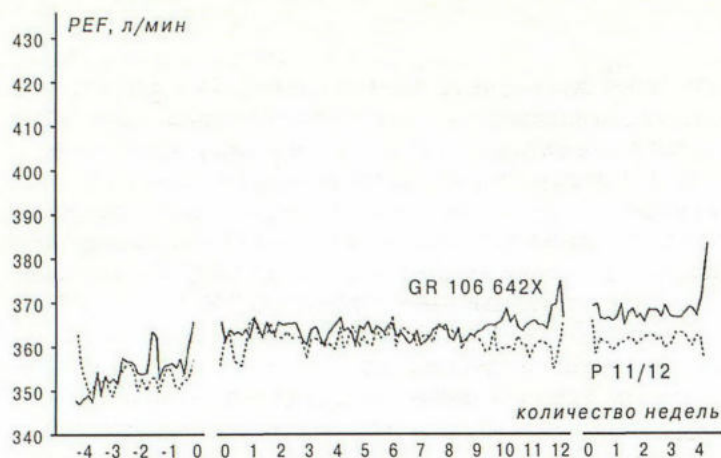


Рис.1. Среднее значение PEFв утренние часы.

нение показателей последней недели периода *Run-in* и первой недели периода *Run-out*, сравнение величины PEF на последней неделе лечебного периода и первой неделе периода *Run-out*). Анализ PEF, измеренного в другие дни исследования, оценка симптомов астмы по дневникам самонаблюдения больного и использование салбутамола "по требованию" также доказало эквивалентную эффективность 2 лекарственных форм салбутамола (рис.1,2).

Первичная оценка переносимости препарата с новым пропеллентом по анализу ЧСС не выявила существенных отличий между основной и контрольной группой пациентов, доверительный интервал колебался в пределах ± 10 уд/мин (рис.3). Вторичная оценка переносимости изучаемого препарата по динамике артериального давления (АД) и массы тела пациентов также не выявила существенных различий между группами.

Побочные эффекты были отмечены у 32% пациентов, получавших салбутамола/GR106642X, и у 36% пациентов, ингаляровавших салбутамола/P11/12. Спектр и частота большинства побочных эффектов были аналогичными в обеих группах. Частота побочных реакций, характерных для салбутамола, а также обусловленных самой ингаляцией лекарственного препарата, в обеих группах была низкой и похожей, в большинстве случаев пациенты отмечали привкус после ингаляции (у 4% больных в группе салбутамола/GR106642X и у 1% в группе сравнения). У 21 больного были выявлены выраженные побочные эффекты, в 8 случаях это имело место во время лечебного периода (табл.1—3). У 43 (16%) пациентов группы салбутамола/GR106642X отмечены пороговые значения лабораторных показателей в начале лечебного периода, что было сравнимо с данными, полученными в параллельной группе (36 пациентов, что составило 14%). В основном эти изменения были зафиксированы в общем анализе крови. Ни у одного пациента не выявлены клинически значимые отклонения лабораторных показателей.

Целью проведенного исследования являлось сравнение двух лекарственных форм салбутамола на основе нового пропеллента, не содержащего хлор, так называемого GR106642X, и салбутамола на основе

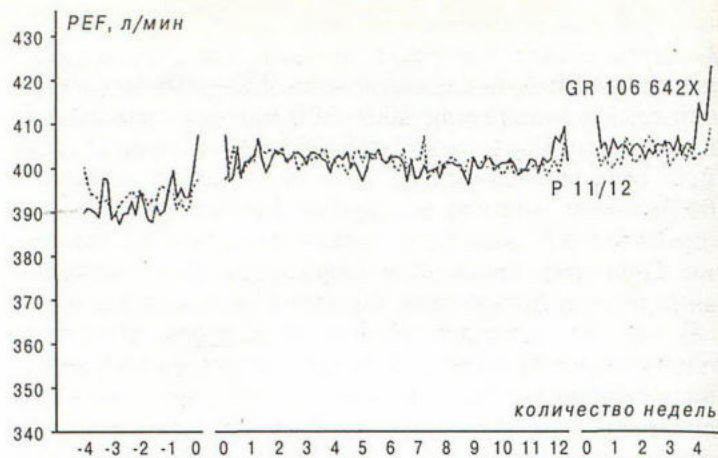


Рис.2. Среднее значение PEFв вечерние часы.

смеси пропеллентов P11/12, содержащих хлор, по переносимости и эффективности в течение лечебного периода длительностью 12 недель у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей.

В процессе лечения у больных было 2 "перехода" с одного препарата на другой: сначала с салбутамола/P11/12 на салбутамола/GR106642X, а затем с салбутамола/GR106642X на салбутамола/P11/12. Такие переходы были необходимы для того, чтобы понять, возможно ли в будущем большое число пациентов, принимающих салбутамола/P11/12, без ущерба для их здоровья и каких-либо неприятных ощущений, а также без снижения эффективности новой лекарственной формы перевести на прием салбутамола/GR106642X. Для первичной оценки эффективности проводимой терапии была выбрана ЧСС. Пациентам рекомендовали прием высоких доз салбутамола (800 мкг в сутки в течение всего исследования) для того, чтобы недостаточную бронходилатацию нельзя было бы объяснить низкой дозой салбутамола.

Хорошо известно, что высокие дозы β_2 -агонистов адренергических рецепторов ведут к увеличению ЧСС, поэтому контроль данного параметра был выбран для первичной оценки эффективности новой лекарственной формы. Анализ динамики ЧСС показал, что через 12 недель лечебного периода на фоне салбутамола/GR106642X ЧСС увеличилась на 2 уд/мин, а на фоне

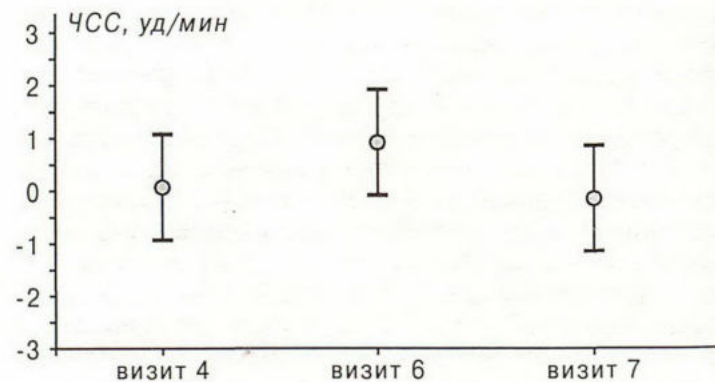


Рис.3. ЧСС — отклонение от базального уровня на фоне GR106642X, P11/12.

Таблица 1

Побочные эффекты, отмеченные в течение периода *Run-in*

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	277	270
Число пациентов с побочными эффектами	40 (14%)	38 (14%)
Кардиоваскулярные симптомы	3 (1%)	2 (<1%)
ЛОР-симптомы	11(4%)	12 (4%)
Глазные симптомы	1 (<1%)	0
Гастроинтестинальные симптомы	1 (<1%)	2 (<1%)
Разные симптомы	4 (1%)	1 (<1%)
Мышечные симптомы	0	2 (1%)
Неврологические симптомы	14 (5%)	17 (6%)
Респираторные симптомы	11 (4%)	14 (5%)
Кожные симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)

приема сальбутамола/P11/12 — 1 уд/мин. Статистический анализ показал, что в обеих группах отклонение от среднего значения не превышало ± 10 уд/мин, подтверждая тем самым клиническую эквивалентность двух лекарственных форм сальбутамола. У пациентов, использующих спейсер для ингаляции сальбутамола/GR106642X, отмечено увеличение ЧСС через 12 недель лечения, но оно было клинически незначимо. Ни у одного из пациентов не выявлено превышение порогового значения ЧСС во время всего периода исследования. Из этого можно сделать вывод, что обе лекарственные формы сальбутамола эквивалентны по клиническому эффекту, и период перехода от одной формы к другой не имеет клинически значимых неблагоприятных последствий для больного.

Таблица 2

Побочные эффекты в течение лечебного периода

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	277	270
Число пациентов с побочными эффектами	89 (32%)	98 (36%)
Кардиоваскулярные симптомы	8 (3%)	7 (3%)
ЛОР-симптомы	28 (10%)	45 (17%)
Глазные симптомы	1 (<1%)	0
Гастроинтестинальные симптомы	8 (3%)	9 (3%)
Гематологические симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)
Разные симптомы	13 (5%)	15 (6%)
Болезни ротовой полости и зубов	14 (5%)	7 (3%)
Мышечные симптомы	10 (4%)	4 (1%)
Неврологические симптомы	21 (8%)	15 (6%)
Респираторные симптомы	47 (17%)	48 (18%)
Кожные симптомы	7 (3%)	0
Урогенитальные симптомы	3 (1%)	0

Таблица 3

Побочные эффекты в течение периода *Run-out*

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	273	267
Число пациентов с побочными эффектами	43 (16%)	33 (12%)
Кардиоваскулярные симптомы	3 (1%)	3 (1%)
ЛОР-симптомы	14 (5%)	9 (3%)
Гастроинтестинальные симптомы	2 (<1%)	1 (<1%)
Разные симптомы	7 (3%)	4 (1%)
Болезни ротовой полости и зубов	2 (<1%)	0
Мышечные симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)
Неврологические симптомы	6 (2%)	4 (1%)
Респираторные симптомы	19 (7%)	17 (6%)

Вторичный анализ эффективности был проведен по результатам ФВД. Не выявлено увеличения среднего значения утреннего PEF. Отклонение PEF через неделю лечебного периода от базального значения составило 9 л/мин при приеме сальбутамола/GR106642X и 8 л/мин на фоне сальбутамола/P11/12, а через неделю после окончания лечебного периода — 16 л/мин и 10 л/мин соответственно. Это увеличение частично может быть объяснено повышением комплайнса во время лечебного периода за счет так называемого “ ”. Анализ динамики FEV₁ (табл.4), дневников самонаблюдения больных также показал эквивалентность эффективности двух лекарственных форм сальбутамола (вечерний PEF, ежедневная динамика PEF, оценка дневных и ночных симптомов астмы по шкале, частота использования симпатомиметиков “по требованию”). Однако измерение PEF, выполненное в клинике, выявило отсутствие эквивалентности сальбутамола/GR106642X и сальбутамола/P11/12 при сравнении базального значения PEF с величиной PEF, измеренного через одну неделю периода, доверительный интервал составил — 16,2 л/мин, а разница была в пользу сальбутамол/P11/12.

Важное значение в этом исследовании имел анализ PEF после ингаляции первой дозы изучаемого препарата. При использовании дозированных ингаляторов возможно развитие парадоксального бронхоспазма, признаком которого является быстрое падение PEF в течение 5 минут после ингаляции препарата. В проведенном исследовании характер изменений PEF после первой дозы сальбутамола/GR106642X во время 3-го визита в клинику (т.е. “Switch-on”) и во время 6-го визита (т.е. “Switch-off”) был аналогичным в обеих группах пациентов. В момент “Switch-on” у 9% пациентов в обеих группах отмечено падение PEF от 0 до 40% и более (аналогично у 8% всех пациентов такое падение отмечено в момент “Switch-off”), однако ни один пациент не отметил парадоксальный бронхоспазм как побочный эффект. Анализ частоты обострения

Таблица 4

Динамика FEV₁ на фоне приема салбутамола/GR106642X и салбутамола/P11/12

Визит в клинику	Неделя	Салбутамола/ GR106642X	Салбутамола/ P11/12
Лечебный период			
3	0	2,51±0,78	2,44±0,78
6	12	2,49±0,86	2,47±0,79
Период Run-out			
7	1	2,54±0,88	2,49±0,82
8	4	2,56±0,84	2,51±0,83

астмы в течение всего периода исследования показал, что у всех пациентов обострение астмы отмечалось редко, большинство из них находились в ремиссии на протяжении всех трех этапов исследования.

Профиль побочных эффектов был аналогичным в обеих группах пациентов, доказывая тем самым отсутствие взаимодействия между салбутамолом и изучаемым пропеллентом, который не снижал эффективность и безопасность лекарственной формы. Большинство отмеченных нежелательных эффектов во время лечебного периода было связано с бронхиальной астмой или влиянием на ЛОР-органы. Число побочных эффектов, обусловленных самой лекарственной формой, было мало, в основном имели место побочные эффекты, характерные для салбутамола (например, головная боль, тремор, тахикардия). 12 пациентов из группы салбутамола/GR106642X и 4 пациента группы салбутамола/P11/12 сообщили о вкусовых ощущениях после ингаляции. Однако следует отметить, что только у больных группы салбутамола/GR106642X был переход от использования одного ингалятора к другому, пациенты группы салбутамола/P11/12 получали один и тот же препарат без изменения на протяжении трех этапов исследования, поэтому неудивительно, что вкусовые отличия были замечены преимущественно в группе, получавшей салбутамола с новым пропеллентом. В этой группе ни один пациент не прекратил прием препарата из-за возникших вкусовых ощущений.

В лабораторных анализах не было клинически значимых изменений, особенно важно, что отсутствовало нарушение функции печени на фоне проводимого лечения. Увеличение количества эозинофилов крови выше порогового уровня отмечено в группе салбутамола/GR106642X. Однако большинство пациентов с такими данными до включения в исследование имели эозинофилию, характерную для бронхиальной астмы. В сыворотке крови был проанализирован уровень калия, так как гипокалиемия характерна для β₂-агонистов адренергических рецепторов. Незначительное снижение уровня калия, отмеченное в обеих группах пациентов, не было клинически значимым. Анализ других параметров безопасности (АД, масса тела пациента, ЭКГ) не выявил отличий между группами.

