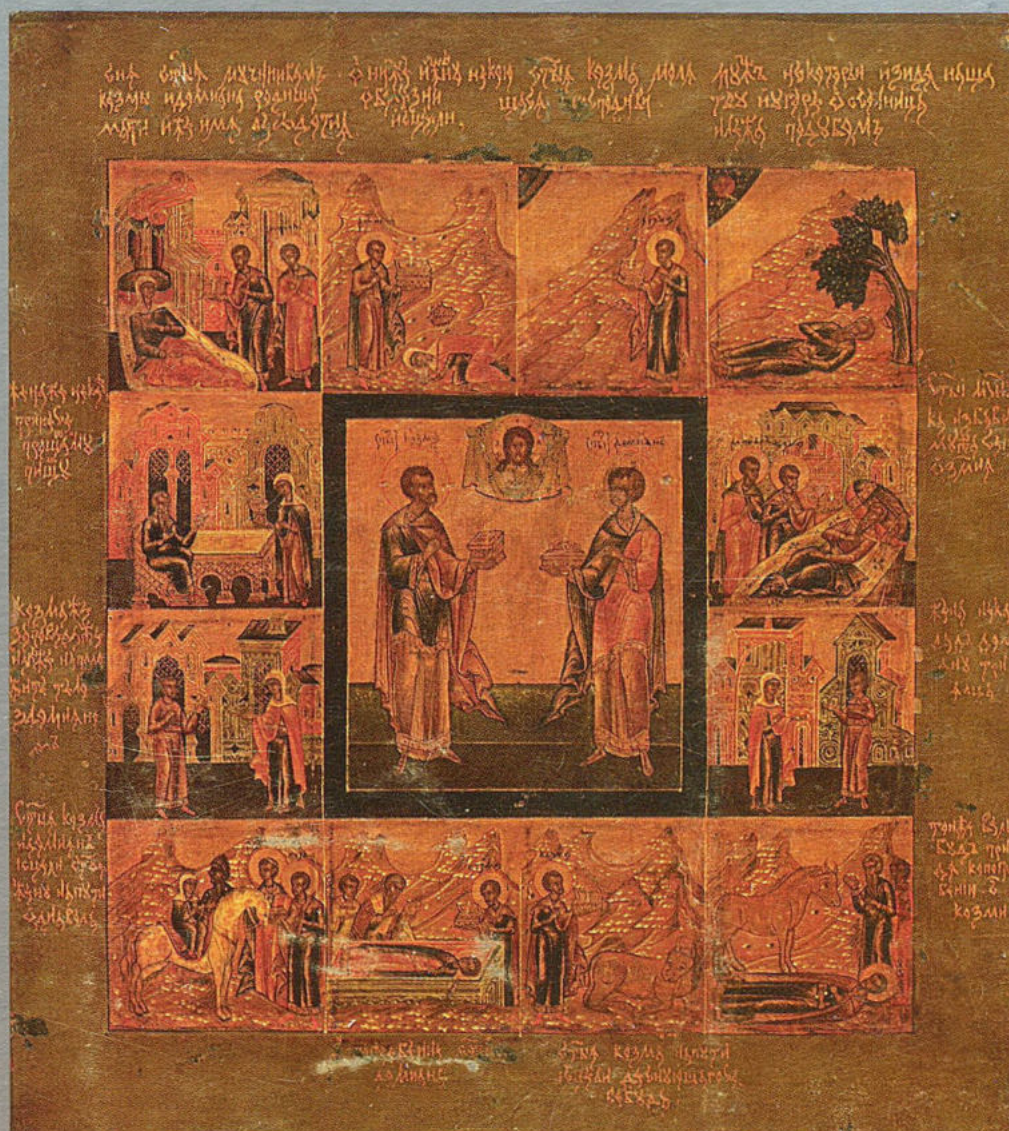


ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'98



Л Е Г К О !

дышать

Серевент

САЛЬМЕТЕРОЛА КСИНАФОАТ

Наилучший КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уникальный механизм действия

Пролонгированный
бронхолитический эффект

Восстановление симптомов астмы
и улучшение качества сна

Два применения
(2 раза в день)

Низкие дозы
глюкокортикоидных стероидов
при совместном применении

качества жизни

Серевент — единственный препарат, относящийся к классу пролонгированного действия, позволяющий контролировать симптомы бронхиальной астмы у взрослых и детей в дозах 25 мкг, 50 мкг в виде дозированной мелкодисперсной пудры со спейсером (не требует координации движений).



GlaxoWellcome

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'98

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,

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

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

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

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

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

Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов

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

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

Адрес редакции:

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

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 21.01.99. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 8.

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



© Пульмонология, 1998

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

А.Г.Чучалин. Пульмонология в России и пути ее развития

Оригинальные исследования

Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Ильина В.Н. Предшествующее назначение антибактериальных препаратов — фактор, способствующий развитию нозокомиальной пневмонии и ухудшающий прогноз

Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К., Булгакова Т.В., Орлов А.В., Гончарова В.А., Вишнякова Л.А., Гембицкая Т.Е. Механизмы бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом

Провоторов В.М., Ромашов Б.Б., Кравец Б.Б. Исследование влияния радиоактивных аэрозолей, связанных с Чернобыльской аварией, на заболеваемость раком легких у жителей Воронежской области

Добрых В.А., Хелимская И.В., Богатков Н.Д., Уварова И.В., Каспрук О.Б. Продуктивность кашля и вязкоэластические свойства трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой при монотерапии салбутамолом, ипратропиумом бромидом, флунизолидом

Титова Е.А. Влияние положительного давления в конце выдоха на функцию внешнего дыхания и клинические показатели при пневмонии

Маянский Д.Н., Макарова О.П., Шишкина Л.Н., Огиренко А.П., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Провоспалительная активность бронхоальвеолярной лаважной жидкости при обострении хронических заболеваний легких

Кузнецова В.К., Дембо Е.М., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Особенности изменений механики дыхания и условий легочного газообмена у больных гистиоцитозом Х легких

Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Курасов В.Н. Прогностическое значение исследования калликреин-кининовой системы у больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом

Погромов А.П., Белов А.А., Цветкова О.А., Гукасов В.М. Кинетика Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции плазмы при atopической бронхиальной астме и других проявлениях atopии

Воронин И.М., Белов А.М., Каллистов Д.Ю., Говиша Ю.А., Истомина Т.А. Распространенность и клиническое значение нарушений дыхания, вызванных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, у пациентов с нарушениями сердечного ритма

Юбилей

К 75-летию со дня рождения Б.Т.Величковского

Обзоры

Мотус И.Я. О биопсии в пульмонологии

Бронская Л.К., Самохин А.Я., Соколова В.С., Чушкин М.И. Предоперационный мониторинг функции и резервов внешнего дыхания в легочной хирургии

Бабаджанова Г.Ю., Чучалин А.Г., Аллолио Б. Дефлацкорт — синтетический глюкокортикоид с меньшими побочными эффектами?

CONTENTS

Editorial column

Editorial

A.G.Chuchalin. Pulmonology in Russia and directions of its development

Original studies

Domnikova N.P., Sidorova L.D., Iljina V.N. Antibiotic pre-administration increases risk of nosocomial pneumonia and fatal outcome

Jelenina L.A., Faustova M.E., Dotsenko E.K., Bulgakova T.V., Orlov A.V., Goncharova V.A., Vishniakova L.A., Guembitskaya T.E. Bronchial obstruction mechanisms in patients with cystic fibrosis

Provotorov V.M., Romashov B.B., Kravets B.B. Effects of radioactive aerosols on lung cancer morbidity in residents of voronezh region as a result of Chernobyl accident

Dobrich V.A., Khelinskaya I.V., Bogatkov N.D., Uvarova I.V., Kaspruk O.B. Cough productivity and viscoelastic properties of tracheobronchial secretion in asthmatic patients during monotherapy with salbutamol, ipratropium and flunizolide

Titova E.A. Influence of positive end-expiratory pressure on lung function in pneumonia patients

Mayansky D.N., Makarova O.P., Shishkina L.N., Ogirenko A.P., Egunova S.M., Chuvakin S.G. Pro-inflammatory activity of broncho-alveolar lavage fluid in patients with chronic lung diseases exacerbations

Kuznetsova W.K., Dembo E.M., Yakovleva N.G., Kameneva M.Yu. Characteristics of changes of breathing mechanics and gas exchange conditions in pulmonary histiocytosis X patients

Tseimach Ye.A., Shoikhet Ya.N., Kiselev V.I., Kurasov V.N. Prognostic significance of kallikrein-kinin system condition in acute pyothorax and pyopneumothorax cases

Pogromov A.P., Belov A.A., Tsvetkova O.A., Gukasov V.M. Kinetics of Fe²⁺-induced plasma chemiluminescence in atopie asthma and other atopie manifestations

Voronin I.M., Belov A.M., Kallistov D.Yu., Govsha Yu.A., Istomina T.A. Spreading and clinical importance of respiratory disorders caused by sleep airway obstruction in patients with cardiac arrhythmias

Anniversary

B.T.Velichkovsky. The 75-th anniversary of birth

Reviews

Motus I.Ya. Biopsy in pulmonology

Bronskaya L.K., Samokhin A.Ya., Sokolova V.S., Chushkin M.I. Preoperative monitoring of the external respiration function and reserves in lung surgery

Babadzhanova G.Yu., Chuchalin A.G., Allolio B. Is the Deflatsa-cort a sintetic glucocorticoid with the less side effects?

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 бессребрениками. 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; праздн. 1 июля). Третьи, самые почитаемые святые из Аравии (вторая половина III века; праздн. 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

Уважаемый читатель! У Вас в руках заключительный номер журнала «Пульмонология» за 1998 год — год, в котором успешно прошли 8 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания и Международный Конгресс «Интерастма-98». В передовой статье академика РАМН А.Г.Чучалина «Пульмонология в России и пути ее развития» дается оценка этому важнейшему событию в научной и практической жизни пульмонологического сообщества нашей страны.

В оригинальной статье Е.С.Мазур вскрывается одна из причин неэффективности антисиокинговой пропаганды, заключающаяся, как оказалось, в психологических особенностях курящих больных. В настоящее время считается общепризнанным, что курение табака является важным фактором риска развития рака легких, бронхо-легочных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Наиболее часто у курильщиков развивается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Это обусловлено пагубным влиянием табачного дыма на систему протеазы—ингибиторы протеаз. Развитие дисбаланса в этой системе связано как с усилением протеолиза, так и с угнетением активности α_1 -антитрипсина. Эпидемиологические исследования последних лет показывают дальнейший рост этой широко распространенной вредной привычки. Причем, что особенно тревожно, количество потребляемых в мире сигарет не только не уменьшается, но ежегодно увеличивается на 2,1%, а в табачную зависимость попадает около 93% курящих. И что самое страшное, ряды курильщиков пополняются в основном за счет детей и подростков. Так, в Москве среди десятиклассников табак употребляют более 50% мальчиков и 28% девочек. Все это ставит вопрос о повышении эффективности антисиокинговой пропаганды. Эта проблема, к сожалению, не часто освящается на страницах журнала «Пульмонология».

Среди большого числа интересных материалов хотелось бы привлечь внимание практических врачей к работе Н.П.Домниковой и соавторов, в которой показано, что назначение на догоспитальном этапе неадекватной антибиотикотерапии является фактором риска развития внутрибольничной пневмонии, к тому же ухудшающим прогноз заболевания.

Среди других материалов номера хотелось бы отметить научные обзоры, посвященные важным в практическом отношении проблемам — значению биопсии в пульмонологии, лабораторной диагностике туберкулеза органов дыхания, роли биологических дефектов в возникновении и развитии бронхиальной астмы и другие материалы.

Пользуясь случаем, хотелось бы поздравить всех читателей журнала «Пульмонология» с наступающими праздниками Рождества и с Новым Годом и пожелать творческих успехов и личного счастья!

*Зам. главного редактора
ж-ла «Пульмонология»
д.м.н., профессор Н.А.Дидковский*

А.Г.Чучалин

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ В РОССИИ И ПУТИ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Причины, побудившие написать эту статью, происходят из анализа состояния системы здравоохранения и ее эффективности в оказании помощи больным с заболеваниями органов дыхания. Наилучших результатов добились страны с системой социально ориентированной медицины, развившейся в условиях рыночной экономики. Речь идет о странах Западной Европы, США, Японии, Австралии и некоторых других. Основными результатами, достигнутыми здравоохранением этих стран, явились более высокие показатели качества жизни больных с заболеваниями органов дыхания, большая продолжительность жизни и снижение числа больных с инвалидизирующими стадиями болезни. Высоких результатов в оказании помощи больным удалось достичь, соблюдая принципы гармонизированной медицины. На развитие современной пульмонологии большое влияние продолжают оказывать столетние традиции врачебных обществ таких стран, как США, Германия, Франция, Англия, и международных (Европейское респираторное общество, Американское торакальное общество).

В статье последовательно рассмотрены медицинские, эпидемиологические и социально-экономические аспекты наиболее распространенных легочных заболеваний.

Европейское респираторное общество стимулировало проведение мультицентровых эпидемиологических исследований по распространенности болезней дыхательных путей. Данные середины 90-х годов свидетельствуют о том, что более 25% больных, которые ежедневно обращаются к врачам, имеют патологию дыхательных путей. Значительная часть больных переносит острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей (острый ринит, ларинготрахеит, фарингит и т.д.); из этой группы около одного процента болеют пневмонией. Сохраняется достаточно высокий уровень летальности больных с тяжелыми пневмониями — более 10%, а в группе больных нозокомиальной пневмонией он существенно выше — 40% и, наконец, при вентиляционных пневмониях превышает 70%.

Большую и разнообразную по природе группу составляют хронические легочные заболевания, среди которых выделяют обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит). Распространенность бронхиальной астмы значитель-

но возросла в последние три десятка лет, и, по заключению экспертов ВОЗ, она относится к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. Среди взрослого населения распространенность бронхиальной астмы превышает 5%, среди детей ее удельный вес более 10%. Другие клинические формы обструктивных хронических легочных заболеваний также сохраняют высокие показатели распространенности. Особенно это относится к хроническому обструктивному бронхиту, в генезе которого большую роль играет табакокурение. Существующая концепция, объясняющая столь стремительный рост числа хронических легочных заболеваний, исходит из агрессивного влияния индустриальных и бытовых поллютантов внешней среды. Научные достижения последнего десятилетия раскрывают роль генетической предрасположенности в возникновении бронхиальной астмы, эмфиземы легких. Группа хронических легочных заболеваний дополняется профессиональными и другими экологически обусловленными патологическими процессами дыхательных путей.

Особую тревогу вызывает сформировавшаяся глобальная эпидемия туберкулеза. В разных регионах мира имеются свои отличительные особенности эпидемии. В докладе ВОЗ отмечается, что Россия входит в число 18 стран, которые составили 80% от мирового уровня заболевания туберкулезом. В 1996 г. туберкулез явился причиной смерти более чем 20 000 человек в России, у 4000 этот диагноз был впервые поставлен на аутопсии, что свидетельствует о высокой смертности от туберкулеза и высоком уровне врачебных ошибок. В докладе ВОЗ подчеркивается, что для России характерна высокая инфицированность детей и исключительно высокий уровень распространенности туберкулеза среди заключенных.

Картина легочной патологии должна быть дополнена данными по раку легкого, который вышел на первое место среди других форм рака у человека.

Таким образом, если составить обобщающую картину распространенности патологии дыхательных путей, то становится очевидным, что последняя носит глобальный характер и занимает лидирующее место по своей распространенности. К концу уходящего столетия можно констатировать, что актуальным остается респираторная инфекция, включая и туберкулез; значительно возросли аллергические заболевания дыхатель-

ных путей, среди которых наиболее тяжело протекает бронхиальная астма, значителен рост числа хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. Некоторые формы легочной патологии в недавнем прошлом относились к редким заболеваниям, а в современной клинической практике — это часто встречаемая патология, например, интерстициальный фиброз легких или рак легких.

Выше уже рассматривался вопрос о том, что западные страны уделяют большое внимание социально и медицински значимой патологии легких человека, активно развивают научные и организационные направления в этой области.

Трудно интерпретировать официальные данные медицинской статистики России, так как они существенно отличаются от общепринятых мировых стандартов. Вместе с тем в опубликованном докладе МЗ РФ (данные за 1996 г.) указывается, что общая заболеваемость среди взрослых по классу болезней органов дыхания с впервые установленным диагнозом составила 15 073,2 на 100 000 жителей России, среди детей этот показатель составил 66 780,4, т.е. в четыре раза выше. В докладе указывается на рост числа больных бронхиальной астмой более чем на 32% (эта цифра в последующем была подтверждена в приказе МЗ РФ № 507, 1997 г.). Однако следует отметить чрезвычайно низкую выявляемость бронхиальной астмы. Если исходить из опыта развитых стран и их данных эпидемиологического исследования, то гипотетически можно предположить, что в России астмой болеют около 7 миллионов, в то время как учитывается не менее одного миллиона: из шести—семи больных выставлен диагноз бронхиальной астмы только у одного. В официальной статистике МЗ РФ учитываются в основном тяжелые инвалидизирующие формы заболевания. К чему приводит такой подход? Вновь необходимо провести сопоставление с данными эпидемиологического обследования, которые наиболее успешно разработаны в США. По данным Национального Института здоровья США, бронхиальной астмой болеют около 10 млн. американцев и более 80% имеют признаки болезни легкой степени тяжести. В России учитываются преимущественно больные тяжелой и уже реже средней степени тяжести заболевания.

Аналогичная картина складывается с постановкой диагноза пневмония. В 1996 г. показатель заболеваемости пневмонией составил 348,1 на 100 000 жителей, т.е. в абсолютных цифрах чуть более 500 000 жителей. Если исходить из данных Европейского респираторного общества и его руководства по пневмониям, то в разделе по эпидемиологии приводятся данные по западным странам. Так, в Англии ежегодно пневмонией болеют около 75 000 человек, в Бельгии — около 30 000, в США 2 000 000 человек, в России, предположительно, более 1 000 000, но учитывается гораздо меньше (диагноз пневмонии из пяти больных не ставится у двух—трех). Подобная практика приводит к резкому увеличению числа больных с затяжным течением болезни и значительному росту у них гнойных легочных осложнений (эмпиема плевры, гангрена легких и

др.), что и наблюдается в России, особенно в сибирском регионе. Логически можно предположить, почему такие высокие показатели смертности от легочных заболеваний. Смертность от легочных заболеваний в России в 1995 г. на 100 000 жителей составила у мужчин 107,7 и у женщин — 44,3, в то время как в Австрии соответственно 52,5 и 44,3; в Венгрии 88,6 и 50,6. Этот список сравнений можно продолжить, но очевидным становится более низкий уровень диагностики заболеваний органов дыхания и, как следствие, более высокие показатели смертности в России по сравнению со странами как Восточной, так и Западной Европы. Следует подчеркнуть, что общая тенденция увеличения числа больных с патологией органов дыхания также находит отражение в официальной медицинской статистике МЗ РФ. Так, в графе статистического отчета по структуре заболеваемости населения по классам и группам болезней с диагнозом, установленным впервые и зарегистрированным в лечебно-профилактических учреждениях РФ в 1996 г., на 100 000 населения болезни органов дыхания составили 26 615,8; самые близкие группы сравнения — заболевания органов кровообращения — 11 096,6 и нервной системы — 14 176,7. Приведенные официальные данные МЗ РФ свидетельствуют о большом медицинском и социальном значении для страны патологии органов дыхания. Однако анализ статистических данных выявил целый ряд недостатков, которые оказывают существенную роль в снижении качества медицинской помощи больным как с острыми, так и хроническими легочными заболеваниями.

Следующая часть статьи посвящена анализу наиболее распространенных болезней органов дыхания. Каждая нозологическая форма или же группа легочных заболеваний содержит определение, эпидемиологическую характеристику, основные патогенетические сведения, необходимые для понимания сути болезни и основных методов диагностики и лечения.

Пневмония

Пневмония относится к числу воспалительных заболеваний легких. Местом воспалительного процесса является альвеолярное пространство, этим самым подчеркивается участие альвеол в воспалительной реакции легких (альвеолит, на который впервые обратил внимание Роберт Кох). Воспалительный процесс может переходить на интерстициальную ткань легких. Наиболее частыми возбудителями пневмонии являются грамположительные и грамотрицательные бактерии, реже — грибы и вирусы.

Эпидемиология пневмоний достаточно подробно изучалась в последнее время на международном уровне. Распространенность пневмоний среди взрослого населения колеблется от пяти до восьми больных на одну тысячу жителей; среди детей эти показатели выше — десять или даже больше детей на одну тысячу. Пневмонии особенно тяжело протекают у детей, ослабленных больных (диабет, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические и другие хронические и тяжело протекающие заболевания) и у пожилых людей. Однако

следует подчеркнуть, что среди молодых часто наблюдаются вспышки пневмоний; нередко это происходит в осенние месяцы. Пневмонии молодых приходится чаще на организованные коллективы: школьники, студенты и солдатские коллективы. Одна из таких вспышек наблюдалась сотрудниками Института пульмонологии среди солдатских коллективов в Чечне (1996 г.), тогда был идентифицирован возбудитель, им оказалась *Mycoplasma pneumoniae*.

Частым фактором риска в возникновении пневмоний является ослабленный иммунитет, большую роль играют холодный воздух и курение, а также острые вирусные респираторные заболевания.

В России серьезных эпидемиологических исследований не проводилось. Об этом свидетельствуют и официальные данные медицинской статистики МЗ РФ, эта тема уже выше обсуждалась. В Западной Европе проводятся в последние годы исследования по выяснению природы резистентности возбудителей пневмоний. В некоторых странах, как, например, в Испании, Венгрии, достаточно высок уровень резистентности пневмококка к антибиотикам пенициллинового ряда, он превышает 30—40%. Европейские программы по мониторингованию спектра возбудителей пневмоний выявили достаточно интересные закономерности. Так, возрастает удельный вес в этиологической структуре атипичных возбудителей: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, в последние годы внимание привлекает относительно новый возбудитель — *Hantavirus*, при котором пневмония протекает по типу геморрагической. *H. Lode* (1997) сообщил о том, что роль пневмококка как этиологического фактора снизилась до 30—40%.

Возбудители пневмоний, их характеристика и спектр чувствительности к антибактериальным препаратам, распространенность заболевания являются ключевыми вопросами внутренней медицины. В России предстоит выполнить этот комплекс работ с тем, чтобы выработать одну из наиболее важных линий стратегии здравоохранения. Необходимо ожидать большое разнообразие в этиологической структуре пневмоний, в особенностях течения их и исходах в зависимости от регионов. Накопленный опыт свидетельствует о том, что наиболее тяжело пневмонии протекают в условиях Крайнего Севера, Якутии, Тувы, Урала. Необходимо исходить в практическом здравоохранении из концепции, что пневмония является серьезным и тяжелым заболеванием. Эпидемия туберкулеза, сформировавшаяся в 90-е годы, значительно обострила весь комплекс проблем, связанных с респираторной инфекцией. Под маской затяжных пневмоний часто выявляются туберкулез легких или же онкологические заболевания легких. Диагностика пневмоний относится к числу запущенных вопросов в российском здравоохранении. Общество врачей-пульмонологов России провело исследование в Москве и Санкт-Петербурге по расхождению клинико-патологоанатомических диагнозов; данные, которые обрабатывались, были получены из центральных прозектур этих городов. Уровень врачебных ошибок превысил 30%. Эти данные свидетельствуют

о необходимости принятия срочных и безотлагательных мер, направленных на улучшение качества диагностики и лечения больных пневмонией.

Основным патогенетическим механизмом возникновения пневмонии является аспирация инфицированной слизи в дыхательные пути. Наиболее часто колонизирующаяся патогенная флора орофарингеальной области аспирируется в нижние отделы дыхательных путей и в воспалительный процесс вовлекаются альвеолы. Другой путь аспирационного проникновения возбудителей в дыхательные пути связан с желудочно-кишечным трактом, часто такой тип возникшей пневмонии обозначают как нозокомиальный, подчеркивая тем самым участие агрессивной грамотрицательной флоры в воспалительном процессе. Нозокомиальные пневмонии протекают особенно тяжело и имеют наиболее высокий уровень гнойно-септических осложнений. Типичные клинические ситуации возникновения этого типа пневмоний наблюдаются в послеоперационном периоде, у больных с нарушением сферы сознания, пневмонии наркоманов и алкоголиков также относят в эту рубрику. Необходимо указать также на гематогенный путь проникновения патогенов и возникновение пневмоний, что чаще всего бывает при сепсисе. Хотя пневмония, возникнув как основное заболевание, может стать входными воротами септического процесса.

В развитии пневмоний, как любого респираторного инфекционного процесса, большую роль играет состояние защитных свойств слизистой верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Центральную функцию в защите дыхательных путей и в исходе пневмонического воспалительного процесса играет макрофаговая система легких. Среди патогенетических механизмов необходимо указать на значение мукоцилиарного клиренса, местной выработки иммуноглобулинов, большую роль играют лимфоциты и цитокины, определяющие межклеточное взаимодействие. В клинической практике доминируют вирусно-бактериальные ассоциации, приводящие к возникновению бронхопневмонии. В типичных случаях заболеваящий человек отмечает признаки острого воспалительного процесса верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит и т.д.), в последующие три—пять дней воспалительный процесс распространяется на нижний отдел дыхательных путей и в конце первой недели от начала острого заболевания возникает новая легочная болезнь — пневмония. Вирусно-бактериальные ассоциации особенно агрессивны, поэтому так часто возникает пневмонический процесс. Необходимо выделять группу лиц, которых детские врачи обозначают как часто болеющие респираторными заболеваниями; среди этой группы больных выделяют тех, у которых диагностируется персистенция респираторных вирусов в слизистой дыхательных путей. Среди этого контингента больных часто наблюдается трансформация острых заболеваний дыхательных путей в бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит, они склонны к развитию профессиональных легочных заболеваний.

Среди российских врачей наиболее частой ошибкой является проведение дифференциальной диагностики

между пневмонией и острым вирусным респираторным заболеванием.

Диагностика пневмоний, кажется, не относится к числу сложных медицинских задач, если соблюдать определенные правила. Существует понятие “золотого стандарта” при постановке диагноза пневмонии; он складывается из пяти признаков. Первый признак относится к началу заболевания, пневмония — острое заболевание, сопровождается лихорадкой и повышением температуры; второй признак — появляется кашель и начинает отделяться мокрота гнойного характера; третий признак — укорочение легочного звука, появляются аускультативные феномены пневмонии над пораженным участком легкого; четвертый — лейкоцитоз или лейкопения, последняя бывает реже, с нейтрофильным сдвигом и, наконец, пятый признак, входящий в понятие “золотого стандарта”, — выявляемый с помощью рентгенологического метода инфильтрат в легких, который ранее не определялся. В чем природа врачебных ошибок? Понять их закономерности актуально для российских врачей. Первые ошибки связаны с клиническим обследованием больных, к которым относится недоучет анамнестических данных и объективного обследования больных, особенно перкуссии и аускультации. В НИИ пульмонологии МЗ РФ было проведено исследование, в котором определяли как врачи со стажем владеют перкуссией и аускультацией. Результаты оказались неутешительными, так как около половины врачей делали ошибки, которые не позволяют своевременно ставить правильные диагнозы легочных воспалительных заболеваний. Вторая группа ошибок связана с динамическим наблюдением за больными. Существует правило повторного осмотра больного пневмонией на 2-й день после того, как врач стал наблюдать своего больного и назначил лечение. Если исходная картина острого инфекционного заболевания была неясна при первичном осмотре больного, то она, как правило, становится очевидной на 2-й день наблюдения. Третья группа ошибок приходится на два необходимых метода обследования: анализ крови и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, особенно это относится к последнему. В практической деятельности допускаются две крайности: одна из них связана с переоценкой рентгенологических данных, вторая — с недоступностью проведения важного диагностического метода. Таким образом, для решения задачи качественного улучшения диагностики пневмонии необходимо врачам повсеместно овладеть “золотым стандартом”. Однако нельзя упрощать задачу внутренней медицины. Развернутый клинический диагноз подразумевает этиологическую верификацию возбудителя, определение локализации пневмонии, установление степени тяжести и осложнений, вызваны ли они течением заболевания или их природа носит ятрогенный характер.

Важным разделом, который предстоит осваивать практическому здравоохранению России, является внедрение международных рекомендаций по классификации пневмоний. Согласно консенсусу между Европейским респираторным обществом и Американским обществом

торакальных врачей, пневмонии подразделяют на приобретенные (бытовые), госпитальные (нозокомиальные), пневмонии при иммунодефицитных состояниях и, наконец, атипичные пневмонии, как правило, у молодых или у путешествующих людей. Подобная классификация носит чисто прагматический характер, так как требует разных подходов к назначению эмпирической терапии имеет разного характера прогноз.

Приобретенные (бытовые) пневмонии возникают спонтанно, наиболее частыми возбудителями являются грамположительные микроорганизмы. При построении эмпирической терапии необходимо исходить из назначения антибиотиков пенициллинового ряда и макролидов. Наиболее типичные ошибки российских врачей состоят в назначении сульфаниламидных препаратов или же гентамицина.

Госпитальные (нозокомиальные) пневмонии вызываются, как правило, грамотрицательной флорой, протекают тяжело и имеют неблагоприятный исход. Летальный исход при бактериемии превышает 40%. Эмпирическая терапия включает назначение цефалоспоринов высоких генераций в сочетании с современным поколением макролидов. Отдельные лечебные учреждения занимаются в России регистрацией госпитальных пневмоний, что является серьезной проблемой здравоохранения страны, так как не позволяет, в конечном счете, оказывать эффективную помощь больным.

Пневмонии, возникшие у больных с иммунодефицитами, относятся к числу наиболее актуальных проблем медицинской науки. Для России, где отмечается рост больных СПИДом, эта проблема приобретает особую важность, так как отсутствует практический опыт ведения таких больных. Этот тип пневмоний необходимо обязательно этиологически расшифровывать, так как противовоспалительная терапия и ее рациональный выбор полностью определяются видом возбудителей.

Последний вид пневмоний относится к атипичным, он так обозначен из-за структуры возбудителей: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoph.*, *Hantavirus* и некоторые другие. Атипичные пневмонии часто носят эпидемический характер. Эмпирическая терапия при атипичных пневмониях включает назначение макролидов, тетрациклинов.

Итак, пневмония является актуальной проблемой в российском здравоохранении. Наиболее важным вопросом, над которым необходимо сконцентрировать усилия как местных, так и федеральных институтов, является улучшение качества диагностики. Как этого достичь? Самый эффективный путь состоит в проведении эпидемиологических исследований с последующей разработкой региональной программы по респираторной инфекции. В России ожидается большое многообразие в течении пневмоний, однако, разрабатывая и внедряя свою региональную программу, необходимо исходить из международных рекомендаций и официальных программ Общества пульмонологов России и МЗ РФ. В настоящее время очевидно, что в практических целях необходимо внедрить “золотой стандарт” в диагностике пневмонии, классификацию Европейского общества

пульмонологов и стандарты эмпирической терапии различных клинических форм пневмонии. Один из актуальных вопросов в лечении больных пневмонией: где они должны его получить? Большая часть больных должна получать лечение в амбулаторных условиях, это касается больных с легким течением заболевания. Больные со средним и тяжелым течением заболевания должны быть госпитализированы в терапевтические или пульмонологические стационары лечебных учреждений РФ, исходя из того факта, что летальность от пневмонии при этих степенях тяжести превышает 10%.

Необходимо стимулировать научные программы по таким вопросам, как мониторинг возбудителей пневмоний. Особое значение приобретает исследование резистентности патогенов к противовоспалительным препаратам, активный поиск атипичных возбудителей, так как на сегодняшний день примерно у 30% больных пневмонией этиологию установить не удастся. В условиях рыночной экономики особое значение приобретают фармако-экономические программы для выработки рациональных схем терапии больных пневмониями. Эти исследования рекомендуется провести во всех регионах России. Значительная часть больных с пневмониями нуждается в интенсивной терапии, практическому здравоохранению предстоит осваивать и внедрять современные методы интенсивной пульмонологии, о чем речь пойдет в следующей части статьи. Приоритетным направлением следует признать разработку реабилитационных программ больных, перенесших пневмонию. Особое значение приобретает связь детской и взрослой пульмонологии.

Большое значение в современной медицинской практике имеют больные, страдающие хроническими обструктивными заболеваниями легких; эта группа заболеваний включает бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких, облитерирующий бронхит, бронхоэктатическую болезнь и муковисцидоз. Практическое значение имеют первые три болезни, так как на их долю приходится более 90%. В последние десять лет были предприняты усилия ученых разных стран в выработке единых подходов в трактовке обструктивных легочных заболеваний, их диагностике и в выработке программ лечения. Необходимо сделать некоторые уточнения в современной трактовке этой группы легочных заболеваний. Понятие хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) имеет двойную смысловую нагрузку: во-первых, термин ХОБЛ используют для обозначения гетерогенной группы заболеваний, которые были указаны выше; во-вторых, ХОБЛ может трактоваться как определенная стадия в развитии обструктивных легочных заболеваний, когда их объединяет синдром дыхательной недостаточности. Признаки нарастающей дыхательной недостаточности отражают участие в воспалительном процессе бронхов малого диаметра (болезнь мелких дыхательных путей). Тема ХОБЛ в русскоязычной литературе часто смешивается с понятием хроническая пневмония. Рамки данной статьи не позволяют делать экскурса в историю вопроса, он детально изложен в коллективной монографии "Хрони-

ческие обструктивные болезни легких" (под редакцией А.Г.Чучалина, 1998). Современные определения обструктивных заболеваний дыхательных путей начинаются со слова "воспаление". Это действительно так, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит имеют воспалительную природу, однако биомаркеры этого процесса значительно разнятся. Данная глава пульмонологии является областью интенсивных научных исследований, так как она позволяет найти признаки более ранней диагностики, качественно повысить дифференциальную диагностику и разрабатывать более эффективные методы лечения.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний человека. Согласно современным представлениям, болезнь определена как хроническое, вне зависимости от степени тяжести, воспалительное заболевание дыхательных путей, протекающее при участии эозинофилов и других клеток иммунной системы. Наиболее характерным патофизиологическим признаком болезни является обратимая обструкция дыхательных путей, которая протекает в виде острой обструкции, наступающей вследствие спазма гладких мышц, подострой — вследствие отека слизистой дыхательных путей; хронической — вследствие образования слизистых пробок, обтурирующих просвет дыхательных путей, и, наконец, последний вид обструкции обусловлен процессом склерозирования стенки дыхательных путей. Ключевыми понятиями в определении бронхиальной астмы являются также клинические проявления болезни, для которой характерны пароксизмы кашля и синдром удушья, генетическая предрасположенность к болезни и провоцирующие факторы внешней среды. Некоторые части определения нуждаются в комментарии. Так, в определении подчеркивается воспалительная природа бронхиальной астмы, которая персистирует вне зависимости от тяжести болезни. Эксперты, составляя проект GINA, поддержанный как официальный документ ВОЗ, подчеркнули, что больные могут находиться в состоянии стойкой ремиссии, но у больного человека могут определяться морфологические признаки. Эта часть определения обращена как к больному человеку, так и к его врачу и свидетельствует о необходимости длительного время проводить базисную противовоспалительную терапию. Необходимо сделать комментарий, который касается видов обструкции. В клинической практике нужно исходить из того, что больные с бронхоспазмом и, частично, отеком слизистой дают хороший ответ на симпатомиметики, в то время как ожидать положительного ответа на этот вид симптоматической терапии у больных с хронической формой обструкции не следует. Настоящая концепция бронхиальной астмы позволила добиться существенного прогресса в эффективном контроле над ее течением. Примером могут служить такие страны, как Финляндия, Дания и целый ряд других, так как больные бронхиальной астмой в этих странах являются только амбулаторными пациентами, у них не происходит

обострений, которые приводят к экстренным госпитализациям.