Результаты проведенного исследования доказали, что салбутамола/GR106642X в максимальной суточной дозе не уступает по эффекту и переносимости широко известному салбутамола/P11/12. Дизайн исследования, предполагающий переход с ингаляции салбутамола/P11/12 на салбутамола/GR106642X, не выявил разницы между двумя лекарственными формами салбутамола. Некоторые пациенты отметили вкусовые отличия изучаемых препаратов, однако это вряд ли может служить основанием для прекращения ингаляции.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало отсутствие вредных эффектов, связанных с переходом от приема салбутамола/P11/12 на ингаляцию салбутамола/GR106642X (или от салбутамола/GR106642X к салбутамола/P11/12). Некоторые пациенты отметили незначительное изменение вкуса при смене ингаляторов. В результате проведенных мультицентровых клинических испытаний, охвативших 547 человек, была убедительно доказана эквивалентная эффективность и переносимость двух лекарственных форм аэрозоля салбутамола — на основе хорошо известного пропеллента с хлором, способного разрушать озоновый слой атмосферы, и салбутамола с альтернативным пропеллентом, не содержащим хлор.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать использование нового пропеллента для производства лекарственных форм препаратов самых различных фармакологических групп, что не должно повлечь за собой снижение эффективности аэрозоля и будет способствовать сохранению экологической чистоты окружающей среды.

Проведенное в России исследование позволит в ближайшее время провести регистрацию препаратов, в которых осуществлена замена хлорсодержащих пропеллентов на альтернативный. Следует отметить, что больные могут обратить внимание на изменение упаковки, связанное с указанием на новый носитель, а также на несущественные отличия в ощущениях и вкусовых признаках новой лекарственной формы, что связано с введением новых технологических процессов. Однако, несмотря на некоторые различия в лекарственных формах, количество препарата в одной дозе остается прежним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. (Sept.16, 1987.— 26: ILM 1541) — Montreal, 1987.
2. United Nations Environment Programme, Report of the Aerosol Products, Sterilants, Miscellaneous Uses and Carbon Tetrachloride Technical Options Committee. December 1991.— P.43.
3. United Nations Environment Programme, Report of the Technology and Economic Assessment Panel. December 1991.— Chapter 2.— Sect.2.1.
4. Ventresca G.P. Clinical pharmacology of HFA134a // J. Aerosol Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.1.— P.35—39.
5. Price A.H., Clissold S.P. Salbutamol in the 1980s- a reappraisal of its clinical history // Drug.— 1989.— Vol.38, № 1.— P.77—122.

6. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma // *Lancet*.— 1990.— Vol.336.— P.1391—1396.
7. *Taggart S.C.O., Custovic A., Richards D.H., Woodcock A.* GR106642X: a new non-ozone depleting propellant for inhalers // *Br. Med. J.*— 1995.— Vol.310.— P.1639—1640.
8. *Grady J., Stahl E., Davis S., Liddle R.* A comparison of albuterol MDI in CFC propellant (P11/12), albuterol MDI in non-CFC propellant (HFA134a), and placebo (HFA134a propellant alone) in

- asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 4.— Pt 2.— P.A62.
9. *Baumgarten C., Kettner J., Sykes A.P.* Safety and efficacy of salbutamol 100 ug prn via a pressurised inhaler formulated with a new CFC-free propellant GR106642X // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8, Suppl.19.—P.157.

Поступила 27.07.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF CHRONIC TREATMENT WITH BECLOMETASONE DIPROPIONATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniak, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The efficiency of chronic treatment with beclometasone dipropionate was assessed in 10 asthmatic subjects aged 20—45 years in stable condition. Beclometasone dipropionate — Becotide (GlaxoWellcome, England) was inhaled in a dose of 400 mcg daily during 11 weeks.

Regular treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients showed the significant benefit of lung function parameters and reduced airway responsiveness (log PC₂₀ to histamine increased by 1.96 mg×ml⁻¹, beclometasone dipropionate caused a mean 49-fold increase in PC₂₀ to histamine).

Chronic treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients is highly effective in clinical practice.

Резюме

Эффективность беклометазона дипропионата оценивали у 10 больных бронхиальной астмой в возрасте от 20 до 45 лет. Пациенты ингалировали аэрозоль беклометазона дипропионата — бекотида (*Glaxo Wellcome*, Великобритания) по 2 дозы 4 раза в день (400 мкг/сут) в течение 11 недель.

На основании проведенного исследования выявлено, что у больных бронхиальной астмой после лечения беклометазона дипропионатом достоверно улучшаются показатели ФВД и снижается степень гиперреактивности дыхательных путей (увеличение логарифма ПК₂₀ к гистамину на 1,96 мг/мл, что соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 49 раз).

Таким образом, беклометазона дипропионат является высокоэффективным средством при длительном лечении больных бронхиальной астмой.

Многочисленными исследованиями последних десятилетий в области патофизиологии, морфологии и молекулярной биологии было выявлено, что в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит воспаление, одним из проявлений которого является гиперреактивность дыхательных путей (*airway hyperresponsiveness*) [1]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью

терапии. Базисными противовоспалительными средствами являются кортикостероиды. Современная генерация ингаляционных форм кортикостероидов (будесонид, беклометазона дипропионат) оказывает мощное противовоспалительное действие непосредственно в бронхиальной системе. В национальных и международных рекомендациях указывается тенденция к более широкому применению ингаляционных кортикостероидов на начальных стадиях заболевания и для дли-

тельного лечения с целью профилактики обострений [1,3].

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования: оценить клиническую эффективность беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой при длительном применении.

Изучение клинической эффективности беклометазона дипропионата — бекотидатм (*Claxo Wellcome*) проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ. Обследовано 10 амбулаторных больных (2 мужчин и 8 женщин), направленных в институт на консультацию с диагнозом бронхиальная астма легкой степени тяжести в стадии ремиссии, в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $34,4 \pm 2,3$ года). Все пациенты на момент обследования не курили (1 из них бросил курить 2 года назад). В исследование были включены больные, принимающие ингаляционные бронходилататоры (селективные симпатомиметики короткого периода действия) и не применявшие пероральных кортикостероидов в течение последних 3 месяцев. Всем пациентам были выданы пикфлоуметры и в течение недели вводного периода они измеряли пиковый экспираторный поток (PEF) и варибельность этого показателя. Средняя варибельность PEF в течение недели у всех была более 20%. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, после чего дали согласие на участие в письменной форме.

Критериями клинической эффективности препарата были индивидуальные дневники, данные функции внешнего дыхания (ФВД) и результаты провокационных тестов. Для оценки ФВД проводили анализ кривой поток-объем (КПО), показателей спирометрии, общей бодиплетизмографии (ОПГ) с использованием оборудования *Autobox DL 6200* и программного обеспечения фирмы *SensorMedics* (США).

Исследование ФВД выполняли в соответствии с рекомендациями Европейского Сообщества Стали и Угля (ЕССУ) [4]. За 4 часа до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. При анализе спирометрии использовали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), PEF, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75}), максимальный среднеэкспираторный поток (FEF_{25-75}). С помощью ОПГ определяли жизненную емкость легких (VC), общую емкость легких (TLC), остаточный объем (RV), а также аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw), специфическую удельную проводимость дыхательных путей (sGaw). Оценка полученных результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [4].

Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводили функциональнофармакологическую пробу с вентолином (ингаляция 200 мкг аэрозоля). За 4 часа до проведения пробы все бронхолитические препараты были отменены. Прирост показателей по FEV_1 составил $12,9 \pm 1,8\%$.

После исследования ФВД определяли степень реактивности дыхательных путей (проводили гистами-

новый провокационный тест). Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV_1 на 20% ($ПК_{20}$). У всех пациентов получили ответ на гистаминовую провокацию при $ПК_{20} < 8$ мг/мл (что свидетельствует о бронхиальной гиперреактивности).

В гистаминовом провокационном тесте использовали гистаминовые растворы двойной концентрации (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор, приготовленный из сухого порошка *PBS buffer* (EIA "Roche", Швейцария). Для приготовления гистаминового раствора применяли порошок гистамин дифосфата (*Sigma*, США). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания по стандартам ЕССУ [5]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test I* (*Paul Ritzau PariWerk*, Германия) с производительностью 0,12 мл/мин. Результаты выражались как $ПК_{20}$. $ПК_{20}$ вычисляли линейной интерполяцией между двумя последними точками, в соответствии с формулой [2]:

$$ПК_{20} = \text{antilog} \left(\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{(R_2 - R_1)} \right), \text{ где}$$

C_1 — предпоследняя концентрация (<20% снижение FEV_1),
 C_2 — последняя концентрация (>20% снижение FEV_1),
 R_1 — % падения FEV_1 после C_1 ,
 R_2 — % падения FEV_1 после C_2 .

Для определения эффективности препарата использовали также шкалу оценки дневных и ночных симптомов и потребность в использовании других препаратов.

Шкала дневных симптомов астмы:

- 0 = отсутствие симптомов в течение дня,
- 1 = симптомы возникают один раз в день на короткий период времени,
- 2 = симптомы возникают два и более раз в день на короткий промежуток времени,
- 3 = симптомы возникают периодически в течение всего дня, но не нарушают нормальную ежедневную активность,
- 4 = симптомы возникают в течение всего дня и нарушают ежедневную работоспособность,
- 5 = симптомы выражены настолько сильно, что нельзя выполнять повседневную работу.

Шкала ночных симптомов астмы:

- 0 = отсутствие симптомов в течение ночи,
- 1 = симптомы беспокоят в течение ночи один раз или вынуждают проснуться раньше обычного времени,
- 2 = симптомы беспокоят несколько раз в течение ночи (включая более ранний утренний подъем),
- 3 = симптомы беспокоят и вынуждают просыпаться в течение всей ночи несколько раз,
- 4 = симптомы выражены настолько сильно, что не дают спать в течение всей ночи.

После обследования назначали курс терапии беклометазоном дипропионата. Пациенты ингалировали аэрозоль беклометазона дипропионата по 2 ингаляции 4 раза в день (400 мкг/сутки) в течение 11 недель ± 3

Таблица 1

Изменение параметров ФВД после регулярного приема беклометазона дипропионата в течение 2 недель (n=6)

Параметр	До лечения	После лечения
FVC, % долж.	103,5±4,5	117,2±3,7**
FEV ₁ , % долж	82,0±6,7	103,8±3,5*
FEV ₂₅₋₇₅ , % долж	48,2±10,8	74,0±6,1
FEF ₂₅ , % долж	63,7±8,4	95,5±5,5*
FEF ₅₀ , % долж	50,3±10,0	79,0±6,3*
FEF ₇₅ , % долж	43,5±12,2	59,7±5,2
PEF, % долж	81,8±3,3	99,7±5,3*
VC, % долж	98,7±7,0	104,7±4,9
RV, % долж	142,0±18,2	118,5±11,9
TLC, % долж	111,5±6,5	109,0±4,9
Raw, см H ₂ O/л/сек	3,1±0,7	2,6±0,4
sGaw, 1/см H ₂ O/сек	0,10±0,02	0,11±0,01

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

дня. Во время исследования троим пациентам доза беклометазона дипропионата была увеличена до 600 мкг/сутки.

Через 11 недель ± 3 дня после начала приема беклометазона дипропионата у всех пациентов (у 6 пациентов из нашей группы — через 2 недели ± 3 дня) повторно провели провокационный тест с гистамином с предварительной оценкой ФВД. В течение всего исследования пациенты вели индивидуальные дневники. Проводилась балльная оценка эффективности терапии (0 — неэффективно, 1 — умеренно эффективно, 2 — эффективно и 3 — высоко эффективно) пациентом и врачом.

С целью оценки бронхопротективного эффекта беклометазона дипропионата на индуцированную гистамином бронхоконстрикцию мы преобразовывали данные как логарифм ПК₂₀. Достоверность изменения показателей ФВД и логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии беклометазоном дипропионата по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью пар-

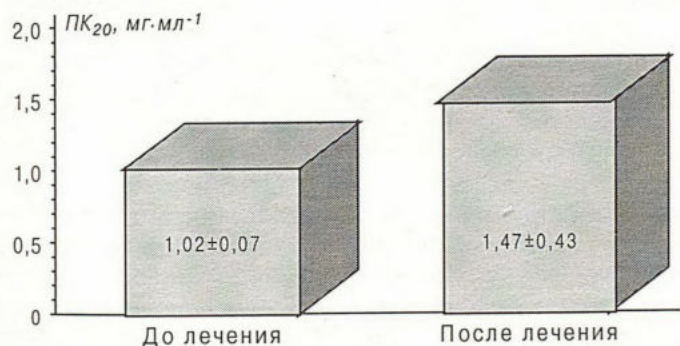


Рис. 1. Изменение ПК₂₀ к гистамину у 6 больных бронхиальной астмой легкого течения после регулярных ингаляций беклометазона дипропионата (400 мкг/сут) в течение 2 недель. ПК₂₀:провокационная концентрация гистамина, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Таблица 2

Изменение параметров ФВД после регулярного приема беклометазона дипропионата в течение 11 недель

Параметр	До лечения	После лечения
FVC, % долж.	105,4±4,4	120,8±4,5**
FEV ₁ , % долж	83,0±6,1	108,3±4,8***
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж	45,6±8,5	78,8±6,9**
FEF ₂₅ , % долж	65,0±6,7	99,3±5,6***
FEF ₅₀ , % долж	49,9±8,4	84,9±7,9***
FEF ₇₅ , % долж	38,0±8,7	64,0±6,2*
PEF, % долж	85,0±2,6	102,7±4,1***
VC, % долж	99,9±5,5	113,2±5,1*
RV, % долж	137,3±15,2	103,0±9,4*
TLC, % долж	111,3±4,4	110,7±3,1
Raw, см H ₂ O/л/сек	2,9±0,5	2,4±0,3
sGaw, 1/см H ₂ O/сек	0,11±0,05	0,14±0,07*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,005$.

ного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

После отбора пациентов (с наличием гиперреактивности дыхательных путей) проводили терапию беклометазоном дипропионата. Для оценки эффективности длительного приема беклометазоном дипропионата проводилось исследование показателей ФВД до начала (исходные данные), через 2 недели (6 пациентов) и 11 недель приема препарата. Эти данные представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, у 6 больных с бронхиальной астмой через 2 недели терапии беклометазоном дипропионата выявлена положительная динамика всех показателей ФВД с достоверным увеличением FVC на 13,7% ($p < 0,01$), FEV₁ на 21,8%, FEF₂₅ на 31,8%, FEF₅₀ на 28,7% и PEF на 17,8% ($p < 0,05$). Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 2 недели после регулярного приема беклометазона дипропионата у этих больных составило $-1,51 \pm 0,79$ мг/мл и $0,13 \pm 0,61$ мг/мл соответственно ($p < 0,05$).

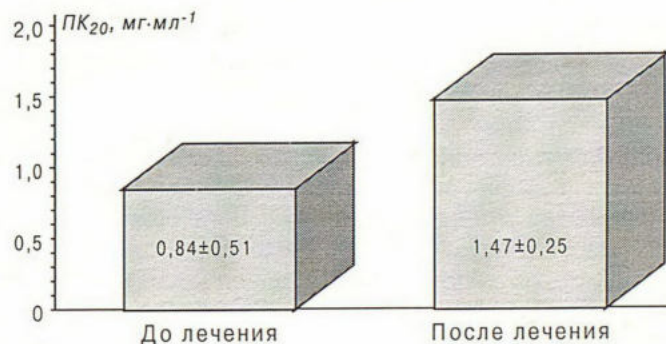


Рис. 2. Изменение ПК₂₀ к гистамину после регулярных ингаляций беклометазона дипропионата (400 мкг/сут) в течение 11 недель. ПК₂₀:провокационная концентрация гистамина, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду.

На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину увеличился, что соответствует увеличению ПК₂₀ (рис.1) в среднем в 8 раз (от 0,4 до 24).

Как видно из табл.2, у больных с бронхиальной астмой через 11 недель терапии ингаляционным беклометазоном дипропионата выявлена положительная динамика всех показателей с достоверным увеличением FVC на 15,3%, FEV₁ на 25,3%, FEF₂₅₋₇₅ на 33,2%, FEF₂₅ на 34,3%, FEF₅₀ на 35,0%, FEF₇₅ на 26,0%, PEF на 17,7%, VC на 13,3%, sGaw на 21,4% и снижением RV на 34,3% (см. табл.2).

Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 11 недель после регулярного приема беклометазона дипропионата составило $-1,71 \pm 0,71$ мг/мл и $0,25 \pm 0,19$ мг/мл соответственно ($p < 0,05$). На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину увеличился, что соответствует увеличению ПК₂₀ (рис.2) в среднем в 49 раз (от 0,2 до 215).

Динамику изменений дневных и ночных симптомов в процессе курсового применения беклометазона дипропионата и изменений в потребности дополнительного использования сальбутамола проанализировали по индивидуальным дневникам. На фоне ежедневных ингаляций бекотида у всех пациентов прекратились приступы удушья как в ночные, так и в дневные часы (исходно количество ночных симптомов — $0,8 \pm 0,2$ (от 0 до 2), дневных симптомов — $2,1 \pm 0,4$ (от 0 до 4)). Это нашло свое отражение и в отмене дополнительных ингаляций сальбутамола ночью и днем: исходно $0,9 \pm 0,3$ (от 0 до 3) и $2,5 \pm 0,5$ (от 0 до 4) соответственно. После 11 недель ингаляций беклометазона дипропионата 6 больных отметили высокую эффективность терапии и 4 больных отметили, что терапия бекотидом была эффективной (на протяжении всего периода только у 1 больного из нашей группы было ухудшение самочувствия в течение 2 дней). Побочные эффекта у всех 10 пациентов не зарегистрированы.

После 11 недель регулярного приема беклометазона дипропионата показатели ФВД улучшились и снизилась бронхиальная гиперреактивность. Динамику показателей ФВД и бронхиальной гиперреактивности анализировали с помощью корреляционного анализа. Данные были представлены как разница между FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEF, Raw, sGaw и ПК₂₀ к гистамину через 11 недель по отношению к исходным показателям. Была выявлена высокая корреляционная связь между показателями ФВД и бронхиальной гиперреактивностью: $rFEV_1 = 0,77$ ($p < 0,05$), $rFEF_{25-75} = 0,79$ ($p < 0,05$), $rsGaw = 0,78$ ($p < 0,05$), $rPEF = 0,64$ ($p = 0,06$) и $rRaw = -0,64$ ($p = 0,06$).

Заключение

Беклометазона дипропионат обладает мощным противовоспалительным действием, косвенным подтверждением чего является снижение степени гиперреактивности дыхательных путей и улучшение показателей ФВД. Это обуславливает его высокую эффективность при длительном приеме у больных бронхиальной астмой.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке фирмы *GlaxoWellcome* и помощи Царева Сергея Владимировича и Руденко Людмилы Андреевны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 1993 (National Heart, Lung and Blood Institute of Health. January 1995).— Bethesda, 1995.
2. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Test: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation. Lund: AB Draco, 1991.
3. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.S82—S88.
4. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
5. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Ibid.— Suppl.6.— P.55—64.

Поступила 25.05.98.

А.П.Ребров, Н.А.Кароли

ОПЫТ РАБОТЫ АСТМА-КАБИНЕТА В ОБЛАСТНОМ СТАЦИОНАРЕ

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
Саратовского государственного медицинского университета

THE EXPERIENCE OF ASTHMA-ROOM WORK IN REGIONAL IN-PATIENT DEPARTMENT

A.P.Rebrov, N.A.Karoli

Summary

At present asthma-rooms system is developed in regional polyclinics mainly and it is intended for patients' education in remission. However, such approach excludes patients living in provinces and patients in exacerbation from modern programmes of treatment and education of bronchial asthma patients. This situation is due to remote places of patients' residence, insufficient doctors' training in provinces, inadequate asthma treatment that lead to severe course and frequent exacerbations. According to that, education of patients living in provinces becomes crucial. This article shows the experience of organization and work of asthma-room in regional in-patient department; the study methods, the particularities of education of patients living in provinces. Nowadays such form of patients' education allows to realize modern programmes of asthma treatment. Simultaneously asthma-room of regional in-patient department becomes the methodic centre for doctors' education and for the control of quality of asthmatic patients' treatment, for adoption of new diagnostic and treatment technologies.

Резюме

В настоящее время сеть астма-кабинетов разворачивается преимущественно на базе поликлиник областного центра и предназначена для обучения пациентов, находящихся в стадии ремиссии заболевания. Однако при таком подходе из современной программы лечения и обучения больных бронхиальной астмой выпадают пациенты — жители районов области, пациенты в стадии обострения заболевания. Это обусловлено отдаленностью проживания больных, недостаточной подготовленностью врачей на местах, неадекватностью терапии, что обуславливает тяжелое течение и частые обострения. В связи с этим задача обучения больных становится чрезвычайно актуальной. В статье приводится опыт организации и работы астма-кабинета в условиях областного стационара, методика проведения занятий, особенности обучения пациентов — жителей районов области. В настоящее время такая форма обучения больных позволит быстрее реализовать современную программу лечения бронхиальной астмы. Одновременно астма-кабинет областного стационара становится методическим центром по обучению врачей и контролю за качеством ведения больных бронхиальной астмой, внедрению новых технологий диагностики и лечения.

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины [3]. В настоящее время показано, что многие случаи безуспешного лечения больных БА связаны именно с непониманием пациента сущности данного заболевания, что ведет к неправильному соблюдению или игнорированию рекомендаций врача [1,2,4].

Сделать терапию максимально динамичной, эффективной можно только при активном грамотном участии пациента в собственном лечении. Союз лечащего врача, понимающего суть БА у конкретного больного, и больного, знающего особенности своего заболевания, способного контролировать свое состояние и проводимую терапию, позволит установить единство действий, избежать осложнений [1,2]. В мире и у нас в стране накоплен большой опыт по обучению больных БА

[1,2,3]. Однако растущая медико-социальная значимость этого хронического и динамического заболевания заставляет искать новые возможности для скорейшего внедрения современной программы лечения больных.

Существуют различные формы обучения пациентов: астма-день, астма-школа, астма-кабинеты, телефон помощи больным, самостоятельное обучение с использованием различной научно-популярной литературы, аудио- и видео-фильмов. У нас в стране создается широкая сеть астма-кабинетов и астма-школ. Астма-кабинеты направлены в основном на индивидуализацию общения с пациентом, а астма-школы предполагают групповое обучение больных бронхиальной астмой. Большинство из них создается на базе поликлиник и предназначены для амбулаторного обучения пациентов, находящихся в периоде ремиссии. Занятия направлены

на предоставление необходимой информации по лечению БА для пациентов, которым уже проводится современная адекватная и эффективная терапия [1,2].

Однако необходимо учитывать, что при таком подходе для охвата образовательной программой большого количества больных БА в амбулаторных условиях потребуются значительное время на развертывание сети астма-школ и астма-кабинетов. В то же время на современном этапе из программы обучения выпадают больные БА в стадии обострения, ранее не прошедшие обучение. Известно, что основной причиной частого повторного поступления больного в стационар является бесконтрольное применение β_2 -агонистов, несоблюдение элементарных принципов профилактики обострений. Все это связано с тем, что абсолютное большинство больных не имеет представлений о сути заболевания, не знают подходов к ведению и лечению процесса, к самоконтролю симптомов астмы. Проведенный анализ тактики лечения больных БА в амбулаторных условиях выявил также и недостаточный уровень знаний практическими врачами современных подходов к ведению больных астмой, схем базисной терапии. Ни одному из опрошенных нами 50 больных никто из медработников не объяснял, как пользоваться ингалятором, ни разу не производил контроль за правильностью действий пациентов. В результате этого трое пациентов для купирования приступов применяли таблетированные метилксантины, так как не умели пользоваться ингалятором. Около 40% больных для постоянного лечения применяли метилксантины и β -адреномиметики короткого действия, 50% пациентов с тяжелым течением БА получали пероральные глюкокортикостероиды, только 10% за время заболевания принимали ингаляционные противовоспалительные препараты, в основном негормональные (интал). Ни в одном случае не было произведено попытки подбора дозы, изменения препарата на более эффективный даже при отсутствии эффекта от лечения. Среди бронхолитических препаратов наиболее часто применяли эуфиллин (85%), астмопент (40%), беротек (15%) и сальбутамол (10%). Большинство пациентов постоянно превышали терапевтические дозы β_2 -агонистов. Лишь немногие отметили, что врачи предупреждали их об опасности передозировки этих препаратов. Большинство больных (90%) высказывали страх перед гормональными препаратами, однако единицы (3—5%) беседовали на эту тему с врачом. Только 50% больных были предупреждены об опасности быстрой смены системных кортикостероидов, лишь 5% пациентов слышали об ингаляционных гормональных препаратах. Таким образом, современные подходы к ведению и лечению больных на амбулаторном этапе реализуются недостаточно, что требует проведения обучения не только пациентов, но и врачей.

Проблема обучения становится особенно актуально для жителей небольших городов, районов области, так как большинство астма-кабинетов и астма-школ создается на базе поликлиник областного центра. Таким образом, жители области остаются практически вне действия этой программы. В то время как именно этим пациентам

должно быть уделено максимальное внимание при обучении, так как их отдаленность от медицинских центров значительно затрудняет возможность своевременного обращения за квалифицированной медицинской помощью. Отсутствие каких-либо знаний о своем заболевании, возможностях самоконтроля и самоведения делает этих больных группой повышенного риска в отношении раннего развития осложнений БА, ранней инвалидизации и смертности. Следовательно, в настоящее время назрела существенная необходимость внедрения новых организационных подходов в лечении больных БА. Одним из таких подходов, на наш взгляд, может служить внедрение обучения больных БА в условиях областного стационара.

На базе терапевтического отделения Областной клинической больницы с января 1997 года функционирует астма-кабинет, обучение в котором проходят больные из Саратовской области, поступающие в стационар преимущественно в период обострения. Астма-кабинет организован при содействии и технической помощи фирмы "Glaxo Wellcome".

Занятия посещают больные БА с сохраненным интеллектом и памятью. Посещение занятий добровольное. Группы смешанные, больные разные по возрасту и длительности заболевания. Формирование групп идет по мере госпитализации больных. Группа является "закрытым коллективом" и проходит полный цикл занятий. Количество больных в группе составляет от 3 до 6—7 человек. Проведение занятий в группах с небольшим количеством пациентов позволяет значительно индивидуализировать программу обучения больных с низким уровнем знаний о своей болезни, сохраняя при этом достаточно короткую продолжительность цикла при отсутствии специальных критериев отбора в группы. В программу обучения входят индивидуальные и групповые занятия. Групповые занятия проводятся в основном в виде лекций, бесед на определенные темы. Однако такая форма не исключает возможности возникновения и проведения дискуссий. Индивидуальные занятия посвящены прежде всего обучению конкретного больного контролю эффективности терапии. С этой целью все больные, проходящие обучение в астмакабинете, ведут ежедневный суточный мониторинг функции внешнего дыхания с помощью пикфлоуметра. На индивидуальных занятиях также разрабатываются индивидуальные планы контроля состояния и купирования обострений. Общая продолжительность цикла групповых занятий составляет 4—6 дней и включает в себя разбор 10 тем, касающихся основных вопросов этиологии, патогенеза, лечения БА, самоконтроля симптомов и профилактики обострения.

Занятия начинаются на 3—4-й день пребывания пациента в отделении, когда снимаются выраженные нарушения вентиляции. Разбираемые на занятиях вопросы совпадают с коррекцией лечения больных в стационаре, что позволяет быстрее и эффективнее добиться взаимопонимания между врачом и пациентом, который начинает осознанно воспринимать проводимую терапию и активно включаться в лечебный процесс, проводить мониторинг функции внешнего дыхания,

оценку вентиляционных нарушений. После выписки больного ему предлагается консультативное посещение астма-кабинета для коррекции лечения через месяц при удовлетворительном эффекте от подобранной терапии, а при необходимости и чаще. Безусловно, при наличии сети астмакабинетов на периферии большой может быть переведен под наблюдение и контроль врача такого кабинета.

За год работы астма-кабинета обучение прошел 61 пациент (31 женщина и 30 мужчин), в возрасте от 17 до 64 лет. Средний возраст 38,6 года. Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 5 до 10 лет, а у 2 больных — до 3 месяцев (диагноз БА впервые установлен в клинике). Все больные госпитализированы в период обострения БА, причем у 5 пациентов при поступлении был диагностирован астматический статус I стадии. У большинства пациентов была инфекционно-зависимая и смешанная (инфекционно-зависимая + атопическая) формы БА, у 26 пациентов — тяжелая форма БА, у 33 — среднетяжелая, лишь у двух больных — легкая форма БА.