В начале статьи приводились эпидемиологические данные по бронхиальной астме из многих стран и те актуальные вопросы, которые стоят перед российским здравоохранением. Наиболее важным аспектом является более полная выявляемость больных, особенно с начальными стадиями бронхиальной астмы. В этом плане стала меняться концепция стратегии лечения бронхиальной астмы. Так, изначально утверждалось, что астма, как диабет и другие хронические заболевания, неизлечима в буквальном смысле этого слова, однако с помощью современных методов можно добиваться хороших показателей качества жизни, когда болезнь никак не лимитирует активную жизнь больного. Детские пульмонологи западных стран накопили опыт излечения детей, больных бронхиальной астмой, что было подтверждено морфологическими данными и длительностью наблюдения. Современная трактовка болезни предполагает полное излечение от болезни, если было назначено лечение, адекватное состоянию больного и выраженности воспалительного процесса.

На современном этапе в России приняты руководства по детской и взрослой астме, значительно возрастает интерес к данной проблеме и можно ожидать в ближайшие годы выравнивания с западными стандартами. Одной из отягощающих проблем в трактовке болезни в России является дискуссия по классификации бронхиальной астмы и концепции предболезни. Это привело к тому, что больные с бронхиальной астмой длительное время наблюдались как больные с астмоидным или астматическим бронхитом, фигурировало также много других диагнозов. В конечном счете этот процесс привел к неразберихе, когда из 7 миллионов больных астмой учитывается только около одного миллиона. На международном уровне пришли к консенсусу выделять степень тяжести болезни и строить лечение, исходя из степени тяжести заболевания. Так, при легкой степени тяжести и частично при средней степени показаны нестероидные противовоспалительные препараты в качестве базисной терапии, в то время как с нарастанием тяжести болезни необходимо вводить в базисную терапию ингаляционные стероидные гормональные препараты. Наиболее типичная ошибка российских врачей состоит в том, что они назначают системные стероидные препараты, которые не достигают цели базисной противовоспалительной терапии и должны рассматриваться только как симптоматическое лечение. Подобная практика частого и необоснованного длительного назначения системных стероидных гормональных препаратов приводит к нежелательным ятрогенным эффектам и сложным побочным реакциям; к этим реакциям относятся также и стероидозависимые формы бронхиальной астмы. Каковы основные критерии в постановке диагноза бронхиальной астмы? Большое значение имеет правильно собранный анамнез, в котором часто больные сообщают о кашле, особенно возникающем в ночные часы. Врач осматривает больного в дневные часы и в легких порой не находит характерных аускультативных признаков заболевания. Со-

временная рекомендация врачу (чтобы он избегал подобного рода ошибок) состоит в обучении больного человека измерять скорость выдоха с помощью пикфлоуметра и делать это два раза в день: утром и вечером. При повторной консультации пациент должен показать врачу свой график дневной и вечерней пикфлоуметрии. Если разница в утреннем и вечернем показателях составляет 20% и более, то у такого человека высокая степень вероятности диагноза бронхиальной астмы. Этим приемом врач обучает больного в последующем правильно мониторировать свое лечение и в определенной степени его изменять в зависимости от своего состояния.

Необходимо подчеркнуть, что на этом не ограничивается диагностический процесс бронхиальной астмы. Программа исследования включает аллергологическое, рентгенологическое исследование, исследование крови и мокроты, обращая внимание на уровень эозинофилии. Указанный комплекс относится к числу обязательных диагностических процедур.

Программа лечения строится в первую очередь в зависимости от степени тяжести болезни. При легкой и средней степени тяжести в качестве базисной терапии используют нестероидные противовоспалительные препараты, при более тяжелых степенях тяжести назначают ингаляционные стероидные гормональные препараты. Согласно монреальскому протоколу, при назначении противоастматических препаратов надо избегать фреонсодержащих, предпочтение отдают ингаляциям, когда лекарственная форма представлена в виде сухого порошка. Симптоматическая терапия включает селективные симпатомиметики, ксантиновые препараты и М-холинолитики.

Лечение меняется в период обострения болезни и, особенно при развитии такого серьезного побочного проявления, каким является астматическое состояние. В современной клинической практике предпочтение отдают небулайзерному способу введения симпатомиметиков и холинолитиков. В практике врачей России превалирует внутривенное введение раствора эуфиллина и стероидных гормональных препаратов, в практике врачей Запада выходит на первое место маска небулайзера и аэрозольный способ введения противоастматических препаратов. Проведены экспериментальные проекты в Москве и Екатеринбурге, которые показали высокую эффективность обсуждаемых методов в условиях работы скорой медицинской помощи и приемных отделений больниц, в которые поступают больные в тяжелом состоянии.

В Калуге и Самаре проведены фармако-экономические исследования. В.С.Ермаков провел исследование в Калуге и показал, что прямые расходы на лечение тяжелой формы больного бронхиальной астмой приходятся в основном на вызов скорой помощи (в течение года 4—5 поступлений в больницу) и лечение в условиях стационара; они составили 2500 долларов США.

Это первое полное фармако-экономическое исследование показало полную неэффективность подобных медицинских программ в экономическом плане и низкие

показатели качества жизни больных по всем их составляющим параметрам.

Значительный прогресс отмечен в тех российских регионах, в которых открыты школы для больных бронхиальной астмой (А.С. Белевский). В настоящее время их насчитывается более 200 в 40 регионах страны. Положителен опыт региональных программ по бронхиальной астме: Томск — проф. Л.С. Огородова, Новосибирск — академик РАМН Л.Д. Сидорова, Москва — доцент А.С. Белевский, Краснодар — проф. Р.А. Ханферян.

В России сделаны первые прогрессивные шаги, направленные на улучшение качества медицинской помощи больным, страдающим бронхиальной астмой. Однако сохраняется высокий уровень диагностических ошибок, не внедряются современные высокоэффективные и рациональные методы лечения.

Хронический обструктивный бронхит

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) относится к числу распространенных легочных заболеваний у человека. В последние годы проводятся интенсивные исследования по эпидемиологии, патогенезу, отрабатываются программы поддерживающей терапии и лечения в период обострения. Целый ряд западных стран начали государственные превентивные программы по контролю над окружающей средой и снижением уровня загрязнителей. Особого внимания заслуживают эффективные программы по борьбе с курением как одного из наиболее агрессивных факторов в возникновении и прогрессировании заболевания. Для России эта проблема становится чрезвычайно актуальной, так как наша страна входит в число стран с очень высоким уровнем табакокурения. В НИИ пульмонологии МЗ РФ проведены эпидемиологические исследования по распространению курения в двух регионах России: в Москве и Алтайском крае. Курение табачных изделий превысило 70%, особенно это касается мужчин сельской местности. Мужчины, проживающие в сельской местности Алтайского края, курят более чем в 80%. Возрастает табакокурение и среди женщин, что оказалось более характерным для москвичек — 22%. Специальные исследования проведены среди школьников. Первые попытки курить школьники начинают делать в 1 и 2-м классах. Стаж курения, превышающий 15 лет, приводит к болезням курящего человека, среди которых ХОБ и эмфизема легких наиболее распространены. Эти данные позволяют делать неутешительный прогноз о том, что ХОБ как болезнь в скором времени будет развиваться у человека в более молодом возрасте и инвалидизирующие проявления болезни будут наблюдаться в возрасте до 40 лет.

В возникновении ХОБ большое значение имеет профессия человека. Если ему приходится иметь тесный контакт с промышленными загрязнителями, среди которых наиболее агрессивны диоксиды серы, азота, черный дым, пары кислот, сложных химических соединений, то возможность приобрести ХОБ становится весьма вероятной. Необходимо указать также на такой

фактор в возникновении ХОБ, как холод. Для России это весьма актуально, так как люди, проживающие в Сибири и на Крайнем Севере, больше предрасположены к возникновению этой формы легочной патологии, особенно если сочетается воздействие нескольких факторов: холод, курение и промышленные и бытовые загрязнители.

В России отсутствуют строгие эпидемиологические исследования по распространенности ХОБ. В мировой практике наиболее полная информация приводится Национальным институтом здоровья (США) и в некоторых странах Западной Европы. В США насчитывается свыше 10 миллионов человек, страдающих ХОБ различной степени тяжести. В России можно предполагать, что количество людей с признаками ХОБ превышает 8 миллионов. ХОБ является болезнью, которая в общей популяции встречается чаще, чем бронхиальная астма.

Определение ХОБ основано на концепции хронического воспалительного процесса слизистой дыхательных путей. Если при бронхиальной астме подчеркивалась важная роль в воспалительном процессе эозинофилов, то при ХОБ ведущая роль в патогенезе приписывается нейтрофилам и альвеолярным макрофагам. Биомаркером при ХОБ является воспалительная активация нейтрофилов, о чем свидетельствует повышенное содержание миелопероксидазы в цитоплазме клетки и повышенный выход нейтрофильной эластазы. ХОБ с патофизиологической точки зрения относится к числу болезней, при которых нарушается баланс в системе протеолиз—антипротеолиз, чему способствует повышенное содержание нейтрофильной эластазы. В последние годы это положение дополняется дисбалансом в системе оксиданты—антиоксиданты. ХОБ имеет целый ряд характерных морфологических особенностей; к ним следует отнести гипертрофию бронхиальных желез, метаплазию эпителиальных клеток. Подчеркивается роль бокаловидных желез в продукции слизистого секрета. В морфологию введено понятие индекса Reida, который выявляет соотношение количества бокаловидных желез и толщины слизистого слоя бронха. Одним из факторов, влияющих на гипертрофию желез, как это было установлено недавно, является нейтрофильная эластаза.

ХОБ определяется как нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу, эти нарушения имеют неуклонное стремление к ухудшению, т.е. они носят необратимый характер. Это положение является важным, в первую очередь, с клинической позиции, так как оно ориентирует врача на необходимость динамического длительного (минимум год) наблюдения за человеком, у которого возникли такие жалобы, как кашель и отхождение мокроты. Бронхит, по современным рекомендациям, характеризуется симптомом кашля на протяжении трех месяцев в году в последние два года.

Для здравоохранения России важно, чтобы врачи научились выделять людей с симптомом кашля, проводить дифференциальную диагностику и выявлять больных с начальными проявлениями ХОБ. В общей

популяции кашель регистрируется более чем в 30%, из этой категории людей с хроническим симптомом кашля у 10—12% окажется клиническая картина ХОБ. Однако в реальной жизни этого не происходит, и чаще всего врачи наблюдают уже осложненные стадии ХОБ, для которых характерны признаки дыхательной недостаточности и развившегося хронического легочного сердца.

Принято выделять три стадии развития ХОБ, соответствующие степеням тяжести заболевания. Первая стадия, которая трудно диагностируется из-за скудных клинических проявлений, характеризуется симптомом кашля и скудным отхождением мокроты; при исследовании функции внешнего дыхания происходит снижение скорости выдоха до 70% от должной величины. Больные люди, как правило, не испытывают одышки, они адаптируются к этим изменениям. Существенных изменений со стороны крови, ЭКГ не происходит, при рентгенологическом исследовании выявляются признаки бронхита и начальных проявлений гипервентиляции легочной ткани.

Вторая стадия развития ХОБ характеризуется нарастанием как клинических изменений, так и функциональных. В клинической картине к уже существующим симптомам кашля и мокроты присоединяется одышка, интенсивность проявления которой возрастает в периоды обострения ХОБ. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются признаки возросшей обструкции дыхательных путей, о чем свидетельствует снижение скорости выдоха до 60% от должной величины; при рентгенологическом исследовании выявляются признаки возрастающей гиперинфляции и склероза стенок бронхов, начальные проявления пневмосклероза. ЭКГ-исследование выявляет признаки гипертрофии правых отделов сердца.

Третья стадия ХОБ характеризуется развитием симптомокомплекса хронической дыхательной недостаточности, о чем свидетельствует одышка в состоянии покоя и ее интенсивное нарастание при обострении болезни, при физической нагрузке, во время кашля. При оценке степени тяжести дыхательной недостаточности необходимо исследовать напряжение кислорода в артериальной крови; показатель 60 мм рт. ст. и ниже свидетельствует о терминальной степени дыхательной недостаточности. При этой стадии ХОБ происходит значительное снижение скорости выдоха, она составляет 50% и ниже от должной величины. Признаки гипоксемии проявляются также в нарастающем эритроцитозе и вязкости крови; на ЭКГ часто выявляются дисаритмии и признаки легочного сердца; при рентгенологическом исследовании — признаки *cor pulmonale*, диффузный пневмосклероз сочетается с эмфиземой легких.

Программа лечения включает борьбу с факторами риска, приведшими к развитию ХОБ. В этом плане большую роль имеет отказ от курения, что приносит значительный лечебный эффект, особенно при начальной стадии развития болезни. Западные специалисты создали ассоциации врачей, которые специализируются на антисмокинговых программах. Они особенно эф-

фективно работают в странах, в которых получают поддержку от правительства и общества (Италия, Испания, Германия, Норвегия). В России делаются первые шаги обществом пульмонологов.

Медикаментозная программа ведения больных ХОБ включает назначение холинолитических, симпатомиметических средств и ксантиновых препаратов, при неэффективности этой терапии и нарастании тяжести клинических проявлений болезни всегда рекомендуется назначать ингаляционные кортикостероиды. Системных глюкокортикостероидов рекомендуется по возможности избегать из-за их миопатического эффекта, что может усугублять утомление дыхательных мышц и способствовать нарастанию тяжести дыхательной недостаточности.

С развитием признаков дыхательной недостаточности снижается эффективность медикаментозной терапии. Патогенетическим методом лечения терминальной дыхательной недостаточности является длительная терапия кислородом. Опыт некоторых стран (Франция, Англия, США и др.) свидетельствует о чрезвычайной эффективности длительной терапии кислородом в домашних условиях. Продолжительность жизни больных, получающих этот вид лечения, на 15 лет дольше лиц, которых не удается обеспечить режимами длительной ингаляции кислорода. В России делаются первые попытки наладить длительную терапию кислородом, чему содействуют коллеги из Франции: проведены обучающие семинары, совместные симпозиумы в рамках годовых конгрессов по пульмонологии. Дальнейший этап развития этого лечебного направления связан с согласованной политикой МЗ РФ, ФОМС и региональных структур управления практического здравоохранения.

Для России проблема ХОБЛ приобретает особое значение, что обусловлено последствиями аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Спустя более чем 12-летний период после аварии патология органов дыхания у ликвидаторов вышла на первое место в структуре заболеваемости. Рецидивирующий характер течения ХОБ обусловлен депонированием элементов “чернобыльской пыли” в дыхательных путях, преимущественно в альвеолярных макрофагах, локальных лимфатических узлах и интерстициальной ткани. По разным причинам пыль не элиминировалась из легочных структур и теперь является источником повреждения и причиной продолжающихся воспалительных процессов в слизистой дыхательных путей, легочной паренхиме и интерстициальной ткани (легочный фиброз). Длительное депонирование “чернобыльской пыли”, вероятно, может стать источником амплификации онкогенов и таким образом приводить к развитию рака легкого.

Институт пульмонологии разработал диагностическую и лечебную программу для ликвидаторов, больных ХОБЛ. Диагностическая программа включала исследование альвеолярных макрофагов (техника бронхоальвеолярного лаважа). Биомаркерами пыли явились такие элементы, как церий, цирконий, цезий и некоторые другие трансурановые химические соединения. С помощью этих диагностических подходов стало

возможным дать четкие критерии аэрозольного проникновения пыли в дыхательные пути. Если рассмотреть во времени после аварии патологию органов дыхания, то можно восстановить следующую картину. В конце апреля, мае и июне 1986 г. жителей Киева и рабочих, призванных участвовать в спасательных работах, беспокоил сухой надсадный кашель, многие обращались к врачам с жалобами на боли в горле, тогда в обиход вошел термин "чернобыльский кашель". Речь шла, как теперь можно представить, о поражении верхнего отдела дыхательных путей. Тогда считалось, что актуальны другие проблемы в здоровье людей, и этим проявлениям не уделили должного внимания. Спустя три—пять лет после описанных эпизодов многие ликвидаторы стали жаловаться на частые обострения бронхитов и уже к середине 90-х годов у значительной части из них появились признаки дыхательной недостаточности, обусловленные двумя легочными патологическими процессами: обструктивным бронхитом (обструктивный тип дыхательной недостаточности) и интерстициальным фиброзом легких (рестриктивный тип дыхательной недостаточности). К концу 90-х годов значительная часть ликвидаторов наблюдается врачами по поводу хронической дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца, т.е. уже инвалидизирующей стадии ХОБЛ. Национальный регистр России по ликвидаторам Чернобыльской аварии стал приводить данные о том, что патология органов дыхания по своей распространенности вышла на первое место спустя пять—шесть лет после аварии (начало 90-х годов).

Лечебная программа, разработанная в Институте пульмонологии, предполагала максимально возможную элиминацию элементов пыли из дыхательных путей. Первый этап был основан на применении тотального производимого с лечебной целью бронхоальвеолярного лаважа. Процедура проводилась ежеквартально, четыре раза в год. Она оказалась достаточно эффективным методом, который полностью подтвердил необходимость обеспечить эффективный путь элиминации элементов пыли, депонированных в легочных структурах. В последние два года в годичных лечебных программах были применены ацетилцистеинсодержащие препараты. Лечебный эффект годичного приема сопоставим с проведением программного бронхоальвеолярного лаважа.

Таким образом, из многообразных форм клинических проявлений ХОБЛ в России следует выделять патологию органов дыхания ликвидаторов Чернобыльской аварии, так как она имеет специфические особенности в этиологии, в механизмах развития повреждения легочных структур, в формировании ответных механизмов защиты дыхательных путей. Все перечисляемые особенности легочной патологии ликвидаторов, естественно, оказали влияние на клинические проявления ХОБЛ. Необходимо также подчеркнуть, что среди прочих заболеваний у ликвидаторов достаточно часто встречается патология периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы; большинство из них имеют такие

вредные привычки, как табакокурение, злоупотребляют алкоголем. Проблема усугубляется низкой социальной защитой этого контингента. Особую важность приобретают реальные диагностические и лечебные программы.

Работы ученых Института пульмонологии, проведенные в тесной кооперации с французскими коллегами (координатор проф. С.Вуазен), получили широкое признание в различных пульмонологических обществах, среди которых такие авторитетные, как Общество торакальных врачей США, Общество пульмологов Германии и Швейцарии, Общество франкоговорящих врачей-пульмологов. В России начинается процесс внедрения этих программ. Так, положителен опыт областных больниц гг. Владимира и Рязани, в которых концентрируются ликвидаторы, проживающие в этих регионах.

ХОБ является актуальной проблемой, стоящей перед здравоохранением России. Одной из наиболее важных задач в ближайшее время считаем проведение эпидемиологических исследований, которые позволили бы выработать федеральную и региональную программу по профилактике, ранней диагностике и эффективному лечению. Исключительно важно наладить эффективную работу в обществе по борьбе с курением. В реализации этих программ важную роль приобретает сотрудничество общества, врача и педагога. Необходимо внимательное изучение положительного опыта, накопленного в западных странах и его умелого использования в России.

Э м ф и з е м а

Среди хронических обструктивных заболеваний органов дыхания эмфизема по распространенности занимает третье место после бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Патологоанатомы ставят диагноз после аутопсии значительно чаще, чем это можно найти в диагнозах клиницистов. Так, Европейское респираторное общество приводит данные о том, что на секции эмфизема выявляется более чем в 60%, у лиц умерших после 60 лет, в то время как клиницисты выставили этот диагноз менее чем в 20%.

Создается впечатление, что клиницисты в практической деятельности достаточно небрежно относятся к диагнозу эмфиземы легких; вместе с тем в последние десять лет произошли существенные изменения в изучении генетической предрасположенности к развитию эмфиземы, функциональной диагностике и, что самое главное, в методах лечения.

Эмфизема, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, рассматривается как деструкция эластического остова легких. Этот деструктивный процесс эластических волокон легких связывают с повышенной протеолитической активностью, возникающей в терминальных отделах дыхательных путей. Классическим примером могут служить болезни легких курящего человека. Табакокурение инициирует миграцию нейтрофилов с повышенной активностью эластазы. Активность протеолитического фермента

возрастает в условиях недостаточности его ингибитора, что происходит при генетической предрасположенности или, как у курящего человека, от токсического действия табачного дыма, приводящего к массивной миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство. Биомаркером курящего человека являются характерные изменения альвеолярных макрофагов. В световом микроскопе альвеолярные макрофаги курящего человека имеют песочный цвет, что встречается только при табакокурении. Эти морфологические изменения возникают вследствие фагоцитоза макрофагами золы табачного дыма, химическими элементами которой являются кадмий, никель, полоний, бензпирен и т.д., насчитывается более 40 химических элементов. Фагоцитоз и элиминация этих элементов затруднены, поэтому можно наблюдать описываемые изменения макрофагов спустя много лет после того, как человек приостановил табакокурение.

Современная теория эмфиземы предполагает изменения в системе протеолиз—антипротеолиз и придает большое значение состоянию протеогликанов, продуктов синтеза фибробластов. Эластин относится к числу соединений, которые синтезируются фибробластами.

Люди, страдающие эмфиземой, имеют характерный вид и иногда они напоминают лиц, играющих на духовых музыкальных инструментах: щеки раздуты, губы поджаты, розовый цвет кожных покровов. В клинической картине эмфиземы легких имеется целый ряд характерных проявлений, к ним относится цвет кожных покровов, реакция на физическую нагрузку, при более поздних стадиях, если сравнивать с больными ХОБ, наступает декомпенсация. Врачи часто пренебрегают простым, но очень информативным методом — перкуссией легких, забывая также исследовать амплитуду движения нижних легочных полей.

Диагностическая программа включает обязательное исследование функции внешнего дыхания, желательно провести бодиплетизмографию, которая дает более углубленную информацию об эмфиземе легких и степени ее выраженности; решающим показателем является уровень остаточного объема легких.

Рентгенологические методы исследования, которые традиционно используются для подтверждения диагноза, существенно дополнились в настоящее время методом компьютерной томографии. Клиницисты могут теперь более точно определять локализацию эмфизематозных участков легких, что имеет прогностическое значение и влияет на выбор методов лечения. У отдельных больных это становится очень важно, так как может угрожать их жизни. Подобные клинические истории буллезной болезни легких возникают у лиц, как правило мужчин, в возрасте от 30 до 50 лет, т.е. в самый активный период их трудовой деятельности. Рецидивирующие двусторонние пневмотораксы могут привести к смертельному исходу.

Генетическое исследование показано проводить у лиц, у которых эмфизема проявляется в молодом возрасте и часто сочетается с циррозом печени. В общей популяции генетически обусловленный дефицит ингибитора трипсина встречается у менее 1%. В

последние несколько лет внимание привлечен ген, контролирующий активность экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, с ним связывают репаративные процессы.

В лечении эмфиземы легких удалось достичь хороших результатов. В клинической практике врачей Германии, США и некоторых других стран стали применять ингибитор трипсина, полученный с помощью техники генной инженерии.

Большим достижением явились современные торакоскопические операции по резекции эмфизематозных участков легких. Показаниями к таким операциям является буллезная болезнь легких, осложненная рецидивирующими пневмотораксами. Важным критерием также является регрессирующее снижение функциональных показателей вентиляционной функции легких и нарастающие признаки дыхательной недостаточности.

Диффузные буллезные изменения в легких также должны рассматриваться как показания к трансплантации легких. В России в настоящее время не проведено ни одной трансплантации легких.

Важными задачами для практического здравоохранения России являются: качественное улучшение диагностики эмфиземы легких; возможность генетического исследования, особенно у лиц молодого возраста; более активное исследование параметров функции внешнего дыхания; наконец, более широкое внедрение торакоскопических операций, направленных на резекцию эмфизематозно измененных участков легочной ткани.

Муковисцидоз

Муковисцидоз относится к группе генетических заболеваний. В 7-й хромосоме находится генетический дефект, природа которого связана с мутацией гена. В позиции $\Delta F508$ происходит замена аминокислоты. Этот ген контролирует обмен натрия и хлора. При муковисцидозе нарушается функция экзокринных желез, что проявляется в младенчестве, и первые клинические симптомы связаны с панкреатической недостаточностью. У детей довольно быстро развиваются инфекционные заболевания дыхательных путей (бронхиты), формируются бронхоэктазы и рано присоединяются признаки дыхательной недостаточности. Частота этого генетического заболевания достаточно высока — двое детей на 4000 новорожденных. Однако при более чем 500 мутациях клинически очерченные случаи встречаются редко. Е.И.Самельчук и А.Г.Чучалин описали мультигенетическое заболевание у молодого человека, у которого был выявлен дефект гена ингибитора трипсина и $\Delta F508$. Уже подчеркивалось, что для этих больных характерны инфекционные заболевания дыхательных путей. В самом раннем детском возрасте наиболее частым возбудителем у них является золотистый стафилококк, в подростковом периоде и у взрослых — синегнойная палочка, т.е. оба возбудителя относятся к числу наиболее агрессивных.

В лечении муковисцидоза достигнут значительный прогресс. С начала 80-х годов стали проводиться программы по оптимизации лечения и интернацио-

нальная программа по генной терапии больных муковисцидозом. Необходимо сказать, что они обе были успешно решены за короткий промежуток времени. Лечебные программы сочетали диспансерные принципы с активным назначением кинезитерапии, лечебного питания, приема ферментных и витаминных препаратов. В период обострения назначали антибиотики. Для лечения муковисцидоза потребовалось разработать новые принципы антибактериальной терапии. В западных клиниках предпочитают вводить антибиотики внутривенно в домашних условиях, используют венозные катетеры. В выборе антибиотиков предпочтение отдается цефалоспорином высоких генераций и новому поколению фторхинолонов. Стоимость лечения больных муковисцидозом достаточно высока, но эти лечебные программы позволили существенно продлить жизнь больных. Самому старшему больному в настоящее время больше 50 лет.

В России отмечается значительное отставание в этой проблеме. Сегодня существуют большие регионы, в которых не выявлен ни один ребенок с муковисцидозом, практически все эти регионы за Уралом. В отдельных городах, например Екатеринбурге, были зарегистрированы случаи гипердиагностики. Проблема муковисцидоза у взрослых до недавнего времени вообще не разрабатывалась и только лишь благодаря усилиям проф. Т.Е.Гембицкой и ученых Института пульмонологии наметился определенный прогресс. Это важно, так как у взрослых болезнь приобретает новые черты, обусловленные в первую очередь осложнениями. Так, более тяжело протекает инфекционный процесс из-за часто возникающей резистентности микроорганизмов, нарастает дыхательная недостаточность, часто развиваются пневмотораксы и порой фатальные легочные кровотечения. Необходимо сказать о положительных результатах, связанных с деятельностью проф. Н.И.Капанова. Он много сделал для педиатрии, организовал вместе с проф. Е.К.Гинтером федеральный центр и способствовал созданию целой серии региональных центров. Сегодня можно говорить о сближении детской и взрослой программ по муковисцидозу. Этот подход лучше отработан в Москве и Санкт-Петербурге, так как в этих городах есть подготовленные научные кадры. Опыт этих центров желательно распространить на другие регионы России. Продолжительность жизни больных муковисцидозом возросла на 10—15 лет, однако отставание от западных клиник составляет приблизительно такой же срок.

Актуальными вопросами в этой проблеме является достоверная генетическая диагностика и обученный врачебный и сестринский персонал, способный обеспечивать эффективные лечебные программы. Важное место занимают организаторы здравоохранения, без которых реализовать эти программы исключительно сложно. Родители детей, больных муковисцидозом, создают ассоциацию, что необходимо всячески поддерживать. Первые подобного рода ассоциации появились в США, когда отец одного из мальчиков, больного муковисцидозом, в финансовом отношении активно поддержал научные разработки.

В перспективе в России остается генная терапия муковисцидоза, в настоящее время только в небольшом количестве клиник внедрены методы лечения с помощью генноинженерной ДНК-азы.

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких относятся к группе гетерогенных легочных заболеваний, которые имеют разную этиологию, порой различные патогенетические механизмы, методы лечения. Объединяет столь разнообразную группу заболеваний участие межуточной ткани легких, исходом воспалительного процесса является интерстициальный фиброз легких. Разрастание соединительной ткани в интерстиции приводит к нарушению газообменной функции легких, которое проявляется дыхательной недостаточностью. Характерны нарушения функции дыхания у больных с интерстициальным фиброзом легких, протекающим по рестриктивному типу.

Саркоидоз и пневмокониозы являются наиболее изученной патологией из всей многообразной группы интерстициальных заболеваний легких. Эпидемиологические исследования, проведенные в Западной Европе, выявляют 25—40 больных на 100 000 населения; самые высокие показатели по распространенности саркоидоза зарегистрированы в Скандинавских странах. По данным английских авторов идиопатические формы интерстициального фиброза легких встречаются у шести больных на 100 000 населения и имеют плохой клинический прогноз. Необходимо подчеркнуть, что до недавнего времени эти формы легочной патологии относились к раритетам, но в настоящее время это довольно часто выявляемая патология. Существует группа интерстициальных заболеваний легких с установленной этиологией (силикоз, асбестоз, органическая пыль, бериллиоз и некоторые другие формы профессиональной легочной патологии, в частности поражение дыхательных путей у рабочих, занятых в производстве плутония). Большая группа инфекционных заболеваний может привести к развитию интерстициального фиброза легких: вирусные заболевания (корь, мононуклеоз), грибковые и бактериальные воспалительные процессы легких. Однако существует достаточно большая группа заболеваний, при которых развивается фиброз, но этиология этих заболеваний остается неизвестной: саркоидоз, ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, аллергические васкулиты, гистиоцитоз Х и другие заболевания.

Патогенетически выявляется определенная стадийность в развитии интерстициального фиброза легких. Начальные стадии для большинства клинических форм характеризуются альвеолитом. При этой стадии преимущественно нейтрофилы (нейтрофилезный альвеолит) или лимфоциты (лимфоцитарный альвеолит) мигрируют в альвеолярное пространство. Если эти изменения протекают бурно, то у больного человека появляется сухой кашель и прогрессирует одышка, больного особенно беспокоит немотивированная одышка. Врач может выслушать характерные хрипы в нижних отделах

легких с обеих сторон, которые напоминают шум трения листочков целлофана. Однако в большинстве случаев эта фаза интерстициального фиброза протекает скрыто и одышка появляется тогда, когда процесс перешел на интерстиций. Активация фибробластов происходит под влиянием тех клеток, которые мигрировали в альвеолярное пространство; в межклеточной ткани начинает откладываться коллаген и, наконец, наступает завершающая стадия — прогрессирующий фиброз легких. Некоторые авторы обозначают такое легкое термином "сотовое легкое".

Диагностическая программа включает тщательный сбор анамнеза. Внимания заслуживают профессиональные вредности, перенесенные инфекции, прием определенных лекарственных препаратов, другие болезни у человека, включая системные и онкологические. Обычно к данным анамнеза приходится возвращаться несколько раз. Направляющую информацию дают рентгенологические методы исследования органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания. Интерстициальный характер пневмонии в сочетании с признаками расстройства вентиляционной функции по рестриктивному типу является важным звеном в следующем завершающем этапе диагностики, который включает, наряду с иммунологическими методами, бронхоальвеолярный лаваж и цитологическое исследование клеточного состава лаважной жидкости. В сложных диагностических случаях показана открытая биопсия легких.

Больные с интерстициальным фиброзом легких относятся к категории сложных как в диагностическом плане, так и в выборе программы лечения. Рекомендуется весь этот комплекс проводить в пульмонологических центрах, в которых есть специалисты, подготовленные к решению этих задач. Перед врачом общей практики стоит задача дифференциальной диагностики одышки, которая требует проведения указанных диагностических мероприятий.

Туберкулез

Туберкулез является острой проблемой в современном обществе России. С 1992 г. стремительно возросла распространенность болезни практически во всех возрастных группах населения. Так, если в 1992 г. распространенность составляла 32 случая на 100 000 населения, то уже в 1997 г. она приблизилась к 70 на 100 000 населения. Эти цифры, характеризующие эпидемиологическую обстановку в России, являются самыми высокими на сегодняшний день в Европе. В официальном отчете МЗ РФ за 1996 г. указывается также, что в эти годы возросло число первичных диагнозов, поставленных у секционного стола; из 21 тысячи умерших от туберкулеза в 4000 он впервые был поставлен посмертно. Одна из причин столь неутешительной диагностики связана с туберкулезом среди т.н. бомжей. Фтизиатры Санкт-Петербурга провели обследование в ночлежках для бомжей и установили, что среди них туберкулез выявлялся в 50% случаев, т.е. у каждого второго. Самые высокие показатели по распространенности туберкулеза приходятся

на людей, содержащихся в тюрьмах, — более 3000 больных в пересчете на 100 000. Ежегодно в России регистрируется более 70 000 новых больных туберкулезом.

Эксперты ВОЗ при составлении доклада по туберкулезу пришли к выводу, что Россия входит в число 18 стран, в которых проживает около 80% больных в глобальной эпидемии туберкулеза. Существует еще одна важная проблема. Западные специалисты указывают на особенности больных туберкулезом, которые получают лечение в их клиниках, как правило, речь идет о мигрантах — более высокий уровень резистентности палочки Коха к туберкулостатическим препаратам. Один из факторов, объясняющих столь высокий уровень резистентности, связан с тем, что больные туберкулезом из России прерывают лечение или же в России не получают адекватной терапии противотуберкулезными препаратами.

Западные специалисты уже в середине 80-х годов обратили внимание на возникновение туберкулеза у больных СПИДом. Первые публикации на эту тему сделали американские ученые, в последующем это было подтверждено специалистами Западной Европы. В России до середины 90-х годов эти два заболевания не регистрировались у одного и того же больного человека. Однако в последние два—три года стали появляться описания отдельных случаев сочетанной патологии — туберкулеза и СПИДа. Можно предполагать, что с распространением наркомании сочетанная патология будет выявляться чаще.

В мире в настоящее время существуют две системы оказания помощи больным, страдающим туберкулезом. В странах Западной Европы и США нет изолированной фтизиатрической службы и нет такого специалиста: врач-фтизиатр. Исторически, в первой половине текущего столетия, эта служба существовала повсеместно, но с ростом числа больных бронхиальной астмой, бронхитом и другими легочными заболеваниями, врач-пульмонолог стал объединять эти две специальности. В современной клинической практике западных врачей больные с туберкулезом наблюдаются в пульмонологических стационарах. Они поступают в боксированные палаты, как правило, находятся там 4—6 недель до момента эрадикации возбудителя.

Система оказания помощи больным туберкулезом в России исторически сложилась как диспансерная система. Эта система сыграла большую роль в борьбе с эпидемией туберкулеза в период двух войн. Однако сейчас вновь возник вопрос о том, какие специалисты ставят диагноз туберкулез и в каких лечебных учреждениях больным нужно оказывать помощь. В настоящий период, когда в России не удается сдержать нарастающую эпидемию туберкулеза, необходимо мобилизовать врачей разных специальностей для успешного достижения контроля над эпидемией туберкулеза. Приходится констатировать, что врач общей практики практически не участвует в постановке диагноза туберкулеза, его подготовка по этому кругу вопросов остается достаточно низкой. В практической деятельности здравоохранения России типична ситуация про-

должительного периода постановки диагноза. Основное, что мешает более совершенной диагностике, это приглашение фтизиатра, который бы подтвердил или же отверг предполагаемый диагноз туберкулез. Очевидно, что именно здесь кроется существенный резерв для улучшения качества выявления больных туберкулезом на более ранних этапах. Представляется важным, наряду с существующей системой, экспериментально внедрять опыт западных клиник, тщательно его изучать в российских условиях с тем, чтобы в последующем определить стратегию здравоохранения России по этой чрезвычайно серьезной патологии человека. Серьезным упущением на сегодняшний день является тот факт, что российскими учеными не проводятся исследования, которые бы раскрывали особенности эпидемии туберкулеза в стране и в отдельных ее регионах. Эти данные публикуются экспертами ВОЗ и специалистами из других стран.

Туберкулез относится к тем заболеваниям, которые, как индикатор, реагируют на социальное благополучие в обществе. Естественно, добиться хороших результатов только с помощью медицинских программ просто невозможно. Решение лежит в плоскости социально ориентированных программ общества.

Рак легких

Рак легких занимает лидирующее место по своей распространенности среди других раковых заболеваний человека.

Злокачественные новообразования трахей, бронхов и легких составляют в России 44,7 на 100 000 населения. Эти диагнозы были впервые поставлены в лечебных учреждениях МЗ РФ в 1996 г. На учет в онкологических диспансерах было поставлено только 8% больных. Морфологическая верификация диагноза осуществлена в 72,2%. Обращает на себя внимание достаточно высокий уровень гипо- и гипердиагностики рака легких. Научный прогноз свидетельствует о возможном росте числа больных с вновь выявленным раком легких. Так, можно предполагать ожидаемый рост рака легких среди ликвидаторов чернобыльской аварии. Спустя 13—15 лет после аварии и депонирования пыли в легочных структурах ликвидаторов ожидается процесс нарастающей метаплазии эпителиальных клеток и их возможного перерождения в раковые клетки. В научном плане важно осуществить программу ранней диагностики рака легких у этого контингента. Перспективным направлением является диспансеризация ликвидаторов и исследование у них амплифицирующихся онкогенов, проведение эндозонографии, позитронно-эмиссионной скинтиграфии, иммунной скинтиграфии и поиска новых туморозных маркеров.

Россия является мировым производителем асбеста, который относится к числу канцерогенов, особенно влияющего на развитие мезотелиомы плевры. Выше уже обсуждалась роль табакокурения в возникновении рака легких, и, учитывая такое большое распространение курения в России, можно предполагать его негативное влияние на дальнейший рост числа больных раком легкого.

Сложность проблемы состоит еще и в том, что надежных методов ранней диагностики рака легких нет, поэтому один из эффективных методов лечения этой раковой болезни — хирургический, ограничен из-за запоздалой диагностики процесса. В России достаточно широко применяется метод радиотерапии, как паллиативный метод он обеспечивает выживаемость в течение трехлетнего периода от 5 до 25%. В последние годы более широко стали проводить химиотерапию. Апробируются новые схемы лечения с включением интерферона, интерлейкинов и циклоспорина; продолжает сохраняться большой интерес к иммунологическим препаратам.

Определенный прогресс достигнут с развитием бронхоскопических методов и внедрением методов резекции бронхокарциномы с помощью лазерной техники.

Сохраняется живой интерес к дальнейшему развитию брахитерапии. Положительный опыт накоплен с применением *Iridium-192*. В последние годы активно стали разрабатываться методы фотодинамической терапии больных раком легкого. Фотосенсибилизирующие субстанции апплицируются во время проведения бронхоскопии в просвет дыхательных путей.

В проблеме рака легкого особую актуальность приобретает программа по профилактике ракового заболевания. На первое место выходит борьба с курением, улучшение окружающей среды, значительное снижение поллютантов как на промышленных производствах, так и в жилых и общественных помещениях. Реализация подобного рода программ возможна при объединяющих усилиях общества. Примером могут служить США, которые в конце 90-х годов сообщили о снижении числа больных с вновь выявленными формами рака легких. Эти достижения американское общество связывает с успешным проведением антитабачной программы. Подобных результатов в Европе добились Скандинавские страны, в частности Норвегия. Эта страна особенно обеспокоена экологической обстановкой на Кольском полуострове России, так как ее границы с Россией непосредственно проходят в этом районе.

Для практического здравоохранения России необходимо повысить профессиональную подготовку врачей общей практики по проблеме ранней диагностики рака легких. Они должны стремиться к более полному обследованию лиц, у которых есть факторы риска в возникновении рака легких. Особого внимания заслуживают лица с атипичными пневмониями и симптомом кашля.

Расстройство дыхания во время сна

Для практического здравоохранения проблема расстройства дыхания во время сна является относительно новой. В западной медицинской школе она стала активно разрабатываться в последние два десятка лет. Внедрение полисомнографических лабораторий позволило существенно продвинуться в понимании архитектуры сна и выделить значительную группу лиц, у которых в ночные часы развивается гипоксемия. За

период сна у человека могут происходить множественные эпизоды остановки дыхания (апноэ), которые суммарно могут превышать даже несколько часов. Опыт сомнологической лаборатории Института пульмонологии свидетельствует о том, что у отдельных индивидуумов суммарная продолжительность апноэ превышала 150 минут и сатурация кислорода снижалась до 40%. Клиническая картина достаточно многообразна; у таких людей часто регистрируется повышение артериального давления, особенно в утренние часы; они являются кандидатами на внезапную коронарную смерть и развитие нарушения мозгового кровообращения. У этой категории людей возникают серьезные проблемы с дыханием. Современные методы диагностики выделяют три типа апноэ: периферическое, центральное и смешанное. В клинической практике чаще встречаются больные с периферическим апноэ, которое вызывается блокадой верхних дыхательных путей мягким небом. У таких людей часто возникает синдром храпа.

Медицина сна оказала и продолжает оказывать существенное влияние на многие направления: в кардиологии произошли существенные изменения в трактовке артериальной гипертензии и коронарной болезни; в неврологии это коснулось диагностики эпилепсии; опухолей мозга и оценки мозгового кровообращения; существенно трансформировались представления о сне; в пульмонологии появились новые данные о ночной гипоксемии и ее роли в развитии легочной гипертензии, обострения воспалительного процесса при астме и бронхите в ночные часы; можно составить значительный список, который должен быть добавлен проблемами ЛОР-органов, стоматологическими заболеваниями, гастроэнтерологическими, психиатрическими и т.д. Однако следует подчеркнуть приоритет пульмонологии в разработке этой проблемы. В недрах пульмонологии и смежных дисциплин зародились современные методы лечения этой категории больных. Возможно, когда будут подводиться итоги достижений медицины уходящего столетия, непременно среди прочих значимых достижений будет названа и проблема диагностики и лечения ночных апноэ у лиц с различной формой патологии.

Клиники Западной Европы, США, Канады, Австралии бурно развивают это направление в своих лечебных учреждениях. Примером может служить Германия, которая в течение последних десяти лет от небольших палат, рассчитанных на одно—два места, перешла к организации отделений, рассчитанных на 24 места, для этого потребовалось решить многие организационные вопросы. Эти вопросы возникли в связи с теми потребностями, на которые стали обращать внимание врачи общей практики и сами больные люди, получившие информацию по этой проблеме.

Медицина сна широко используется в экспертных целях. Эпидемиологические исследования, которые были проведены у водителей транспорта, выявили, что те водители, которые имели апноэтические эпизоды, чаще совершают аварии на дорогах. В США рекомендуется проводить экспертизу летчиков и автоводителей,

обеспечивающих перевозки на длинные дистанции. К подобной категории лиц относят также диспетчеров, от концентрированного внимания которых зависит выполнение определенных технологических операций. Эти рекомендации основаны на том факте, что если у человека патологическое ночное апноэ, то в дневной период времени может развиваться не управляемое волей кратковременное засыпание.

Врачи часто допускают ошибки, как правило, двух типов. Первая серия ошибок состоит в том, что врач направляет пациента на консультации к узким специалистам и больные проходят длительный круг, посещая разных специалистов и разные лечебные учреждения. Вторая группа ошибок, возникающая применительно к этой категории больных, состоит в том, что врач назначает снотворные или седативные препараты, тем самым усугубляя фрагментацию сна.

В течение этих двух последних десятилетий стремительно менялись методы лечения. На смену оперативным методам лечения на мягком небе пришла неинвазивная вентиляция легких. Она обычно проводится в режимах СiРАР- или BiРАР-терапии. Эффективность неинвазивной вентиляции легких подтверждена в многочисленных эпидемиологических исследованиях, выполненных в последние годы.

В России насчитывается пока небольшое количество лабораторий (12—15), но уже появились врачи, которые специализируются по сомнологическим проблемам, активную позицию занимают общества врачей-пульмонологов и неврологов, большой интерес стали проявлять кардиологи, а также специалисты в других областях.

Окружающая среда и пульмонология

На систему органов дыхания приходится большая антропогенная нагрузка. Поверхность дыхательных путей превышает 100 кв. метров и в течение дня через органы дыхания вентилируется от 10 000 до 20 000 литров воздуха. Органы дыхания должны обладать мощнейшей системой защиты от воздействия поллютантов различной природы. Однако агрессивная окружающая среда и такие вредные привычки человека, как курение, явились причиной роста большой группы заболеваний легких у человека. Потребовались строгие научные доказательства для того, чтобы связать, например, рост числа больных бронхиальной астмой или же учащение обострений болезни с определенными факторами внешней среды. Научная литература по этому вопросу столь обширна, что требует специального анализа. Однако об одном исследовании следует упомянуть. В начале 90-х годов в Монреале было выполнено исследование, построенное на тщательно подготовленном протоколе. В течение осеннего и зимнего периодов мониторировались погодные условия и уровень диоксидов азота, серы, концентрация взвеси черного дыма и целый ряд других параметров. Медицинская часть программы включала учет экстренных поступлений в больницы города Монреаля больных с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми и не-

врологических заболеваниях. Это исследование, одно из самых уникальных эпидемиологических исследований в мировой практике, позволило провести определенные корреляции. Так больные с острыми легочными заболеваниями (пневмония) или же с обострениями хронических легочных заболеваний и синдромов (бронхиальная астма, хронический бронхит, легочно-сердечная недостаточность) значительно чаще обращались к врачам в период холодной и влажной погоды и повышения концентрации диоксидов серы и азота в окружающей атмосфере. В эти неблагоприятные погодные дни возрастала смертность от хронических заболеваний человека.

Современная тенденция медицины — внедрить достижения научных разработок в практическое здравоохранение. В целом ряде стран, к которым также относится Германия, врач-пульмонолог является специалистом и в болезнях, экологически обусловленных. В амбулаторной практике больные люди могут обращаться к врачу, который является специалистом по болезням дыхательных путей аллергической, инфекционной природы, т.е. врачом-пульмонологом, аллергологом и специалистом по болезням окружающей среды.

О каких заболеваниях человека, возникших под влиянием внешней среды, идет речь? Сегодня выделено три болезни. Первая обозначена как возникшая под воздействием здания (*sick building syndrome*). Клиническими проявлениями этой болезни являются или симптомы неврастенического плана (утомляемость на рабочем месте, снижение памяти, настроения, раздражительные эффекты кожных покровов и слизистых глаз), или же аллергические реакции со стороны слизистой носа, глаз и нижнего отдела дыхательных путей.

Следующую болезнь, которая вошла в эту рубрику, обозначили как состояние, вызванное длительным воздействием химических многокомпонентных соединений на человека (*multi chemical sensitivity syndrome*). Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются раздражительные или же аллергические реакции со стороны дыхательных путей и слизистых глаз.

Третья болезнь, которая относится к этой рубрике, происходит из-за стоматологических манипуляций с использованием металлических соединений для пломбирования зубов и других манипуляций. В современных программах учитываются четкие диагностические критерии, порой с проведением провокационных тестов, подтверждающих данную патологию.

Необходимо отметить, что это значительный прогресс в понимании болезней человека, возникших на рубеже двух столетий. Научный прогноз свидетельствует о том, что в следующем столетии будут лидировать две группы заболеваний: аллергические заболевания и болезни экологически обусловленные.

Для здравоохранения России предстоит осваивать это направление. Данные по распространенности легочных заболеваний свидетельствуют о большой зависимости в России распространенности легочных заболеваний от состояния экологии.

Лечебные программы применительно к экологически обусловленным болезням остаются плохо разработанными.

Интенсивная пульмонология

Интенсивная пульмонология относится к числу наиболее молодых направлений медицины. Ее развитие пришлось на середину 80-х годов и связано с развитием пульмонологии как самостоятельной медицинской науки и важного направления практического здравоохранения. Эти процессы были продиктованы тем, что значительная группа больных пневмонией, бронхиальной астмой, с пневмотораксом, обострением хронической дыхательной недостаточности и с респираторным дистресс-синдромом нуждались в оказании специализированной помощи.

В отделениях интенсивной пульмонологии применяются методы диагностики и лечения, которые если и применяются в других службах, то чрезвычайно редко. Широко используются бронхологические методы, системы, мониторирующие газообменную функцию легких, функциональное состояние респираторных мышц, бактериологические и некоторые другие. Организация системы контроля за жизненно важными функциями больных, находящихся в критическом состоянии, и ухода за больными явилась определяющим фактором в создании подобных отделений. В последние годы, когда возросло число торакальных операций, особенно по поводу эмфиземы легких, эти отделения берут на себя и послеоперационных больных.

Врачи, работающие в отделениях интенсивной пульмонологии, должны владеть методами вентиляционных пособий и четко определять показания к ним в определенной клинической ситуации. В этих отделениях широко используются методы аэрозольной терапии, среди которых при оказании экстренной помощи на первое место выходит введение лекарственных препаратов через небулайзеры (симпатомиметики, холинолитики, ингаляционные стероидные гормональные препараты, физиологический или гипертонический растворы). Особенно большие изменения произошли с развитием эндоскопических методов и возможностью местно применять терапию лазером. Других достижений в лечебных программах удалось достичь с применением неинвазивной вентиляции легких.

Институт пульмонологии совместно с Институтом медико-биологических проблем внедрил методы ингаляции смеси кислорода и гелия. В одной из наиболее сложных групп больных, у которых дыхательная недостаточность протекает при выраженном снижении кислорода и значительном увеличении напряжения углекислоты (гиперкапния), удается добиваться хороших результатов. Постепенно снижается напряжение углекислоты и возрастает напряжение кислорода.

Среди больных блоков интенсивной пульмонологии тяжелую группу составляют больные с нозокомиальной пневмонией и другими инфекционными респираторными заболеваниями. Опыт Института пульмонологии позволил выработать дифференцированные программы ведения больных с разной патологией дыхательных

путей. Наиболее тяжелая группа — больные, страдающие муковисцидозом, осложненным рецидивирующими пневмотораксами.

В эти же отделения поступают больные с легочным кровотечением, которые нуждаются в проведении ангиологических и бронхологических методов диагностики.

В России интенсивная пульмонология делает первые шаги, ее развитие очень важно для практического здравоохранения.

Пути развития пульмонологии в России

Пульмонологическая служба — в России относительно новое направление. Более тридцати лет назад появились первые пульмонологические центры: один из них в Красноярске (Е.С.Брусиловский), другой в Смоленске (А.И.Борохов). Определенную роль в дальнейшем развитии сыграл Научно-исследовательский институт в теперешнем Санкт-Петербурге. Окончательное становление специализированной службы произошло в середине 80-х годов, когда было принято решение о специализации врачей по пульмонологии, ВАКа по защите кандидатских и докторских диссертаций с научной специальностью — пульмонология. В эти же годы создается общество врачей-пульмологов России, с начала 90-х годов стали проводиться ежегодные конгрессы по болезням органов дыхания. Конгрессы объединили врачей многих специальностей: фтизиатров, торакальных хирургов, педиатров, реабилитологов, иммунологов, аллергологов, т.е. более 15 медицинских специальностей. Этот процесс консолидации и окончательного оформления пульмонологической службы связан с деятельностью Научно-исследовательского института пульмонологии, который открылся в Москве в 1990 г.

В 1998 г. в Москве проведен первый международный конгресс по пульмонологическим вопросам, за таким решением международного сообщества врачей стоит признание определенного успеха, достигнутого на международном уровне. Европейское респираторное общество содействовало проведению семинаров на русском языке во время проведения ежегодных конгрессов. Это следует отнести к значительным достижениям.

В настоящее время в России работают пульмонологические центры во Владивостоке (проф. Г.И.Суханова), в Благовещенске (акад. РАМН М.Т.Луценко), в Барнауле (проф. Я.И.Шойхет), в Новосибирске (акад. РАМН Л.Д.Сидорова), в Красноярске (Е.М.Пупко), в Екатеринбурге (доц. И.В.Лещенко), в Смоленске (проф. А.И.Борохов), в Самаре (проф. Б.И.Медников) и институты пульмонологии в Москве и Санкт-Петербурге. Перечисленные центры являются наиболее активно работающими, они определяют уровень диагностики и лечения больных с патологией органов дыхания. Необходимо сказать о прогрессе, достигнутом в последние годы в области детской пульмонологии, чему содействовал активный труд проф. С.Ю.Каганова, проф. Н.А.Геппе, проф. М.И.Балаболкина и целой группы других профессоров-педиатров.

В настоящем сообщении постоянно подчеркивается динамичный характер развития пульмонологии в мире, быстрая смена диагностических и лечебных методов, стремительное накопление научной информации, которая оказывает безудержное влияние на пульмонологическую службу. В рамках Европейского респираторного общества начата дискуссия о модели врача-пульмонолога. Многие страны (Франция, Германия, Англия) имеют вековую традицию в развитии вначале врача по фтизиатрии и в последние три-четыре десятка лет — по пульмонологии. В этой области трудно достигается консенсус, однако общие тенденции уже обозначились. Первый вопрос, на который нужно было ответить: сколько нужно врачей-пульмологов на 100 000 жителей? Европейское респираторное общество считает, что в пределах одного-двух врачей. Большая дискуссия развернулась по вопросу о самой модели врача. Западно-европейская тенденция исходит из принципа подготовки специалиста по системе или органу человеческого организма, считается не прогрессивным подготовка специалиста по болезни или группе болезней. Поэтому в современной модели врача-пульмонолога предусмотрена общеклиническая подготовка с предшествующей практикой, а специальная программа состоит из циклов по рентгенологии, функциональной диагностике, бронхологии, аллергологии, туберкулезу, профессиональным болезням органов дыхания, ЛОР-органов, интенсивной пульмонологии, торакальной хирургии и реабилитологии.

Врач-пульмонолог клинической практики в амбулаторных условиях должен самостоятельно уметь сделать и прочесть рентгенологический снимок органов грудной клетки, провести бронхологическое обследование, провести аллергические тесты, подобрать режимы длительной терапии кислородом в домашних условиях и провести скрининговое исследование (пульсоксиметрия) на предмет диагностики ночного апноэ. Конечно, чтобы врач мог выполнить данную работу, он должен получить организационную возможность для ее выполнения. Наибольший опыт по оказанию помощи больным пульмонологического профиля в условиях поликлиники накоплен в Германии. На площади двести квадратных метров размещены рентгенологический кабинет, соединенный с бронхологическим, кабинет функциональной диагностики, аллергологическая лаборатория и процедурная, где забирается кровь и проводятся другие процедуры. В таком клиническом подразделении (по-немецки, *Praxis*) работают два врача и четыре медицинских сестры, которые за день принимают более 150 пациентов. Такая организация поликлинической помощи позволяет максимально использовать профессиональную подготовку пульмонолога. Естественно, сокращается поток больных, поступающих в стационар.

Пульмонологические стационары, рассчитанные на 40—60 коек, подразделены на палаты интенсивной пульмонологии, куда поступают наиболее тяжелые больные, однодневный стационар для проведения сложных диагностических процедур и дневной стационар.

На пульмонологические стационары замыкается сеть пульмонологических поликлиник. Подобная система рациональна, основной объем помощи проводится в домашних условиях. Особенно наглядно выглядит ведение тяжелого контингента больных, страдающих дыхательной недостаточностью. Врачи германских *Praxis* обеспечивают своих пациентов длительной терапией кислородом в домашних условиях, что является у данных больных патогенетической и жизненно необходимой терапией. В практике врачей России подобная категория больных большую часть проводит в стационарах общего профиля, им назначают бесчисленное количество капельных внутривенных вливаний. Данное сравнение достаточно красноречиво свидетельствует о преимуществе организации помощи тяжелым больным в домашних условиях в Германии по сравнению с практикой врачей в России. Реструктуризация пульмонологической службы России просто необходима. В начальной части сообщения приводились результаты фармако-экономического эксперимента, выполненного доктором В.С.Ермаковым и акад. В.М.Корчагиным в г.Калуге. Стоимость лечения (прямые расходы) на больного с тяжелым течением бронхиальной астмы составила в г.Калуге в 1996 г. 2550 долларов США и более 60% от этой суммы было потрачено на вызов скорой помощи и госпитализацию больного человека. Это фармакоэкономическое исследование демонстрирует необходимость внедрения в практическое здравоохранение современных форм помощи больным с патологией органов дыхания. Необходимость этих изменений диктуется чрезвычайно высоким уровнем диагностических ошибок, которые делают врачи России при ведении больных с респираторной инфекцией, аллергическими заболеваниями дыхательных путей, при раннем выявлении больных туберкулезом и раком легкого.

Как этого достичь? Необходимо знать мировой опыт и понимать, чего мы хотели бы конкретно добиться в нашем здравоохранении. Опыт объединенной Германии дает ответ на эти вопросы. В ГДР была хорошая организация здравоохранения, однако она стала неконкурентоспособной описанной выше системе в Западной Германии. Переход одной системы на другую оказался безболезненным, что самое главное, повысился уровень оказания помощи больным, особенно в домашних и поликлинических условиях. Естественно, возникают вопросы общесоциального плана, определяющие стратегию здравоохранения. Страны Западной Европы ее определили как социально-ориентированную медицину в условиях развитой рыночной экономики. Россия ищет свой путь в этом направлении. Если общий процесс перенести на пульмонологическую службу, то он затрагивает качество подготовки врача-пульмонолога, создание системы контроля качества во врачебной специальности, развитие специализированных пульмонологических, небольших по своим размерам, поликлиник, в которых больные с заболеванием дыхательных путей могли бы получить достаточного уровня диагностические процедуры для постановки диагноза, где было бы назначено лечение с хорошим контролем за его эффективностью.

В России создаются хорошие предпосылки для развития этого направления. Положительную роль сыграл последний приказ МЗ РФ о развитии помощи больным с заболеваниями органов дыхания (№ 507). Появляются первые программы по развитию пульмонологии в регионах. Примером может служить Удмуртия, которая одна из первых разработала программу по пульмонологии. Большие надежды возлагаются на исторически сложившиеся центры по пульмонологии.

Поступила 04.11.98.

Редакция журнала "Пульмонология" сообщает об открытии своего сервера во всемирной электронной сети *Internet* по адресу <http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo>.

Сервер предназначен в первую очередь врачам-пульмонологам и ученым, занимающимся исследованиями в области лечения заболеваний органов дыхания. Сервер содержит обширную информацию о нашем журнале, сведения для подписчиков журнала и правила для авторов. Посетители сервера могут ознакомиться с содержанием всех выпусков журнала за все годы его существования. Понравившиеся выпуски можно заказать через сеть *Internet* и они будут высланы читателю наложенным платежом. На сервере также размещены полные тексты сборников тезисов 6-го и 7-го национальных Конгрессов по болезням органов дыхания.

Вся информация на сервере представлена на русском и английском языках. Размещенный на сервере архив постоянно пополняется. Содержание и резюме статей очередного выпуска появляются на сервере за полтора месяца до поступления журналов подписчикам.

Редакция журнала "Пульмонология"

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-002-092

Н.П.Домникова, Л.Д.Сидорова, В.Н.Ильина

ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ — ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РАЗВИТИЮ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И УХУДШАЮЩИЙ ПРОГНОЗ

Новосибирский медицинский институт

ANTIBIOTIC PRE-ADMINISTRATION INCREASES RISK OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA AND FATAL OUTCOME

N.P.Domnikova, L.D.Sidorova, V.N.Iljina

Summary

The objective of this investigation was to analyse previous antibiotic treatment before nosocomial pneumonia onset and the etiology of nosocomial pneumonias in 70 adult patients admitted to the Novosibirsk Regional Hospital between January 1993 and June 1997.

The results showed that previous antibiotic administration took place in 87.1% of cases and was more frequent ($p < 0.05$) in patients with fatal outcome. Gram-negative pathogens, especially *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, were the prevalent etiological agents. Gram-negative microorganisms (firstly *Pseudomonas aeruginosa*) and polymicrobial etiology of nosocomial pneumonias were revealed in the majority of patients received antibiotics before nosocomial pneumonia onset. *Staphylococcus aureus* as the etiological agent of nosocomial pneumonia was registered more frequently in patients with fatal outcome.

Резюме

Целью работы было изучение частоты предшествующего нозокомиальной пневмонии (НП) назначения антибактериальных препаратов, в том числе у пациентов с летальным исходом, а также анализ характера этой противомикробной терапии и сопоставление ее со спектром возбудителей заболевания у 70 взрослых больных, госпитализированных в областную клиническую больницу г. Новосибирска с января 1993 года по июнь 1997 года.

В исследованной группе больных развитию НП в 87,1% случаев предшествовало системное назначение антибиотиков, причем у умерших пациентов факт предшествующего применения антибактериальных препаратов регистрировался достоверно чаще ($p < 0,05$). Показано преобладание среди этиологических агентов НП грамотрицательных бактерий (особенно синегнойной палочки и клебсиеллы) и золотистого стафилококка. В тех случаях, когда до развития НП больной уже получал антибиотики, в подавляющем большинстве в анализируемой группе регистрировалось наличие грамотрицательной микрофлоры (прежде всего синегнойной палочки) и ассоциации микроорганизмов. Золотистый стафилококк чаще высевался у пациентов при летальном исходе НП.

Нозокомиальная пневмония (НП) становится объектом пристального изучения в современной медицине, и это в значительной степени связано с высокой летальностью при данной патологии. Нозокомиальная пневмония — это пневмония, верифицированная клиническими, рентгенологическими и микробиологическими критериями (при их появлении через 48 часов с момента госпитализации и при исключении инфекций, которые находились на момент поступления в инкубационном периоде) [1,3,10]. Установлено, что НП

является независимой причиной смерти больных в отделениях интенсивной терапии [6], особенно у пациентов, у которых НП развилась на фоне искусственной вентиляции легких (по данным G.Y.Fagon et al. [5] летальный исход в этой группе больных был зафиксирован в 54,2% случаев, при этом летальность, обусловленная непосредственно НП, составила 27,1%).

Известен целый ряд факторов, увеличивающих риск развития НП и вероятность неблагоприятного исхода заболевания, в том числе неполноценная антибакте-

риальная терапия, наличие внелегочных инфекций и новообразований, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, дыхательная недостаточность, бактериемия, интубация трахеи, наличие двусторонних изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Предшествующая противомикробная терапия также является фактором риска возникновения НП, особенно у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [7], причем назначение противомикробных препаратов широкого спектра действия идентифицировано как фактор, способствующий инфицированию высеживаемыми антибиотикорезистентными микроорганизмами [2,11,13].

Целью работы было изучение частоты предшествующего НП назначения антибактериальных препаратов, в том числе у пациентов с летальным исходом, а также анализ характера этой противомикробной терапии и сопоставление со спектром возбудителей заболевания.

Проведено исследование течения и исхода НП у взрослых больных, госпитализированных в областную клиническую больницу Новосибирска с января 1993 года по июнь 1997 года. Анализ были подвергнуты случаи заболевания, удовлетворявшие следующим критериям:

- 1) появление клинических симптомов пневмонии не ранее чем через 48 часов с момента госпитализации;
- 2) регистрация в указанные сроки нового инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки или (и) признаков пневмонии при гистологическом исследовании ткани легких;
- 3) идентификация возбудителя культуральным методом в гнойной мокроте, промывных водах бронхов или (и) крови, плевральной жидкости, ткани легких.

Посев мокроты и промывных вод бронхов осуществлялся количественным методом из разведений 10^3 и 10^5 на кровяной и шоколадный агары, а также дифференциальнодиагностические среды, предназначенные для роста стафилококков, грамотрицательной микрофлоры и грибов рода *Candida*. Параллельно с посевом проводилась нативная микроскопия доставленного материала (под малым и большим увеличением) с целью оценки качества мокроты и промывных вод бронхов, регистрации наличия микрофлоры и определения ее окраски по Граму. Исследование резистентности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом у штаммов, выделенных из материалов при жизни больного (мокрота, промывные воды бронхов, плевральная жидкость, кровь).

Начальная эмпирическая антибактериальная терапия НП проводилась в обеих группах больных по одним и тем же принципам с использованием сочетаний двух, реже трех препаратов (у 5 больных в группе выписанных и у 9 пациентов в группе умерших назначалась монотерапия антибиотиками широкого спектра действия). Достоверных отличий между 1-й и 2-й группами по частоте назначавшихся антибактериальных препаратов не отмечалось. Наиболее часто применявшимися группами антибиотиков были аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, фторхинолоны;

в большинстве случаев использовалась комбинация β -лактамов с аминогликозидами. Из исследования были исключены больные с благоприятным исходом НП, у которых лечение проводилось антибиотиками (карбапенемы), не применявшимися в терапии умерших пациентов.

Антибактериальные препараты до развития НП назначались в связи с профилактикой или лечением послеоперационных осложнений, лечением инфекций с локализацией вне системы органов дыхания, профилактикой инфекционных осложнений у больных с нейтропенией, развившейся на фоне гемобластозов или цитостатической терапии, а также в связи с лечением хронических обструктивных болезней легких, обострение которых наблюдалось при госпитализации, а затем было купировано (по результатам клинико-рентгенологического и бактериологического исследования).

Для определения достоверности различий использовали критерий хи-квадрат, критерий Фишера и t-критерий Стьюдента.

Анализу были подвергнуты 70 больных: 37 (52,9%) мужчин и 33 (47,1%) женщины в возрасте от 16 до 78 лет, которые были разделены на две группы. 1-я группа — 26 пациентов (13 мужчин и 13 женщин в возрасте от 17 до 68 лет), перенесших НП и выписанных из стационара. 2-я группа — 44 умерших (24 мужчины — 54,5% и 20 женщин — 45,5% в возрасте от 16 до 78 лет); у большинства из них (39 случаев, 88,6%) диагноз пневмонии был подтвержден при морфологическом исследовании, у 5 (11,4%) больных патологоанатомическое исследование не проводилось.

Наиболее частыми причинами госпитализации (табл.1) были опухоли (а среди них гемобластозы: у 17 из 70

Таблица 1

Характер основного заболевания у пациентов с НП

Основное заболевание	Количество больных, у которых диагностировано заболевание, %		
	Выписанные (n=26)	Умершие (n=44)	Всего больных (n=70)
Гемобластозы	23,1	25,0	24,3
Другие опухоли	3,8	6,8	5,7
Хирургическая патология:			
органов брюшной полости и забрюшинного пространства	7,7	15,9	12,9
нейрохирургическая	11,5	6,8	8,6
ЛОР-органов	7,7	6,8	7,1
половых органов	3,8	2,3	2,9
Хронические обструктивные болезни легких	15,4	15,9	15,7
Тяжелая сочетанная травма	3,8	2,3	2,9
Прочие заболевания	23,1	18,2	20,0
Всего	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

Частота применения различных антибактериальных препаратов до начала нозокомиальной пневмонии

Антибактериальный препарат	Больные, получавшие антибиотики	
	Выписанные (n=20), %	Умершие (n=42), %
Гентамицин	65,0	59,5*
Цефалоспорины 1-го поколения	15,0	31,0*
Цефалоспорины 3-го поколения	30,0	23,8*
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	5,0	0*
Пенициллин	30,0	33,3*
Полусинтетические пенициллины	30,0	33,3*
Фторхинолоны	25,0	16,7*
Макролиды	15,0	14,3*
Котримоксазол	20,0	9,5*
Метронидазол	10,0	9,5*
Прочие	10,0	9,5*

Примечание: * — $p > 0,05$.

больных, 24,3%), хронические обструктивные болезни легких (у 15,7% больных), заболевания, по поводу которых в стационаре проводилось хирургическое лечение. Достоверных отличий по возрасту, полу больных, характеру основного заболевания, послужившего причиной госпитализации, между сравниваемыми группами не определялось. Лечение в условиях отделения интенсивной терапии длительностью не менее 24 часов проводилось 37 (84,1%) больным 2-й группы и 16 (61,5%) — 1-й группы ($p < 0,05$). В пролонгированной (не менее 24 часов) респираторной поддержке до возникновения НП нуждались 42,3% больных 1-й группы и 34,1% больных 2-й группы ($p > 0,05$).

Назначение антибактериальных препаратов предшествовало НП в 87,1% случаев, при этом чаще ($p < 0,05$) регистрировалось у больных с летальным исходом (в группе выписанных и умерших пациентов соответственно в 73,1 и 95,5% случаев).

При анализе характера предшествующего НП применения антибиотиков (табл.2) было отмечено, что в подавляющем большинстве случаев пациентам назначали аминогликозиды, пенициллин, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения и 3-го поколения без антисинегнойной активности, фторхинолоны, макролиды. Достоверных различий по перечню применявшихся антибактериальных препаратов не наблюдалось. Не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) между группами умерших и выписанных пациентов по количеству антибиотиков, которые получал больной до возникновения НП и по продолжительности этой антибактериальной терапии.

Преобладающими возбудителями НП (табл.3) были грамотрицательные бактерии, среди которых чаще всего высевалась синегнойная палочка (у 30,8% па-

циентов 1-й группы и 29,5% пациентов 2-й группы, $p > 0,05$). У умерших пациентов (характеризовавшихся более частым применением антибактериальной терапии до НП) достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировался рост золотистого стафилококка.

При этом к гентамицину оказались резистентны практически все штаммы синегнойной палочки и клебсиеллы — наиболее частых представителей грамотрицательной микрофлоры, вызывавшей НП. К цефотаксиму были чувствительны или промежуточно чувствительны 63,6% штаммов клебсиелл, выделенных от больных с НП, к цефтазидиму — 54,5%, к цiproфлоксацину — 81,8%, к карбапенемам — 100,0%. Из выделенных штаммов синегнойной палочки к цефтазидиму были чувствительны 54,5%, к цiproфлоксацину — 92,9%, к имипенему — 92,9% (и 7,5% — промежуточно чувствительны). Антибиотикорезистентность штаммов клебсиеллы и синегнойной палочки, выделенных непосредственно от больных НП, была сходной с таковой у штаммов, выделенных из мокроты и промывных вод больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГОКБ Новосибирска. Лишь единичные штаммы золотистого стафилококка были чувствительны к гентамицину, пенициллину и цефалоспорином 1-го поколения. Метициллинрезистентные штаммы стафилококка у больных с НП были обнаружены в 50% случаев.

Среди умерших пациентов антибактериальные препараты до возникновения НП не применялись у 2 больных, причем рост микрофлоры в этих случаях был получен лишь при исследовании аутопсийного материала (ткань легкого) после проведения лечения антибиотиками по поводу НП. У выписанных больных (табл.4) предшествующее НП назначение антибиотиков не отмечалось в 6 из 26 случаев, и микроорганизмы, расцененные как возбудители НП, были выделены из мокроты, промывных вод бронхов или плевральной

Таблица 3

Микрофлора, выделенная при бактериологическом исследовании у пациентов с НП

Микрофлора	Количество больных, у которых была обнаружена микрофлора, %	
	Умершие (n=44)	Выписанные (n=26)
Полимикробная микрофлора	47,7	26,9*
Золотистый стафилококк	47,7	7,7**
Синегнойная палочка	29,5	30,8*
Другая грамотрицательная флора	54,5	42,3*
в т.ч. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,4	7,7*
Пневмококк	9,1	23,1*
Другая кокковая флора	13,6	19,2*
Прочие возбудители	11,4	11,5*

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

Таблица 4

Возбудители НП, выделенные у пациентов, выписанных из стационара

Микрофлора	Количество больных, у которых выделена микрофлора	
	получавшие антибиотики до развития НП (n=20)	не получавшие антибиотики до развития НП (n=6)
Полимикробная микрофлора	7	0*
Грамотрицательные бактерии	18 (в виде монокультуры или в ассоциации)	1** (в виде монокультуры)
Грамположительные бактерии	8	5*

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

жидкости. В отличие от пациентов, получавших до НП антибиотики, у больных без предшествующей антибактериальной терапии лишь в одном случае был зафиксирован рост грамотрицательной микрофлоры ($p < 0,01$), ни в одном случае не была обнаружена синегнойная палочка и полимикробная этиология заболевания.