Опыт работы астма-школы свидетельствует о том, что все больные или не имели никаких представлений о своем заболевании, или эти представления были отрывочными, ошибочными. Подавляющее большинство пациентов не умели пользоваться ингаляторами, не знали показаний к применению ингаляционных препаратов с различным механизмом действия (например, некоторые больные пытались купировать приступ удушья с помощью интала, бекотида), не имели представления о пикфлоуметрии и спейсерах, 40% пациентов для планового лечения пользовались только препаратами группы метилксантинов и β_2 -агонистами короткого действия. У большинства больных выявлено настороженное, а порой негативное отношение к необходимости проведения постоянной базисной терапии, особенно гормональной, психологическая неподготовленность к длительному регулярному лечению. Встречаются пациенты, которые в начале общения довольно негативно воспринимают программу обучения, считая, что длительность заболевания является гарантом полноты их знаний о своей болезни. Интересным представляется и то, что большинство пациентов также пассивно относятся к обучению, очень сложно бывает их "разговорить", вовлечь в дискуссию по какой-то теме. При этом больные занимают пассивную позицию и в отношении проводимой терапии: далеко не все из них активно интересуются получаемыми препаратами, механизмами их действия, возможными побочными эффектами. Такая отстраненность пациента от участия в обсуждении и решении проблем его здоровья значительно затрудняет работу врача. Поэтому одна из задач обучения — убедить пациента в том, что только при его активном участии возможно достижение положительного эффекта от лечения. Именно этому вопросу придается особое внимание во время индивидуальных бесед с пациентом. В этом помогают также разработанные тестовые вопросы, касающиеся необходимых знаний о заболевании, методах лечения и самоконтроля, на которые пациент отвечает до

начала занятий и после их окончания. Вопросы разработаны на основе уже существующих опросников. Ответы на вопросы строятся по типу: "да", "нет", "не знаю". При предварительном анализе большинство больных до обучения на 60% вопросов отвечают "не знаю", на 30% — отвечают неправильно, и лишь на 10% обычно дают правильные ответы. После обучения количество неправильных ответов уменьшается до 15%, ответы "не знаю" встречались в единичных случаях.

За время работы астма-кабинета ни один пациент по собственному желанию не отказался от обучения и не прекратил занятий. В то же время статистика свидетельствует, что в астма-школах, работающих на базе поликлиник, отсев больных составляет 25%. Высокая частота выбывания больных из обучения обусловлена, по-видимому, рядом причин, но среди них несомненно определенную роль играет значительная длительность обучения по программе в поликлинике, отсутствие индивидуальных занятий, возможности тесного общения врача и пациента.

Так как работа астма-кабинета предполагает не только обучение пациентов, но и дальнейший контроль за ними, то интересным представляется момент повторных контрольных визитов пациентов. Несмотря на то, что обучение проходили в основном жители области, большинство из них выражало желание и в дальнейшем находиться под контролем врача астма-кабинета. Однако, как показало наблюдение в течение года, не все пациенты осуществили свои намерения. За 1997 год под наблюдением остались 13 пациентов (21%) и еще 7 человек обращались повторно хотя бы один раз.

Средний возраст этих больных был 35 лет. Из них с тяжелой БА было 9 пациентов, 11 — со среднетяжелой формой. Из 9 больных с тяжелой БА 6 получали в качестве базисной терапии пероральные глюкокортикостероиды. В процессе наблюдения у пациентов удалось снизить дозу до поддерживающей (1—2 таблетки). Из пациентов, находящихся под контролем, десять имеют пикфлоуметры и проводят постоянное мониторирование МСВ. Они продолжают посещать астмакабинет 1 раз в 3—6 месяцев. Из них только двое были госпитализированы в стационар повторно, а двое однократно находились на амбулаторном лечении с выдачей листка нетрудоспособности по поводу обострения заболевания.

Из пациентов, прошедших обучение, но не находящихся под контролем (41 пациент), только 4 (10%) за этот год были госпитализированы в Областную клиническую больницу. Причем в двух случаях причиной обострения явилось отсутствие в районах по месту жительства пациентов ингаляционных глюкокортикостероидов, в связи с чем пациенты не могли продолжить базисную терапию. В двух случаях причиной госпитализации явилось обострение хронического обструктивного бронхита и декомпенсация хронического легочного сердца. По остальным пациентам, прошедшим обучение и находящимся в районах области, информации нет.

За пациентами, прошедшими обучение, необходим дальнейший контроль для того, чтобы определить

насколько они способны самостоятельно применять полученные знания на практике, психологически готовы к реализации составленного плана лечения. Наблюдение за больными в течение года свидетельствует о том, что, помимо субъективного фактора (опасения при проведении первого самостоятельного курса гормональной терапии для купирования обострения), существует и ряд объективных трудностей в реализации намеченной в стационаре программы лечения и контроля функции внешнего дыхания. Основные проблемы у пациентов после обучения связаны с недостаточной осведомленностью врачей на местах о современных принципах лечения БА, а также с частым отсутствием современных эффективных препаратов и пикфлоуметров на периферии. Существуют также затруднения в возможности получения квалифицированной консультации у врача астма-кабинета (связанные с удаленностью места жительства пациентов), помощь которого, особенно на первых порах, очень необходима таким больным.

Так как в астма-кабинете проходили обучение и жители Саратовской области, и жители г. Саратова, то можно провести некоторое сравнение между этими двумя группами пациентов. В отличие от жителей города, областные больные не имеют практически никакого представления о своем заболевании, основными препаратами, которые они применяют для лечения, являются теофедрин, эуфиллин (в таблетках и инъекциях), ингаляторы (в основном астмопент). Жители города чаще интересуются вопросами проводимой терапии, результатами исследований, более активны на занятиях. В то время как пациенты — жители области далеко не всегда интересуются своим заболеванием, особенностями его течения, возможными методами лечения. Таких больных трудно убедить прежде всего именно в необходимости обучения.

Особенности работы астма-кабинета в условиях областного стационара обусловили и необходимость разработки собственных методических пособий. Для систематизации данных и возможности анализа собранных материалов была создана карточка больного бронхиальной астмой, представляющая собой формализованную анкету, содержащую информацию по основным данным анамнеза, клиники, объективного осмотра, и позволяющую в динамике определить эффективность проводимой в стационаре и амбулаторно терапии.

На основе уже имеющихся рекомендаций и собственного опыта нами разработаны и внедряются в

области информационные письма как для больных БА, так и для врачей. За прошедший год внедрено четыре таких письма. Они содержат информацию по основным звеньям патогенеза заболевания, методам профилактики, лечения, принципам самоведения и самоконтроля, современным лекарственным препаратам, применяемым при лечении БА.

Астма-кабинет в определенной степени позволяет контролировать качество лечения больных как в стационаре, так и в районах. Работа астма-кабинета создает реальную возможность внедрения унифицированных подходов к лечению и ведению больных бронхиальной астмой не только в одном стационаре, но и в лечебных учреждениях области.

Таким образом, организация астма-кабинета на базе областного стационара, отсутствие необходимости при этом внедрения сложных методик делает такую форму обучения наиболее приемлемой именно для пациентов — жителей области. Созданная модель обучения больных в небольших группах за относительно короткий промежуток времени позволяет значительно повысить знания больных БА о своем заболевании, увеличить количество применяемых приборов индивидуального пользования, улучшить технику использования ингаляторов, изменить спектр препаратов в сторону более современных и безопасных. Проведение занятий позволяет в течение короткого промежутка времени (в среднем 4—6 дней) добиться взаимопонимания между пациентом и врачом, сделать пациента активным участником лечебно-диагностического процесса, контролировать обучаемость больных и эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой, находящихся под амбулаторным наблюдением // Пульмонология. — 1996. — № 1. — С. 25—32.
2. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Организация и проведение занятий в астма-школе: Метод. рекомендации. — М., 1996.
3. Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Национальный институт кардиологии, пульмонологии и гематологии. Национальные институты здравоохранения — Бетесда, Мериленд, 1992.
4. Собченко С.А., Коровина О.В. Опыт работы «Школы для больных бронхиальной астмой» // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С. 14—19.

Поступила 25.05.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-002.828-036.14

В.П.Харченко, П.М.Котляров, Н.А.Глаголев

СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ

Московский научно-исследовательский институт диагностики и хирургии

Аспергиллез относится к заболеваниям, вызываемым плесневыми патогенными для человека грибами *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*. Возбудитель заболевания относится к аэробам, широко распространен в природе, постоянно встречается в почве. В организм человека возбудитель обычно проникает аэрогенным путем. Заболеванию подвержены люди, вдыхающие богатую спорами гриба пыль, получающие массивные дозы антибиотиков, стероидных гормонов, цитостатических препаратов. Впервые как легочный

микоз оно было описано *Р.Вирховым* в 1851 году. Аспергиллез может возникнуть как на фоне неизменной легочной ткани (первичная форма заболевания), так и присоединиться к хроническим легочным заболеваниям (вторичная форма). Как правило, легочный аспергиллез возникает на фоне уже имеющихся в легочной ткани полостей.

Клинически аспергиллез может протекать остро и хронически. В остром периоде заболевание протекает тяжело и плохо поддается лечению. Для хронического

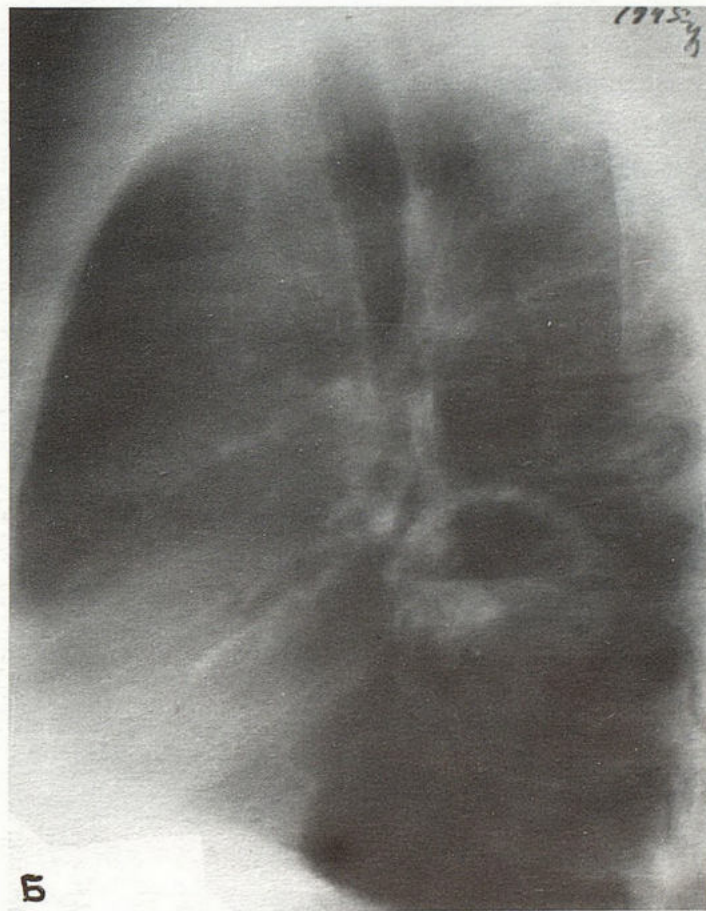
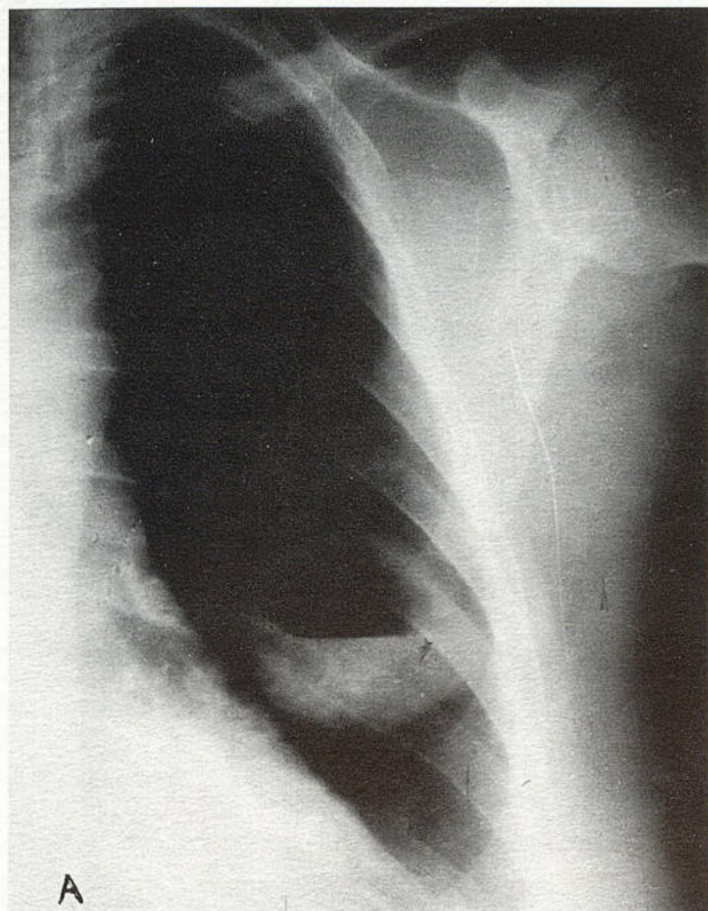


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки. а — прямая проекция. б — боковая проекция.

Мягкотканное образование неправильной формы с нечеткими наружными контурами, ниже которого (в проекции нижней доли) определяется округлая тень с распадом.

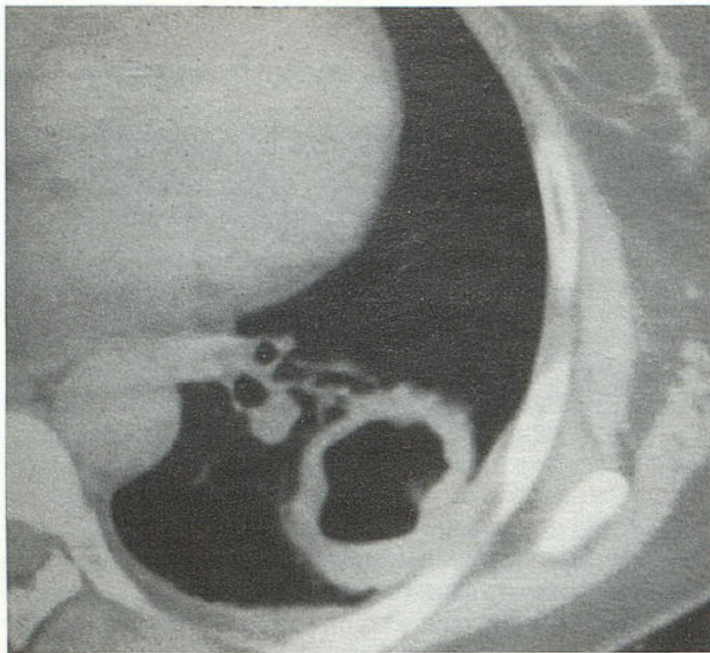


Рис.2. Компьютерная томография органов грудной клетки.