Грамотрицательная микрофлора и золотистый стафилококк являются характерными возбудителями НП [9]. М.Н. Kollef [7] продемонстрировал, что предварительное назначение антибиотиков являлось независимым фактором риска развития пневмонии у больных, находившихся на искусственной вентиляции легких, причем среди микроорганизмов, выделявшихся из секрета дыхательных путей у этих пациентов, наиболее часто обнаруживались грамотрицательные бактерии и золотистый стафилококк [7,8]. Также известна тенденция к увеличению числа персистирующих в стационарах, особенно в отделениях интенсивной терапии, нозокомиальных штаммов микроорганизмов, которые приобрели множественную резистентность к имеющимся в арсенале врача антибиотикам. Поэтому безусловно важным при эмпирическом назначении антибиотика является знание наиболее частых возбудителей инфекции и их резистентности к антимикробным препаратам в конкретном стационаре.

В исследованной группе больных развитию НП в 87,1% случаев предшествовало системное назначение антибиотиков, причем у умерших пациентов факты предшествующего применения антибактериальных препаратов регистрировались достоверно чаще ($p < 0,05$). Показано преобладание среди этиологических агентов НП грамотрицательных бактерий (особенно синегнойной палочки и клебсиеллы) и золотистого стафилококка. В тех случаях, когда до развития НП больной уже получал антибиотики, в подавляющем большинстве случаев в анализируемой группе больных регистрировалось наличие грамотрицательной микрофлоры (прежде всего синегнойной палочки) и ассоциации микроорга-

низмов. Золотистый стафилококк чаще высевался у пациентов при летальном исходе НП. Обнаруженная высокая резистентность возбудителей НП к антибактериальным препаратам указывает на негативную роль предыдущего назначения антибиотиков как фактора, предрасполагающего к развитию НП, обусловленной полирезистентными патогенами высокого риска, и свидетельствует о необходимости контроля над применением противомикробных препаратов в конкретном стационаре.

Полученные данные соответствуют результатам других авторов, показавших, что назначение противомикробных препаратов увеличивает риск развития НП и риск летального исхода. Согласно R.A. Weinstein [15], длительное и неадекватное использование антибиотиков благоприятствует колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами, включая вирулентные грамотрицательные бактерии. Другие исследователи отмечают, что предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра действия, особенно цефалоспорины 3-го поколения, способствует развитию у пациентов, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, пневмонии, вызванной метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка [4,14] и антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями, с которыми связывается высокая летальность [12].

Рациональный выбор режима антибактериальной терапии НП подразумевает учет тех факторов, которые способствуют инфицированию полирезистентной микрофлорой. Установлено, что у больных с НП, возникшей на фоне применения антибиотиков, высока вероятность наличия метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка, а наличие сочетания определенных признаков (длительный срок госпитализации, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, предшествующее назначение антибактериальных препаратов) следует рассматривать как фактор риска инфицирования высокорезистентными грамотрицательными бактериями, в том числе синегнойной палочкой [1].

Согласно результатам проведенного исследования, возникновение НП на фоне применения антибактериальных препаратов (особенно у лиц, длительно находящихся в стационаре или отделении интенсивной терапии, нуждающихся в пролонгированной вентиляции легких) требует назначения противомикробных средств, эффективных в отношении высокорезистентных грамотрицательных бактерий (цефалоспорины, действующие на синегнойную палочку, карбапенемы, фторхинолоны и др.) и золотистого стафилококка (антистафилококковые пенициллины, фторхинолоны, рифампицин и др.); при обнаружении метициллинрезистентных штаммов стафилококка — гликопептидных антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society: Campbell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.153. — P.1711—1725.

2. Chow J.W., Fine M.J., Shlaes D.M. et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy // Ann. Intern. Med.— 1991.— Vol.115, № 8.— P.585—590.
3. Craven D.T., Steger K.A., Barber T.W. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s // Am. J. Med.— 1991.— Vol.91, № 3.— PtB.— P.44S—53S.
4. Croce M.A., Fabian T.C., Stewart R.M., Pritchard F.E., Minard G., Trentham L., Kudsk K.A. Empiric monotherapy versus combination therapy of nosocomial pneumonia in trauma patients // J. Trauma.— 1993.— Vol.35, № 2.— P.303—311.
5. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay // Am. J. Med.— 1993.— Vol.94, № 3.— P.281—288.
6. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., Trouillet J.L., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units // J. Am. Med. Assoc.— 1996.— Vol.275, № 11.— P.866—869.
7. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis // Ibid.— 1993.— Vol.270, № 16.— P.1965—1970.
8. Kollef M.H., Wragge T., Pasque C. Determinants of multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation // Chest.— 1995.— Vol.107, № 5.— P.1395—1401.
9. Lipchik R.J., Kuzo R.S. Nosocomial pneumonia // Radiol. Clin. North Am.— 1996.— Vol.34, № 1.— P.47—58.
10. Mandell L.A., Marrie T.J., Niederman M.S. and the Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: a conference report // Can. J. Infect. Dis.— 1993.— Vol.4.— P.317—321.
11. Meyer K.S., Urban C., Eagan J.A., Berger B.J., Rahal J.J. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins // Ann. Intern. Med.— 1993.— Vol.119, № 5.— P.353—358.
12. Rello J., Ausina V., Ricart M., Castella J., Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia // Chest.— 1993.— Vol.104, № 16.— P.1230—1235.
13. Rello J., Ausina V., Ricart M., Puzo C., Quintana E., Net A., Prats G. Risk factors for infection by Pseudomonas aeruginosa in patients with ventilator-associated pneumonia // Intensive Care Med.— 1994.— Vol.20, № 3.— P.193—198.
14. Rello J., Torres A., Ricart M., Valles J., Gonzales J., Artigas A., Rodrigues-Roisin R. Ventilator associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.1545—1549.
15. Weinstein R.A. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units // Am. J. Med.— 1991.— Pt 3, Suppl. B.— P.179S—184S.

Поступила 03.07.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-003.4-004.1-07:616.233-007.271-07

Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, Е.К.Доценко, Т.В.Булгакова, А.В.Орлов,
В.А.Гончарова, Л.А.Вишнякова, Т.Е.Гембицкая

МЕХАНИЗМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Государственный научный центр пульмонологии Минздрава России,
Детская городская больница Св.Ольги, Санкт-Петербург

BRONCHIAL OBSTRUCTION MECHANISMS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Jelenina, M.E.Faustova, E.K.Dotsenko, T.V.Bulgakova, A.V.Orlov, V.A.Goncharova, L.A.Vishniakova,
T.E.Guembitskaya

Summary

Complex examination of physical and chemical features of bronchial secretion in 42 children aged from 5 to 15 years suffering from cystic fibrosis revealed a significant increase of visco-elastic properties of pathologic bronchial secretion, an increase of biological active substances content as well as a marked imbalance of proteinase-inhibitory system depending on the etiology and activity of lung infectious process.

Резюме

Комплексное исследование физико-химических свойств бронхиального секрета у 42 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 5 до 15 лет выявило значительное повышение вязко-эластических свойств патологического секрета в бронхах, увеличение содержания биологически активных веществ и выраженный дисбаланс протеиназоингибиторной системы в зависимости от этиологии и активности инфекционного процесса в легких.

Ведущим звеном патогенеза бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом является нарушение мукоцилиарного клиренса за счет резкого увеличения

вязкости бронхиального секрета и повышения его осмолярности из-за генетически обусловленного нарушения функции хлоридных каналов, вследствие чего

анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию натрия и воды, высушивая слизь, продуцируемую экзокринными железами. Вязкий бронхиальный секрет больного муковисцидозом тормозит движение ресничек бронхиального эпителия, что препятствует процессу самоочищения бронхов, способствует росту патогенной флоры, развитию хронического инфекционного воспалительного процесса в легких и приводит к еще большему ухудшению бронхиальной проходимости [6,13].

Целью работы явилось комплексное изучение механизмов бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом на высоте инфекционного процесса в легких, которое включало исследование реологических свойств и ряда биохимических компонентов мокроты: белка, эластазы, α_1 -антитрипсина, гистамина, серотонина.

Реологические свойства мокроты определялись с помощью компьютерного анализа процесса утончения капиллярной нити мокроты при помощи устройства Реотестер [2]. Контролируемым параметром являлась упруговязкая характеристика жидкости — время релаксации, определение которого позволяло косвенно оценивать возможности мукоцилиарного клиренса содержимого бронхов в динамике бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом [3].

Эластолитическая активность мокроты определялась спектрофотометрическим методом [5].

Сиаловые кислоты в мокроте определялись по методу Гесса фотометрическим способом [7].

Для определения концентрации α_1 -антитрипсина использовался метод ракетного электрофореза [1]. Для объективизации полученных результатов концентрацию энзима рассчитывали на содержание белка в анализируемой пробе, который определяли по методу Лоури.

Биогенные амины исследовались флуориметрическим методом [8]. В основу этого метода положено образование флуоресцирующих комплексов гистамина с ортофталевым альдегидом и серотонина с нингидрином.

Материалом для исследования служила утренняя мокрота больных муковисцидозом, которая обрабатывалась по методу, разработанному во ВНИИ пульмонологии [9].

В результате исследования вязкоэластических свойств мокроты 42 больных муковисцидозом в возрасте от 5 до 15 лет было установлено, что время релаксации ее нити изменялось в зависимости от фазы течения воспалительного процесса в легких (табл.1).

В результате анализа полученных данных было установлено, что время релаксации нити мокроты на высоте манифестного обострения равнялось 0,073 сек и было примерно в 1,5 раза выше, чем при вялотекущем обострении — 0,047 сек ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали о повышении вязкости мокроты на высоте манифестного обострения бронхолегочного процесса, что подтверждалось клиническими данными (низкая эффективность экспекторации, ослабление дыхания и пр.), снижением показателей функциональных исследований легких (см. табл.1). На высоте манифестного обострения в мокроте больных

муковисцидозом определялось больше белка, чем у детей с вялотекущим инфекционным процессом в легких ($p<0,001$). Параллельно с повышением содержания белка резко повышался уровень сиаловых кислот ($p<0,001$). При манифестном обострении бронхолегочного процесса уровень эластазы в 6,5 раза превышал таковой при вялотекущем бронхолегочном процессе ($p<0,001$), примерно то же соотношение (7 раз) наблюдалось и при анализе уровней α_1 -антитрипсина в мокроте пациентов в различные фазы заболевания ($p<0,001$). Полученные данные свидетельствовали о выраженном местном воспалительном процессе и значительном изменении биохимических характеристик бронхиального секрета, что существенно нарушало его физические свойства, повышало вязкость и способствовало формированию и прогрессированию обструктивного синдрома в бронхиальном дереве [9,10].

Известно, что синтез α_1 -антитрипсина можно рассматривать как локальную защитную реакцию, так как он является основным ингибитором эластазы нейтрофилов и протеиназ бактериального происхождения, вызывающих деструкцию ткани легкого [17]. В настоящее время существует теория, согласно которой в развитии хронических обструктивных заболеваний легких основную роль играет дисбаланс в системе протеиназы—ингибиторы. Нарастание протеолитической активности в бронхиальной стенке и просвете бронха приводит к протеинолизу мембран клеток и их рецепторной системы, что сопровождается изменением фун-

Таблица 1

Биохимический состав и вязкоэластические свойства мокроты у больных муковисцидозом в зависимости от характера течения инфекционного воспалительного процесса в легких

Исследуемые параметры	Острое воспаление $n=20$	Вялотекущее воспаление $n=22$
Время релаксации нити мокроты, сек	$0,073 \pm 0,006^*$	$0,047 \pm 0,006^*$
Белок, мг/мл	$8,83 \pm 0,916^{**}$	$2,27 \pm 0,101^{**}$
Сиаловые кислоты, усл. ед.	$155,0 \pm 23,0^{**}$	$46,2 \pm 11,4^{**}$
Эластаза, нмоль/мл·мин	$176,8 \pm 20,3^{**}$	$27,7 \pm 6,8^{**}$
α_1 -антитрипсин, мг/л	$279,0 \pm 59,96^{**}$	$37,87 \pm 8,47^{**}$
Гистамин, мкмоль/л	$0,70 \pm 0,23$	$0,51 \pm 0,065$
Серотонин, мкмоль/л	$7,40 \pm 1,56^*$	$1,73 \pm 0,50^*$
Экспекторация мокроты	Не эффективна	Мало эффективна
Характер мокроты	Слизисто-гнойная	Слизисто-гнойная
Характер дыхания	Резко ослаблено	Ослабленное
ЖЕЛ, % от должных	$58,9 \pm 6,7^*$	$74,9 \pm 6,5^*$
ОФВ ₁ , % от должных	$52,7 \pm 8,9^*$	$72,4 \pm 7,4^*$

Примечание. * — различия достоверны при $p<0,05$, ** — при $p<0,005$.

Таблица 2

Биохимические показатели мокроты больных муковисцидозом на высоте обострения в зависимости от этиологии инфекционного воспалительного процесса в легких

Биохимические показатели	Синегнойная инфекция (острое течение)	Несинегнойные инфекции (острое течение)
Белок, г/л	10,4±0,363*	6,45±0,332*
Сиаловые кислоты, усл. ед.	182,0±20,0*	122,0±22,0*
Эластаза, нмоль/мл.мин	235±34,2**	44,8±9,5**
α ₁ -антитрипсин, мг/л	306,0±62,3*	117,7±28,0*
Гистамин, мкмоль/л	0,70±0,12	0,65±0,21
Серотонин, мкмоль/л	7,90±1,24	7,33±2,84
Время релаксации нити мокроты, сек	0,055±0,0073*	0,092±0,010*

Примечание. * — различия достоверны при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,005$.

кциональной активности рецепторов клеток респираторных органов [12]. Кроме того, ограниченный протеинолиз мембран клеток сопровождается высвобождением биологически активных веществ — БАВ (гистамина, серотонина и др.), которые непосредственно и через рецепторную систему действуют на гладкие мышцы бронхов, вызывая бронхоспазм, а также гиперсекрецию слизистых желез, что имеет защитный характер и направлено на элиминацию антигенов из дыхательных путей. В различные фазы активного воспаления у больных муковисцидозом концентрация гистамина в мокроте колебалась от 0,70 до 0,51 мкмоль/л (см. табл.1), в то время как содержание серотонина было в 4 раза выше у больных в периоде манифестного обострения (7,40 и 1,73 мкмоль/л). Высокая концентрация серотонина в мокроте больных в период манифестного обострения, с одной стороны, вероятно, обусловлена выраженной дегрануляцией клеток — депо серотонина в условиях гипоксии и гиперкапнии [15], а с другой — сниженным ферментативным катаболизмом этого амина в легких больных муковисцидозом, где он главным образом инактивируется [4], в отличие от инактивации гистамина, которая в основном происходит в слизистой тонкого кишечника, печени, почках, коже и, в меньшей степени, легких.

При анализе биохимических показателей и реологических свойств мокроты на высоте обострения в зависимости от этиологии инфекционного процесса в легких были получены данные, приведенные в табл.2.

Несмотря на небольшое число наблюдений, было установлено, что при синегнойной инфекции в легких все исследуемые нами биохимические показатели мокроты были выше, чем при стафилококковом и/или гемофильном и пневмококковом процессах в легких (несинегнойные инфекции). Особенно резко увеличивался уровень эластазы, который в 5 раз превышал концентрацию этого фермента в мокроте детей, не имев-

ших *Ps.aeruginosa* ($p < 0,001$), вместе с тем уровень α₁-антитрипсина у детей с синегнойной инфекцией был только в 2,6 раза выше, чем у пациентов с несинегнойными инфекциями в легких. Выявленное соотношение ингибитор—протеиназа у детей с синегнойной инфекцией составляло 1,3; а при других инфекционных агентах — 2,6; что свидетельствовало о дисбалансе в протеиназо-ингибиторной системе и, вероятно, являлось достаточно действенным механизмом изменения вязкости продуцируемого бронхиального секрета вследствие усиления процессов протеолиза [9] у пациентов с синегнойной инфекцией. Последнее подтверждалось результатами исследования времени релаксации нити мокроты, так как при синегнойной инфекции оно равнялось 0,055±0,0073 сек (от 0,1 до 0,038 сек), а при других инфекциях в легких, вызванных *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, составляло 0,092±0,010 сек (от 0,135 до 0,052 сек), $p < 0,01$. Полученные данные подтверждают сведения о способности *Ps.aeruginosa* разжижать мокроту за счет деполимеризации макромолекул в силу выраженной активности собственных протеолитических ферментов микроба.

Концентрация гистамина и серотонина в мокроте на высоте обострения не отличалась у детей с синегнойной и несинегнойной этиологией воспалительного процесса в легких (см. табл.2). Полученные данные указывали на выраженное местное воспаление, и свидетельствовали о способности микробов (*Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*) синтезировать гистамин [14,21], а также высвобождать его из базофилов и тучных клеток иммунным и/или неиммунным, взаимодействуя с мембранными лектинами, путями [19]. Для подтверждения способности синегнойной и гемофильной палочек *in vitro* синтезировать гистамин было выполнено определение уровня этого амина в культуральных средах, на которых выращивались данные патогены, с дополнительным введением в нее гистидина. Так, при исследовании 33 штаммов *H.influenzae*, выделенных у больных муковисцидозом, было установлено, что 19 из них не синтезировали гистамин из гистидина, а 14 обладали этой способностью. Средняя концентрация гистамина, продуцируемого бактериями, составляла 94,5 мкмоль/л (от 13,3 до 229,5 мкмоль/л). При флюориметрическом анализе культуральных сред, на которых выращивались 36 штаммов *Ps.aeruginosa*, было выявлено, что 24 из них обладали способностью синтезировать гистамин, средняя концентрация его составляла 20,8 мкмоль/л (от 0 до 107,5 мкмоль/л). Полученные данные подтверждают патогенетическую роль определенных штаммов *H.influenzae* в формировании бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе за счет изменения уровней биогенных аминов в легких. Несмотря на выявленную в опытах *in vitro* относительно невысокую способность *Ps.aeruginosa* синтезировать гистамин, учитывая длительность текущего хронического воспаления в легких, обусловленного данным видом патогенов, а также массивность обсеменения псевдомонадами дыхательных путей, нельзя также исключить значение этого микроорганизма в

формировании бронхообструктивного синдрома за счет повышения уровня биологически активных веществ. Таким образом, сам факт обнаружения различий в уровне БАВ в мокроте у больных муковисцидозом и их однонаправленность в зависимости от фазы воспаления и вида патогенного возбудителя свидетельствуют, с одной стороны, о глубоком нарушении метаболизма биогенных аминов в легких, чему способствует снижение процессов катаболизма БАВ [4,11] за счет метаболического ацидоза, имеющего место у больных муковисцидозом в период обострения бронхолегочного процесса, а, с другой стороны, биогенные амины могут оказывать влияние на водно-электролитный баланс, нарушая транспорт ионов Na и Cl через клеточную мембрану, что приводит к обезвоживанию бронхиального секрета при муковисцидозе [15,18] и усугубляет имеющиеся нарушения бронхиальной проходимости. На основании полученных нами результатов исследований реологических свойств и биохимических показателей мокроты больных муковисцидозом, даже с учетом неоднородности изучаемого субстрата, сложности трактовки полученных данных из-за разнонаправленности влияющих на состояние содержимого бронхов факторов, можно высказать предположение о значительных нарушениях химического состава бронхиального содержимого, особенно в активную фазу воспаления и при синегнойной инфекции в легких, что существенно изменяло его физколлоидные свойства, увеличивало вязкость и затрудняло мукоцилиарный клиренс. Нельзя исключить, что выявленный дисбаланс в системе протеиназы—ингибиторы способствовал прогрессированию обструктивных изменений в легких за счет нарушения эластической архитектуры альвеолярных стенок. Обнаруженные различия в концентрации БАВ в мокроте отражали характер и глубину поражений метаболических функций легких и указывали на их важную роль в патогенезе бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом. Последнее ухудшает и без того замедленный мукоцилиарный клиренс и влечет за собой хронизацию инфекционного воспалительного процесса, образование "порочного круга" тканевого повреждения и развитие в конечном итоге выраженной тотальной обструкции воздухоносных путей и дыхательной недостаточности, приводящей к гибели больных. Вместе с тем уточнение и знание сложных механизмов прогрессирования обструкции у больных муковисцидозом позволит включать в схемы лечения ряд препаратов, направленных на исправление выявленных дефектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельсен Н., Крелль И., Вееке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу.— М.: Мир, 1977.— С.200.
2. Базилевский А.В., Рожнов А.Н., Фаустова М.Е. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких // Пульмонология.— 1992.— № 4.— С.17—20.
3. Добрых В.А., Базилевский А.В., Рожнов А.Н. Изучение вязкоупругих свойств содержимого дыхательных путей методом утончающейся нити // Лаб. дело.— 1988.— № 7.— С.26—27.
4. Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза.— Казань: Казанский ун-т, 1987.— 192 с.
5. Каминская Т.О., Жукова Н.А., Степанян И.Э. Сравнение двух методов и оценки полученных результатов при исследовании эластической активности мокроты // Лаб. дело.— 1984.— № 2.— С.110—113.
6. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.— 188 с.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— 230 с.
8. Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лаб. дело.— 1981.— № 2.— С.90—92.
9. Страшинина О.А., Щербань Э.И. Особенности биохимических и цитологических показателей мокроты у больных с патологическим процессом в легких // Тер. арх.— 1979.— № 4.— С.37—40.
10. Сыромятникова Н.В. Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания.— Л., 1979.— С.106—113.
11. Тулеев Н.Р., Гомазков О.А. Роль эндотелиальных клеток в регуляции метаболической функции легких // Пат. физиол.— 1984.— № 1.— С.78—82.
12. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов — СПб., 1995.— 333 с.
13. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Салконова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.17—22.
14. Deavalia J.L., Crady D., Harmanyer Y., Tabaqchali S., Davies R.J. Histamine synthesis by respiratory tract microorganisms: a possible role in pathogenicity // J. Clin. Pathol.— 1989.— Vol.42.— P.516—522.
15. Jonson D.E., Gorgieff M.K. Pulmonary neuroendocrine cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 65.— P.1807—1812.
16. Kim W.D. Lung mucus: a clinician's view // Eur. Respir. J.— 1977.— Vol.10.— P.1914—1917.
17. Lamontagne L.R., Stadnyk A.W., Gauldie J. Synthesis of α_1 -protease inhibitor by resident and activated mouse alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131, № 3.— P.321—325.
18. Marin M.C., Davis B., Nadel I.A. Effect of histamine on electrical and ion transport properties of tracheal epithelium // J. Appl. Physiol.— 1977.— Vol.42, № 5.— P.735—738.
19. Norn S., Staheskov P., Jensen G., Eserssen P., Jarlov J.C., Koch C. Bacteria and their products release histamin and potentiale mediator release: new aspects in airway disease // Eur. J. Respir. Dis.— 1986.— Vol.69, Suppl.147.— P.230—234.
20. Pavia D. Acute respiratory infections and mucociliary clearance // Ibid.— 1987.— Vol.71.— P.219—226.
21. Zimmerman I., Buglholdalmids A.A., Ulmer W.T. Untersuchungen zum Histamin-gehalt in Sputum von Patients mit obstructives Bronchitis // Respiration.— 1989.— Vol.51, № 1.— P.10—15.

Поступила 08.10.98.

В.М.Провоторов, Б.Б.Ромашов, Б.Б.Кравец

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИЕЙ, НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии
им.Н.Н.Бурденко

EFFECTS OF RADIOACTIVE AEROSOLS ON LUNG CANCER MORBIDITY IN RESIDENTS OF VORONEZH
REGION AS A RESULT OF CHERNOBYL ACCIDENT

V.M.Provotorov, B.B.Romashov, B.B.Kravets

Summary

The effects of Chernobyl accident and nucleids inhalation on lung cancer morbidity in Voronezh region were investigated in areas contaminated after the accident compared to clean ones. The complex approach was used including the lung cancer epidemiologic study in Voronezh region, lung gamma-spectrometria and the investigation of lymphocytes chromosome aberrations as a biological marker of ionising radiation effects in lung cancer patients. The increased lung cancer morbidity was revealed in areas of Voronezh region which had contaminated as a result of Chernobyl accident.

The ^{137}Cs content in lung tissue over 8 years after the accident was 1.2×10^{-11} Cu/kg; it did not exceed the background value and did not differ in patients living in clean and contaminated areas. The number of chromosome aberrations in lung tumours patients who live in contaminated parts of Voronezh region was significantly higher ($p < 0.05$) than in those living in clean areas — 7.2% and 4.3% correspondingly. This fact confirms the effect of Chernobyl radiation in the first patients group. The lung tumours patients have less stable genotype compared to whole population that could explain their predisposition to oncologic diseases under carcinogenic factors influence.

Резюме

Исследовались влияние аварии на ЧАЭС и связанное с этим ингаляционное поступление радионуклидов на заболеваемость раком легких в Воронежской области, в районах, загрязненных после аварии, по сравнению с не пострадавшими районами. Был использован комплексный подход, включавший изучение эпидемиологии рака легких в Воронежской области, гамма-спектрометрию легочной ткани и изучение хромосомных aberrаций лимфоцитов как биологического маркера действия ионизирующего излучения у больных раком легких. Установлено увеличение заболеваемости раком легких в пострадавших после аварии на ЧАЭС районах Воронежской области.

Содержание ^{137}Cs в легочной ткани спустя 8 лет после аварии составило $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, что не превышало фоновых значений и не различалось у пациентов из чистых и загрязненных районов. Количество хромосомных aberrаций у пациентов с опухолями легких — жителей пострадавших районов Воронежской области — было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов из чистых районов — 7,2% и 4,3% соответственно, что подтверждает действие Чернобыльского радиационного фактора в первом случае. У пациентов с опухолями легких отмечается большая нестабильность генотипа, чем в популяции, что обуславливает их предрасположенность к этому заболеванию при действии канцерогенных факторов.

В настоящее время рак легкого представляет собой одну из актуальных медицинских и социальных проблем. В ряде регионов России и некоторых зарубежных стран заболеваемость раком легких стала приобретать эпидемический характер. Анализ структуры онкологической заболеваемости в России показывает, что эта опухоль имеет наибольший удельный вес среди онкологических заболеваний, обогнав по частоте встречаемости рак желудка. Такой интенсивный рост заболеваемости указывает на появление какого-то агента

или агентов в окружающей среде, обуславливающих данное явление. Одним из таких факторов, с которым все больше контактируют люди, является ионизирующая радиация. Ситуация обострилась после ряда аварий на атомных станциях, как у нас, так и в зарубежных странах.

По данным комиссии по атомной энергии США, в 70% случаев радиационные поражения людей происходят в результате ингаляции радиоактивных аэрозолей [3].

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 году — одно из самых крупных экологических бедствий за всю историю человечества, в результате которого были загрязнены обширные территории России. Особенностью Чернобыльской аварии является поступление в атмосферу радиоактивных аэрозолей и, в результате этого, преимущественно ингаляционное поступление их в организм. Однако аэрозольный путь проникновения радионуклидов в организм человека остается малоизученной патологией [10].

В настоящее время в регионах России с высокой степенью контаминации радионуклидами отмечен более высокий уровень заболеваний дыхательных путей и рака легкого [11]. Основой для получения практических оценок канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения должны являться эпидемиологические исследования [9].

Целью нашего исследования является оценка влияния аварии на ЧАЭС и связанного с этим ингаляционного поступления радионуклидов, репером которых был выбран цезий-137 (^{137}Cs), на заболеваемость раком легких в Воронежской области, являющейся регионом, частично пострадавшим от аварии. Для решения поставленных задач мы использовали комплексный подход, включавший изучение эпидемиологии рака легких в Воронежской области, гамма-спектрометрию легочной ткани и методы цитогенетического анализа.

Изучали годовую динамику показателей заболеваемости раком легких с последующим их усреднением по пятилетиям в относительно чистых районах и районах Воронежской области, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС. Исследование проводили за период с 1986 по 1995 годы. Это было дополнено изучением заболеваемости раком легких в области в доаварийный период с 1981 по 1985 годы.

Из 32 районов Воронежской области пострадавших от аварии оказались 8 районов с уровнем загрязнения по ^{137}Cs 1—5 Ки/км² (Аннинский, Верхнехавский, Нижнедевицкий, Ольховатский, Острогожский, Репьевский, Панинский, Хохольский) с населением суммарно 265,4 тыс. человек. Население Воронежской области, включая город Воронеж, составило на 1 января 1991 г. 2474,8 тыс. человек; население города 949,1 тыс. человек; население сельскохозяйственных районов 1489,2 тыс. человек.

Уровень загрязнения 1—5 Ки/км² определен как пороговый, с которого резко возрастает потенциальная опасность проживания в условиях радиационного загрязнения.

Материалами для изучения заболеваемости раком легких были данные областного онкологического диспансера (гл. вр. доктор мед. наук Кравец Б.Б.), включавшие учетную форму № 090/У/ — извещение о больном с впервые в жизни установленным морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования. Эти сведения в необходимых случаях дополнялись выпиской из истории болезни № 027/У/.

Оценка ингаляционной нагрузки радионуклидами проводилась с использованием гамма-спектрометрии. Изучалось содержание ^{137}Cs в легочной ткани и ткани

удаленных опухолей легких, у жителей загрязненных после аварии на ЧАЭС районов и жителей относительно чистых районов Воронежской области. В группу обследованных вошли 184 пациента в возрасте 52—66 лет, средний возраст $59,5 \pm 5,8$ года, с морфологически верифицированным диагнозом рака легкого, которым было произведено оперативное вмешательство, включавшее пульмон- или лобэктомию. Из них 172 (93%) мужчины и 12 (7%) женщин. Пациенты были разбиты на две группы: 115 (62%) человек — жители пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС районов Воронежской области и 69 (38%) человек — жители относительно чистых районов. Масса образцов, взятых для исследования, представлявших собой резецированное легкое или долю вместе с опухолью и лимфатическими узлами, составляла 135—500 г. Препарат фиксировали в 10% растворе формалина, в котором он сохранялся до начала исследования.

Измерение спектров гамма-излучения образцов проводилось на низкофоновом полупроводниковом гамма-спектрометре, удовлетворяющем требованиям "Методики измерения удельных активностей радионуклидов с использованием полупроводниковых гаммаспектрометров", разработанной ИАТЗ (г.Обнинск) и аттестованной Госкомитетом СССР по стандартам. Использовался полупроводниковый германий-литиевый детектор ДГДК160В, объемом 160 см³, помещенный в пассивную защиту. Минимальная детектируемая активность спектрометра — $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, при времени измерения 10 000 с. Разрешающая способность спектрометра составляет 5 кэВ (по линии ^{137}Cs). Исследование проводилось с 1993 по 1996 годы на кафедре ядерной физики Воронежского государственного университета (зав. кафедрой. проф. С.Г.Кадменский). Данные физической дозиметрии (гамма-спектрометрия) для получения более адекватных оценок дополнялись проведением биоиндикации радиационного воздействия цитогенетического анализа, включавшего определение абберрации хромосом в лимфоцитах пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака легких, жителей загрязненных и относительно чистых районов Воронежской области. Исследование проводилось в цитологической лаборатории Воронежского областного лечебно-диагностического центра (гл. врач доктор мед. наук Петросян С.Л.). Подгруппа для цитогенетических исследований была выделена из основной группы и включала 43 (23%) человека. Из них 23 (53%) человека из загрязненных районов и 20 (47%) человек из относительно чистых районов Воронежской области. Все пациенты были мужского пола.

Для получения препаратов метафазных хромосом 2 мл цельной венозной гепаринизированной крови культивировали по стандартной методике на среде Игла с фитогемагглютинином РИА-М "Giba-USA" в течение 48 часов, последние 2 часа с колхицином, что позволяло анализировать клетки, находящиеся в первом митозе. После гипотонической обработки 0,075 М раствором хлорида калия и трехкратной фиксации (3 части абсолютного этанола, 1 часть ледяной уксусной кислоты) получали препараты метафазных хромосом.

Заболееваемость раком легких по районам Воронежской области

Годы	Пострадавшие районы			Чистые районы		
	Заболееваемость на 100 000	Сглаженная по скользящей средней	Заболееваемость на 100 000 по пятилетиям	Заболееваемость на 100 000	Сглаженная по скользящей средней	Заболееваемость на 100 000 по пятилетиям
1981	35,0	—		35,6	—	
1982	39,8	38,6		36,9	37,1	
1983	41,2	44,3	43,0	39,0	39,2	39,4
1984	52,1	46,7		41,8	41,5	
1985	47,0	48,2		43,8	44,5	
1986	45,2	50,7		48,0	47,0	
1987	60,0	55,9		49,4	51,5	
1988	62,7	62,6	60,4	57,1	54,2	53,6
1989	65,1	65,5		56,1	56,9	
1990	68,8	65,4		57,5	55,1	
1991	62,4	68,9		52,2	55,6	
1992	75,6	66,2		57,0	53,1	
1993	60,7	65,2	64,9	50,3	52,6	51,6
1994	59,4	62,2		50,6	48,6	
1995	66,5	—		45,1	—	

Окрашивали рутинным методом (*Gimsa stain*) и методом дифференцированного окрашивания (*trypsin+Gimsa*). Исследовали 25 метафаз, окрашенных рутинным методом, и 25 дифференцированно окрашенных метафазных пластин на одного пациента. Хромосомы идентифицировали согласно международной цитогенетической номенклатуре. Анализ хромосом включал: подсчет числа хромосом в метафазных пластинах, установление частоты аберрантных клеток, характеристику аббераций хромосом. Цитогенетический анализ проводили с визуальным групповым кариотипированием на рутинно окрашенных препаратах, кариотипирование индивидуальных хромосом на дифференцированно G окрашенных препаратах. Хромосомными абберациями считали: парные фрагменты (терминальные делеции), кольцевые хромосомы, ацентрические кольца, дицентрические кольца.

При проведении нами клинко-статистического исследования заболееваемости раком легких в Воронежской области, в районах, загрязненных после аварии на ЧАЭС, и относительно чистых районах, для более углубленного изучения вопроса анализировались данные о заболееваемости и за пятилетний период, предшествовавший аварии. При этом была проведена экстраполяция граф табл.1 до 1981 года, то есть заболееваемость раком легкого за период с 1981 по 1985 годы анализировалась отдельно для районов, впоследствии ставших загрязненными, и районов, впоследствии не пострадавших от аварии (относительно чистых), которые в дальнейшем мы будем называть "пострадавшими" и "чистыми" районами Воронежской области. Термин "относительно чистые районы" употреблен в связи с тем, что после проводившихся ранее испытаний ядер-

ного оружия вся поверхность планеты оказалась загрязнена радионуклидами в результате глобальных выпадений. Полученные данные о заболееваемости раком легких представлены в табл.1.

Как оказалось, динамика роста заболееваемости раком легких за период с 1981 по 1995 годы представляет собой довольно сложную картину. В целом, за этот период произошло увеличение заболееваемости раком легких, что хорошо заметно при анализе относительных цифр заболееваемости на 100 000 населения и более отчетливо — при анализе этих данных, сглаженных по скользящей средней, как в пострадавших, так и в чистых районах. Однако сделать строгое заключение о влиянии аварии на ЧАЭС на рост заболееваемости, исходя из этих данных, затруднительно. Поэтому весь временной интервал был разбит на 3 пятилетних периода, первый из которых — доаварийный, а два последующих — послеаварийные. Для каждого из этих периодов отдельно для чистых и пострадавших районов был рассчитан средний уровень заболееваемости.

Оказалось, заболееваемость в районах, впоследствии пострадавших, была несколько более высокой, чем в районах, впоследствии оставшихся чистыми, в доаварийном периоде, составив соответственно 43 и 39,4 человека на 100 000 населения. В первом послеаварийном пятилетнем периоде с 1986 по 1990 годы как в чистых, так и в пострадавших районах заболееваемость раком легких была более высокой — 60,4 и 53,6 соответственно, по сравнению с доаварийным периодом, с некоторым опережением в пострадавших районах. За второй послеаварийный период, продолжающийся с 1991 по 1995 годы, заболееваемость раком легких возросла в пострадавших районах и снизилась в чис-

Таблица 2

Темпы роста заболеваемости раком легких в Воронежской области (%)

Отношение периодов	Пострадавшие районы	Чистые районы
1986—1990 к 1981—1985	140,4	136,8
1990—1995 к 1986—1990	107,4	95,1

тых районах, по сравнению с первым послеаварийным периодом, составив 64,9 и 51,6 на 100 000 населения.

При первом взгляде на эти цифры можно констатировать более высокий уровень заболеваемости, связанный с аварией в пострадавших районах. Однако проблема оказывается несколько глубже. По данным литературы, увеличение количества солидных опухолей после радиационного воздействия отмечается через 8—15 лет от этого воздействия с пиком заболеваемости во втором десятилетии [5,12]. Это означает, что более высокий уровень заболеваемости за первый послеаварийный период, с 1986 по 1990 годы, в загрязненных районах должен быть обусловлен факторами нерадиационной природы, существовавшими в доаварийном периоде, а радиационно индуцированные опухоли находились в это время в латентном периоде. Глобальное воздействие факторов, не связанных с аварией, подтверждает и более высокий уровень заболеваемости в чистых районах в первом послеаварийном периоде в сравнении с доаварийным периодом. Во втором послеаварийном периоде в пострадавших районах начинают появляться дополнительные случаи заболеваемости, индуцированные радиационным воздействием, что и нашло свое отражение в таблице. Более наглядно это отражается при анализе темпов роста заболеваемости раком легких (табл.2). Темпы роста заболеваемости в первом послеаварийном периоде оказались незначительными и почти одинаково высокими как в пострадавших, так и в чистых районах, по отношению к доаварийному периоду, что, вероятно, связано с нерадиационными факторами доаварийного периода и латентным периодом для радиационно ин-

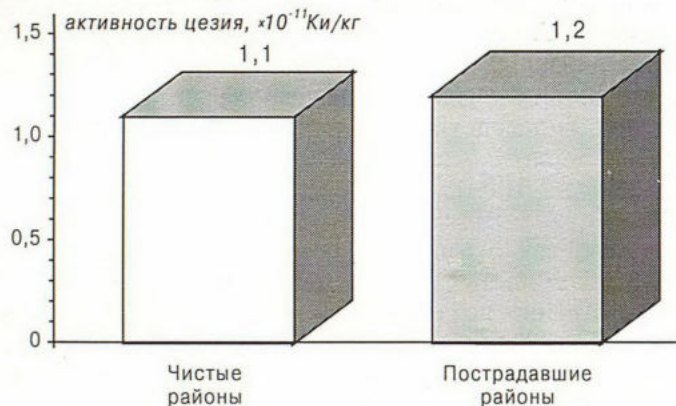


Рис. 1. Содержание цезия в опухолевой и легочной тканях.

Таблица 3

Частота aberrации хромосом у пациентов с опухолями легких

Районы области	Число пациентов	Количество клеток	Количество aberrантных клеток	% aberrантных клеток
Пострадавшие районы	20	1000	72	$7,2 \pm 0,82^*$
Чистые районы	18	900	39	$4,3 \pm 0,67^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

дицированных опухолей. Темпы роста во втором послеаварийном периоде в пострадавших районах возросли, что связано, по-видимому, с дополнительными случаями, индуцированными радиацией, в чистых же районах произошло снижение темпов роста заболеваемости в связи с отсутствием аварийного радиационного фактора.

Наблюдающийся рост заболеваемости раком легких в пострадавших районах делает необходимым оценку ингаляторного поступления радионуклидов, когда легкие являются критическим органом, что и было сделано нами при гамма-спектрометрическом исследовании содержания ^{137}Cs в легочной и опухолевой ткани пациентов с опухолями легких, жителей чистых и пострадавших районов Воронежской области (рис.1). Содержание ^{137}Cs в исследованных препаратах составило $1,2 \times 10^{-11}$ Ки/кг, не превышало фоновых значений в 1993—1996 годах. Различия в содержании элемента в группах пациентов были статистически недостоверны. Содержание ^{137}Cs было намного ниже допустимого содержания в критическом органе для категории Б — 0,2 мКи (НРБ76/87). Величина была вычислена, исходя из допустимого содержания в критическом органе для категории А, допустимого годового поступления для категории А и для категории Б. Данные литературы о поведении ингаляторно поступившего ^{137}Cs разноречивы. В ряде работ [6] указывается на элиминацию этого радионуклида с периодом биологического полувыведения Тэф 75—110 дней, что вполне объясняет его отсутствие в препаратах.

С другой стороны, активность ^{137}Cs в аэрозольных частицах составляла 2,7%, а остальное приходится на другие радионуклиды, большей частью короткоживущие, находящиеся в определенных с ним соотношениях [4]. Подобное относится и к формируемой на легкие поглощенной дозе ионизирующего излучения.

Поэтому дополнительно нами был избран путь биологической детекции воздействия ионизирующего излучения (анализ aberrации хромосом лимфоцитов периферической крови). Данные исследований обобщены в табл.3. Количество хромосомных aberrаций спустя 8—10 лет у пациентов из пострадавших районов с опухолями легких достоверно ($p < 0,05$) больше ($7,2 \pm 0,82\%$), чем у пациентов из чистых районов ($4,3 \pm 0,67\%$), что объясняется воздействием радиаци-

онного фактора в первом случае. Можно предположить, что большая часть дозы была получена в результате внутреннего облучения за счет инкорпорированных радионуклидов, поступивших ингаляционно, так как при уровне загрязнения 1—5 Ки/км² доза, полученная от внешнего γ -излучения, оказывается незначительной [4]. В группе пациентов из чистых районов количество аберраций хромосом было достоверно более высоким — 4,3% по отношению к среднепопуляционному — 0,3—1% [2,7,13,14]. Из 43 пациентов 5 (11,5%), 2 — жители пострадавших районов, 3 — жители чистых районов Воронежской области, были исключены из выборки, так как у них изменения генома имели врожденный характер: у 2 пациентов были обнаружены тетраплоидные клетки (мозаицизм), у одного — трисомия по X хромосоме (мозаицизм), у одного — двойные спутники короткого плеча 21-й хромосомы (все метафазы), у одного пациента — увеличенные спутники 14-й хромосомы (все метафазы). Подобные изменения генома в популяции описаны с частотой 4,58% [2]. Видимо, у пациентов с опухолями легких имеется более высокий уровень генетической нестабильности, чем в популяции, и это является генетически детерминированным.

Выводы

1. Данные эпидемиологических исследований обнаруживают тенденцию к увеличению заболеваемости раком легких в пострадавших после аварии на ЧАЭС районах Воронежской области.
2. Содержание ¹³⁷Cs в легких пациентов из пострадавших и чистых районов с уровнем загрязнения 1—5 Ки/км² спустя 8 лет после аварии не превышает фоновых значений, что позволяет сделать предположение о биологическом периоде полувыведения 75—110 дней для ¹³⁷Cs.
3. Анализ аберраций хромосом лимфоцитов подтверждает этиологическую роль Чернобыльского радиационного загрязнения в росте заболеваемости раком легких на загрязненных территориях, про-

являющуюся в большем мутагенном воздействии. Заболевают раком легких чаще люди, имеющие к этому наследственную предрасположенность, характеризующуюся большей нестабильностью генотипа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ. 1980—1991 гг. — М., 1993.
2. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. — М.: Медицина, 1989.
3. Иванов А.И., Куршакова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого. — М.: Медицина, 1990.
4. Катков А.Е., Кабишев Э.Н., Тарита В.А., Титов А.С. // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. — М., 1995. — С.40—46.
5. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. — М.: Энергоатомиздат, 1982.
6. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующего излучения ОСП — 72/87. 3-е изд. — М.: Энергоатомиздат, 1988.
7. Пилипская М.А., Шеметун А.М., Шеметун С.В. Радиоиндуцированные цитогенетические маркеры, обнаруженные через 8 лет после аварии на ЧАЭС при различных способах анализа препаратов метафазных хромосом у лиц перенесших ОЛБ // Цитол. и генет. — 1995. — Т.29, № 5. — С.3—12.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М.: Медицина, 1987.
9. Филюшкин И.В., Петорян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986.
10. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии // Пульмонология. — 1993. № 4. — С.6—9.
11. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Рак легкого в Алтайском крае и некоторые вопросы взаимосвязи его с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере на Семипалатинском полигоне // Там же. — С.85—89.
12. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация. — М., 1993.
13. Bender M.A., Gooch P.C. Somatic chromosom aberrations induced by human whole body irradiation. (Recuplex accident) // Radiat. Res. — 1966. — Vol.29, № 3. — P.568—584.
14. Bianchi M., Bianchi N.O., Brewen J.C. et al. Evaluation of radiation-induced chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes *in vitro* // Mutat. Res. — 1982. — Vol.96. — P.233—242.

Поступила 06.12.96.

В.А.Добрых, И.В.Хелимская, Н.Д.Богатков, И.В.Уварова, О.Б.Каспрук

**ПРОДУКТИВНОСТЬ КАШЛЯ И ВЯЗКОЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ ПРИ МОНОТЕРАПИИ САЛЬБУТАМОЛОМ,
ИПРАТРОПИУМОМ БРОМИДОМ, ФЛУНИЗОЛИДОМ**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г.Хабаровск

COUGH PRODUCTIVITY AND VISCOELASTIC PROPERTIES OF TRACHEOBRONCHIAL SECRETION IN
ASTHMATIC PATIENTS DURING MONOTHERAPY WITH SALBUTAMOL, IPRATROPIUM AND FLUNIZOLIDE

V.A.Dobrich, I.V.Khelimskaya, N.D.Bogatkov, I.V.Uvarova, O.B.Kaspruk

S u m m a r y

The investigation of arbitrary cough productivity and viscoelastic properties of tracheobronchial secretion was performed in 90 asthmatics and 30 healthy volunteers. A 12-day monitoring of these parameters responding to monotherapy with inhaled Salbutamol, Ipratropium bromide and Flunizolide was performed in 37 asthmatic patients. Tracheobronchial content was obtained with the help of the original "pharyngeal trap". Spontaneous cough productivity was calculated from the ratio of obtained secretion volume to number of cough jerks and peak expiratory flow (PEF). Viscoelastic properties of secretion were defined according to the secretion thread relaxation time.

The cough productivity and tracheobronchial secretion viscoelastic properties in the bronchial asthma patients were higher than in healthy people and reached maximum values in moderate asthma. The Salbutamol treatment decreased cough productivity up to the 12-th day without considerable change of secretion viscoelastic properties. The usage of Ipratropium bromide did not affect these indices. Flunizolide inhalations were accompanied by significant depression of cough productivity from the 4-th day of treatment. The bronchial secretion viscoelastic properties rose to the 4—8-th day of treatment and then returned gradually to the initial level.

Р е з ю м е

Проведено исследование продуктивности произвольного кашля и вязкоэластических свойств трахеобронхиального содержимого (ТБС) у 90 больных бронхиальной астмой и 30 здоровых добровольцев. У 37 больных проведен 12-дневный мониторинг изучаемых показателей при монотерапии ингаляционными формами сальбутамола, ипратропиума, флунизолида. Получение ТБС осуществляли с помощью оригинальной "фарингеальной ловушки". Продуктивность произвольного кашля (ППК) рассчитывали как отношение полученного секрета к числу кашлевых движений и пиковой скорости выдоха. Вязкоэластические свойства секрета (ВСС) определяли по времени релаксации нити секрета. ППК и ВСС у больных бронхиальной астмой были выше, чем у здоровых людей, достигая максимальных величин при среднетяжелом течении заболевания. Лечение сальбутамолом к 12-му дню снижало ППК, не влияя достоверно на ВСС. Применение ипратропиума не привело к изменению изучаемых показателей. Ингаляции флунизолида сопровождались выраженным падением ППК, начиная с 4-го дня лечения. ВСС бронхов повышались к 4—7 дню лечения и затем постепенно снижались до исходного уровня.

Понятие продуктивности кашля, хотя и используется в пульмонологии, не имеет строгого определения и не включает в себя общепринятые представления о методах ее регистрации. Нередко это понятие ассоциируется с "эффективностью кашля", "кашлевым клиренсом" [3,14].

Нам представляется, что продуктивностью кашля следует считать соотношение количества трахеобронхиального содержимого, выделившегося при кашле, и объемно-скоростных характеристик кашлевого воздушного потока.

Исследование продуктивности кашля и связанных с ней физических свойств трахеобронхиального секрета у больных астмой имеет существенный интерес в связи с частой симптоматикой у них упорного непродуктивного кашля и известными фактами увеличения объема секрета и его сгущения, вплоть до формирования плотных сгустков, закрывающих просвет бронхов [3,11,15].

Однако изучение продуктивности кашля и свойств секрета бронхов у больных астмой, как и у пациентов с другой патологией легких, сдерживается отсутствием

приемлемых для практического использования методов получения "чистого" секрета бронхов.

Материалы и методы

Объект исследования

Исследование проводили у 90 больных астмой обоего пола, не страдавших другими заболеваниями легких, в возрасте 38 ± 2 года, со средней продолжительностью заболевания $6,3 \pm 1,6$ года в период умеренного обострения. С помощью клинических, лабораторных и эндоскопических исследований был исключен эндобронхит, связанный с инфекцией. В соответствии с существующими критериями [6] по тяжести пациенты были распределены на три группы.

1-я группа — астма легкой формы персистирующего и интермиттирующего течения — 27 больных обоего пола, из них 7 курящих. Больные к моменту обследования получали эпизодически ингаляционные β_2 -агонисты или, в отдельных случаях, теофиллин.

Во 2-ю группу были включены 40 больных астмой среднетяжелого течения, среди них было 6 курящих. Эти больные регулярно получали β_2 -агонисты, небольшие дозы ингаляционных или таблетированных кортикостероидов, пролонгированные метилксантины.

В 3-ю группу были включены 23 больных, у которых астма протекала в тяжелой форме. 4 пациента курили. Все больные постоянно получали кортикостероиды в таблетированной или ингаляционной форме в сочетании с метилксантинами и β_2 -агонистами адренорецепторов.

С целью оценки влияния лекарственных средств на продуктивность кашля и вязкоэластические свойства секрета бронхов у части пациентов с астмой легкого и среднетяжелого течения проводился мониторинг этих показателей в течение 12 дней при монотерапии сальбутамолом (сальбувент) в дозе 0,4 мг/сутки ($n=14$), ипратропиумом (атровент) в дозе 0,8 мг/сутки ($n=11$) или флунизолидом (ингакорт) в ингаляционной форме в дозе 1—2 мг/сутки ($n=16$).

В контрольную группу были включены 30 добровольцев обоего пола в возрасте 20 ± 2 года. Обследуемые не курили, были практически здоровыми и не страда-

ли какими-либо заболеваниями бронхолегочной системы и аллергией. Все пациенты были информированы о целях исследования и дали на него согласие.

Получение трахеобронхиального секрета

Для этой цели мы применили оригинальную методику с использованием "фарингеальной ловушки". "Фарингеальная ловушка" представляет собой изготовленное из пластической массы устройство размером $22 \times 2,5 \times 0,6$ см, в рабочей части которого в специальном углублении находится съемный металлический экран, защищаемый от контакта со слюной и слизью носоглотки специальной задвижкой. "Фарингеальную ловушку" вводили в рот так, чтобы конец ее рабочей части касался задней стенки глотки, и тогда экран располагался точно над просветом гортани (рис.1).

Пациента просили несколько раз кашлянуть. В результате кашлевых толчков частицы содержимого дыхательных путей с потоком воздуха выносились в глотку, попадали на рабочую часть "фарингеальной ловушки" и фиксировались на съемном экране. Для получения достаточного количества секрета обследуемые выполняли 2—7 кашлевых движений. После этого устройство извлекали изо рта, снимали экран с частицами секрета, которые и подвергали дополнительной идентификации и последующему изучению. Данная методика лишь в единичных случаях не позволила получить нужного для исследования количества секрета у больных.

Подсчет количества секрета и определение продуктивности кашля

Общую площадь попавших на экран частиц трахеобронхиального секрета определяли с помощью наложения прозрачной пленки, расчерченной на квадраты известного размера. Объем субстрата рассчитывали, умножая площадь на среднюю толщину секрета на экране. Продуктивность кашля оценивали как отношение полученного объема трахеобронхиального секрета к числу кашлевых толчков, умноженному на пиковую скорость форсированного выдоха, определенную с помощью пикфлоуметрии. Коэффициент продуктивности определялся по формуле:

$$\text{объем секрета в мм}^3$$

$$\text{количество кашлевых толчков} \times \text{ПСФВ в л/мин}$$

В связи с тем, что обследуемые осуществляли, как правило, несколько кашлевых толчков разной силы, мы ввели в формулу ПСФВ, как показатель более стабильный и, в целом, достаточно точно соответствующий скорости кашлевых толчков у каждого обследуемого, как показали наши специальные исследования.

Изучение вязкоэластических свойств секрета

В Институте проблем механики РАН был разработан метод оценки вязкоэластических свойств ненью-

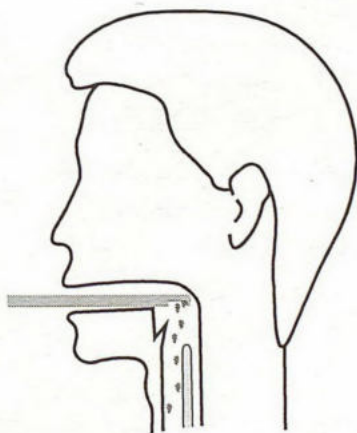


Рис.1. Получение трахеобронхиального секрета с помощью "фарингеальной ловушки".

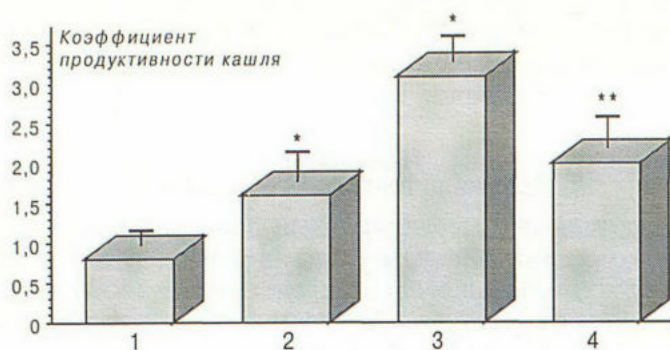


Рис.2. Продуктивность кашля у здоровых людей — 1, больных астмой легкого течения — 2, среднетяжелого — 3, тяжелого — 4.

* — достоверность различий с контрольной группой, ** — достоверность различий со среднетяжелой астмой ($p < 0,05$).

тоновых жидкостей по динамике истончения диаметра нити жидкости с момента ее образования при растяжении между двумя электродами [1,5,13]. Расчет интегрального показателя вязкоэластичности — времени релаксации нити проводился путем многократных автоматизированных замеров ее электрического сопротивления в процессе истончения, построения кривой по экспериментальным точкам и определения на ее основе времени релаксации.

В нашем исследовании одним электродом служил съемный экран, другой электрод небольшого диаметра приводили в соприкосновение с поверхностью частиц секрета, находящихся на экране, и затем поднимали вверх с постоянной скоростью 1 мм/сек, что приводило к образованию нити. В каждом образце секрета проводили 2—4 замера времени релаксации, а для дальнейших расчетов брали среднюю величину.

Статистический анализ

Показатели времени релаксации и продуктивность кашля рассчитывали для каждого обследуемого. Сопоставление показателей между изучаемыми группами проводили методами Стьюдента и непараметрическим методом Манна-Уитни. Достоверными считали различия показателя при $p < 0,05$.

Результаты

Количество секрета, полученного в процессе исследования, составило у больных астмой $9,2 \pm 0,8$ мм³, а в контрольной группе $4,5 \pm 0,6$ мм³, что достоверно ниже ($p < 0,01$).

Продуктивность кашля у больных с легким течением астмы достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, хотя имелась тенденция к ее повышению. У больных со среднетяжелым течением заболевания показатель продуктивности был значительно более высоким. При тяжелом течении астмы продуктивность кашля была ниже, хотя и превышала аналогичный показатель в группе здоровых и больных с легким течением заболевания (рис.2).

Средние показатели времени релаксации во всех группах больных астмой были выше, чем в контрольной группе. Максимально высокие значения вяз-

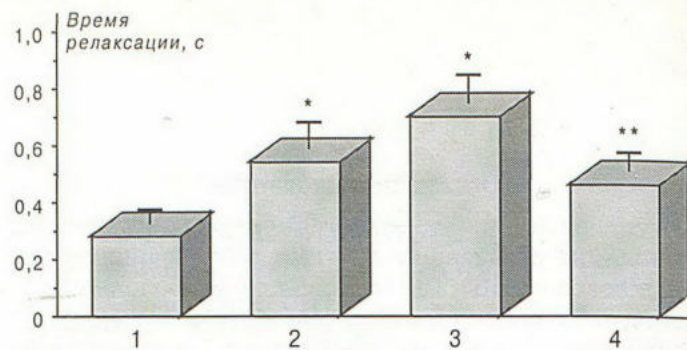


Рис.3. Время релаксации трахеобронхиального секрета у здоровых лиц — 1, больных астмой легкого течения — 2, среднетяжелого — 3, тяжелого — 4.

* — достоверные различия с контрольной группой, ** — достоверные различия со среднетяжелой астмой.

коэластичности отмечены у больных со среднетяжелым течением заболевания. При тяжелом течении астмы время релаксации секрета было ниже, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания (рис.3).

Мониторинг продуктивности кашля и времени релаксации при монотерапии салбутамолом, ипратропиумом бромидом, флунизолидом показал, что салбутамолом к 12-му дню наблюдения вызывал достоверное снижение продуктивности кашля ($p < 0,05$), в то время как вязкоэластические свойства не изменились. Ипратропиум бромид за время наблюдения практически не повлиял на показатели продуктивности кашля и времени релаксации секрета. Более существенно отражался на изучаемых показателях прием ингалятора. Продуктивность кашля постоянно снижалась, начиная с 4-го дня лечения, достигая к 12-му дню показателей в контрольной группе. Время релаксации к 4—7-му дню повышалось, но к 12-му дню лечения практически возвращалось к исходным показателям (рис.4).

Обсуждение

Применение методики получения трахеобронхиального секрета с помощью "фарингеальной ловушки" позволило нам не только оценить вязкоэластические свойства "базального" содержимого бронхов у больных астмой и у здоровых людей, но и более конкретно подойти к определению продуктивности произвольного кашля, расширив возможности ее количественной оценки за счет пациентов, не выделяющих мокроту.

Полученные нами данные о более высоких продуктивности кашля и вязкоэластических свойствах содержимого бронхов при астме по сравнению со здоровыми людьми вполне соответствуют современным представлениям об астме, как о воспалительном заболевании бронхов с гиперсекреторной и дискринической симптоматикой [7,9]. Обнаруженный факт максимально высоких значений вязкоэластических свойств секрета и продуктивности кашля у больных со среднетяжелым течением астмы и снижение этих показателей у пациентов с тяжелым течением заболевания представляет существенный интерес. Если более выраженный воспалительный процесс при утяжелении астмы сопро-



Рис.4. Динамика времени релаксации и продуктивности кашля при ингаляционной монотерапии у больных бронхиальной астмой.

* — достоверная разница с исходными данными ($p < 0,01$).

воздается нарастанием объема секрета в просвете дыхательных путей за счет повышенной экссудации плазмы [15,19], это, очевидно, приводит к утолщению слоя секрета в зоне воздействия воздушного потока при кашле. В эксперименте показано, что возможность отрыва частиц секрета от стенки бронха при резких колебаниях скорости воздушного потока существенным образом зависит от толщины слоя жидкости [12,16]. В то же время известно, что при воздействии воздушного потока на полидисперсный раствор высокополимеров (к которому можно отнести секрет бронхов) отрывается именно высокомолекулярный компонент, для которого характерны более высокие вязкость и эластичность [2]. Эти исследования могут объяснить тот факт, что одновременно с повышением вязкоэластических свойств секрета при среднетяжелом течении астмы продуктивность кашля нарастала по сравнению с продуктивностью кашля у больных астмой легкого течения. Относительное снижение продуктивности кашля и вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета при тяжелом течении астмы на первый взгляд кажется несколько парадоксальным. Однако эти данные соответствуют известным клиническим наблюдениям, когда усиление бронхиальной обструкции сопровождается уменьшением выделения мокроты.

Вероятно, нарастание вязкоэластических и адгезивных свойств секрета, ослабление мукоцилиарного клиренса, снижение пиковой скорости воздушного потока при тяжелом течении астмы усугубляют нарушение транспорта секрета из мелких в бронхи крупного калибра и трахею. Одновременно с этим, видимо, происходит нарастание физической неоднородности секрета и задержка плотного компонента с высокими вязкоэластическими и адгезивными свойствами в бронхах мелкого и среднего калибра.

Оценивая влияние на продуктивность кашля и вязкоэластические свойства секрета лекарственных средств, можно считать, что сальбутамол проявил себя как препарат, снижающий продуктивность кашля, возможно, за счет известной способности β_2 -агонистов влиять на воспалительный и секреторный процесс в бронхах [10,17].

Отсутствие влияния на изучаемые показатели ипратропиума бромида мы склонны связать с тем, что действие этого препарата является отсроченным и не успело проявиться за время нашего наблюдения [18].

Наиболее значительным было влияние флунизолида. Резкое падение продуктивности кашля в процессе наблюдения логично связать с уменьшением объема секрета в просвете бронхов вследствие торможения экссудации плазмы [8,15].

Увеличение вязкоэластичности секрета на 4—7-й дни наблюдения с последующим снижением к 12-му дню, вероятно, связано с быстрым антиэкссудативным эффектом флунизолида, что привело к временному сгущению секрета в просвете дыхательных путей. В целом, 12-дневный прием флунизолида повлиял в большей мере на продуктивность кашля, чем на физические характеристики секрета.

У части больных мы отметили, что нарастание вязкоэластических свойств секрета при лечении флунизолидом сопровождалось ухудшением отхождения мокроты, чувством заложенности в груди, несмотря на рост показателей пикфлоуметрии. К 12-му дню эти симптомы, как правило, исчезали. Предварительное добавление к лечению в нескольких случаях бромгексина позволило избежать нарастания вязкоэластических свойств секрета и одновременно предупреждало указанные клинические симптомы. Исходя из этого, мы приходим к заключению, что неприятные ощущения при применении ингаляционных стероидов в начале лечения могут быть объяснены нарастанием вязкоэластических свойств секрета бронхов и нарушением его транспорта.

Таким образом, продуктивность кашля и вязкоэластические свойства трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой превышают нормальные показатели, достигая максимальных значений при среднетяжелом течении заболевания. 12-дневная монотерапия флунизолидом в большей мере влияет на свойства секрета бронхов, чем лечение сальбутамолем и ипратропиумом бромидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базилевский А.В., Фаустова М.Е., Рожков А.М. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких // Пульмонология. — 1992. — № 4. — С.17—20.
2. Виноградов Г.В. Структура и реологические свойства полимеров // Механика полимеров. — 1975. — № 1. — С.160—172.
3. Провоторов А.М., Приценов Ю.Л., Шайдарова В.А., Перфильева М.В., Уварова А.Е. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх. — 1993. — № 4. — С.60—64.
4. Annesi J., Kaufmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1.061 working men // Am. Rev. Respir. Dis. — 1986. — Vol.134. — P.688—693.
5. Bazilevsky A.V., Entov V.M., Rozhkov A.N. Liquid filament microrheometer and some of its applications // European Rheology Conference, 3-rd: Proceedings / Ed. D.R.Oliver. — London: Elsevier Applied Science, 1990. — P.41—43.
6. British Thoracic Society et al. Guidelines on the management of asthma // Thorax. — 1993. — Vol.48, № 2. — Suppl. — P.1—24.
7. Dunnill M.S. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa // J. Clin. Pathol. — 1960. — Vol.13. — P.27—33.

8. Govindaraj M. Sputum production during recovery from acute asthma — effect of adrenal corticosteroids // Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci.— 1991.— Vol.33, № 2.— P.69—72.
9. Hogg J.C. The pathology of asthma // Asthma: Physiology, Immunopathology and Treatment / Eds S.T.Holgate et al.— London: Academic Press, 1990.— P.17—25.
10. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: non-bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev.— 1991.— Vol.1, № 4.— P.287—290.
11. Kaliner M., Shelhamer J.H., Borson B., Nabel J. Human respiratory mucus // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134, № 3.— P.612—621.
12. King M., Brock G., Lundell Ch. Clearance of mucus by stimulated cough // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol.58, № 6.— P.1776—1782.
13. Liang R.F., Mackley M.R. Rheological characterization of the time and strain dependence for polyisobutylene solutions // J. Non-Newt Fluid. Mech.— 1994.— Vol.52.— P.387—405.
14. Physical properties of mucus and their clinical significance. Boehringer Ingelheim Workshop (conference report) Miami / Florida March, 1984 // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1986.— Vol.22, № 2.— P.207—212.
15. Rogers D.F., Evans T.V. Plasma exudation and oedema in asthma // Br. Med. Bull.— 1992.— Vol.48, № 1.— P.120—134.
16. Schultze-Werninghaus G., Consior E. New aspects of beta-adrenergic therapy (fenoterol) in allergic respiratory disease // Europäische Akademie für Allergien und Klinische Immunologie. Kongress, 11.— Wein, 1980.— S.291.
17. Sherer P.W. Mucus transport by cough // Chest.— 1981.— Vol.80, № 6.— Suppl.— P.830—833.
18. Tamaoki J., Chiyotani A., Tagaya E., Takemura H., Konna K. Cholinergic control of rabbit tracheal transepithelial potential difference *in vivo* // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9.— P.1632—1636.
19. Tanizaki Y., Hituni M., Okazaki M. et al. Clinical features of bronchial asthma with mucus hypersecretion // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zashi.— 1993.— Vol.31, № 5.— P.575—579.

Поступила 02.04.98.

© ТИТОВА Е.А., 1998

УДК 616.24-002-07:616.24-008.4-07

Е.А.Титова

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ ВЫДОХА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПНЕВМОНИИ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул.

INFLUENCE OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE ON LUNG FUNCTION IN PNEUMONIA PATIENTS

Е.А. Titova

Summary

The influence of positive end-expiratory pressure (PEEP) on external breathing function and clinical markers were studied in 45 pneumonia patients and 15 healthy subjects. Breathing biomechanics was investigated using "Masterlab" device made by "Jaeger". PEEP of 5—7 sm of H₂O was employed during 20 minutes. Lung hyperinflation and bronchoconstriction were found in pneumonia patients. Sputum expectoration, the inspiration and expiration indices were improved after the PEEP. Lung hyperinflation was reduced. The mechanism of early expiratory airway closing was revealed in pneumonia patients which is affected by the PEEP resulting to the decrease of lung hyperinflation. Thus, PEEP could be applied in pneumonia treatment.

Резюме

Изучалось влияние положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) на функцию внешнего дыхания при пневмонии. Обследовано 45 больных пневмонией и 15 здоровых. Биомеханику дыхания изучали на аппарате "Masterlab" ("Jaeger"). Применялось ПДКВ с сопротивлением 5—7 см H₂O в течение 20 минут. У больных пневмонией были выявлены легочная гипервоздушность и бронхиальная обструкция. После ПДКВ улучшалось отхождение мокроты, облегчались вдох и выдох, уменьшалась гипервоздушность легких. Установлено наличие механизма раннего экспираторного закрытия дыхательных путей при пневмонии. ПДКВ влияет на него, уменьшая гипервоздушность. Следовательно, ПДКВ может применяться в лечении пневмоний.

Пневмония — актуальная проблема медицины [7,9]. Несмотря на применение новых антибактериальных препаратов, разработка немедикаментозных методов лечения является значимой. Положительное давление

в конце выдоха (ПДКВ) — один из них. В связи с этим в данной работе поставлена цель: определить роль ПДКВ в лечении и реабилитации больных пневмонией.

Обследовано 45 больных пневмонией (10 женщин и 35 мужчин) в возрасте 15—63 лет. Легкая степень тяжести была у 23 больных, средняя — у 12, тяжелая — у 7, крайне тяжелая — у 3. Тяжесть пневмонии определена по критериям *К.Г.Никулина* [2], Национального консенсуса [6], консенсус-рекомендациям Американского торакального общества [11]. Больные обследовались в динамике болезни. Часть больных были обследованы только в каком-то одном периоде. Контроль составляли 15 здоровых лиц.

Биомеханику дыхания изучали с использованием аппарата "Masterlab" ("Jaeger", ФРГ) и пикфлоуметра Райта. Для создания ПДКВ применяли дозатор сопротивления выдоху (ДСВ), разработанный на основе изобретения одного из авторов данной работы [1]. Измеряли следующие показатели: общее сопротивление (ОС), сопротивление на вдохе (Свд) и выдохе (Свыд), остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем газа (ВОГ), общую емкость легких (ОЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ЖЕЛ (МОС_{25,50,75}), пиковую скорость выдоха (ПСвыд). Гиперинфляцией легких считали повышение воздушно-наполненности (ООЛ) на 12% и выше (минимальный критерий) и ООЛ/ОЕЛ выше 35% (максимальный критерий) [13].

Лечение больных проводили согласно рекомендациям консенсусов по пневмонии [6,11]. Исследования выполняли в положении больного сидя с зажимом на носу. Сначала измеряли исходные показатели ФВД. Затем больной в течение 20 мин дышал через ДСВ при уровнях сопротивления от 3 до 10 см вод.ст. (обычно 5—7 см вод. ст.). Сопротивление подбирали по субъективной переносимости и показателям пикфлоуметрии. Сразу после дыхания с ПДКВ повторяли измерение ФВД. Наряду с этим оценивали субъективные ощущения, отделение мокроты, частоту дыхания (ЧД), артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). У всех больных получено согласие на исследование. Статистическая обработка результатов проводилась на компьютере *PC Pentium 133, Microsoft Excel* для *Windows 95*, версия 7,0. Для определения достоверности вычисляли *t*-критерий Стьюдента, при парных измерениях использовался разностный метод.

Результаты

1. Влияние ПДКВ на клинические показатели.