Субплеврально на границе 8-го и 9-го сегментов левого легкого на фоне фиброзных изменений легочной ткани — кистозное образование с грибовидным мягкотканым разрастанием по внутренней поверхности неравномерно утолщенной стенки этого образования

аспергиллеза характерно отсутствие температурной реакции, его трудно отдифференцировать от проявлений основного процесса, на фоне которого он развился. Эта форма, с нашей точки зрения, наиболее трудна и интересна для диагностики. Приводим наблюдение первичного хронического аспергиллеза легких.

Больной Б. в конце января 1997 года был поставлен диагноз “эхинококкоз левого легкого”. Больную беспокоили слабость и кашель с незначительным количеством мокроты, который появился в ноябре 1996 года без видимых причин; температурной реакции у больной не было. Лечилась по поводу бронхита амбулаторно. В поликлинике при обычном рентгенологическом исследовании были выявлены две тени в левом легком; при серологическом исследовании крови была получена положительная реакция на эхинококкоз, что послужило основанием для предварительного диагноза.

Объективные данные при поступлении в Институт: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, периферических отеков нет. Грудная клетка нормальной конфигурации, число дыханий 24 в минуту, при перкуссии грудной клетки в нижних ее отделах слева — укороченный легочный звук, при аускультации — дыхание везикулярное. При исследовании других органов и систем патологии выявлено не было. Общие анализы крови и мочи — без особенностей. При серологическом исследовании крови на эхинококкоз дважды была получена слабоположительная реакция. ЭКГ — умеренные изменения миокарда левого желудочка. При бронхофиброскопии были получены признаки диффузного атрофического бронхита.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (рис.1) в нижней доле левого легкого на границе 6-го и 9-го сегментов имелось округлое полостное образование диаметром до 50 мм с неравномерно утолщенной стенкой, содержащее жидкость и газ. Чуть выше этого образования находилась еще одна тень периферического образования неправильной овальной формы, диаметром около 15 мм, довольно гомогенной структуры. Междолевая плевра на уровне полостного патологического образования выбухала, корни легких структурны, тень сердца расширена влево, аорта без особенностей, диафрагма обычно расположена. Жидкости в плевральных полостях не было. Учитывая результаты серологической реакции на эхинококкоз и данные рентгенологического исследования, было сделано заключение об эхинококковом поражении легкого. При этом полностью не исключался периферический рак левого

легкого с распадом и внутрилегочным отсевом. Для уточнения природы и распространенности процесса было выполнено компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки, при котором (рис.2) субплеврально, на границе 8-го и 9-го сегментов левого легкого на фоне фиброзных изменений легочной ткани было выявлено воздушное кистозное образование с грибовидным мягкотканым разрастанием по внутренней поверхности неравномерно утолщенной (до 15 мм) стенки этого образования. В проекции S_{1-2} левого легкого была выявлена дополнительная периферически расположенная округлая тень, довольно гомогенной структуры, мягкотканной плотности, до 18 мм в диаметре. Корни легких структурны. Лимфатические узлы средостения и корней легких не увеличены. Было дано заключение: полученные КТ-данные могут соответствовать (учитывая данные повторных серологических реакций) опорожненной эхинококковой кисте нижней доли левого легкого; однако нельзя исключить наличие аспергиллемы; в меньшей степени полученные данные характерны для периферического рака легкого.

Получение биопсийного материала для гистологического исследования не проводилось из-за предполагаемого наличия эхинококкоза. Проведенные микроскопическое и микологическое исследования дали отрицательный ответ. Диагноз оставался неясным.

Больная была оперирована: выполнена левосторонняя нижняя лобэктомия с краевой резекцией 2-го сегмента верхней доли. При гистологическом исследовании материала, полученного на операции: оба образования в легком являются грибковым поражением и относятся к категории аспергиллеза; в лимфатических узлах — реактивная гиперплазия лимфоидной ткани.

Наблюдение представляет интерес редким сочетанием первичного и вторичного аспергиллеза легкого при отсутствии клиничко-лабораторных данных за грибковое поражение. Диагноз аспергиллеза вызвал значительные диагностические трудности. “Стертая” клиническая картина, неоднократная положительная серологическая реакция на эхинококкоз, отрицательные данные микологического исследования мокроты и рутинные рентгенологические данные свидетельствовали больше в пользу эхинококкового поражения легкого и не позволили заподозрить аспергиллез. Использование рентгеновского компьютерно-томографического метода позволило внести коррективы и в дифференциальном ряду предположить наличие аспергиллемы на основании “скрывававшихся” на фоне жидкости на рентгенограммах признаков: округлая, опухолеподобная форма дополнительного образования, кольцевидное просветление, внутри которого имеется пристеночное гомогенное округлое затемнение с четкими контурами, окруженное с трех сторон серповидной полоской газа.

Сложность лучевой диагностики аспергиллезного поражения была обусловлена также наличием двух теней, находящихся в разных долях легких и имеющих разную визуализацию: в верхней доле — гомогенное округлое образование мягкотканной плотности без видимых изменений окружающей легочной ткани, в нижней доле — полостное образование с жидкостью, газом и пристеночным мягкотканым (видимым на фоне жидкости при компьютерной томографии) образованием, не смещаемым при полипозиционном исследовании. Можно полагать, что специфические изменения в нижней доле левого легкого, развившись на фоне имевшейся кисты, носили вторичный характер.

Компьютерная томография в приведенном наблюдении явилась основным методом, позволившем заподозрить наличие аспергиллеза, определить точную локализацию и распространенность процесса, а затем выполнить органосохраняющую операцию.

Поступила 30.04.98.

К 75-ЛЕТИЮ С.Ю.КАГАНОВА



11 сентября 1998 г. исполняется 75 лет Самуилу Юрьевичу Каганову, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, руководителю отдела пульмонологии Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.

С.Ю.Каганов в 1948 г. с отличием окончил 1 Московский медицинский институт. После окончания института в течение вот уже полувека работает в Московском научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, где последовательно занимал должности клинического ординатора, аспиранта, научного сотрудника, старшего научного сотрудника, с 1960 г. — руководителя клиники старшего возраста, а с 1970 г. по настоящее время — руководителя клиники пульмонологии института.

С.Ю.Каганов известный специалист, внесший крупный вклад в развитие в нашей стране одной из важных отраслей современной педиатрии — пульмонологии детского возраста.

Труды проф. С.Ю.Каганова характеризуются значительной актуальностью, широтой охвата проблем и тесной связью с практикой здравоохранения.

Проф. С.Ю.Каганов — автор более чем 250 научных трудов, в которых получил свое отражение его большой клинический опыт. Они посвящены вопросам диагностики и лечения хронических заболеваний легких, респираторным аллергозам, врожденным и наследственными заболеваниями легких, пневмониям, организации пульмонологической помощи детям, развивают такие важные научные направления, как клиническая фармакология, иммунопulьмонологические заболевания, экологически обусловленная легочная патология у детей. В числе публикаций 5 монографий, ставших настольными руководствами отечественных педиатров. За монографию “Пневмонии у детей” (М., “Медицина”, 1995). Президиум Российской академии медицинских наук в 1996 г. удостоил титульных редакторов издания проф.С.Ю.Каганова и акад. РАМН, проф. Ю.Е.Вельтищева премии имени Н.Ф.Филатова.

Возглавляемая проф. С.Ю.Кагановым клиника пульмонологии института педиатрии и детской хирургии имеет тесные творческие контакты с терапевтами-пульмонологами, а сам он является постоянным и активным участником всех национальных конгрессов по болезням органов дыхания. В 1995 году проф. С.Ю.Каганов был удостоен чести выступить на этом форуме с актовой лекцией “Современные проблемы пульмонологии детского возраста”.

С.Ю.Каганов являлся одним из координаторов национальной программы “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” (1997).

Проф. С.Ю.Каганов — создатель крупной школы педиатров-пульмонологов в нашей стране. При его научном консультировании и руководстве защищено 58 диссертаций (в том числе 12 докторских), посвященных актуальным проблемам педиатрической пульмонологии. Среди его учеников — профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов НИИ в различных городах страны.

С.Ю.Каганов в течение многих лет является председателем активно работающей пульмонологической секции Московского общества детских врачей.

С.Ю.Каганов в течение 30 лет (с 1962 г. по 1992 г.) являлся ответственным секретарем редколлегии журнала “Вопросы охраны материнства и детства”, с 1993 г. — заместитель главного редактора журнала “Российский вестник перинатологии и педиатрии”, член редколлегии журнала “Пульмонология”.

Для Самуила Юрьевича характерен высокий творческий потенциал, профессионализм, принципиаль-

ность, требовательность, умение сплотить коллектив и найти выход из самых сложных рабочих и жизненных ситуаций. Он прекрасный врач, предельно внимательный к больным детям и их родителям. Его отличают мудрость, доброжелательность, неизменная корректность и такт в общении с людьми.

С.Ю.Каганов — ветеран Великой Отечественной войны, имеет боевые и трудовые государственные

награды, многочисленные поощрения и благодарности Министерства здравоохранения, дирекции института.

Свой юбилей Самуил Юрьевич встречает полным энергии и творческих замыслов. Многочисленные ученики сердечно поздравляют юбиляра.

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Редакция журнала "Пульмонология"

Обзор

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-053.2-085.357.45.032.23

В.И.Петров, И.В.Смоленов, Н.А.Смирнов

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Волгоградская медицинская академия

Эозинофильное воспаление дыхательных путей, развивающееся при бронхиальной астме любой степени тяжести, требует эффективной терапии на самых ранних стадиях своего развития. В последние годы ингаляционные кортикостероиды рассматриваются в качестве "золотого стандарта" в лечении указанного состояния [13,43].

Учитывая универсальность механизмов действия ингаляционных кортикостероидов (ИКС), высокую клиническую эффективность препаратов, появились рекомендации по их более раннему применению при легкой и среднетяжелой астме у детей [3,13,39]. По мнению ряда авторов, назначение ИКС должно обсуждаться при наличии у ребенка персистирующих симптомов чаще 2—3 раз в неделю или при неэффективности 4—6-недельного курса ингибиторов дегрануляции тучных клеток [27]. Ингаляционные кортикостероиды используются в лечении бронхиальной астмы у детей уже более 20 лет, и все это время продолжается дискуссия о безопасности данных препаратов в педиатрической практике [14,17,45,51,54].

Целью данной работы является анализ литературных данных, посвященных изучению безопасности применения ИКС при бронхиальной астме у детей.

Как известно, назначение ингаляционных кортикостероидов может приводить к появлению топических и системных побочных эффектов. Большинство авторов, занимающихся оценкой безопасности ингаляционных кортикостероидов у детей, обычно акцентируют внимание на потенциальных системных эффектах препаратов — влиянии на функциональное состояние над-

почечников, метаболизм костной ткани, замедление роста, частоту образования катаракты, иммунологические показатели [1,34,38,43].

Влияние на функциональное состояние надпочечников

Уровень кортизола в плазме поддерживается секретией надпочечников и регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), вырабатываемым в гипофизе. В течение дня уровень кортизола колеблется в диапазоне 100—300 нмоль/л. Ночью происходит выброс АКТГ, приводящий к утреннему возрастанию концентрации кортизола в плазме до 1000 нмоль/л. Существуют индивидуальные различия во времени, когда отмечается максимальная активность надпочечников, но обычно пик концентрации кортизола приходится между 6 и 10 часами утра.

Для оценки функции надпочечников используются различные методы.

Однократное определение уровня сывороточного кортизола в утренние часы традиционно используется в качестве скрининга для выявления угнетения гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы. Однако существует вероятность, что утренний подъем концентрации кортизола может быть пропущен, особенно если он возникает после 8 часов утра. Измерение уровня кортизола в сыворотке в ночное время позволяет оценить базальную секрецию надпочечников, однако физиологическое значение этого показателя не вполне ясно [28].

Определение свободного кортизола в суточной моче более информативно при определении гиперфункции надпочечников, чем в ситуациях, когда продукция или секреция кортизола подавлена [42].

Содержание метаболитов кортизола в моче является более точным индикатором угнетения надпочечника, чем определение свободного кортизола [25], поскольку считается, что сумма метаболитов кортизола, выводящихся с мочой в единицу времени, тесно связана со скоростью продукции кортизола.

Наиболее удобным и информативным тестом, применяемым для определения функции надпочечников, считается введение фармакологических доз АКТГ [16]; при этом результат теста считается нормальным, если отмечается возрастание уровня кортизола в плазме на 220 нмоль/л или регистрируется пик кортизола > 550 нмоль/л.

Назначение ингаляционных кортикостероидов в низких и средних дозах не оказывает влияния на уровень кортизола в утренние часы [21,23,40,47]. При использовании высоких доз ИКС показано умеренное снижение кортизола [32], которое менее выражено при применении флутиказона, чем беклометазона (табл.1).

В ряде исследований показано статистически достоверное снижение ночного уровня кортизола в моче или крови при назначении 400 мкг/сут беклометазона [36,45], однако клиническое значение этих находок неясно.

Назначение флутиказона в дозе 400—1250 мкг/сут не изменяло уровень кортизола в плазме в утренние часы, но снижало выделение кортизола с мочой в ночное время [15].

Снижение суточного или ночного высвобождения глюкокортикоидов становится клинически значимым, если надпочечники теряют свою способность отвечать на стимуляцию. *Bisgaard* [11] показал дозозависимое снижение уровня свободного кортизола в моче у детей, получавших 200—800 мкг/сут беклометазона дипропионата или будесонида, при этом у больных сохранялся нормальный ответ на введение АКТГ.