1.1. После дыхания с ПДКВ 19 (51%) пациентов отмечали облегчение вдоха и 10 (27%) — облегчение выдоха, у 10 (27%) легче стала отходить мокрота, у 5 (14%) усилился кашель. У 9 (24%) больных во время дыхания с ПДКВ наблюдалось легкое головокружение, у 2 (5,4%) — сердцебиение, у 13 (35%) — слюнотечение, у 10 (27%) — сухость во рту. Все эти явления быстро прекращались после окончания сеанса

Таблица 1

ФВД в острый период пневмонии по сравнению со здоровыми

Показатель	n	M±m	p
Свд, кПа·с/л	13/14	0,52±0,13 0,23±0,03	<0,05
С выд, кПа·с/л	14/12	0,84±0,22 0,25±0,06	<0,02
ООЛ, л	18/15	2,66±0,34 1,73±0,12	<0,01
ООЛ/ОЕЛ, %	18/15	39,52±2,45 29,13±1,45	<0,001
ВОГ, л	15/15	4,09±0,34 3,14±0,16	<0,02
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	18/15	82,43±2,36 88,55±1,15	<0,02
МОС ₅₀ , л/мин	18/15	4,30±0,44 5,41±0,35	<0,05

Примечание: в числителе — больные, в знаменателе — здоровые.

1.2. Влияние ПДКВ на АД, ЧСС и ЧД.

АД. Острый период (n=22): АДсист уменьшилось сразу — с 134±5,3 до 111±3,5 мм рт.ст. (p<0,01), через 15 мин — с 114±5,3 до 110±2,6 мм рт.ст. (p<0,01) и через 30 мин — с 114±5,3 мм рт.ст. (p<0,02). АДдиаст уменьшилось только через 15 мин после дыхания с ПДКВ — с 72±2,0 до 70±1,8 мм рт.ст. (p<0,05).

Подострый период (n=30) АДсист уменьшилось сразу — с 113±3,1 до 107±3,0 мм рт.ст. (p<0,001), через 15 мин — с 113±3,1 до 109±2,7 мм рт.ст. (p<0,02) и через 30 мин — с 113±3,1 до 108±3,0 мм рт.ст. (p<0,05). АДдиаст уменьшилось сразу — с 73±2,5 до 68±2,0 мм рт.ст. (p<0,001), через 15 мин — с 73±2,5 до 68±2,4 мм рт.ст. (p<0,01) и через 30 мин — с 73±2,5 до 71±2,3 мм рт.ст. (p<0,05).

Период клинического выздоровления (n=20): АДсист уменьшилось только через 15 мин — с 113±3,3 до 108±3,3 мм рт.ст. (p<0,01). АДдиаст снизилось только через 15 мин — с 72±2,0 до 69±2,2 мм рт.ст. (p<0,05) и через 30 мин — с 72±2,0 до 69±1,9 мм рт.ст. (p<0,01).

ЧД. Урежение ЧД было выявлено только в подостром периоде (n=29): сразу с 18±0,4 до 17±0,5 (p<0,02) и через 15 мин — с 18±0,4 до 17±0,5 (p<0,001) после дыхания с ПДКВ.

ЧСС. Его уменьшение наблюдалось в остром периоде (n=22): сразу с 78±2,6 до 76±2,8 (p<0,05), через 15 мин — с 78±2,6 до 76±2,7 (p<0,01) и через 30 мин — с 78±2,6 до 74±2,6 (p<0,001).

Изменение ФВД под влиянием ПДКВ при пневмонии

Показатель	Периоды пневмонии					
	острый		подострый		выздоровление	
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>
ОС, кПа·с/л	18	0,38±0,06	29	0,27±0,02	22	0,32±0,03
Свд, кПа·с/л	13	0,40±0,06		0,25±0,02		0,29±0,02
		0,52±0,13	18	0,38±0,06*	8	0,33±0,08
Свд _д кПа·с/л	14	0,55±0,14		0,31±0,06		0,24±0,05
		0,84±0,22	18	0,52±0,11	9	0,32±0,07
ВОГ, л	15	0,79±0,18		0,34±0,04		0,25±0,03
		4,09±0,34*	15	3,97±0,37	11	3,66±0,18
ООЛ, л	18	3,82±0,33		3,88±0,36		3,75±0,22
		2,66±0,34***	29	2,32±0,17	22	1,90±0,12
ОЕЛ, л	18	2,39±0,25		2,22±0,17		1,99±0,12
		6,58±0,32	29	6,23±0,31	22	6,15±0,29
		6,58±0,31		6,29±0,30		6,31±0,27
ООЛ/ОЕЛ, %	18	39,52±2,45****	29	37,01±1,70**	22	31,27±1,55
ФЖЕЛ, л	18	35,38±2,39		35,12±1,78		31,99±1,53
		4,34±0,24	29	4,10±0,22	20	4,34±0,22
		4,43±0,22		4,13±0,22		4,41±0,25
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	17	82,43±2,36	27	83,21±2,21	20	82,41±1,73
		82,65±2,28		83,22±2,32		82,42±1,74
ОФВ ₁ , л/мин	17	3,67±0,24	27	3,38±0,20	20	3,62±0,24
		3,71±0,23		3,39±0,20		3,65±0,23
ПСвд _д , л/мин	18	8,09±0,66	29	8,15±0,42	21	8,44±0,54
		8,01±0,58		8,03±0,42		8,45±0,50
МОС ₂₅ , л/мин	18	6,82±0,58	29	7,01±0,46	21	6,97±0,43
		6,94±0,60		6,83±0,44		7,06±0,45
МОС ₅₀ , л/мин	18	4,30±0,44	29	4,43±0,36	21	4,17±0,28
		4,39±0,41		4,32±0,35		4,18±0,29
МОС ₇₅ , л/мин	18	1,93±0,21	29	2,01±0,22	21	1,86±0,18
		1,88±0,21		2,07±0,23		1,80±0,21

Примечание. *n* — число больных; в числителе — до, в знаменателе — после дыхания с ПДКВ; * — $p<0,05$; ** — $p<0,02$; *** — $p<0,01$; **** — $p<0,001$.

Измерения АД, ЧСС, ЧД не вызывали ухудшения состояния пациентов и быстро проходили самостоятельно.

2. Влияние ПДКВ на ФВД.

2.1. *Острый период.* На высоте пневмонии выявлены бронхиальная обструкция (БО) — повышение Свд, Свд_д, снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС₅₀, гиперинфляция легких (ГЛ) — повышение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ВОГ (табл.1). Другие показатели ФВД не изменяются.

После дыхания с ПДКВ ГЛ на высоте пневмонии уменьшается: снижаются ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ВОГ (табл.2). Особенные показатели данные в группе больных с исходной ГЛ (ООЛ/ОЕЛ≥35%). Наблюдается ее значительное снижение: ООЛ с $3,10±0,37$ до $2,75±0,37$ л ($n=11$, $p<0,02$) и ООЛ/ОЕЛ с $45,93±2,38$ до $40,37±2,95\%$ ($n=11$, $p<0,001$). Если выделить группу больных с минимальной ГЛ (увеличение воздухонаполненности на 12% и выше от должной), то видно, что происходит ее снижение: ООЛ с $2,94±0,31$ до $2,61±0,30$ л ($n=14$,

Таблица 3

ФВД в период клинического выздоровления от пневмонии в сравнении со здоровыми

Показатель	n	M±m	p
ООЛ, л	22/15	1,90±0,12 1,73±0,12	>0,05
ООЛ/ОЕЛ, %	22/15	31,27±1,55 29,13±1,45	>0,05
ВОГ, л	11/15	3,66±0,18 3,14±0,16	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	20/15	82,41±1,73 88,55±1,15	<0,01
МОС ₅₀ , л/мин	21/15	4,17±0,28 5,41±0,35	<0,01
МОС ₇₅ , л/мин	21/15	1,86±0,18 2,34±0,23	<0,05

Примечание: в числителе — больные, в знаменателе — здоровые.

$p<0,01$), ООЛ/ОЕЛ с $41,79\pm2,69$ до $36,76\pm2,75\%$ ($n=14$, $p<0,001$) и ВОГ с $4,43\pm0,36$ до $4,07\pm0,37$ л ($n=12$, $p<0,05$). БО под влиянием ПДКВ не меняется (см. табл.2).

2.2. Период клинического выздоровления: сохраняются небольшие БО и ГЛ в сравнении со здоровыми (табл.3). По сравнению с острым периодом ГЛ уменьшается: ООЛ с $2,66\pm0,34$ л ($n=18$) до $1,90\pm0,12$ л ($n=22$, $p<0,05$), ООЛ/ОЕЛ с $39,52\pm2,45\%$ ($n=18$) до $31,27\pm1,55\%$ ($n=22$, $p<0,01$).

По сравнению с подострым периодом ГЛ снижается: ООЛ с $2,32\pm0,70$ л ($n=29$) до $1,90\pm0,12$ л ($n=22$, $p<0,05$), ООЛ/ОЕЛ с $37,01\pm1,70\%$ ($n=29$) до $31,27\pm1,55\%$ ($n=22$, $p<0,05$). Изменений ФВД под влиянием ПДКВ не выявлено (см. табл.2).

Обсуждение

При пневмонии выявлены синдромы БО и ГЛ, ГЛ уменьшалась после дыхания с ПДКВ. В работах сотрудников нашей кафедры отмечалось уменьшение БО и ГЛ после дыхания с ПДКВ при бронхиальной астме (БА) [4] и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [3]. Под термином ГЛ понимают увеличение ООЛ, ФОЕ и ОЕЛ [12]. Это патологическая реакция. Причины ГЛ остаются неизученными [12]. Имеются данные, что ограничение потока выдоха является триггером для компенсаторного увеличения ФОЕ при БА и ХОБЛ. Величина ООЛ зависит от потока воздуха и калибра бронхов. Предполагается, что продолжительная бронхоконстрикция приводит к увеличению ОЕЛ [12]. ГЛ возникает в результате дисрегуляции статических свойств легочной паренхимы

и калибра бронхов. Она приводит к развитию диспноэ [12]. Предпринимаются попытки хирургической коррекции ГЛ при эмфиземе легких [8].

Уникальный метод воздействия на ГЛ ПДКВ. Как следует из полученных данных, ПДКВ при пневмонии уменьшает ГЛ, улучшает отхождение мокроты, облегчает вдох и выдох. Побочные эффекты: сердцебиение, слюнотечение, сухость во рту, а также незначительное снижение АД, уменьшение ЧД, ЧСС не вызывали ухудшения состояния пациентов и проходили самостоятельно. Преимущественное воздействие ПДКВ на ГЛ при пневмонии свидетельствует об участии в воспалении малых бронхов, так как ПДКВ предупреждает раннее спадение малых бронхов на выдохе, то есть "воздушную ловушку". ПДКВ при пневмонии способствует разрешению ателектазов и коллапса альвеол [10]. С другой стороны, доказана эффективность ПДКВ при ИВЛ в лечении острой дыхательной недостаточности [5].

Таким образом, ПДКВ может быть использована в лечении и реабилитации больных пневмонией.

Выводы

1. На высоте пневмонии развивается гиперинфляция легких и бронхиальная обструкция. В период клинического выздоровления наблюдается положительная динамика ФВД: гиперинфляция легких и бронхиальная обструкция уменьшаются, но до нормы не доходят, что свидетельствует о неполном функциональном выздоровлении.
2. У больных пневмонией после ПДКВ отмечалось облегчение одышки, лучше отходила мокрота. После ПДКВ слегка уменьшались АДсист, АДдиаст, ЧСС, ЧД. Эти изменения сохраняются в течение 30 мин.
3. Под влиянием ПДКВ происходит снижение гиперинфляции легких, что говорит о воздействии ПДКВ на механизм раннего экспираторного закрытия дыхательных путей, а следовательно, и о поражении малых бронхов при пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 1548423. СССР. Устройство для лечения и профилактики дыхательной недостаточности / Колонтаевский Ф.В., Дуков Л.Г., Глебов О.И. 1990.
2. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания. 3-е изд. — Смоленск, 1996. — 544 с.
3. Дуков Л.Г., Затева А.В., Мальченко Т.Д. и др. Улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение гиперинфляции легких при хроническом обструктивном бронхите под влиянием положительного давления в конце выдоха // Всероссийская науч.-практ. конф. "Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии": Материалы. — СПб., 1997. — С.158—159.
4. Ефремушкина А.А. Применение положительного давления в конце выдоха в комплексном лечении больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1997. — 21 с.
5. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. — М., 1989. — 512 с.
6. Консенсус по пневмонии // Мед. газета. — 1995. — № 41. — С.12.
7. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины // Тер. арх. — 1995. — № 3. — С.3—7.
8. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol.10. — P.934—941.
9. Dorca J., Manresa F. Community-acquired pneumonia: initial management and empirical treatment // Eur. Respir. Monogr. — 1997. — Vol.2, № 3. — P.13—55.

10. Heerden P.V., Jacob W., Cameron P.D. et al. Bronchoscopic insufflation of room air for the treatment of lobar atelectasis in mechanically ventilated patients // *Anesth. Intensive Care*.— 1995.— Vol.23.— P.175—177.
11. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148.— P.1418—1426.
12. Pellegrino R., Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.486—475.
13. The Expert Panel Report 11: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.— Bethesda, 1997.— 244p.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-036.12-07:616.233-008.8-074

Д.Н.Маянский, О.П.Макарова, Л.Н.Шишкина, А.П.Огиренко**, С.М.Егунова **, С.Г.Чувакин***

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Лаборатория патофизиологии Института общей патологии и экологии человека СО РАМН,
г.Новосибирск; * НИИ аэриобиологии ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор",
пос. Кольцово Новосибирской области; ** Торакальный лазерный центр, г. Новосибирск

PRO-INFLAMMATORY ACTIVITY OF BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASES EXACERBATIONS

D.N.Mayansky, O.P.Makarova, L.N.Shishkina, A.P.Ogirenko, S.M.Egunova, S.G.Chuvakin

Summary

Pro-inflammatory activity of broncho-alveolar lavage fluid (BALF) was investigated in 93 patients with exacerbations of chronic lung diseases using biological test-systems — donor blood and experimental animals (mice). Previously the BALF supernatants were decontaminated by millipore filtration. At the first investigation way BALF was added to the donor blood and examined in nitroblue tetrasolinium reduction test. Hanks' balanced saline solution was used in the control test instead of BALF. The pro-inflammatory BALF effect was determined as the ratio of diformasan-positive neutrophile percentages in experimental and control groups (stimulation index — SI). At the second way BALF was injected into mice' trachea. Then mice' lungs were lavaged in 24 hours. Polymorphonuclear leucocytes percentage in mice BALF was estimated as a value of the pro-inflammatory BALF activity in patients (or chemotactic activity, CA). Patients BALF with low inflammatory activity was found to inhibit nitroblue tetrasolinium reduction test with donor blood neutrophiles (SI<1.0) and to stimulate slightly polymorphonuclear leucocytes migration in respiratory system of recipient mice (CA<10%). On the contrary, BALF in patients with high inflammatory activity was found to stimulate these parameters intensively (SI>1.5; CA>20%). Thus, our findings suggest that the values of pro-inflammatory BALF activity allow to estimate chronic lung diseases activity and to predict possible complications.

Резюме

У 93 пациентов с обострением хронических заболеваний легких исследовалась провоспалительная активность бронхоальвеолярного смыва (БАС) при использовании биологических тест-систем — донорской крови и экспериментальных животных (мышей). Супернатант БАС предварительно очищали фильтрацией через миллипоры. В первом варианте исследования лаважную жидкость добавляли к донорской крови и ставили тест восстановления нитросинего тетразолиния. В контроле применяли сбалансированный солевой раствор Хенкса. Провоспалительный эффект бронхоальвеолярного смыва определяли как соотношение содержания диформаза-положительных нейтрофилов в экспериментальной и контрольной группах (индекс стимуляции — ИС). Во втором варианте БАС вводили в трахею мышей и через 24 часа проводили бронхоальвеолярный лаваж. За показатель провоспалительной активности БАС пациентов принимали процент полиморфно-ядерных лейкоцитов лаважной жидкости (хемотоксическая активность, ХА). БАС больных с низкой воспалительной активностью подавлял реакцию восстановления нитросинего тетразолиния нейтрофилами донорской крови (ИС<1,0) и слегка стимулировал миграцию полиморфно-ядерных

нейтрофилов в респираторную систему мышей-реципиентов ($ХА < 10\%$). Напротив, БАС больных с высокой активностью воспаления стимулировал эти параметры более интенсивно ($ИС > 1,5$; $ХА > 20\%$). Таким образом, наши исследования позволяют предположить, что оценивая противовоспалительную активность бронхоальвеолярных смывов, можно определять степень активности хронических заболеваний легких и прогнозировать возможные осложнения.

В основе обострения различных форм хронических заболеваний легких (ХЗЛ) лежит экссудативно-деструктивный воспалительный процесс, движущей силой которого являются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ). Тактика и стратегия лечебных мероприятий при обострении ХЗЛ, протекающем в виде экссудативно-деструктивного воспаления, во многом определяются скоростью и направлением его развития: либо в сторону усиления деструкции, затягивания процесса и появления тяжелых осложнений, либо наступления ремиссии и стихания воспалительной реакции в пораженном органе. Из литературных источников известно, что ПЯЛ обладают мощным деструктивным потенциалом, который используется ими для подавления патогенной микрофлоры и разрушения продуктов ее жизнедеятельности [2]. Уровень миграции ПЯЛ в дыхательные пути и реализация ими деструктивного потенциала зависят от присутствия комплекса провоспалительных медиаторов в окружающей среде. В связи с этим представляется важным исследовать провоспалительные свойства биологической жидкости, получаемой из пораженного органа при лечебном бронхоальвеолярном лаваже, прежде всего ее способность стимулировать процесс инфильтрации легочной ткани ПЯЛ и модифицировать биоцидность этих клеток. Хотя в последние годы бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) и ее клеточные компоненты подвергаются интенсивному изучению как в эксперименте [14,15], так и в клинике [1,6,7], они чаще всего направлены на поиски принципов дифференциальной диагностики разных типов ХЗЛ, а не активности воспалительного процесса в легких и носят фрагментарный характер. О характере процесса судят по общей численности клеток в БАЛЖ и их отдельных фракций [7,8,11], активности различных цитокинов [12,13], факторов роста [14] и уровню некоторых ферментов [9]. При всей пользе этих наблюдений в них есть общий недостаток: они не позволяют адекватно сориентироваться в оценке ситуации в зоне воспаления и не дают представления о развитии воспалительной реакции. Это побудило нас разработать новый патофизиологический подход к оценке активности воспалительного процесса в легочной ткани. В настоящей работе предлагается определить диагностические возможности нового подхода к оценке активности воспалительного процесса в легких по общим провоспалительным свойствам БАЛЖ по сравнению с традиционными лабораторными методами — гематологическим анализом, цитологическим анализом БАЛЖ.

Обследовано 93 больных с нагноительными воспалительными процессами при разных вариантах патологии в легких. У 39 больных выявлены различные формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный, инфильтративный, очаговый, туберкулемы, диссеминирован-

ный), у 9 — острые абсцессы, у 8 — острая пневмония на фоне хронического бронхита, у 30 — хронический бронхит, у 7 — новообразования в легких. У 24 больных была произведена радикальная операция. Диагнозы заболеваний были поставлены с помощью общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования. У всех больных рентгенологически выявлялись изменения структуры легочной ткани и бронхоскопически — неспецифический эндобронхит. Среди них было 26 женщин и 67 мужчин в возрасте от 15 до 69 лет. БАЛЖ от больных получали в утренние часы при процедуре бронхоальвеолярного лаважа с использованием фибробронхоскопа BFBC2 "Олимпус" (Япония). Для инстилляций применяли 100 мл стерильного теплого (37°C) изотонического раствора хлорида натрия, которые вводили порциями по 50 мл. При аспирации получали 40—50 мл жидкости. Забор БАЛЖ осуществляли в стерильные пластиковые бакпечатки (Санкт-Петербург), фильтровали через два слоя марли в пластиковые центрифужные стаканы, помещенные в лед, и центрифугировали при 2500 об/мин, $2-4^\circ\text{C}$ 15 мин на центрифуге ОС-6. Супернатант последовательно фильтровали через миллипоровые фильтры ("Millipore", США) с диаметром пор 45 мкм и 22 мкм для удаления клеточного дебриса и бактерий. При первом варианте тестирования стерильный фильтрат добавляли к донорской крови здоровых людей и ставили тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) по методу Park в модификации [5]. В контроле в инкубационную смесь вносили аналогичный раствор Хэнкса. Провоспалительный эффект БАЛЖ оценивали по отношению процента диформазанпозитивных нейтрофилов в опытной и контрольной пробе (по индексу стимуляции, ИС). При втором варианте тестирования 0,1 мл того же фильтрата БАЛЖ вводили шприцем в трахею интактных мышей-реципиентов (СВАхС57В1)F₁ и через 24 ч промывали легкие для получения клеток по методу Myrvik et al. с модификациями [3]. После краниоцервикальной дислокации под эфирным наркозом у животных выделяли легочносердечный аппарат и помещали его в раствор Хэнкса. Через катетер, вставленный в трахею, средой 199 (Москва) с гепарином (5 ЕД/мл) трижды промывали легкие. Промывную жидкость центрифугировали, из осадка клеток готовили цитологические препараты по методу Л.Н.Шишкиной [4], окрашивали по Паппенгейму и подсчитывали процент ПЯЛ в цитогамме. В этом месте хемотаксическую, или провоспалительную, активность (ХА) БАЛЖ выражали в проценте ПЯЛ по отношению к общему числу клеток в бронхоальвеолярных смывах мышей.

Клеточный осадок, полученный после центрифугирования БАЛЖ больных, ресуспендировали в 1 мл среды 199 с 20% телячьей сыворотки. Общее количе-

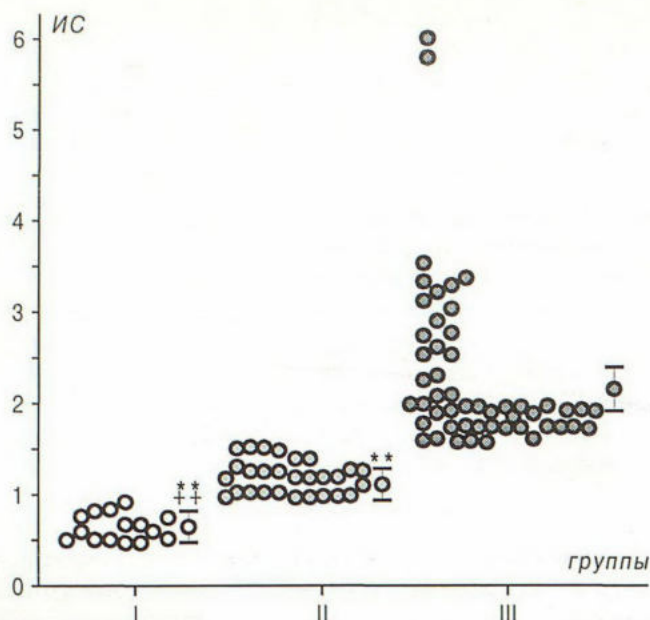


Рис.1. Показатели провоспалительной активности БАЛЖ, определяемой по индексу стимуляции, у больных при обострении хронических заболеваний легких.

I — группа больных I, у которых БАЛЖ подавляет восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

II — группа больных II, у которых БАЛЖ умеренно стимулирует восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

III — группа больных III, у которых БАЛЖ значительно усиливает восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

** — $p < 0,01$ по сравнению с группой III; ++ — $p < 0,01$ по сравнению с группой II.

ство клеток подсчитывали в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по включению 0,1% трипанового синего. Готовили цитологические препараты, окрашивали по методу Паппенгейма и подсчитывали процент клеточных элементов, просматривая 500 клеток под световым микроскопом "Orthoplan" (Германия) при увеличении $\times 1000$ (иммерсия). При этом в эндопульмональную цитограмму не включали эритроциты. Биоцидный потенциал легочных ПЯЛ определяли по показателям НСТ-теста [4]. НСТ-тест ставился в спонтанном и индуцированном вариантах (с-НСТ, и-НСТ). В качестве стимулятора использовали бактериальный липополисахарид *Serratia marcescens* — продигиозан ("Мосхимфармпрепараты", Москва). Одновременно с тестированием БАЛЖ выполнялся традиционный общий анализ крови.

Статистическая обработка результатов исследований и выявление корреляционных связей между показателями проводились с помощью статистической программной системы Statgraphics, (Statistical Graphics Inc., USA).

В основу дифференцирования обследуемых больных по группам были положены показатели провоспалительной активности БАЛЖ. Так, в группу I вошли больные с низкой провоспалительной активностью БАЛЖ, у которых она подавляла способность донорских лейкоцитов продуцировать реактивные метаболиты кислорода ($ИС < 1,0$). В группу II были включены лица с умеренной активностью, у которых БАЛЖ

несколько увеличивала ее ($1,0 < ИС < 1,5$), в группу III — с высокой активностью те, чья БАЛЖ обладала очень высокой стимулирующей способностью ($ИС > 1,5$) (рис.1).

Низкую провоспалительную активность БАЛЖ обнаружили примерно у шестой части обследуемых больных (15 человек), большинство из которых были мужчины (67%). Средний возраст группы составлял 49,1 года. В группе I оказались больные с обострением хронического бронхита и различных форм туберкулеза, за исключением фиброзно-кавернозной. У двух человек из этой группы течение воспалительного заболевания легких осложнялось сахарным диабетом и хроническим алкоголизмом.

В дыхательных путях большинства больных этой группы скапливались значительные массы лейкоцитов. Содержание клеток в БАЛЖ у отдельных больных достигало $1-1,5 \times 10^6$ /мл, в среднем же их численность находилась в пределах $4,46 \pm 1,21 \times 10^5$ /мл (рис.2). В цитограмме БАЛЖ большинства обследуемых преобладали ПЯЛ (62—98%) и только у трех больных доля этих клеток составляла 15—35% (в норме ПЯЛ в БАЛЖ — 1—2%) [6]. Жизнеспособность ПЯЛ во многих случаях была низкой ($< 50\%$), на цитологических препаратах клетки часто располагались в виде "голых ядер". Относительное содержание альвеолярных макрофагов (АМ) варьировало в более широких пределах от 5 до 60% и в среднем составило 19,9% (см. табл.1), что значительно ниже нормы (у здоровых АМ в БАЛЖ — 90—96%). Третий по численности была популяция клеток бронхиального эпителия — около 9% (см. табл.1), большинство из которых оказались нежизнеспособны и включали трипановый синий. Только у половины больных данной группы обнаружили лимфо-

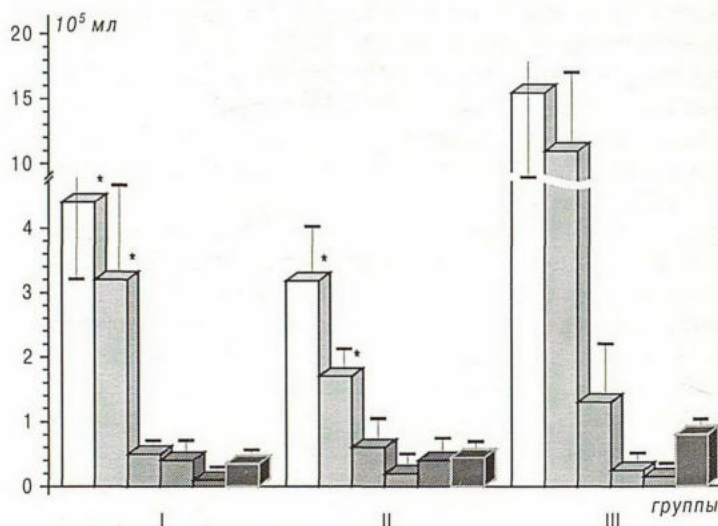


Рис.2. Содержание клеток в бронхоальвеолярных смывах у больных с разной провоспалительной активностью БАЛЖ при обострении хронических заболеваний легких.

1-й столбик — общее количество клеток, 2 — полиморфно-ядерные лейкоциты, 3 — альвеолярные макрофаги, 4 — лимфоциты, 5 — эозинофилы, 6 — клетки бронхиального эпителия.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой III.

Таблица 1

Эндопальмональная цитогамма больных ХЗЛ с разной провоспалительной активностью БАЛЖ ($M \pm m$)

Тип клеток (%)	Группы больных		
	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Полиморфно-ядерные лейкоциты	65,4±7,59	50,3±6,34	62,7±4,44
Альвеолярные макрофаги	19,9±4,61	22,6±3,91	15,1±2,42
Лимфоциты	2,57±0,85	5,11±1,34	4,5±1,01
Эозинофилы	0,93±0,79	1,46±0,95	0,59±0,21
Клетки бронхиального эпителия	9,79±4,06	20,4±5,4	17,4±3,45

циты в БАЛЖ, причем их содержание не превышало общепринятую норму ($<10\%$). Присутствие эозинофилов в смывах наблюдали лишь в двух случаях. Кроме вышеперечисленных типов клеток в БАЛЖ присутствовали также эритроциты. Пересчет относительных показателей численности клеточных популяций в абсолютные практически не изменял вышеописанной картины клеточной композиции БАЛЖ больных данной группы (см. рис.2). При исследовании провоспалительной активности супернатантов БАЛЖ у больных группы I обнаружили, что она не только подавляла биоцидность донорских лейкоцитов ($ИС < 1,0$), но и слабо стимулировала миграцию ПЯЛ в дыхательные пути мышей-реципиентов ($ХА < 10\%$) — табл.2. Между показателями провоспалительной активности БАЛЖ, отражающей ее хемотаксические свойства в отношении лейкоцитов, и численностью ПЯЛ, полученных из легких больных, выявили высокую степень прямой корреляционной зависимости ($r=0,96$; $p<0,01$). Низкая способность БАЛЖ больных группы I к стимуляции донорских лейкоцитов в НСТ-тесте сочеталась со слабой функциональной активностью популяции ПЯЛ (см. табл.2). В среднем только 4% этих клеток восстанавливали НСТ. Диапазон разброса показателей НСТ-теста находился в пределах от 1 до 11%. У здоровых людей отложения диформаза определяют в среднем в 5—10% нейтрофилов крови [7]. Сравнить вышеприведенные показатели функциональной активности ПЯЛ из БАЛЖ больных с аналогичными значениями для ПЯЛ из БАЛЖ здоровых не представлялось возможным ввиду малочисленности их популяции в норме. У всех больных данной группы ПЯЛ оказались чувствительными к дополнительному стимулу: в ответ на продигозан число активных клеток возрастало вдвое.

По данным гематологического анализа у половины больных группы I отсутствовали признаки активного воспалительного процесса: содержание лейкотриенов в периферической крови, показатели СОЭ, лейкоформулы находились в пределах общепринятой нормы. У остальных больных отмечался умеренный лейкоцитоз ($8—11 \times 10^9 / л$), со сдвигом лейкоцитарной формулы

Таблица 2

Показатели провоспалительной активности БАЛЖ и функциональной активности альвеолярных ПЯЛ у разных групп больных ХЗЛ ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных		
	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Провоспалительная активность БАЛЖ			
ХА(%)	6,0±2,07**	22,1±6,6	20,6±6,69
Полиморфно-ядерные лейкоциты			
с-НСТ-тест (%)	4,25±2,29	9,0±4,67	9,2±2,15
и-НСТ-тест (%)	8,99±1,96*	17,3±8,05	16,5±3,09

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с группой III; ** — $p<0,01$ по сравнению с группой II.

влево (6—8% палочкоядерных нейтрофилов), увеличение СОЭ до 20—22 мм/ч. Усредненные показатели лейкоцитоза, лейкоформулы и СОЭ практически не отличались от нормы (табл.3).

В группу II больных с умеренной провоспалительной активностью БАЛЖ ($1,0 < ИС < 1,5$) вошла примерно третья часть обследуемого контингента (28 человек). Средний возраст больных в этой группе оказался ниже, чем в группе I, на 10 лет и составил 38,7 года. Мужчин среди них было больше половины — 61%. В эту группу входили больные с острыми пневмониями, абсцессами, с обострением хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, различных форм туберкулезного процесса, а также перенесшие радикальные операции по поводу туберкулеза и новообразований.

Из бронхоальвеолярного тракта подавляющего числа больных группы II вымывалось значительное количество клеток, в отдельных случаях достигавшее $3 \times 10^6 / мл$. Однако в среднем общая численность клеток в БАЛЖ мало отличалась от данного показателя в группе I (см. рис.2). У половины больных в цитогамме БАЛЖ преобладали ПЯЛ (40—90%), в 9 случаях на их долю приходилось 10—35%, и только у трех человек относительное содержание этих клеток было в пределах нормы (1—2%). В среднем же процентное содержание ПЯЛ в БАЛЖ больных групп I и II было сходным (см. табл.1). Относительное содержание АМ в БАЛЖ от больных группы II в целом было вдвое меньше численности популяции ПМЛ. В большинстве случаев АМ составляли 20—45%, и у 4 человек эти клетки полностью отсутствовали в смывах из легких. В целом усредненные показатели численности АМ в БАЛЖ у больных группы II мало отличались от аналогичных значений для группы I. На долю клеток бронхиального эпителия в эндопальмональной цитогамме приходилось в среднем 20%, а в некоторых случаях значительно больше (50—90%). В БАЛЖ больных группы II присутствовало вдвое больше эпителиальных клеток, чем в группе I. При этом все клетки бронхиального эпителия оказались нежизнеспособными и хорошо окрашива-

Показатели гематологического анализа у больных ХЗЛ с разной провоспалительной активностью БАЛЖ ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных			
	Норма	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	6—8	7,34 $\pm$ 0,65	11,4 $\pm$ 3,77	7,51 $\pm$ 0,4
Нейтрофилы (%):				
Сегментоядерные	55—58	54,5 $\pm$ 1,99	53,8 $\pm$ 1,94	53,6 $\pm$ 1,37
Палочкоядерные	2—5	3,84 $\pm$ 0,74	4,44 $\pm$ 0,7	5,66 $\pm$ 0,72
Моноциты (%)	1—6	7,15 $\pm$ 1,07	7,16 $\pm$ 0,58	8,36 $\pm$ 0,49
Лимфоциты (%)	27—41	31,2 $\pm$ 1,73	31,2 $\pm$ 1,69	29,5 $\pm$ 1,48
Эозинофилы (%)	1—4	3,31 $\pm$ 0,81	3,36 $\pm$ 0,63	3,20 $\pm$ 0,61
СОЭ (мм/час)	<15	14,4 $\pm$ 1,72* ^{**}	29,1 $\pm$ 5,32	33,9 $\pm$ 3,03

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с группой III, ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой II.

лись трипановым синим. Лимфоциты в БАЛЖ находились только у половины больных данной группы, относительное содержание которых находилось в пределах нормы ($<10\%$). Присутствие эозинофилов (от 4 до 24%) в смывах отмечалось лишь в 5 случаях, и численность их превышала норму (1—2%). В целом существенных отличий в показателях эндопульмональной цитогаммы больных групп I и II не наблюдали. Пересчет относительного количества основных типов клеток в абсолютное также не выявил значительной разницы между группами (см. рис. 2). Однако у больных группы II усредненный показатель абсолютного содержания эозинофилов в БАЛЖ был примерно в 50 раз выше, чем в группе I. БАЛЖ больных группы II умеренно стимулировала восстановление НСТ донорскими нейтрофилами ($1,0 < \text{ИС} < 1,5$) и существенно повышала рекрутирование ПЯЛ в бронхоальвеолярный тракт мышей-реципиентов (в среднем ХА — 22,1%) — см. табл.2. У 50% больных БАЛЖ обладала высокой хемотоксичностью ($\text{ХА} > 30$), в 25% — умеренной ($10 < \text{ХА} < 30$) и в 25% — низкой ($\text{ХА} < 10$). В группе II между показателями ИС и ХА выявили высокую положительную корреляционную зависимость ($r=0,73$; $p < 0,05$). Более высокая провоспалительная активность БАЛЖ в группе II по сравнению с группой I сочеталась с повышенной биоцидной активностью легочных ПЯЛ. ПЯЛ вдвое активнее восстанавливали НСТ и отвечали на стимуляцию по сравнению с лейкоцитами больных группы I (см. табл.2). Разброс показателей в с-НСТ-тесте составлял от 1 до 40% и в и-НСТ-тесте — от 4 до 68%. Чувствительность ПЯЛ легких к продигозану сохранялась почти во всех случаях.

По данным общего гематологического анализа у 60% больных группы II встречался умеренный лейкоцитоз ($8—12 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (6—15% палочкоядерных нейтрофилов) и повышенное СОЭ (25—70 мм/ч). Однако среди больных данной группы были лица, у которых полностью отсутствовали признаки воспалительной реакции

по данным общего анализа крови. Усредненные показатели численности лейкоцитов и СОЭ превышали норму, тогда как показатели лейкоформулы находились в ее пределах (см. табл.3).

Больше половины больных с обострением ХЗЛ (50 человек из 93) вошли в группу III, которую составляли мужчины и женщины. По численности мужчины преобладали, их представительство достигало 80% и было выше, чем в других группах. Больные этой группы оказались старше больных группы II, их средний возраст составлял 44,9 года. В эту группу вошли больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом, деформирующим бронхитом, абсцессами, деструктивными пневмониями, послеоперационными гнойными осложнениями. Дыхательные пути больных были заполнены обильным гнойным содержимым. При промывании легких концентрация клеток в БАЛЖ иногда достигала 28×10^6 клеток/мл, но в среднем находилась в пределах 15×10^5 клеток/мл (см. рис.2). Основную массу клеток в эндопульмональной цитогамме представляли ПЯЛ — 40—90% и лишь в 9 случаях лейкоцитов было менее 30%. Следует отметить, что значительная часть ПЯЛ окрашивалась трипановым синим, что свидетельствовало об их нежизнеспособности. В цитологических препаратах часто обнаруживались ПЯЛ с признаками дегенерации. Групповых различий по процентному числу ПЯЛ в БАЛЖ не выявлено (см. табл.2). У большинства больных группы III АМ присутствовали в БАЛЖ, хотя в половине случаев их содержание не превышало 20%. Высокое содержание АМ (30—70%) в цитогамме БАЛЖ обнаружили только у 8 больных из 50. Полное отсутствие АМ наблюдали в 4 случаях. Клетки дегенерирующего бронхиального эпителия находили у большинства больных ($<20\%$). В 10 случаях доля этих клеток составляла 40—90%. У больных группы III также, как в группе II, из легких вымывалось вдвое больше эпителиальных клеток, чем в группе I. Лимфоциты в БАЛЖ обнаруживали у большей части больных группы III, процентное содержание их в среднем не превышало норму ($<10\%$). Эозинофилы в

смывах находились лишь у пятой части больных, при этом их число не отличалось от нормы. Относительная нейтрофилия в БАЛЖ, наблюдаемая во всех группах больных, сочеталась с абсолютной. Однако у больных группы III объем всей клеточной популяции, вымываемой из легких, почти в 4 раза превышал аналогичный показатель у больных групп I и II (см. рис.2). Это заметно отразилось на групповых различиях абсолютной численности значимых популяций клеток — ПЯЛ и АМ. Так, абсолютное содержание ПЯЛ в БАЛЖ больных группы III было в 4 и 6 раз выше, чем в группах I и II, соответственно. Если заметных отличий в относительном содержании АМ в БАЛЖ среди разных групп больных не наблюдалось, то в абсолютном они выявились. У больных группы III число АМ было в 3 и в 2 раза больше, чем в группах I и II.

БАЛЖ больных группы III обладала самой высокой способностью стимулировать донорские лейкоциты к наработке реактивных форм кислорода ($ИС > 1,5$). В двух случаях супернатант БАЛЖ максимален (в 5—6 раз) повышал активность донорских клеток в НСТ-тесте (см. рис.1). В среднем ИС составлял 2,28. БАЛЖ больных этой группы активно стимулировала приток ПЯЛ в дыхательные пути экспериментальных животных (в среднем ХА — 20,6) — см. табл.2. Высокая хемотаксическая способность БАЛЖ отмечалась в 30% случаев. Функциональная активность легочных ПЯЛ у больных групп III и II была сходной и вдвое превышала аналогичные показатели в группе I (см. табл.2). В большинстве случаев ПЯЛ оказались чувствительны к дополнительной стимуляции. После добавления продигозана в монослойную культуру легочных ПЯЛ показатели НСТ-теста увеличивались в среднем почти в 2 раза.

Гематологический анализ показал, что в группе III у половины больных общее количество лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов находилось в пределах нормы. В остальных случаях отмечали умеренный лейкоцитоз ($7,5—14,2 \times 10^9/\text{л}$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево (7—23% палочкоядерных нейтрофилов). Следует отметить, что у большинства больных данной группы наблюдали высокий уровень СОЭ, который в среднем был значительно выше, чем у больных группы I (см. табл.3).

Таким образом, показатели общей провоспалительной активности БАЛЖ от отдельных больных, как и следовало ожидать, колебались в широких пределах. Это говорит о том, что показатели отражали сильно варьирующую ситуацию в зоне воспаления. У больных группы I БАЛЖ подавляла биоцидность нейтрофилов донорской крови и слабо стимулировала миграцию ПЯЛ в дыхательные пути мышей-реципиентов. Это сочеталось с низкой активностью ПЯЛ в НСТ-тесте и слабой чувствительностью к дополнительной стимуляции. В данную группу попали пациенты старшего возраста с вялым воспалительным процессом без существенной деструкции легочной ткани (хронические бронхиты средней тяжести, инфильтративные формы туберкулеза), у которых лечение основного заболевания осложнялось вторичным иммунодефицитом. У многих

из них полностью отсутствовали изменения в периферической крови, характерные для воспаления. Это дало основание считать, что у лиц с низкой провоспалительной активностью БАЛЖ активность воспалительного процесса в легких являлась также низкой.

В группе II БАЛЖ от больных с хроническими бронхитами, осложненными пневмонией, хроническими гнойными бронхитами с явлениями обструкции, повышала биоцидность донорских нейтрофилов в 1,1—1,5 раза и существенно усиливала приток лейкоцитов в легкие мышей-реципиентов. ПЯЛ, полученные из дыхательных путей этих пациентов, обладали более высокой биоцидной активностью и чувствительностью к дополнительной стимуляции. Среди больных группы II отмечалось уже большее число лиц с лейкоцитозом, высоким уровнем СОЭ и ярко выраженной нейтрофилией. Больные этой группы оказались в среднем на 10 лет моложе больных группы I. У больных с умеренной воспалительной активностью БАЛЖ обострение ХЗЛ протекало активно.

В группе III больных БАЛЖ резко стимулировала донорские лейкоциты и повышала миграцию ПЯЛ в альвеолы мышей-реципиентов. Кроме того, альвеолярные ПЯЛ этих пациентов активно продуцировали реактивные метаболиты кислорода. Накопление ПЯЛ с высоким повреждающим потенциалом усиливало деструкцию в легких и активность воспалительного процесса. В эту группу вошли больные с тяжелыми гнойными процессами в легких, включая абсцессы и фиброзно-кавернозные формы туберкулеза. В эту же категорию попали больные с гнойными осложнениями после резекции легких или пульмонэктомии.

Предлагаемый подход к оценке общей провоспалительной активности БАЛЖ с использованием для этих целей доступных чувствительных биологических тест-систем позволяет объективно определить интенсивность процесса инфильтрации лейкоцитами пораженного органа и возможности для проявления их деструктивного потенциала, которые можно отнести к основным критериям остроты воспалительной реакции. Согласно данным традиционного цитологического анализа БАЛЖ трудно оценивать активность воспалительного процесса в легких, поскольку практически у всех больных при обострении ХЗЛ в дыхательных путях скапливаются значительные массы ПЯЛ. Картина крови во многих случаях совсем не диагностирует наличие воспаления — отсутствует лейкоцитоз, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле и увеличение СОЭ. Усиление традиционных методов диагностики экссудативно-деструктивных процессов комплексной оценкой провоспалительной активности БАЛЖ и биоцидного потенциала лейкоцитов из зоны повреждения позволяет объективнее оценивать ситуацию в очаге воспаления, оптимизировать лечение больных и избежать нежелательных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейлина В.Б., Шевелев В.И., Андросов В.В. и др. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.49—52.

2. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск: Наука, 1989.— 256 с.
3. Цырендоржиев Д.Д., Маянский Д.Н. Функциональные характеристики легочных макрофагов при разных вариантах стимуляции системы мононуклеарных фагоцитов // Нереспираторные функции легких.— Л., 1988.— Т.1.— С.123—127.
4. Шишкина Л.Н., Маянский Д.Н., Богомолова М.В. Реакция легочных макрофагов крыс на стимуляцию зимозаном // Бюл. экспер. биол.— 1985.— № 10.— С.454—457.
5. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функций фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Метод. рекомендации.— Новосибирск., 1988.— С.17.
6. Романова Л.К., Овчаренко С.И., Младковская Т.Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.20—26.
7. Чернушенко Е.Ф., Гавриленко Т.И. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток бронхоальвеолярного смыва при заболеваниях легких // Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций.— Горький, 1989.— С.228—237.
8. Abufarsakh H.A.A., Katz R.L., Atkinson N. et al. Prognostic factors in bronchoalveolar lavage in 77 patients with bone marrow transplantants // Acta Cytol.— 1995.— № 6.— P.1081—1088.
9. Avissar N. et al. Extracellular glutathione peroxidase in human lung epithelial lining fluid and in lung cells // Am. J. Physiol. Lung Cell.— 1996.— Vol.14.— P.L173—L182.
10. Everard M.L., Swarbrick A., Wraitham M. et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection // Arch. Dis. Child.— 1994.— Vol.71.— P.428—432.
11. Hilman N., Graudal N., Jacobsen G.K. Bronchoalveolar lavage in radiologically detected diffuse lung disease. Diagnostic value of total and differential cell count in a series of 130 patients // APMIS.— 1995.— Vol.103.— P.764—768.
12. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // Am. J. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P. 30—534.
13. Law K., Weiden M., Harkin T. et al. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.799—804.
14. Maeda A., Hiyama K., Yamakido H. et al. Increased expression of platelet-derived growth factor A and insulin-like growth factor-1 in BAL cells during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice // Chest.— 1996.— Vol.109.— P.780—786.
15. Syrbu S., Thrall R.S., Smilowitz H.M. Sequential appearance of inflammatory mediators in rat bronchoalveolar lavage fluid after oleic acid-induced lung injury // Exp. Lung Res.— 1996.— Vol.22.— P.33—49.

Поступила 09.02.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-006.446.3-07:616.24-008.4-07

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И УСЛОВИЙ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГИСТИОЦИТОЗОМ X ЛЕГКИХ

В.К.Кузнецова, Е.М.Дембо, Н.Г.Яковлева, М.Ю.Каменева

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

CHARACTERISTICS OF CHANGES OF BREATHING MECHANICS AND GAS EXCHANGE CONDITIONS IN PULMONARY HISTIOCYTOSIS X PATIENTS

W.K.Kuznetsova, E.M.Dembo, N.G.Yakovleva, M.Yu.Kameneva

Summary

Seventy cases of verified pulmonary histiocytosis X (HX) were analysed retrospectively. The patients' age ranged from 13 to 52 years. There were examined 62 males and 8 females. Standard examination included determination of total and vital capacities (TLC and VC), residual volume (RV), RV/TLC ratio, parameters of forced expiratory maneuver (FEV₁, PEF, MEF 25,50,75 and FEV₁/VC), the airway resistance (Raw) and diffusion capacity for carbon monoxide using both the single-breath (TCO) and steady-state (DCO) methods. A very few patients (frequency 0.03) had entirely normal test results. RV and RV/TLC indices were increased in 0.71 patients, TCO and DCO indices were decreased in moderate to severe degree in 0.70 patients. Moderate to severe airflow limitation was found in 50% of cases with various TLC and RV/TLC values and with decrease of TCO and DCO in the most of cases (0.86). There was a great variety of measured parameters combinations, such as obstructive, restrictive or mixed patterns. The type and degree of lung function abnormalities varied according to the extent of the granulomatous affection and cysts and bullae formation. As more the fibrosis has progressed, TCO and DCO indices have been decreased. However, as cysts and bullae have been formed, RV/TLC ratio has been increased without airflow limitation. Therefore, there were no consistent changes in lung function measurement in pulmonary histiocytosis X patients, but decreased TCO and DCO values without airflow limitation were correlated to the granulomatous fibrosis and the airflow limitation was correlated to the bullous formation. In other cases the TLC decrease evidences the exhaustion of compensatory possibilities of active-functioning pulmonary surface.

Ретроспективно проанализированы результаты исследования ОЕЛ и ее структуры, проходимости ДП и ДСЛ у 70 больных (62 мужчины и 8 женщин в возрасте от 13 до 52 лет) с верифицированным диагнозом гистиоцитоза Х легких. Отсутствие изменений изучаемых показателей было крайне редким (частота 0,03), у большинства больных было выявлено повышение ООЛ в структуре нормальной ОЕЛ (0,71) и равноценное снижение как ДСЛ_{зд}, так и ДСЛ_{ус} (0,70). НП ДП, преимущественно значительные и резкие (0,71), были установлены у 50% больных как при отсутствии, так и при любых вариантах изменения ОЕЛ и ее структуры и в большинстве случаев (0,86) в сочетании со снижением как ДСЛ_{зд}, так и ДСЛ_{ус}. Изучение сочетаний изменений отдельных показателей выявило большое разнообразие вариантов, что определяется стадийностью развития гистиоцитарных гранулем в легких. Сопоставление их с основными клиническими признаками и результатами рентгенологического обследования позволяет связывать выраженное снижение ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} без ухудшения проходимости ДП с преобладанием гранулематозно-фиброзных процессов, развитие на этом фоне НП ДП — с деструктивно-буллезной стадией поражения легких. Уменьшение ОЕЛ можно рассматривать в этом контексте как признак истощения компенсаторных возможностей активно функционирующей поверхности легких.

Представляемая публикация является результатом анализа изменений механики дыхания и условий легочного газообмена у 70 больных гистиоцитозом Х легких (ГХЛ), которые наблюдались в отделении дифференциальной диагностики Центра с 1976 года (рук. проф. М.М.Илькович).

Изучаемую группу составили 62 мужчины и 8 женщин в возрасте от 13 до 52 лет (средний возраст $29 \pm 1,2$ года). В возрасте до 20 лет было 13 человек (11 мужчин и 2 женщины), от 20 до 29 лет — 27 (23 мужчины и 4 женщины), от 30 до 39 — 20 (18 мужчин и 2 женщины) и старше 40 лет — 10 больных (все мужчины). Диагноз был верифицирован гистологически у 48 больных (у 45 больных открытая, у 3 — чрезбронхиальная биопсия легких), у 5 больных при исследовании клеточного состава лаважной жидкости и выявлении специфических для этого заболевания включений в макрофагах; у 17 — на основании характерных клинко-рентгенологических признаков со стороны легких и наличия системных проявлений болезни (поражения костей, кожи, несахарный диабет и др.). Длительность болезни от появления первых признаков до установления диагноза составила в среднем $2,7 \pm 0,4$ года. У 32 больных диагноз был установлен в течение первого года болезни. У 11 больных жалобы были минимальные, признаки дыхательной недостаточности (ДН) отсутствовали, состояние 49 больных соответствовало II, а 10 — III степени ДН. 36 человек курили, 18 из них — более 5 лет.

Комплексное исследование функционального состояния легких было выполнено на установке фирмы "Э.Егер" (Германия), в которую входят барометрический плетизмограф всего тела, блок для определения диффузионной способности легких (ДСЛ) и ЭВМ. Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и показатели форсированного выдоха у всех больных измеряли с помощью пневмотахографа и интегратора. Для измерения объема воздуха на уровне спокойного выдоха (внутригрудного объема — ВГО) и сопротивления потоку воздуха (Raw), оказываемого дыхательными путями (ДП), служил указанный плетизмограф. ДСЛ для угарного газа исследовали двумя методами: при задержке дыхания на уровне ОЕЛ (ДСЛ_{зд}) — у 66

больных и при устойчивом состоянии вентиляции (ДСЛ_{ус}) — у 67 больных. Общую емкость легких (ОЕЛ) и остаточный объем (ООЛ) рассчитывали или из ВГО и фракций ЖЕЛ, измеренных с помощью плетизмографа всего тела (45 больных) или из ОЕЛ и ЖЕЛ, определяемых в процессе выполнения методики ДСЛ_{зд} (21 больной). Парциальное напряжение кислорода (РаО₂) определяли в микропробе капиллярной артериализированной крови на аппарате ABL-1 (Дания) у 62 больных. Оценку статистических легочных объемов и показателей, рассчитываемых из записи отношений поток—объем в процессе маневра ФЖЕЛ, проводили на основе должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и соавт. [3]. Остальные показатели оценивали, следуя рекомендациям, изложенным в "Руководстве по клинической физиологии дыхания" [8].

В среднем у обследованных больных ГХЛ (табл.1) отмечалось отсутствие изменений ОЕЛ и очень небольшие уменьшение ЖЕЛ и повышение ООЛ, причем последнее было одинаково выражено как по абсолютной величине, так и по отношению к ОЕЛ. Сдвиги показателей, получаемых с помощью форсированной ЖЕЛ, также были мало выражены. Так, отмечалось легкое уменьшение ОФВ₁, изменения ОФВ₁/ЖЕЛ и ПОС отсутствовали, величины МОС₂₅ и МОС₅₀ были на нижней границе нормы, а МОС₇₅ — очень незначительно снижены. В противоположность показателям механики дыхания ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} были значительно снижены практически в равной степени, при этом ВГО и РаО₂ существенно не отклонялись от нормы. Полученные данные позволяли сделать заключение, что для обследованных больных ГХЛ было характерно значительное снижение ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} в сочетании с менее выраженными отклонениями показателей механики дыхания с сохранением достаточной эффективности вентиляции в покое (отсутствием сдвигов РаО₂). Обычно выраженное, равноценное снижение ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} рассматривается как следствие сокращения активно функционирующей поверхности легких из-за фиброзных изменений или рестриктивного фактора [8]. Однако характер сдвигов показателей механики дыхания не позволяет считать, что этот фактор является единственным в изменении анатомо-физиологи-

ческих свойств легких. Так, нормальная величина ОЕЛ и увеличение в ее структуре ООЛ характерны не для типичного рестриктивного варианта нарушений [7], а свойственны ухудшению проходимости ДП (обструктивному варианту) [4]. Кроме этого, более выраженное, по сравнению с ЖЕЛ, уменьшение ОФВ₁, снижение МОС₅₀ и МОС₇₅, тенденция к уменьшению ПОС, несмотря на нормальные величины ОФВ₁/ЖЕЛ и Raw, также могли быть расценены как признак того, что у части больных проходимость ДП была ухудшена. Для того, чтобы уточнить характер и выраженность изменений показателей механики дыхания, мы провели более детальный анализ статических легочных объемов и проходимости ДП у 66 больных.

С этой целью на первом этапе была оценена величина ОЕЛ у каждого обследованного. В результате было установлено, что у 52 больных (частота 0,78)* она оставалась неизменной, у 11 (0,17) — была уменьшена и только у 3 (0,05) — умеренно увеличена.

Дальнейший анализ показал, что у 20 из 52 больных с нормальной ОЕЛ (0,29) ЖЕЛ и ООЛ также были в пределах нормы (структура ОЕЛ была не изменена), а у 32 (0,49) — ЖЕЛ была нормальной или очень незначительно уменьшена в сочетании с не более чем умеренным увеличением ООЛ (структура ОЕЛ была перестроена по обструктивному типу). Сопоставление изменений изучаемых показателей и наиболее типичных вариантов изменений ОЕЛ и ее структуры (табл.2) показало, что у больных с нормальными легочными объемами (1-я группа) Raw и показатели форсированного выдоха были в среднем в пределах нормы. При перестройке по обструктивному типу структуры как нормальной, так и уменьшенной ОЕЛ (2-я и 3-я группы) соотношение сдвигов ЖЕЛ и показателей, получаемых с помощью теста форсированной ЖЕЛ, указывало на ухудшение проходимости ДП у больных этих групп. И если у больных с нормальной ОЕЛ (2-я группа) в среднем отмечались легкие нарушения проходимости (НП) ДП, то при ее уменьшении (3-я группа) они могли быть оценены как значительные. (У трех больных с увеличенной ОЕЛ НП ДП были резкими). Независимо от состояния ОЕЛ и ее структуры ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} были снижены практически равноценно (значительно или резко), но все же более выраженные отклонения этих показателей прослеживались у больных с уменьшенной ОЕЛ (3-я группа) и именно у больных этой группы было установлено умеренное снижение РаО₂**.

Индивидуальная оценка НП ДП была проведена на основе сопоставления значений объемных и скоростных показателей форсированного выдоха без учета величины Raw. Таким способом у 35 больных было установлено ухудшение проходимости ДП, из них у 10

(0,29) выраженность нарушений была не более чем умеренная, у 12 (0,34) — соответствовала значительной и у 13 (0,37) — резкой. У 5 больных (0,14) НП ДП не сопровождалась изменениями ОЕЛ и ее структуры, у 22 (0,63) была перестроена по обструктивному типу структура нормальной ОЕЛ, аналогичная перестройка уменьшенной ОЕЛ была у 5 (0,14) больных и у 3 (0,09) — увеличенной. НП ДП, таким образом, были диагностированы, как при отсутствии изменений статических легочных объемов, так и при любых вариантах изменения ОЕЛ и ее структуры, но резко выраженные нарушения, как правило, были установлены в сочетании с уменьшенной или увеличенной ОЕЛ (у 9 из 13 больных). Надо отметить, что у всех больных с ухудшением проходимости ДП имело место снижение ДСЛ: у 5 (0,14) или только ДСЛ_{зд}, или только ДСЛ_{ус}, а у 30 (0,86) — как одного, так и другого показателя. Различный характер изменений ОЕЛ и ее структуры как при ухудшении проходимости ДП, так и при отсутствии ее изменений в сочетании с выраженным снижением ДСЛ свидетельствовал о том, что при данном заболевании существенную роль в изменении анатомо-физиологических свойств легких могли играть и обструктивный, и рестриктивный факторы.

Для выявления основного фактора в развитии диагностированных нарушений мы проанализировали отклонения нового показателя, позволяющего дифференцировать обструктивный и рестриктивный варианты изменений механики дыхания — “косвенного индекса относительной объемной деформации легких к моменту достижения ПОС — индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос}”***. Диагностическое значение индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} было обосновано при анализе динамики Raw в зависимости от повышения альвеолярного давления в фазу нарастания потока до ПОС в процессе маневра форсированной ЖЕЛ [5]. Таким способом было установлено, что нарастание сопротивления потоку в эту фазу маневра зависит от устойчивости стенок внутрилегочных ДП к пространственной деформации, развивающейся под действием повышающегося внутригрудного давления. При сужении просвета ДП (бронхоспазм) или в случае деструкции опорных тканевых структур легких (эмфизема) происходит более выраженная, по сравнению со здоровыми, деформация внутрилегочных ДП, что приводит к более выраженному и более быстрому (по отношению к объему выдоха) повышению сопротивления потоку и, следовательно, снижению ПОС и объема форсированного выдоха к моменту его достижения (ОФВ_{пос}). Фибротические изменения легких, напротив, не приводят к снижению устойчивости ДП к деформации, а даже несколько ее повышают. Поэтому динамика Raw до ПОС в таких случаях мало отличается от характерной для здоровых и ОФВ_{пос} не

* — здесь и далее в скобках приводится относительная частота.

** — у больных с увеличенной ОЕЛ и ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} были снижены в той же степени, что и у больных 3-й группы: 37 ± 15 и 49 ± 9 должной соответственно.

*** — этот индекс является косвенной характеристикой объемной деформации легких к моменту достижения ПОС, так как в нем использована ФЖЕЛ, а не ОЕЛ.

уменьшается. Поскольку при ухудшении проходимости ДП ФЖЕЛ, как правило, меняется мало, а ОФВ_{пос} уменьшается, то ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} увеличивается. Для рестриктивного варианта характерно, напротив, уменьшение ФЖЕЛ с сохранением нормальной величины ОФВ_{пос}, что приводит к уменьшению данного индекса. Поэтому индекс ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} возрастает тем больше, чем больше выраженность НП ДП, и понижается в соответствии со степенью уменьшения ОЕЛ. Такой характер изменений индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} при различной патологии легких позволил нам предположить, что оценка его значений может быть полезна в плане выявления преобладающего фактора в нарушении анатомо-физиологических свойств легких при ГХЛ.

Как следует из данных, приведенных в табл.1, средние значения индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} у обследованных больных ГХЛ не обнаружили существенных отклонений от нормы. Но при индивидуальной оценке все же было установлено, что у 16 (0,23) больных его величина превышала диапазон значений, характерный для здоровых, а у 11 (0,16) — была меньше его. Повышение индекса было выявлено только у больных с ухудшением проходимости ДП, а понижение — как у больных с НП ДП (5 больных), так и с их отсутствием (6 больных). То есть, при ухудшении проходимости ДП у больных ГХЛ индекс ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} мог не только оставаться нормальным, но и претерпевать разнонаправленные изменения. И, если в случае сочетания повышения индекса и НП ДП заключение о преобладающей роли последних в характере нарушений не вызывает сомнений, то другие сочетания (нормальное значение индекса или его понижение на фоне НП ДП)

Таблица 1

Показатели механики дыхания и условий газообмена в легких у больных гистиоцитозом Х легких ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	Границы нормы	Значение показателей
ОЕЛ	% должн.	81—125	98±3
ЖЕЛ		<80	78±3
ООЛ		80—150	158±8
ОО/ОЕЛ	—"	80—140	153±7
ОФВ ₁	—"	<79	67±3
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	—"	<85	86±2
ФЖЕЛ/ОФВ _{пос}	б/разм.	7—15	11,7±0,8
ПОС	% должной	<71	85±3
МОС ₂₅	—"	<71	68±4
МОС ₅₀	—"	<61	59±4
МОС ₇₅	—"	<51	45±4
Raw	кПа.л-1.с	<0,3	0,21±0,02
ВГО	% должной	80—150	146±6
ДСЛ _{зд}	—"	<71	57±4
ДСЛ _{ус}	—"	<81	57±3
РаО ₂	—"	<81	82±2

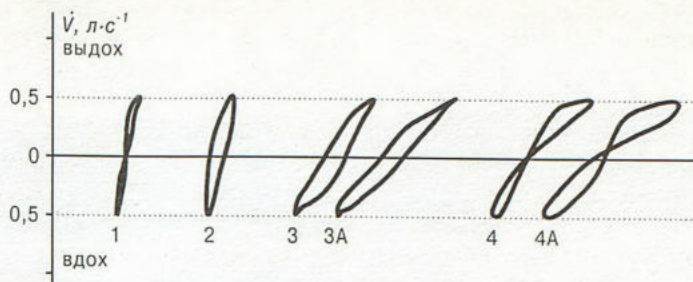


Рис. 1. Петли бронхиального сопротивления, регистрируемые при плевтизмографии всего тела: 1 — здорового человека; 2 — расширение петель в области нуля потока; 3 и 3А — петли, близкие к эллипсу; 4 и 4А — нелинейные формы петель.

требуют более углубленного анализа отклонений всех использованных показателей.

Индивидуальная оценка изменений комплекса изучаемых показателей была проведена у 66 больных ГХЛ, имевших данные о статических легочных объемах, состоянии проходимости ДП и ДСЛ. Поскольку задачей этой оценки являлось уточнение характера нарушений, мы регистрировали только факт отклонения значения показателей в ту или другую сторону без определения степени этого отклонения. Аналогичным образом отмечали только наличие или отсутствие НП ДП. Отсутствие отклонений от нормы всех показателей и повышение только ООЛ/ОЕЛ (табл.3, 1-й и 2-й варианты) было выявлено в единичных случаях, а в остальных имело место достаточно большое разнообразие сочетаний изменений отдельных показателей. Сопоставление различных синдромов показывает, что в большинстве из них повышение ООЛ/ОЕЛ сопровождалось снижением как ДСЛ_{зд}, так и ДСЛ_{ус}. Это сочетание имело место, с одной стороны, как при нормальной (варианты 6,12,13), так и уменьшенной (варианты 7 и 9) или увеличенной (8-й вариант) ОЕЛ, а с другой — как при наличии (варианты 8,9, 12,13 и 14), так и отсутствии (варианты 6 и 7) НП ДП. Гораздо реже повышение ООЛ/ОЕЛ происходило на фоне понижения только ДСЛ_{ус} (3-й вариант) или проходимости ДП ухудшалась при отсутствии изменений ООЛ/ОЕЛ и снижении ДСЛ (10-й и 11-й варианты). Крайне редко было выявлено снижение или только ДСЛ_{ус}, или только ДСЛ_{зд} (4-й и 5-й варианты). Заслуживает внимания, что направление сдвигов индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} во всех случаях совпало с уменьшением или увеличением ОЕЛ (варианты 7, 8 и 9). Это дает основание считать, что в 10, 11 и 12-м вариантах ухудшение проходимости ДП является ведущим механизмом нарушений, а в 9-м, несмотря на ее наличие, определяющую роль играет рестриктивный фактор. Отсутствие изменений индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} в 6 и 13-м вариантах не позволяло выделить ведущий механизм, приводящий к такому синдрому изменений показателей.

Проведенный анализ в целом подтвердил, что наиболее характерными изменениями при ГХЛ являются перестройка структуры ОЕЛ по обструктивному типу и выраженное снижение ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус}, как при наличии, так и отсутствии НП ДП. Повышение ООЛ в структуре ОЕЛ (без снижения ДСЛ) обычно рас-

Таблица 2

Показатели, характеризующие проходимость дыхательных путей и условия газообмена у больных ГХЛ в зависимости от величины ОЕЛ и характера перестройки ее структуры ($M \pm m$)

Показатели	Варианты изменений показателей		
	Н	Н	↓
ОЕЛ	Н	Н	↓
ЖЕЛ	Н	↓	↓
ООЛ	Н	↑	↑
	1	2	3
Raw, кПа.л-1.с	0,17±0,02	0,21±0,03	0,26±0,04
	P1-2>0,05	P2-3>0,05	P1-3<0,05
ОФВ ₁ , % должн.	85±4	72±4	52±5
	P1-2<0,05	P2-3<0,01	P1-3<0,001
ПОС, % должной	97±4	89±5	71±7
	P1-2>0,05	P2-3<0,05	P1-3<0,01
МОС ₅₀ , % должн.	74±6	53±7	39±6
	P1-2<0,05	P2-3>0,05	P1-3<0,01
МОС ₇₅ , % должн.	63±6	48±6	32±5
	P1-2>0,05	P2-3>0,05	P1-3<0,001
ДСЛ _{зд} , % должн.	69±4	62±6	45±8
	P1-2>0,05	P2-3>0,05	P1-3<0,01
ДСЛ _{ус} , % должн.	69±5	58±4	48±8
	P1-2>0,05	P2-3>0,05	P1-3<0,05
РаО ₂ , % должн.	84±6	84±3	78±4
	P1-2>0,05	P2-3>0,05	P1-3>0,05
Число наблюдений	20	32	11

Примечание (здесь и в табл.3): "Н" — значение показателя в пределах нормальных значений, "↑" — превышает этот диапазон и "↓" — меньше его.

смаывается как следствие неоднородности распределения НП ДП, а при их отсутствии связывается с неоднородностью механических свойств дистальной,

респираторной зоны (неоднородностью распределения эластических и резистивных свойств отдельных легочных единиц). В этих условиях воздухонаполненность зон с повышенным сопротивлением ДП и/или податливостью их стенок возрастает, что приводит в зависимости от выраженности и распространенности процесса к увеличению не только ООЛ в структуре нормальной, но и увеличению самой ОЕЛ. Наличие у большинства больных ГХЛ неоднородности механических свойств легких подтверждает анализ формы петель Raw (рис.1). В большинстве случаев (0,77) с отсутствием НП ДП петли Raw имели расширение в области нуля потока (форма 2). При ухудшении проходимости ДП петли Raw по форме или были близки к эллипсу (формы 3 и 3а) с разным наклоном к оси давления (0,37), или были нелинейными (формы 4 и 4а) с перекрестом и расширением в области выдоха (0,63). Путем математического моделирования было установлено, что форма петель, близкая к эллипсу, соответствует наличию в легких пузырей (мелких булл), имеющих податливые стенки и хорошее сообщение с атмосферой [6]. Перекресты, расширения петель в области нуля потока обычно обусловлены неравномерным распределением растяжимости, приводящим к снижению устойчивости стенок внутрилегочных ДП и уменьшению просвета бронхов, расположенных в этих зонах, даже при спокойном дыхании [6,8]. Как уже было отмечено ранее, выраженное равноценное снижение ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} принято связывать с диффузными фиброзными изменениями в респираторной (периферической) зоне легких. В случае отсутствия других механизмов по мере сокращения активно-функционирующей поверхности легких происходит не только снижение ДСЛ, но и пропорциональное уменьшение ОЕЛ, составляющих ее ЖЕЛ и ООЛ, при сохранении нормальной величины ООЛ/ОЕЛ. Поскольку у больных обследованной группы повышение ООЛ/ОЕЛ наблюдалось при любых величинах ОЕЛ в сочетании с выраженным снижением ДСЛ, то, учитывая изложенные принципы трактовки,

Таблица 3

Варианты изменений показателей механики дыхания и диффузионной способности легких у больных ГХЛ (распределение относительных частот)

Показатели	Варианты изменений показателей													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ОЕЛ	Н	Н	Н	Н	Н	Н	↓	↑	↓	Н	Н	Н	Н	Н
ООЛ/ОЕЛ	Н	↑	↑	Н	Н	↑	↑	↑	↑	Н	Н	↑	↑	↑
ДСЛ _{зд}	Н	Н	Н	Н	↓	↓	↓	↓	↓	Н	↓	↓	↓	↓
ДСЛ _{ус}	Н	Н	↓	↓	Н	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Н
НП ДП	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
ФЖЕЛ/ОФВ _{пос}	Н	Н	Н	Н	Н	Н	↓	↑	↓	↑	↑	↑	Н	Н
Относительная частота варианта	0,03	0,03	0,09	0,01	0,02	0,20	0,09	0,05	0,08	0,06	0,01	0,12	0,20	0,01

Примечание: "+" — НП ДП диагностированы; "—" — отсутствуют.

этот синдром можно объяснить неомогенностью при ГХЛ фиброзных изменений или результатом деструктивного процесса, приводящего к неоднородности механических свойств периферических отделов легких (неравномерным изменениям просветов периферических ДП или деструкции их стенок). С другой стороны, сочетание при ГХЛ НП ДП только со снижением ДСЛ_{ус} и/или ДСЛ_{зд}, а также отсутствие в большинстве вариантов характерных для этих нарушений тенденций к повышению ОЕЛ и увеличения ООЛ позволяет рассматривать НП ДП при данном заболевании не только как следствие неоднородного деструктивного процесса, локализуемого в дистальных зонах легких, но и как признак качественно другой стадии патологического процесса.

Изложенные принципы трактовки изменений показателей механики дыхания и ДСЛ при ГХЛ не противоречат морфологическим изменениям легких при этом заболевании [2,11,12]. Гистиоцитоз Х, как известно, является системным заболеванием, характеризующимся образованием гистиоцитарных гранул [1,2]. Развитие этих гранул в легких проходит несколько стадий. Проплиферация гистиоцитов приводит к образованию соответствующих гранул и инфильтративным изменениям. Затем на месте гранул развивается интерстициальный фиброз, а последующая деструкция сопровождается появлением мелких булл. Исходом повреждения при ГХЛ, как и при других гранулематозах, является "сотое легкое"*. Несомненно, что такие представления схематичны, поскольку интенсивность процесса и скорость перехода от одной фазы поражения легких к другой могут различаться не только у разных больных, но и в разных зонах легких у одного и того же больного.