Нам не удалось обнаружить исследований, показавших снижение ответа надпочечников на введение АКТГ при назначении детям стандартных доз ингаляционных кортикостероидов.

Сравнение профилей безопасности различных ингаляционных кортикостероидов затруднено вследствие трудностей в интерпретации результатов из-за разной длительности лечения, различий в системах доставки, группах пациентов, методологии оценки функции надпочечников. Показано, что флутиказон и будесонид в меньшей степени, чем беклометазон влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [11, 32], что, вероятно, связано с меньшей системной биодоступностью этих препаратов.

Недавно установлено, что безопасность одного и того же препарата различается у больных с разной степенью тяжести астмы. *Harris* и *Fuller* [22] продемонстрировали более значительное падение уровня утреннего кортизола при назначении 2 мг/сут флутиказона у больных с легкой астмой по сравнению с пациентами, имеющими более тяжелое течение забо-

левания. Последнее может быть объяснено большим распределением в легких и абсорбцией флутиказона из-за более "открытых" дыхательных путей у больных с легкой степенью бронхиальной астмы. Этот факт требует более осторожного отношения к результатам исследований, полученным при назначении ИКС здоровым добровольцам или больным с очень редкими симптомами.

Таким образом, отсутствуют достаточные основания считать, что назначение ингаляционных кортикостероидов детям в суточной дозе до 400 мкг/сут по беклометазону (200 мкг/сут по флутиказону) оказывает подавляющее действие на функцию надпочечника. При использовании более высоких доз (400—800 мкг/сут по беклометазону), особенно у детей с нормальными показателями функции внешнего дыхания, может отмечаться некоторое снижение уровня кортизола в ночное время, что, вероятно, не имеет клинического значения. При назначении высоких доз ИКС (800—2000 мкг/сут) необходимо учитывать соотношение между пользой от применения и потенциальным риском [10]. Этим же больным необходимо рекомендовать мониторинг функционального состояния надпочечников.

На практике определение утреннего кортизола в крови является простейшим методом скрининга надпочечниковой недостаточности. Если есть основания подозревать угнетение надпочечников, целесообразно проведение фармакологической пробы с АКТГ [42].

Влияние на метаболизм костной ткани

Метаболизм костной ткани обычно определяется путем оценки маркеров образования и резорбции кости или прямым определением плотности костной ткани (*bone density*) [42,44].

К наиболее широко используемым маркерам образования костной ткани относят костную фракцию щелочной фосфатазы (*bone-specific alkaline phosphatase*), остеокальцин (*osteocalcin*), проколлагеновые пептиды 1-го типа (*Type I procollagen peptide*).

Маркеры резорбции костной ткани, определяемые в сыворотке, включают C-терминальный пиридин, перекрестно связанный с телопептидом коллагена (*C-terminal pyridinium cross-link telopeptide domain of collagen*) и тартрат-резистентную кислотную фосфатазу (*tartrate-resistant acid phosphatase*). Некоторые маркеры резорбции кости, такие как гидроксипролин (*hydroxyproline*), пиридинолин (*pyridinoline*), деоксипиридинолин (*deoxypyridinoline collagen cross-link proteins*), можно определять в моче.

Метаболизм костной ткани у детей протекает быстрее, чем у взрослых, содержание маркеров образования и резорбции костной ткани сильно варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня физической активности, характера диеты, степени выраженности и частоты симптомов астмы [27]. Нормативные значения маркеров образования и резорбции костной ткани у детей недостаточно изучены.

Доступно лишь небольшое число контролируемых работ, посвященных изменению костного метаболизма

Результаты 10 контролируемых исследований, проведенных в 1988—1996 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей с бронхиальной астмой

Источник	Препарат, доза	Длительность курса	Группа больных	Влияние на			
				утренний уровень кортизола в крови	ночной уровень кортизола в крови (моче)	суточную экскрецию кортизола с мочой	результаты пробы с АКГ
<i>Gustafsson P. et al.</i> [21]	Флутиказон, 200 мкг/сут	6 нед.	398 детей 4—19 лет	Не влияет	—	—	—
	Беклометазон, 400 мкг/сут	6 нед.		Не влияет	—	—	—
<i>Piacentini G.L. et al.</i> [40]	Флунисолид, 1000 мкг/сут	2 мес.	20 детей	Не влияет	—	Не влияет	Не влияет
<i>Doull I.J.M. et al.</i> [18]	Беклометазон, 400 мкг/сут	7 мес.	94 ребенка 7—9 лет с легкой астмой	—	Не влияет	—	—
<i>Nicolaizik W.H. et al.</i> [36]	Беклометазон, будесонид, 400 мкг/сут	2 нед.	12 детей с тяжелой астмой	—	Снижает	Снижает	Не влияет
<i>Hoekstra M.O. et al.</i> [23]	Флутиказон, 200 мкг/сут	3 мес.	34 ребенка со среднетяжелой астмой	Не влияет	—	Не влияет	—
<i>Lorentzen K.A. et al.</i> [32]	Флукаризон, 1000 мкг/сут	12 мес.	213 детей с тяжелой астмой	Не влияет	—	—	—
	Беклометазон, 2000 мкг/сут	12 мес.		Умеренно снижает	—	—	—
<i>Volovitz B. et al.</i> [48]	Будесонид, 200 мкг/сут	3—5 лет	11 детей 7—12 лет с тяжелой астмой	Не влияет	Не влияет	Не влияет	Не влияет
<i>Lipworth B.J. et al.</i> [31]	Будесонид, 200 мкг/сут	4 дня	8 детей с легкой и среднетяжелой астмой	—	—	Не влияет	—
	Элутиказон, 400 мкг/сут			—	—	Не влияет	—
<i>Tabachnik B. et al.</i> [45]	Беклометазон, 400 мкг/сут	—	дети с тяжелой астмой	—	Снижает	—	—
<i>Bisgaard H. et al.</i> [11]	Беклометазон, 200 мкг/сут	4 нед.	30 детей с легкой астмой	—	—	Не влияет	Не влияет
	400 мкг/сут			—	—	Не влияет	Не влияет
	800 мкг/сут			—	—	Снижает	Не влияет
	Будесонид, 200 мкг/сут	4 нед.	3 — детей с легкой астмой	—	—	Не влияет	Не влияет
	400 мкг/сут			—	—	Не влияет	Не влияет
800 мкг/сут	—	—	Не влияет	Не влияет			

у детей с астмой (табл.2). Данные, полученные при анализе влияния ИКС на маркеры образования и резорбции костной ткани, достаточно противоречивы.

Будесонид в дозе 400—800 мкг/сут в течение 6 месяцев приводил к снижению остеокальцина и карбокси-аминотерминальных пропептидов проколлагена типа I [44]. В работе *Wolthers* [53] также показано дозозависимое снижение уровня маркеров резорбции и образования костной ткани по мере возрастания дозы будесонида с 200 до 800 мкг/сут.

Konig [27] установил, что для детей с астмой характерен достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке, который снижается по мере уменьшения контроля над симптомами заболевания. В этой же работе показано, что длительное (в среднем — 25 мес.) назначение детям с астмой беклометазона

в дозе 300—800 мкг/сут приводило к снижению тартрат-резистентной кислой фосфатазы, что позволило сделать вывод об увеличении резорбции костной ткани. Другие маркеры, отражающие костный метаболизм, в процессе лечения не изменялись.

Le Bourgeois [29] отмечает некоторый рост остеокальцина у больных астмой дошкольного возраста на фоне шестимесячного курса лечения беклометазоном в дозе 500—860 мкг/сут.

Две недавно проведенные работы [4, 24], изучавшие влияние коротких (2—8 недель) курсов будесонида и флутиказона, не выявили влияния ИКС на маркеры образования или деградации коллагена.

Денситометрия костной ткани является более точным способом оценки выраженности костного метаболизма и выявления остеопороза. Измерения могут прово-

Результаты 9 контролируемых исследований, проведенных в 1993—1996 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на метаболизм костной ткани у детей с бронхиальной астмой

Источник	Препарат, доза	Длительность курса	Влияние на		
			маркеры образования костной ткани	маркеры резорбции костной ткани	плотность костной ткани
Konig P. et al. [27]	Беклометазон, 300—800 мкг/сут	> 6 мес.	Не влияет	Уменьшает	Не влияет
Sorva R. et al. [44]	Будесонид, 400—800 мкг/сут	6 мес.	Уменьшает	Уменьшает	—
Wolthers O.D. et al. [53]	Будесонид, 200—800 мкг/сут	18 дней	Уменьшает	Уменьшает	—
Le Bourgeois M. et al. [29]	Беклометазон, 500—860 мкг/сут	6 мес.	Увеличивает	Не влияет	—
Agertoft L. et al. [4]	Флукаказон, 800 мкг/сут	2 нед.	Не влияет	Не влияет	—
	Будесонид, 800 мкг/сут	2 нед.	Не влияет	Не влияет	—
Hoekx J.C.M. et al. [24]	Будесонид, 400 мкг/сут	8 нед.	Не влияет	Не влияет	—
	Флутиказон, 400 мкг/сут	8 нед.	Не влияет	Не влияет	—
Martinati L.C. et al. [35]	Беклометазон, 300—500 мкг/сут	5—8 мес.	—	—	Не влияет
Baraldi E. et al. [9]	Беклометазон, 300—400 мкг/сут	6 мес.	—	—	Не влияет
Hoop R.J. et al. [26]	Различные препараты	7—16 мес.	—	—	Не влияет

даться с использованием количественной компьютерной томографии или прямолинейного сканирования. У детей наиболее часто используется двойная (*dual-energy*) рентгеновская абсорбциометрия проксимальной трети луча или люмбальных (L2-L4) позвонков. Эта процедура дает меньшую лучевую нагрузку, чем обычная рентгенография. Привлекательным представляется применение технологии ультразвукового исследования пяточной кости [42], однако данная методика у детей с астмой пока не применялась.

Физические методы измерения плотности костной ткани не выявили негативных эффектов при назначении ИКС [9,26,27,35], даже при большой длительности лечения.

Вероятно, ИКС не оказывают значительного влияния на метаболизм костной ткани у детей. Для интерпретации результатов, касающихся изменения содержания остеокальцина и тартратрезистентной кислой фосфатазы при лечении ИКС, необходимы дополнительные данные, полученные у здоровых детей различных возрастных групп.

Целесообразным представляется изучение влияния частоты и тяжести симптомов астмы на образование и резорбцию костной ткани, а также проведение долгосрочных исследований, касающихся особенностей метаболизма костной ткани у детей, длительно получавших ингаляционные кортикостероиды и альтернативные лекарственные средства.

Влияние на рост ребенка

Скорость роста ребенка различается в разные периоды жизни. В течение первых 2 лет после рождения ребенка отмечается быстрый линейный рост, зависящий главным образом от характера питания. Затем скорость роста несколько замедляется и регулируется в основном гормоном роста. В период полового созревания

возникает ростовой скачок, скорость роста при этом определяется уровнем гормона роста и половых гормонов [42].

Линейный рост у здоровых детей и больных хроническими заболеваниями происходит непродолжительными ростовыми скачками, чередующимися с длительными периодами медленного или незначительного роста. Примерно у половины здоровых детей предпубертатного периода отмечаются сезонные вариации скорости роста. Эти особенности роста приводят к тому, что обычно отмечается лишь незначительная корреляция между краткосрочным (текущим) и длительным ростом [42].

Для оценки влияния ИКС на рост больных применялись различные подходы, которые можно разделить на две группы: влияние на краткосрочный рост (от 2 недель — до нескольких месяцев) и длительный рост ребенка (более 1 года).

Краткосрочный рост

Около 15 лет назад в клинической практике начал использоваться кнемометр (*knemometer*) — прибор, предназначенный для точного определения длины голени. Электронное измеряющее устройство прибора способно определять расстояние между верхней поверхностью колена и подошвенной поверхностью ступни с точностью до 0,2 мм. Достоверность повышается при проведении измерений в одно и то же время суток и при сохранении одинакового уровня физической активности [33]. Кнемометрия используется для краткосрочной (от 2—3 дней) оценки скорости роста у детей с хроническими заболеваниями. Обычно измерения проводятся 2 раза в неделю, рост голени выражается в мм/нед.

При использовании кнемометрии у больных с астмой показано отсутствие системной активности при назна-

чении флутиказона и будесонида в дозах менее 400 мкг/сут (табл.3). При назначении более высоких доз препаратов некоторыми исследователями [18,50,51, 52] отмечалось снижение краткосрочной скорости роста голени.

Клиническое значение кратковременного замедления роста голени ребенка до настоящего времени не ясно. Доказано, что кратковременное исследование скорости роста голени ребенка не может использоваться для оценки дальнейшей скорости роста и прогнозирования конечного роста ребенка [54].

Аппаратура для кнемометрии дорогостоящая, получение воспроизводимых данных зависит от навыков персонала и большого числа различных факторов (табл.4). Определение кратковременного роста голени, вероятно, не играет роли в повседневном мониторинге безопасности ИКС, но может с успехом применяться для сравнения безопасности различных ингаляционных кортикостероидов и способов их доставки.

Долговременный рост

Для определения долговременного роста требуется качественный ростомер, который регулярно калибруется, и специально подготовленный антропометрист, работа которого периодически контролируется [42]. Для исключения ошибки рекомендуется проводить измерения роста не реже 1 раза в 3 месяца. Существует много факторов, которые нужно учитывать при непосредственном измерении роста и интерпретации полученных результатов (см.табл.4).

Наиболее полное исследование влияния ингаляционных кортикостероидов на линейный рост детей проведено *Allen et al.* [6]. Авторы выполнили метаанализ 95 работ, посвященных данной проблеме, которые включали 810 пациентов. При сравнении достигнутого и ожидаемого роста детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные кортикостероиды, нарушения роста выявлены не были.

Однако в некоторых работах были получены отличающиеся данные. Так, *Growley* [17] в 12-месячном исследовании, включавшем детей 4—11 лет, показал некоторое замедление скорости роста у 50% детей, получавших беклометазон и у 21% детей, получавших будесонид. Однако 74% мальчиков и 62% девочек еще до включения в работу имели снижение роста, что ставит вопрос о связи выявленного замедления

роста и применения ИКС. В этой же работе показано, что замедление роста не было обусловлено снижением секреции гормона роста и инсулинподобного фактора роста.

В работе *Thomas* [46], выполненной на 6 детях со среднетяжелой астмой (средний возраст 2,8 года), получавших беклометазон в дозе 300—800 мкг/сут показано замедление темпов роста при небольшой длительности лечения. При уменьшении дозы или отмене препарата скорость роста значительно возросла. Возможно, замедление роста было связано с тяжестью заболевания, а ускорение — с достижением контроля над астмой.

Особые методические трудности возникают при изучении влияния ИКС на рост ребенка при тяжелом течении астмы. Большинству этих больных периодически требуются назначения коротких, или не очень коротких, курсов системных кортикостероидов для купирования симптомов обострения. Системные кортикостероиды, как известно, способны значительно угнетать рост ребенка [49].

В работе *Ninan* [37] показано, что плохо контролируемая астма сама по себе негативно влияет на рост ребенка, причем независимо от того, получают дети ингаляционные кортикостероиды или нет. В этой же работе установлена прямая корреляционная зависимость между эффективностью контроля над заболеванием и скоростью роста подростков.

Назначение таким больным ИКС приводит к исчезновению или уменьшению потребности в системных кортикостероидах и, как правило, к наступлению контроля над астмой. *Konig* [28] считает, что потенциальное негативное влияние высоких доз ИКС на рост ребенка с тяжелой астмой полностью компенсируется положительным терапевтическим эффектом этих препаратов.

Достаточно противоречивые данные получены при оценке влияния ИКС на рост детей с легкой астмой. В работе *Doull* [18] отмечалось замедление роста у детей при назначении беклометазона в дозе 400 мкг/сут в течение 7 месяцев. Однако большинству больных, включенных в данное исследование, вообще не требовалось регулярной противовоспалительной терапии. В то же время, *J.Price* [41] показал, что назначение флутиказона в дозе 100 мкг/сут детям с легкой астмой обеспечивало оптимальный контроль над симптомами заболевания и не приводило к задержке

Таблица 3

Результаты 6 контролируемых исследований, проведенных в 1991—1995 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на краткосрочный рост детей с бронхиальной астмой методом кнемометрии

Доза (мкг/сут)	Беклометазон дипропионат	Будесонид	Флутиказон пропионат
200	?	Не влияет [5,12,50,51]	Не влияет [5,52]
400	Снижает [18,52]	Не влияет [51] Снижает [5]	Не влияет [5]
800	Снижает [52]	Снижает [12,50,51]	?

Факторы, которые необходимо принимать во внимание при оценке влияния ингаляционных кортикостероидов на рост ребенка

Методы определения роста

Факторы, которые необходимо учитывать при анализе роста ребенка

как определяется рост (какова погрешность при данном способе изменения)

калибровка устройства

воспроизводимость получаемых результатов

длительность исследования

характер исследования (кратковременное или длительное)

нелинейность роста у детей

зависимость от возраста

высокая вариабельность роста в пубертатный период

влияние самого заболевания

конечный рост родителей

задержка роста не означает его остановку

роста. Попытки назначения данной группе больных высоких и сверхвысоких доз флутиказона, в 5—10 раз превышающих рекомендованные (2000 мкг/сут), приводило к замедлению роста детей [47]. Однако трудно представить клиническую ситуацию, в которой назначение подобных доз флутиказона при легкой астме было бы оправдано.

Необходимо отметить, что для детей с астмой вообще характерен более медленный темп роста, часто связанный с задержкой пубертата, который не зависит от тяжести заболевания и проводимого лечения [8]. Несмотря на замедление роста, большинство детей с астмой, за исключением больных с очень тяжелым течением заболевания, достигают нормального конечного роста [42]. Частота симптомов и степень контроля над симптомами астмы также оказывают влияние на рост больного [37].

Влияние на частоту образования катаракты и иммунологические показатели

В рамках перекрестного исследования, включавшего 95 пациентов в возрасте от 5 до 24 лет, длительно (от 1 до 15 лет) получавших средние и высокие дозы ИКС, не было выявлено случаев развития задней субкапсулярной катаракты [20]. Аналогичные результаты получены и в работе *Abuekteish* [2], посвященной влиянию различных доз ингаляционных кортикостероидов на частоту развития катаракты у детей.

В исследовании *Levy* [30] показано, что назначение ингаляционных кортикостероидов (беклометазона в дозе 600 мкг/сут в течение 6 месяцев) не оказывает влияния на число лейкоцитов и основные иммунологические показатели — содержание Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, секрецию IL-1, IL-2.

Топические побочные эффекты ИКС

Топические побочные эффекты, такие как ротоглоточный кандидоз, дисфония, являются достаточно редкими при назначении ИКС (менее 1%), а у детей, к счастью, встречаются еще реже [28].

Augusti и *Clara* [7] описали результаты видеоларингостробоскопии 5 больных бронхиальной астмой, у которых на фоне терапии ИКС развились явления дисфонии. У всех пациентов было обнаружено лишь

большое количество слизи на голосовых связках, что позволило авторам сделать вывод о транзитном характере дисфонии и целесообразности продолжения терапии ИКС.

В исследовании *Esevery* [19] описаны 3 случая развития ротоглоточного кандидоза, возникшего на фоне длительного (18—24 месяца) применения будесонида, которые не потребовали отмены ИКС и исчезли без специфического лечения.

Заключение

Некоторая системная абсорбция может отмечаться при использовании всех доступных ИКС, преимущественно в высоких дозах. Однако частота системных побочных эффектов при применении ингаляционных кортикостероидов чрезвычайно мала, особенно при использовании флутиказона и будесонида и назначении препаратов в низких и среднетерапевтических дозах.

Астма у большинства детей может контролироваться дозами ИКС <400 мкг/сут, которые являются доказано безопасными. В связи с этим раннее назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов у детей может являться более предпочтительным, чем отсроченное (позднее) назначение этих препаратов в среднетерапевтических и высоких дозах.

Определение роста должно быть частью плана динамического наблюдения за детьми, получающими дозы ИКС более 400 мкг/сут, однако результаты измерений необходимо оценивать за период не менее 1 года, чтобы избежать ошибок и неправильной интерпретации полученных данных.

Дети с тяжелой астмой, которые длительно получают ИКС в дозе более 800 мкг/сут, требуют периодического мониторинга функции надпочечников и роста. Замедление роста у этих больных чаще связано с недостаточной эффективностью лечения, нежели с чрезмерной дозой ИКС. Мониторинг функции надпочечников может включать утреннее определение уровня кортизола в сыворотке или экскрецию кортизола с суточной (ночной) мочой. При наличии данных об угнетении надпочечников показано проведение теста со стимуляцией АКГГ для определения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Данные о безопасности ИКС, полученные у здоровых субъектов или детей, которые в обычной клинической практике не требуют регулярного назначения противовоспалительных средств, должны интерпретироваться с осторожностью.

Подобная осторожность необходима также для оценки влияния ИКС на биохимические и физические маркеры костного метаболизма у детей, так как данная оценка должна проводиться только относительно возрастных и половых нормативных значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Genne H.A., Карпушина А.В., Большакова Т.Д., Бутанян А.Ф.* Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.— 1997.— № 4.— С.39—43.
2. *Abuekteish F., Kirkpatrick J.N., Russell G.* Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy // *Thorax*.— 1995.— Vol.50, № 6.— P.674—676.
3. *Agertoft L., Pedersen S.* Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.*— 1994.— Vol.88, № 5.— P.373—381.
4. *Agertoft L., Pedersen S.* Bone growth and collagen markers in children treated with fluticasone propionate and budesonide (abstract) // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.295S.
5. *Agertoft L., Pedersen S.* Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: A dose response study // *Ibid.*—1997.— Vol.10, № 7.— P.1507—1512.
6. *Allen D.B., Mullen M.L., Mullen B.* A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.93, № 6.— P.967—976.
7. *Augusti M.B., Clara P.C.* Dysphonia induced by corticoid inhalation. Truth or myth? // *Arch. Bronconeumol.*— 1995.— Vol.31, № 8.— P.415—417.
8. *Balfour-Lynn L.* Growth and childhood asthma // *Arch. Dis. Child.*— 1998.— Vol.61.— P.1049—1055.
9. *Baraldi E., Bollini M.C., De Marchi A. et al.* Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: A longitudinal evaluation // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 4.— P.710—714.
10. *Barnes N.C.* Safety of high-dose inhaled corticosteroids // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87, Suppl.A.— P.27—31.
11. *Bisgaard H., Nielsen M.D., Andersen B. et al.* Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.1088—1095.
12. *Bisgaard H.* Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*— 1993.— Vol.82, № 2.— P.1066—1071.
13. *Bisgaard H.* Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // *Pediatr. Pulmonol.*— 1997.— Suppl.15.— P.27—33.
14. *Boner A.L., Piacentini G.L.* Inhaled corticosteroids in children: Is there a 'safe' dosage? // *Drug Saf.*— 1993.— Vol.9, № 1.— P.9—20.
15. *Clark D.J., Clark R.A., Lipworth B.J.* Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by large volume spacer to asthmatic children // *Thorax*.— 1996.— Vol.51.— P.941—943.
16. *Crowley S., Hindmarsh P.C., Holownia P. et al.* The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man // *J. Endocrinol.*— 1991.— Vol.130.— P.425—429.
17. *Crowley S., Hindmarsh P.C., Matthews D.R., Brook C.G.* Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma // *J. Paediatr.*— 1995.— Vol.126, № 2.— P.297—303.
18. *Doull I.J.M., Freezer N.J., Holgate S.T.* Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 6.— P.1715—1719.
19. *Esevery J.L., Botey J., Marin A.M.* Budesonide: Treatment of bronchial asthma during childhood // *Allerg. Immunol.*— 1995.— Vol.27, № 4.— P.129—135.
20. *Estelle F., Simons R., Persaud M.P. et al.* Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids // *Lancet*.— 1993.— Vol.342, № 8874.— P.776—778.
21. *Gustafsson P., Tsanakas J., Gold M. et al.* Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 µg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 µg/day in mild and moderate asthma // *Arch. Dis. Child.*— 1993.— Vol.69, № 2.— P.206—211.
22. *Harris T.A.J., Fuller R.W.* High dose fluticasone propionate (FP) and its effect on serum cortisol (sCORT) in patients with asthma // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.163S—164S.
23. *Hoekstra M.O., Grol M.H., Bouman K. et al.* Fluticasone propionate in children with moderate asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.154, № 4.— Pt 1.— P.1039—1044.
24. *Hoekx J.C., Hedlin G., Pedersen W. et al.* Fluticasone propionate compared with budesonide: A double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 µg/day (-1) // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, № 11.— P.2263—2272.
25. *Honour J.W., Kelnar C.J.H., Brook C.G.D.* Urine steroid excretion rates in childhood reflect growth and activity of adrenal cortex // *Acta Endocrinol.*— 1990.— Vol.14.— P.219—224.
26. *Hopp R.J., Degan J.A., Biven R.E. et al.* Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1995.— Vol.75.— P.143—148.
27. *Konig P., Hillman L., Cercantes C. et al.* Bone metabolism in children with asthma treated inhaled beclomethasone // *J. Paediatr.*— 1993.— Vol.122.— P.219—236.
28. *Konig P.* Evidence for benefits of early intervention with non-steroidal drugs in asthma // *Pediatr. Pulmonol.*— 1997.— Suppl.15.— P.34—39.
29. *Le Bourgeois M., Cormier C., Kindermans C. et al.* Inhaled beclomethasone and bone metabolism in young asthmatic children: a six month study // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1995.— Vol.96.— P.565—567.
30. *Levy J., Zalkinder I., Kuperman O. et al.* Effect of prolonged use of inhaled steroid on the cellular immunity of children with asthma // *Ibid.*—Vol.95, № 4.— P.806—812.
31. *Lipworth B.J., Clark D.J., McFarlane L.C.* Adrenocortical activity with repeated daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children // *Thorax*.— 1997.— Vol.52, № 8.— P.686—689.
32. *Lorentzen K.A., Van Helmond J.L., Bauer K. et al.* Fluticasone propionate 1 mg daily and beclomethasone dipropionate 2 mg daily: a comparison over 1 yr // *Respir. Med.*— 1996.— Vol.90, № 10.— P.609—617.
33. *Mackenzie C.A., Wales J.K.H.* Knemometry and its practical application // *Eur. Respir. Rev.*— 1993.— Vol.3, № 13.— P.321—325.
34. *Martinati L.C., Boner A.L.* Inhaled corticosteroids in childhood: Risk and benefit // *Riv. Ital. Paediatr.*— 1995.— Vol.21, № 1.— P.16—29.
35. *Martinati L.C., Bertoldo F., Gasperi E. et al.* Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 1.— P.232—236.
36. *Nicolaizik W.H., Marchant J.L., Preece M.A.* Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 3.— P.624—628.
37. *Ninan T.K., Russell G.* Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth // *Arch. Dis. Child.*— 1992.— Vol.67, № 6.— P.703—705.
38. *Pedersen S.* Safety aspects of corticosteroid in children // *Eur. Respir. Rev.*— 1994.— Vol.4, № 17.— P.33—43.
39. *Pedersen S.* Important issues in childhood asthma // *Ibid.*— 1996.— Vol.6, № 37.— P.192—198.
40. *Piacentini G.L., Sette L., Peroni D.G. et al.* Double-blind evaluation of effectiveness and safety of flunisolide aerosol for treatment of bronchial asthma in children // *Allergy*.— 1990.— Vol.45, № 8.— P.612—616.

41. Price J.F., Russell G., Hindmarsh P. et al. Growth velocity in asthmatic children receiving fluticasone propionate 50 mcg bd or sodium cromoglycate 20 mg qds (abstract) // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.294S.
42. Price J.F. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // *Pediatr. Pulmonol.*— 1997.— Suppl.15.— P.40—45.
43. Schoni M.Y. Security and side effects of steroid inhalation therapy in children with bronchial asthma // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*— 1995.— Bd 84, № 40.— S.1108—1113.
44. Sorva R., Tahtela R., Turpeinen M. et al. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*— 1996.— Vol.85, № 10.— P.1176—1180.
45. Tabachnik E., Zadik Z. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma // *J. Pediatr.*— 1991.— Vol.118.— P.294—297.
46. Thomas B.C., Stanhope R., Grant D.B. Impairment growth in children with asthma during treatment with conventional doses on inhaled corticosteroids // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*— 1994.— Vol.83, № 2.— P.196—199.
47. Todd G., Dunlop K., McNaboe J. et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate // *Lancet.*— 1996.— Vol.348.— P.27—29.
48. Volovitz b., Kauschansky A., Nussinovitch M. et al. Normal diurnal variation in serum cortisol concentration in asthmatic children treated with inhaled budesonide // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1995.— Vol.96, № 6.— Pt II.— P.874—878.
49. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.301, № 6744.— P.145—148.
50. Wolthers O.D., Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: A double blind trial // *Ibid.*— 1991.— Vol.303, № 6795.— P.163—165.
51. Wolthers O.D., Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids // *Pediatrics.*— 1992.— Vol.89, № 5.— P.839—842.
52. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate // *Arch. Dis. Child.*— 1993.— Vol.68, № 5.— P.673—676.
53. Wolthers O.D., Juul A., Hansen M. et al. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*— 1995.— Vol.84.— P.393—397.
54. Wolthers O.D. Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, № 4.— P.821—827.

Поступила 25.05.98.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ 226-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 4 НОЯБРЯ 1997 г.

Председатель — акад. Перельман М.И., референт — проф. Королева Н.С.

Демонстрации:

1. Гудовский Л. М., Миланов Н. О., Паршин В. Д., Трофимов Е. И., Русаков М. А., Иванов А. Н. (НЦХ РАМН). Больные после устранения обширных дефектов шейного отдела трахеи с помощью микрохирургической техники.

Одной из причин образования обширных дефектов трахеи является трахеоларингопластика по поводу рубцовых стенозов с формированием просвета воздухоносных путей на Т-образной силиконовой трубке.

В настоящее время для этой цели используют различные местные и дистантные кожные лоскуты на ножке. Для создания жесткости лоскута с целью предотвращения пролабирования вновь созданной стенки трахеи в ее просвет в момент вдоха используют имплантацию различных тканей и материалов. Однако многоэтапные сложные хирургические манипуляции не всегда приводят к успеху, что заставляет искать принципиально новые пути решения данной проблемы. На наш взгляд, одним из ее решений может быть использование свободных реvascularизированных сложных микрохирургических ауто трансплантатов, включающих в свой состав мягкие ткани и фрагмент кости.

1. Больная Г., 20 лет. Страдает бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы тяжелого течения с 1,5-летнего возраста. В 1993 г. во время очередного астматического статуса пациентке была наложена трахеостома, через которую проводилась длительная ИВЛ. В дальнейшем сформировался рубцовый стеноз шейного отдела трахеи и атрезия подскладочного пространства гортани, по поводу чего больная поступила в Научный центр хирургии.

В 1993—1996 гг., больной была произведена поэтапная трахеоларингопластика с формированием просвета воздухоносных путей на Т-образной силиконовой трубке. В результате операции и последующего лечения стеноз был ликвидирован, но сформировался обширный (8,0 × 3,0 см) дефект передней и боковых стенок трахеи и гортани. 18.09.96. выполнено пластическое устранение дефекта

трахеи и гортани реvascularизированным кожнокостным лучевым лоскутом.

Операцию выполняли двумя бригадами хирургов. Первоначально обработали края трахеоларингостомы и после формирования ложа для будущего ауто трансплантата в просвет трахеи ввели силиконовый стент, который по своей длине превышал размер дефекта. Одновременно бригадой микрохирургов был взят кожно-костный лучевой лоскут с лучевой артерией и комитантными венами. Затем лоскут по периметру фиксировали к краям дефекта таким образом, что его кожная часть была ориентирована в просвет воздухоносных путей. Из отдельного разреза выделили лицевую артерию и вену. Сосудистую ножку ауто трансплантата провели в подкожном туннеле. Сосудистые анастомозы по типу "конец в конец" были наложены нитью 8/0 при увеличении операционного микроскопа до ×12 крат. Рану над трансплантатом закрыли собственными тканями. Ближайший послеоперационный период протекал гладко, затруднения дыхания не отмечено. Через 6 месяцев стент из трахеи был удален. Через год после устранения дефекта — клинически и эндоскопически признаков рестенозирования нет.

2. Пациентка П., 17 лет. В октябре 1996 г. по поводу постинтубационного рубцового стеноза трахеи больной была произведена трахеопластика с введением Т-образной трубки. В результате лечения рубцовый стеноз удалось ликвидировать, однако образовался дефект передней стенки трахеи размером 4 × 1,5 см. 2 октября 1997 г. произведено устранение дефекта по описанной выше методике. Послеоперационный период протекал гладко. Раны зажили первичным натяжением. Стент из трахеи был удален через 2 недели. Дыхание оставалось свободным. На 25-е сутки при переразгибании шейного отдела трахеи произошло частичное расхождение правой половины окружности шва анастомоза, что потребовало эндоскопического резэндопротезирования зоны бывшего дефекта трахеи. В настоящее время дыхание удовлетворительное.

Целью сообщения является демонстрация возможности метода микрохирургической ауто трансплантации реvascularизированных комплексов тканей в решении такой сложной проблемы, как закрытие обширных дефектов трахеи и гортани.

Ответы на вопросы:

Проблем с сосудистыми анастомозами в послеоперационном периоде не было. Эндоскопический контроль у первой больной был проведен через полгода. Роста волос в просвете трахеи не отмечено. Вопрос о косметической операции на предплечье обсуждается. Данная методика имеет преимущества перед другими этапными операциями в плане одномоментного создания каркасности трахеи.

Прения

Королева Н. С.: Представлена новая методика закрытия обширных дефектов передней стенки трахеи после ларинготрахеопластики с введением Т-образной трубки. Данная методика подкупает своей надежностью и ее следует применять.

Самохин А. Я.: Идея использования лоскутов с микрохирургической техникой возникла более 10 лет назад, но не была применена на практике. Получены хорошие результаты и это говорит о жизнеспособности метода.

Вишневецкий А. В.: Предложен интересный метод закрытия дефектов трахеи. Но, может быть, лучше было бы использовать лоскуты из других областей тела, чтобы не было косметических дефектов на руках.

Гудовский Л. М. (Заключительное слово докладчиков):

Смысл операции в том, чтобы закрыть дефект трахеи в один, а не в несколько этапов. Методика обеспечивает каркасность трахеи, ригидность передней стенки.

Перельман М. И. (Заключительно слово председателя)

Данная демонстрация имеет как бы два полюса. На одном — плохая хирургия и большие дефекты трахеи, на другом — современная хирургия с наложением микрососудистых анастомозов. В свое время в Ленинграде пластику дефектов трахеи встречными лоскутами предложил проф. Лимберг А.А. Представленная методика имеет преимущества перед другими. Предложен еще один метод закрытия дефектов шейного отдела трахеи, что подтверждает прогресс хирургии.

2. Наумов В. Н., Тестов В. В., Жилин Ю. Н., Тестова Л. И. (Центральный НИИ туберкулеза РАМН). Больной после двусторонних комбинированных операций по поводу распространенного остро прогрессирующего туберкулеза легких.

Больной К., 22 лет, находился в ЦНИИТ РАМН с 24.07.96 по 8.10.97 с диагнозом: казеозная пневмония слева, БК+. Туберкулез легких выявлен в марте 1996 г.: фебрильная лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, быстрая потеря веса и развитие легочно-сердечной недостаточности. Диагностирован инфильтративный туберкулез легких с двусторонними множественными деструкциями. С начала заболевания — стационарное лечение не менее чем 4 туберкулостатиками. Состояние ухудшилось, развилась казеозная пневмония слева с инфильтративными изменениями в правом легком. В июне 1996 г. перенес инфекционный гепатит, после чего возникла непереносимость рифампицина, этамбутола, пирразинамида.

Поступил в тяжелом состоянии с ежедневными подъемами температуры тела до 39,5°C, одышкой в покое до 22 в 1 мин, значительно усиливающейся при минимальной физической нагрузке, постоянной тахикардией до 140 уд/мин. Масса больного 52 кг при росте 182 см. Рентгенологически определялась сливная инфильтрация и гигантская каверна в верхней и средней зонах легкого, в нижней зоне легкого множество крупноочаговых теней с мелкими полостями деструкции. Справа в верхней зоне инфильтрация и несколько каверн.

В мокроте БК свыше 100 в поле зрения, установлена устойчивость к стрептомицину и канамицину, рифампицину, изониазиду. Выявлены протеинурия до 8 г/л, увеличение показателей печеночных проб.

Установлен клинический диагноз: Казеозная пневмония с формированием гигантской каверны слева. БК+. Амиллоидоз. Хронический активный гепатит. Легочно-сердечная недостаточность II—III ст.

По жизненным показаниям решено выполнить этапное двустороннее хирургическое лечение по методике, разработанной в хирургической клинике ЦНИИТ РАМН.

Непосредственно перед операцией ЖЕЛ снижена до 30% от должного, pO_2 70 мм Hg, pCO_2 45 мм Hg, на ЭКГ тахикардия 140 уд/мин, гипертрофия правых отделов сердца и очаговодистрофические изменения миокарда. Эхокардиография — значительное снижение сократительной способности миокарда. Исследование свертывающей системы крови — тромбгеморрагический синдром.

В течение 9 дней проведена предоперационная подготовка: инфузионно-трансфузионная терапия с включением дезинтоксикационных дезагрегантных и сердечных препаратов (в том числе сердечные гликозиды и фосфокреатин).

28.11.96. проведен первый этап хирургического лечения: 1) трансстернальная трансперикардальная окклюзия левого главного бронха, 2) кавернотомия слева, 3) экстраплевральный пневмолит справа с тампонадой экстраплевральной полости порономом, 4) трахеостомия.

В течение 4,5 месяца продолжалась ИВЛ через трахеостому в режиме умеренной гипервентиляции. В послеоперационном периоде продолжена инфузионно-трансфузионная терапия с назначениями фосфокреатинина, сердечных гликозидов, нитратов. Газовый состав крови в течение 2 месяцев после операции колебался: pO_2 от 40 до 60 мм Hg, pCO_2 от 39 до 50 мм Hg. Со 2-го месяца стали улучшаться показатели газового состава крови: pO_2 до 90 мм Hg, pCO_2 от 40 до 48 мм Hg.

С первых же суток послеоперационного периода стойко снизилась, а вскоре нормализовалась температура тела. Противотуберкулезная терапия восстановлена со вторых суток послеоперационного периода и осуществлялась в непрерывном режиме 5 туберкулостатиками последующие 7 месяцев. Проводилось открытое лечение вскрытой каверны. После первого этапа хирургического лечения стойко абацилярен. В апреле 1997 г. больной переведен на самостоятельное дыхание с применением дозированной кислородотерапии.

14.05.97. проведен второй этап хирургического лечения — пульмонэктомия слева из подмышечного доступа. Со вторых суток послеоперационного периода восстановлено самостоятельное дыхание (кислородом). Через 1,5 месяца перестал пользоваться кислородом, стал ходить. Сформирован фиброторакс слева. Рентгенологически в сентябре 1997 г. наблюдалось рассасывание инфильтративных изменений в единственном правом легком и ретракция поронового обтуратора в экстраплевральной полости справа. Каверны не определялись. Газовый состав крови при дыхании воздухом нормальный.

8.10.97 больной выписан из отделения в удовлетворительном состоянии и уехал на родину в Дагестан.

Цель демонстрации: Показать эффективность нового способа хирургического лечения двусторонних остро прогрессирующих деструктивных процессов в условиях развившихся полиорганных осложнений с исчерпанными резервами для терапевтического лечения.

Ответы на вопросы

Масса тела больного при поступлении была 52 кг, при выписке 65 кг. При гистологическом исследовании удаленного легкого обнаружена казеозная пневмония. Больной нуждался в пневмонэктомии слева, но верхняя доля правого легкого была разрушена. Поэтому была использована пороновая губка для коллапса верхней доли правого легкого. При первом вмешательстве не была выполнена трансстернальная пневмонэктомия слева из-за боязни развития бронхиального свища и эмпиемы плевры.

Прения

Колесников В. Д.: Идея пломбировки плевральной полости порономом не нова, но от нее отказались. Не ясно, почему авторы вновь использовали этот материал. Но победителей не судят.

Воробьев А. А.: Следует поздравить авторов с хорошим результатом лечения крайне тяжелого больного.

Наумов В. Н. (Заключительное слово докладчиков): Раньше, когда речь шла о двустороннем процессе в легких, нельзя было даже мечтать об излечении такого больного. Сейчас это можно делать, техника отработана, и можно получить хороший результат.

Перельман М. И. (Заключительно слово председателя):

Демонстрация, безусловно, интересная. Лечение такого больного дорого, но жизнь его спасена. Наблюдение представляет научный и практический интерес. Самую первую операцию на легких, причем двустороннюю, сделал хирург Блок в 80-х годах прошлого века. В 90-х годах во Франции Тюфье сделал двустороннюю резекцию легких при туберкулезе. Следует поздравить докладчиков с успехом. Пороном, хотя и старый материал, но в данном случае он оправдан.

*Перельман М.И.
Итоги I международной конференции
по хирургии туберкулеза.*

**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 глюкокортикостероид для интраназального применения. Применяется для профилактики и лечения сезонного и круглогодичного, аллергических ринитов у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозе 25 мкг в виде водного назального 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

Л Е Г К О !

ДЫШАТЬ

Р 24 602

Серевент

САЛЬМЕТЕРОЛА КСИНАФОАТ

НАИЛУЧШИЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уникальный механизм действия

Пролонгированный бронхолитический эффект

Устранение симптомов астмы и улучшение качества сна

Удобство применения (2 раза в день)

Снижение дозы ингаляционных стероидов при совместном применении

Улучшение качества жизни

СЕРЕВЕНТ (сальметерола ксинафоат) — ингаляционный препарат, относящийся к классу высокоселективных бета-2-агонистов пролонгированного действия, предназначен для длительного контроля симптомов бронхиальной астмы у детей (с 4-х лет) и взрослых. Выпускается в дозах 25 мкг, 50 мкг в виде дозированного аэрозольного ингалятора и сухой мелкодисперсной пудры со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует координации дыхания во время ингаляции).



GlaxoWellcome

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