Поскольку и гранулематозно-фиброзные и деструктивно-буллезные изменения происходят в респираторной зоне, то они должны приводить к сокращению активной функционирующей поверхности легких. В то же время нодозный характер поражения и формирование множественных мелких булл обуславливают не только неоднородность регионарных эластических свойств, но и деструкцию опорных элементов легочной ткани. Исходя из этих общих закономерностей патоморфологических изменений, снижение ДСЛ при ГХЛ вполне правомерно связывать с гранулематозно-фиброзными и деструктивными процессами (рестриктивный фактор), а неоднородность механических свойств, — с одной стороны, с нодозным характером процесса в целом, а с другой — с буллезной деструкцией. При определенной выраженности и распространенности последней диагностируются НП ДП, то есть при ГХЛ ухудшение проходимости ДП имеет внебронхиальный генез и свидетельствует о преобладании стадий буллезной деструкции. Поэтому вполне обоснованным представляется заключение, что изменение анатомо-физиологических свойств при ГХЛ у каждого конкрет-

ного больного определяется распространенностью и выраженностью в различных зонах гранулематозно-фиброзных (рестриктивный фактор) и деструктивно-буллезных (обструктивный фактор) изменений.

Полученные нами результаты при функционально-диагностическом исследовании больных ГХЛ не противоречат имеющимся в литературе немногочисленным данным. Все исследователи отмечали увеличение ООЛ/ОЕЛ при нормальной или повышенной ОЕЛ [2,9,12] и более частое, более выраженное по сравнению с показателями механики дыхания снижение ДСЛ [10,12]. НП ДП и более выраженные отклонения ООЛ/ОЕЛ некоторыми авторами связывались с появлением булл на рентгенограммах [9,10]. В большинстве работ было вынесено заключение о преимущественно рестриктивном варианте нарушений при ГХЛ [2,9—12], а ухудшение проходимости ДП расценивалось как переход к более поздним стадиям заболевания. Только в одном исследовании было отмечено, что изменения механики дыхания при ГХЛ зависят от стадии и степени поражения легких и поэтому могут отсутствовать, быть рестриктивными, обструктивными или смешанными [11].

Хорошо известной особенностью ГХЛ является несоответствие жалоб, клинических проявлений и выраженности рентгенологических изменений [1,2,9,11]. В то же время установлено, что между характером рентгенологических изменений и стадиями гранулематозного процесса при ГХЛ существует определенная связь [2]. В частности, стадии пролиферации гистиоцитов (образования гранул) соответствуют мелкоочаговые затенения, трансформация гранулематозных изменений в интерстициальный фиброз проявляется мелкоочаговой деформацией легочного рисунка, а крупноочаговая деформация легочного рисунка с образованием булл свидетельствует о деструктивно-буллезной стадии процесса, исходом которой является "сотое легкое".

Исходя из этих параллелей, для уточнения связи стадии патологического процесса и результатов функционально-диагностического исследования при ГХЛ мы сопоставили основные клинические признаки и рентгенологическую картину у обследованных больных с наличием НП ДП и без них. Принимая во внимание, что одной из основных задач функционального исследования является диагностика начальных нарушений, из группы больных без НП ДП мы выделили больных без изменения ДСЛ (1-й и 2-й варианты, табл.3.), а также тех, у которых были умеренно снижены не только ДСЛ_{ус}, или только ДСЛ_{зд} (3-й, 4-й и 5-й варианты, табл.3). Результаты сопоставлений представлены в табл.4.

Существенных различий в длительности заболевания, отношении к курению и характере кашля между всеми группами выявлено не было. Спонтанный пневмоторакс был в анамнезе больных только 3-й и 4-й

* — "Сотое легкое" при ГХЛ очень близко к кистозно-буллезному легкому, что отличает эту рентгенологическую картину от аналогичных стадий поражения при ИФА и саркоидозе.

Частота выявления отдельных клинических признаков у больных ГХЛ при различных вариантах нарушений анатомо-физиологических свойств легких

Характеристика вариантов	НП ДП	—	—	—	+
	ДСЛ _{зд}	Н	↓ или Н	↓↓	↓
	ДСЛ _{ус}	Н	Н или ↓	↓↓	↓↓
Группы		1	2	3	4
Длительность болезни к моменту обследования, годы ($M \pm m$)		2±0,8	1±0,4	3±0,9	3±0,7
Курильщики		0,75	0,50	0,47	0,69
Годы курения ($M \pm m$)		7±1,2	10±3,5	7±1,9	7±1,5
Спонтанный пневмоторакс		—	—	0,26	0,62
Повышенная утомляемость		—	0,13	0,53	0,69
Одышка:					
— при физической нагрузке		0,25	0,50	0,89	0,88
— в покое		—	—	0,05	0,12
Кашель:					
— сухой		0,25	0,13	0,26	0,17
— с мокротой		—	0,25	0,37	0,23
Характер дыхания:					
— везикулярное		0,50	0,50	0,26	0,06
— жесткое		0,25	0,14	0,32	0,17
— ослабленное		0,25	0,26	0,42	0,77
Хрипы:					
— крепитирующие		—	—	0,21	—
— сухие единичные		0,25	0,14	0,16	0,10
Рентгенологическая картина:					
— мелкоочаговые изменения + мелкоячеистая перестройка легочного рисунка		1,0	0,61	—	—
— крупноячеистая деформация легочного рисунка + буллы		—	0,26	0,11	0,34
— "сотовое легкое"		—	0,13	0,89	0,55
— обеднение легочного рисунка + буллы		—	—	—	0,11
Число наблюдений		4	8	19	35

Примечание: НП ДП диагностированы "+" и "—" — отсутствуют, ДСЛ в пределах нормы "Н", умеренно "↓" и более выражено "↓↓" снижена.

групп, причем у больных с НП ДП (4-я группа) частота его была в 2 раза больше. Большинство больных этих же групп отмечали одышку при физической нагрузке, а в отдельных случаях и одышку в покое. У половины больных 1-й и 2-й групп выслушивалось везикулярное дыхание, которое было нехарактерно для больных 3-й и 4-й групп. Непостоянные единичные сухие хрипы выслушивались не более чем у четверти больных каждой группы, но крепитирующие — только у больных 3-й группы. При анализе рентгенологической картины мелкоочаговые затенения и мелкоячеистая перестройка легочного рисунка были выявлены у всех больных 1-й группы и более чем у половины больных 2-й группы. У остальных больных 2-й группы практически одинаково часто определялись крупноячеистая деформация легочного рисунка в сочетании с буллами

и картина "сотового" легкого. В 3-й группе отчетливо преобладали изменения, соответствующие "сотовому" легкому. Аналогичные изменения у больных с НП ДП (4-я группа) были только в половине случаев, а у остальных по частоте преобладала крупноячеистая деформация легочного рисунка в сочетании с буллами.

Проведенные сопоставления продемонстрировали, что как жалобы больных, результаты объективного исследования, так и данные функционального исследования при ГХЛ в основном не соответствовали рентгенологической картине. Так, выраженные изменения в легких (даже такие, как "сотовое легкое") иногда сочетались с умеренным снижением или ДСЛУС, или ДСЛЗД (2-я группа). Но преобладание картины "сотового легкого" у больных с выраженным снижением ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} (3-я группа) и более частое

выявление булл и обеднение легочного рисунка при ухудшении проходимости ДП (4-я группа), как и жалобы больных этих групп на повышенную утомляемость и одышку, а также спонтанный пневмоторакс у многих больных с НП ДП, в целом можно рассматривать как подтверждение правомерности соотнесения степени изменения ДСЛ и ГХЛ с выраженностью и распространенностью гранулематозно-фиброзных, а НП ДП — с теми же характеристиками деструктивно-буллезных процессов.

Заключение

Изучение особенностей изменений статических легочных объемов, проходимости ДП и условий газообмена у 70 больных ГХЛ продемонстрировало, что при развернутой клинической картине этого заболевания и выраженных рентгенологических изменениях могут быть выявлены как полное отсутствие нарушений, так и обструктивный или рестриктивный варианты нарушений. Такое разнообразие вариантов нарушений, как и отсутствие типичного для этого заболевания синдрома изменений анатомо-физиологических свойств легких, объясняется особенностями и стадийностью развития в легких гистиоцитарных гранулем. Последовательные гранулематозно-инфильтративные, гранулематозно-фиброзные и деструктивно-буллезные процессы приводят, с одной стороны, к сокращению активно функционирующей поверхности легких, а с другой — к неоднородности механических свойств и распределительным нарушениям в их респираторной (периферической) зоне. Соотношение этих двух механизмов изменения анатомо-физиологических свойств легких определяет выраженность снижения ДСЛ, отсутствие существенных изменений величины ОЕЛ и перестройку ее структуры преимущественно по обструктивному типу. Поскольку буллезная деструкция, следующая за гранулематозно-фиброзными изменениями, приводит к существенному повышению неоднородности распределения механических свойств периферических зон легких, то именно с этой стадией развития процесса связывается ухудшение проходимости ДП. Поэтому в каждом конкретном случае характер и выраженность изменений анатомо-физиологических свойств легких при ГХЛ зависит от распространенности и выраженности гранулематозно-фиброзных (рестриктивный фактор) и деструктивно-буллезных изменений (обструктивный фактор). Именно этим двойственным характером поражения легких при развитии в них гистиоцитарных гранулем и обусловлено выявленное разнообразие вариантов функциональных нарушений.

Так как интенсивность процесса и скорость перехода от одной фазы развития гранулем к другой очень индивидуальны, то даже на начальных этапах заболевания при небольших плотности и распространенности поражения, а также вследствие больших возможностей компенсаторно-приспособительных реакций легких может определяться или изолированное повышение ООЛ (преобладание неоднородности механических свойств респираторной зоны), или снижение ДСЛ_{ус} (преобладание распределительных нарушений), или снижение ДСЛ_{зд} (преобладание фиброзных изменений). Распро-

страненные гранулематозно-инфильтративные и гранулематозно-фиброзные изменения приводят к существенному сокращению активно функционирующей поверхности легких или к выраженному равноценному снижению ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус}. Характерное для ГХЛ отсутствие при этом отклонений со стороны ОЕЛ, индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} и повышение ООЛ/ОЕЛ является следствием выраженной негетерогенности механических свойств легких и часто не позволяет сделать вывод о преобладании обструктивного или рестриктивного факторов. Сочетание же снижения ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} с уменьшением ОЕЛ и индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} можно рассматривать не только как признак, указывающий на преобладание рестриктивного фактора, но и как признак мобилизации уже в покое всей сохранившейся поверхности газообмена, то есть более выраженных нарушений. Конкретный вариант изменений ОЕЛ, перестройка ее структуры, степень снижения ДСЛ_{зд} и/или ДСЛ_{ус} на фоне ухудшения проходимости ДП при ГХЛ определяется, как уже было отмечено, выраженностью и распространенностью не только деструктивно-буллезных, но и гранулематозно-фиброзных изменений. Поэтому при НП ДП часто нельзя сделать однозначный вывод о преобладающей роли ни обструктивного, ни рестриктивного факторов. Несомненно, что сочетание НП ДП с уменьшением ОЕЛ, индекса ФЖЕЛ/ОФВ_{пос} и выраженным снижением ДСЛ_{зд} и ДСЛ_{ус} является признаком более выраженных изменений анатомо-физиологических свойств легких по сравнению с вариантами с нормальной ОЕЛ и снижением только ДСЛ_{ус}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М. Диагностические аспекты диссеминированных процессов в легких // Дифференциальная диагностика заболеваний легких. — Л., 1986. — С.89—93.
2. Илькович М.М., Дембо Е.Б., Двораковская И.В., Васильчук И.В. О диагностике гистиоцитоза Х // Там же. — С.89—93.
3. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. — Л., 1987. — С.5—19.
4. Кузнецова В.К., Садовская М.П., Буланина Е.И. Хронический бронхит в свете функционально-диагностического исследования / Там же. — С.71—89.
5. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Каменева М.Ю. Динамика сопротивления потоку воздуха в фазу его нарастания в процессе форсированного выдоха при различных нарушениях механики дыхания // Пульмонология. — 1995. — № 4. С.36—41.
6. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Механические свойства легочных булл и их влияние на внешние характеристики дыхания // Физиология человека. — 1994. — № 3. — С.56—67.
7. Новикова Л.Н., Котеков Ю.М. Особенности функции внешнего дыхания при различных формах фиброзирующего альвеолита // Дифференциальная диагностика заболеваний легких. — Л., 1986. — С.107—113.
8. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. — Л., Медицина, 1980. — С.37—108.
9. Basset J., Corrin B., Spenser H., Locronque J., Roth C., Soler P., Battisti J.-P., Georges R., Chretien J. Pulmonary histiocytosis X // Am. Rev. Respir. Dis. — 1978. — Vol.118. — P.811—820.
10. Loddenkemper R., Brandt H.J., Buchbender W., Lohding M., Preussler H., Radenbach K.L. Lungenfunktionsmuster bei der Histiocytosis X // Prax. Klin. Pneumol. — 1983. — Bd 37, № 1. — S.584—587.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [616.25-002.31+616.25-003.217-002.3]-07:616.153.1-074

Е.А.Цеймах, Я.Н.Шойхет, В.И.Киселев, В.Н.Курасов

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ И ПИОПНЕВМОТОРАКСОМ

Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии факультета усовершенствования врачей,
кафедра нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM CONDITION IN ACUTE PYOTHORAX
AND PYOPNEUMOTHORAX CASES

E.A.Tseimach, Ya.N.Shoikhet, V.I.Kiselev, V.N.Kurasov

Summary

The condition of kallikrein-kinin system in blood plasma and pleural exudate can serve as an objective criterion for assessment the severity and prediction the acute pyothorax (PT) and pyopneumothorax (PPT) course. A favourable PT and PPT outcome is observed in moderate reduction of pre-kallikrein and kininogen activities in pleural exudate and in increase of free kallikrein level accompanied by the remained kininases activity. The prognosis is poor in considerable decrease of pre-kallikrein and kininogen levels in pleural exudate and in high free kallikrein activity accompanied by the absence or significant inhibition of kininases activity.

Резюме

Состояние калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата является объективным критерием для оценки тяжести и прогнозирования течения острых эмпием плевры и пиопневмоторакса. Благоприятный исход эмпием плевры и пиопневмоторакса наблюдается при умеренном снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, повышении уровня свободного калликреина при сохраненной активности кининаз. Прогноз эмпиемы плевры и пиопневмоторакса неблагоприятен при резком снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, значительном повышении активности свободного калликреина при отсутствии или снижении кининазной активности.

Лечение острых эмпием плевры и пиопневмоторакса остается одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии вследствие неудовлетворительных результатов лечения и сохраняющейся достаточно высокой летальности, особенно при послеоперационных эмпиемах с бронхоплевральным свищом [1,3,5,8,9, 11—13].

В последнее время появились модели прогнозирования течения воспалительного процесса при эмпиемах плевры [4,6,7,14]. Однако большое количество показателей и сложность их математической обработки снижают практическую значимость.

Нами для прогнозирования тяжести течения воспалительного процесса у больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом изучено состояние калликреин-кининовой системы крови и плеврального экссудата.

В основу работы положены данные о 56 больных с острыми эмпиемами плевры и пиопневмотораксом. Возраст больных — от 20 до 68 лет. Мужчин было 49, женщин — 7. Первичные эмпиемы плевры были у 18 пациентов, из них у 7 — посттравматические, у 11 — послеоперационные. У 38 больных были вторичные эмпиемы плевры. Причинами вторичных эмпием плевры у 26 пациентов явились острые абсцессы и гангрены легких, у 10 больных — крупозная плевропневмония, у 1 — длительно не расправляющийся спонтанный пневмоторакс, у 1 — острый медиастинит. Для контроля обследовано 19 здоровых лиц (11 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет.

Состояние калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры оценивали по уровню общего кини-

Показатели калликреин-кининовой системы у больных с острой эмпиемой плевры

Показатели	Контрольная группа	Больные		p	p_1
		Плазма крови	Плевральный экссудат		
Кининоген, мкмоль/л	2,1±0,21	2,1±0,22	0,5±0,07	>0,5	<0,001
Свободный калликреин, Е/л	8,6±2,22	18,1±2,40	3,1±0,83	<0,01	<0,001
Прекалликреин, Е/л	216,4±11,78	183,2±9,01	54,7±7,73	<0,05	<0,001
Кининазы, мкмоль/л·мин	1,9±0,19	2,4±0,12	0,8±0,13	<0,05	<0,001

Примечание. p — достоверность различия показателей в плазме крови у лиц контрольной группы и у больных; p_1 — достоверность различия показателей плазмы крови и плеврального экссудата у больных.

ногена, содержанию прекалликреина, активности свободного калликреина и плазменных кининаз. Исследовали бедную тромбоцитами плазму и супернатант плеврального экссудата. Количественное тестирование кининовой активности осуществлялось на роге матки крыс по методу *Т.С.Пасхиной и соавт.* [10]. Определение общего кининогена проводилось по методике *Diniz et al.* [15] в модификации *Т.С.Пасхиной и соавт.* [10]. Свободный калликреин определяли спектрометрически по методу *Т.С.Пасхиной и А.В.Кринской* [10]. Активность кининаз определялась по методу *П.Я.Гапонюк и Е.М.Умарходжаева* [2].

Как видно из табл.1 у больных в плазме крови наблюдается снижение уровня прекалликреина в 1,2 раза, повышение активности кининаз в 1,3 раза и активности свободного калликреина в 2,1 раза.

Следовательно, у больных с острой эмпиемой плевры наблюдается активация калликреин-кининовой системы. Отсутствие снижения содержания кининогена в плазме крови, видимо, обусловлено усиленной мобилизацией его из депо.

В плевральном экссудате отмечено снижение всех исследуемых компонентов калликреин-кининовой сис-

темы по сравнению с аналогичными показателями в плазме крови у больных. Так, содержание кининогена в плевральной полости было меньше его уровня в плазме крови у больных в 3,9 раза, прекалликреина — в 3,3 раза, свободного калликреина — в 5,8 раза, а кининазной активности — в 3 раза.

При оценке степени активации калликреин-кининовой системы плазмы крови у больных с разной тяжестью течения воспалительного процесса установлено, что по мере нарастания тяжести болезни снижается уровень кининогена и прекалликреина (табл.2). Так, при тяжелом и септическом течении уровень кининогена был ниже, чем при среднетяжелом, соответственно в 1,5 и 1,6 раза. При этом отмечено повышение кининазной активности и уровня свободного калликреина. Кининазная активность и уровень свободного калликреина плазмы крови при септическом течении превышает аналогичные показатели при среднетяжелом и тяжелом течении соответственно в 1,4 и 2,7 раза.

Таким образом, по мере нарастания тяжести болезни наблюдается повышение интенсивности кининообразования и кининоразрушения в плазме крови, проявляющееся снижением уровней прекалликреина и ки-

Таблица 2

Показатели калликреин-кининовой системы плазмы крови у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от тяжести воспалительного процесса

Показатели	Степени тяжести течения процесса			p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
	средней тяжести (1)	тяжелое (2)	септическое (3)			
Кининоген, мкмоль/л	2,6±0,08	1,7±0,08	1,5±0,19	<0,001	<0,001	>0,25
по	<0,05	>0,05	<0,05			
Свободный калликреин, Е/л	11,4±4,11	10,4±6,34	31,3±4,49	>0,5	<0,001	<0,001
по	>0,25	>0,5	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	225,0±17,82	235,9±17,91	150,2±17,75	>0,5	<0,01	<0,01
по	>0,5	>0,25	<0,01			
Кининазы, мкмоль/л·мин	1,9±0,14	1,9±0,23	2,7±0,31	>0,5	<0,05	<0,05
по	>0,5	>0,5	>0,5			

Примечание. Здесь и в табл.3 p_0 — достоверность различия показателей контрольной группы и у больных.

Показатели калликреин-кининовой системы плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от тяжести воспалительного процесса

Показатели	Степени тяжести течения процесса			P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	средней тяжести (1)	тяжелое (2)	септическое (3)			
Кининоген, мкмоль/л	0,7±0,10	0,4±0,10	0,3±0,08	<0,05	<0,01	>0,25
ро	<0,001	<0,001	<0,001			
Свободный калликреин, Е/л	0,3±0,18	2,0±1,23	9,5±2,21	>0,1	<0,001	<0,01
ро	<0,02	>0,05	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	94,6±17,77	35,0±6,65	28,7±4,33	<0,002	<0,002	>0,25
ро	<0,001	<0,001	<0,01			
Киназы, мкмоль/л·мин	0,8±0,09	0,8±0,25	0,9±0,37	>0,5	>0,5	>0,5
ро	<0,001	<0,001	<0,001			

ниногена и увеличением активности киназ и свободного калликреина.

Как видно из табл.3, по мере нарастания тяжести болезни в плевральном экссудате при тяжелом и септическом течении уровни прекалликреина и кининогена были ниже аналогичных показателей при среднетяжелом течении. Особенно значительным был рост активности свободного калликреина в плевральной полости при септическом течении, превышая аналогичные показатели при среднетяжелом в 31,7 раза, а при тяжелом — в 4,8 раза. При этом по мере прогрессирования воспалительного процесса в плевральной полости не отмечено повышения киназной активности.

Таким образом, у больных с острой эмпиемой плевры наблюдается выраженный дисбаланс в процессах кининообразования и кининоразрушения непосредственно в плевральной полости. На фоне значительного увеличения процессов кининообразования, связанного со снижением уровней кининогена, прекалликреина и повышением активности свободного калликреина, отмечается отсутствие повышения киназной активности,

инактивирующей кинины. Столь выраженный дисбаланс киназной активности в плевральной полости, особенно у пациентов с септическим течением воспалительного процесса, видимо, связан с наличием тяжелого эндотелиоза и потерей эндотелием сосудов легких брадикининактивирующей функции.

Учитывая выраженную активацию кининогенеза в плазме крови и в очаге воспаления у больных с острой эмпиемой плевры, отличающуюся при различных степенях активности воспалительного процесса, представлялось целесообразным проанализировать состояние калликреин-кининовой системы при различных исходах воспаления.

У умерших пациентов наблюдается очень выраженное увеличение интенсивности кининообразования в плазме крови, проявляющееся снижением кининогена и прекалликреина и повышением активности свободного калликреина и киназ (табл.4). Так, уровень кининогена и прекалликреина был снижен у умерших по сравнению с аналогичными показателями у хронических больных в 1,8 и 1,5 раза и у выздоровевших пациентов

Таблица 4

Показатели калликреин-кининовой системы плазмы крови у с больных острой эмпиемой плевры в зависимости от клинических исходов воспалительного процесса

Тесты	Исходы			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	смерть (1)	хронизация (2)	выздоровление (3)			
Кининоген, мкмоль/л	1,4±0,19	2,5±0,14	2,1±0,22	<0,001	<0,05	>0,1
ро	<0,02	<0,001	>0,5			
Свободный калликреин, Е/л	32,3±6,75	12,1±1,50	7,3±1,93	<0,01	<0,002	>0,05
ро	>0,05	>0,05	<0,01			
Прекалликреин, Е/л	138,0±22,43	248,8±14,90	212,7±15,26	<0,001	<0,02	>0,25
ро	>0,05	<0,001	>0,1			
Киназы, мкмоль/л·мин	3,2±0,22	2,3±0,34	2,2±0,13	<0,05	<0,001	>0,5
ро	<0,002	<0,001	>0,25			

Примечание. Здесь и в табл.5 ро — достоверность различия показателей у больных до и после лечения.

Показатели калликреин-кининовой системы плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от клинических исходов воспалительного процесса

Тесты	Исходы			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	смерть (1) $n=4$	хронизация (2) $n=11$	выздоровление (3) $n=16$			
Кининоген, мкмоль/л	0,62±0,08	0,5±0,15	0,3±0,07	>0,05	>0,25	>0,25
po	<0,01	>0,5	>0,05			
Свободный калликреин, Е/л	12,8±1,70	1,1±0,41	0,003±0,029	<0,001	<0,001	<0,02
po	<0,001	<0,05	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	27,1±6,00	47,0±11,07	7,5±4,13	>0,1	<0,02	<0,01
po	<0,01	>0,25	<0,001			
Кининазы, мкмоль/л.мин	0,6±0,32	0,3±0,09	0,1±0,07	>0,25	>0,1	>0,05
po	>0,25	<0,002	<0,001			

в 1,8 и 1,5 раза, а активность свободного калликреина и кининаз повышена у хронических больных соответственно в 2,7 и 4,4 раза и у выздоровевших пациентов в 1,4 и 1,5 раза.

В плевральном экссудате отмечена тесная взаимосвязь снижения уровней активности свободного калликреина и кининаз с исходами воспалительного процесса (табл.5). Так, уровень свободного калликреина в плевральной полости у умерших пациентов значительно превышал аналогичные показатели у хронических больных и выздоровевших пациентов. При этом не отмечено роста кининазной активности в плевральной полости у умерших больных, а необходимо заметить, что у двух из четырех погибших пациентов активность кининаз в плевральной полости вообще была равна нулю.

Соотношение активностей свободного калликреина и кининаз показывает значительное превышение этого показателя у умерших больных по сравнению с аналогичными данными в плевральной полости у хронических больных и выздоровевших пациентов (табл.6)

Так, исследование состояния калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата позволяет объективно судить о тяжести воспалительного

процесса и прогнозировать течение заболевания при острых эмпиемах плевры и пиопневмотораксе.

Выводы

1. Исследование состояния калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата является объективным критерием оценки тяжести и прогнозирования течения воспалительного процесса при эмпиемах плевры и пиопневмоторакса.
2. Благоприятный исход эмпиемы плевры и пиопневмоторакса наблюдается при умеренном снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, повышении активности свободного калликреина при сохраненной активности кининаз.
3. Прогноз эмпием плевры и пиопневмоторакса неблагоприятен при резком уменьшении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, значительном повышении активности свободного калликреина при отсутствии или снижении кининазной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюков Ю.В., Бронская Л.К., Юдин А.Л. Некоторые клинические и рентгенологические аспекты диагностики послеоперационной эмпиемы плевры в легочной хирургии // Грудная и серд.-сосуд. хир. — 1991. — № 6. — С.52—54.
2. Гапонюк П.Я., Умарходжаев Е.М. Биологический метод определения кининазной активности в норме и при патологии // Пат. физиол. — 1969. — № 5. — С.80—82.
3. Добровольский С.Р., Григорьева С.П. Комбинированные резекции в хирургии рака легкого // Хирургия. — 1992. — № 3. — С.12—17.
4. Дьяченко Т.Ю., Муромский Ю.А. Прогнозирование операционного риска в хирургии легких // Грудная и серд. сосуд. хир. — 1990. — № 11. — С.65—58.
5. Колесников И.С., Щерба Б.В., Межевикин Н.И., Шалаев С.А. Оперативные вмешательства при раке легкого. — Л., 1975.
6. Кольцун С.С. Прогнозирование послеоперационного состояния больных хроническими гнойными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
7. Кургузов О.П., Успенский Л.В., Павлов Ю.В., Аблицов Б.А. Прогнозирование и профилактика послеоперационных эмпием плевры при радикальных операциях на легких // Грудная и серд. сосуд. хир. — 1990. — № 2. — С.44—47.

Таблица 6

Соотношение активности свободного калликреина и кининаз плазмы крови и плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры при различных исходах воспалительного процесса

Исходы	Исследуемая среда	Соотношение
Смерть	Плазма крови	10,1:1,0
	Плевральный экссудат	21,3:1,0
Хронизация	Плазма крови	5,3:1,0
	Плевральный экссудат	3,7:1,0
Выздоровление	Плазма крови	3,1:1,0
	Плевральный экссудат	0,03:1,0

8. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры.— М., 1976.
9. Отс О.Н., Бирюков Ю.В., Бронская Л.К. Результаты оперативного лечения эмпиемы плевры после резекции легкого и пневмонэктомии // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1991.— № 5.— С.45—48.
10. Пасхина Т.С., Гуликова О.М., Егорова Т.П. и др. Определение брадикинина при помощи биологических и хроматографических методов // Современные методы в биохимии.— М., 1968.— С.205—231.
11. Путов Н.В., Левашев Ю.Н., Коханенко В.В. Пиопневмоторакс.— Кишинев, 1988.
12. Стилиди И.С. Экстренные повторные операции при раке легкого // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1992.— № 11—12.— С.48—51.
13. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Бочарова В.М. Гнойные заболевания легких.— М., 1987.
14. Чхетия Н.Ш. Профилактика острых пострезекционных эмпием плевры при хронических нагноительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1983.

Поступила 03.04.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-07:616.15-073

А.П.Погромов, А.А.Белов, О.А.Цветкова, В.М.Гукасов

КИНЕТИКА Fe^{2+} -ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПЛАЗМЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ДРУГИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ АТОПИИ

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

KINETICS OF Fe^{2+} -INDUCED PLASMA CHEMILUMINESCENCE IN ATOPIC ASTHMA AND OTHER ATOPY
MANIFESTATIONS

A.P.Pogromov, A.A.Belov, O.A.Tsvetkova, V.M.Gukasov

Summary

Seventeen patients with atopy symptoms (rhinitis, hay fever, allergic dermatitis) and without either clinical or spirometric bronchoconstriction signs have been examined along with 25 patients with mild atopic bronchial asthma exacerbation (ABA) and a control group of 15 healthy subjects. All the patients underwent the skin tests with standard set of allergens and the acetylcholine bronchial challenge test (Ach-test). Serum common IgE level have been detected by ELISA test. The antioxidant defence (AOD) condition and its changes during the Ach-test were estimated using indices of kinetics of Fe^{2+} -induced plasma chemiluminescence (ChL). As it was shown the increase of ChL intensity index was the most expressed in high inflammatory activity cases. It was not found any correlation between ChL intensity, atopy clinical manifestation and IgE level. So it should be possible to define the ChL intensity as non-specific parameter which reflects the increase of free radicals plasma production and its involvement in inflammatory reactions forming. On the other hand a relationship between serum common IgE level and AOD was demonstrated in our investigation. In cases with IgE level higher than 300 U/ml the speed of ChL inhibition (V) was higher and integrated ChL index (ChLI) was lower than in other patients. It was also shown that there was the correlation between non-specific bronchial hyperreactivity and AOD activity. Negative Ach-test results were accompanied by the increase of AOD activity after the test (the increase of V and the reduction of half-fading time of ChL — ChL). The similar AOD-response was found in patients with ABA and low Ach sensitivity, high IgE level and skin sensitization to variety of antigens. On the contrary discordant AOD response (the reduction of V and the increase of ChL) was typical for patients with high Ach sensitivity. The involvement of free radicals and AOD in the initial stage of asthma forming in atopic patients is suggested by this discordant AOD response also in certain patients (35%) with hay fever and/or positive Ach-test. It should be possible to use this laboratory phenomenon to distinguish patients with great risk of asthma development.

Резюме

Изучена кинетика Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы у 57 обследованных: с обострением atopической бронхиальной астмы, с аллергической риносинусопатией, поллинозом в форме риноконъюнктивального синдрома, atopическим дерматитом и у 15 здоровых доноров. Наряду со стереотипным повышением интенсивности хемилюминесценции при обострении atopических заболеваний, свидетельствующим об активации свободнорадикальных процессов, выявлены различия в исходном состоянии систем антиоксидантной защиты и варианты ответа на ацетилхолиновый тест в зависимости от

уровня общего IgE, наличия клинически выраженного бронхообструктивного синдрома в программе атопии и степени бронхиальной гиперреактивности. Обсуждается значение нарушений функционирования систем АОЗ на ранних стадиях формирования атопической бронхиальной астмы, на основании чего предложен дополнительный лабораторный критерий для выделения группы риска.

Наряду с многочисленными биохимическими, иммунологическими, молекулярными аспектами патогенеза атопической бронхиальной астмы (АБА), показано участие такого общебиологического процесса, как свободнорадикальное окисление [7]. По экспериментальным данным свободные радикалы сами по себе способны вызывать бронхоспастическую реакцию [10]. Повышение продукции свободных радикалов на фоне измененных систем антиоксидантной защиты (АОЗ) участвует, по-видимому, в формировании хронического персистирующего воспаления дыхательных путей, лежащего, по современным представлениям, в основе бронхиальной гиперреактивности [2]. Найдена четкая корреляция при астме между генерацией супероксиданиона в периферической крови и степенью чувствительности бронхов к метахолину [9]. С другой стороны, известно о повреждающем действии свободных радикалов на иммунную систему, что находит свое отражение, в частности, в изменениях синтеза IgE и IgE-опосредованных реакций. Поэтому существует необходимость комплексной оценки роли свободнорадикальных процессов (СРП) и состояния АОЗ в формировании гиперреактивности бронхов на фоне атопического состояния.

Обследовано 57 человек: 25 пациентов с обострением атопической бронхиальной астмы (АБА) легкого персистирующего течения; 17 пациентов с внелегочными атопическими проявлениями (аллергическая риносинусопатия, поллиноз в форме риноконъюнктивального синдрома, атопический дерматит) без клинических и спирометрических признаков бронхоспазма; группу контроля составили 15 здоровых доноров.

Уровень общего иммуноглобулина Е определялся методом иммуноферментного анализа (IgE Total EIA COBAS CORE). Всем больным проводились скарификационные кожные пробы по общепринятой в клинической аллергологии методике [8] со стандартным

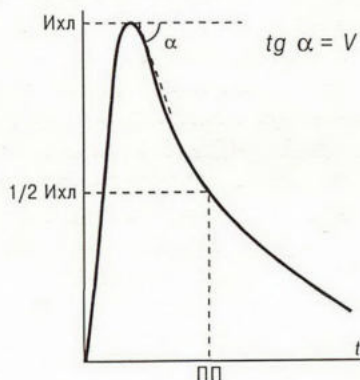


Рис. 1. Типовая кривая кинетики Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы.

Ихл — интенсивность хемилюминесценции (в относительных единицах); V — скорость ингибирования; ПП — период полужатухания; t — время (в секундах).

набором готовых аллергенов с использованием в качестве тест-контроля гистамина и растворителя. Для оценки уровня неспецифической реактивности бронхов проводился ацетилхолиновый тест по принятой в клинике методике [1]. Для оценки состояния системы СРП—АОЗ и ее изменений на фоне ацетилхолинового теста использован микрометод изучения кинетики Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в плазме, предложенный Ю.А. Владимировым [3] в модификации [6]. Определяли в относительных единицах следующие параметры кривой ХЛ, представленной на рис. 1.

Для оценки интенсивности СРП в плазме определялась интенсивность хемилюминесценции (Ихл), рассчитываемая как максимальная амплитуда быстрой вспышки; для оценки антиокислительных систем плазмы — максимальная скорость ингибирования ХЛ (V), рассчитываемая как тангенс угла наклона ($\text{tg}\alpha$) начальной "исходящей части вспышки", период полужатухания ХЛ (ПП) — время в минутах, в течение которого интенсивность ХЛ достигает полуамплитуды вспышки. Затем регистрировали свечение контрольных проб, не содержащих плазмы. Конечные результаты представляли в виде индексов, являющихся отношением соответствующих параметров в опыте и контроле. Для суммарной оценки СРП рассчитывали интегральный показатель хемилюминесценции (ИПХ) по формуле: $\text{ИПХ} = (\text{И} \times \text{ПП}) / V$. В каждом случае для всех перечисленных показателей определялась разность значение Δ (исходного и сразу по завершении ацетилхолинового теста).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ *Statistica for Windows*, версия 4.3, StatSoft, Inc. 1993.

У больных АБА легкого персистирующего течения в фазе обострения, также как и у больных другими атопическими заболеваниями, по сравнению со здоровыми лицами наблюдается стереотипное повышение уровня Ихл в плазме в среднем в 1,5—2 раза ($p < 0,01$).

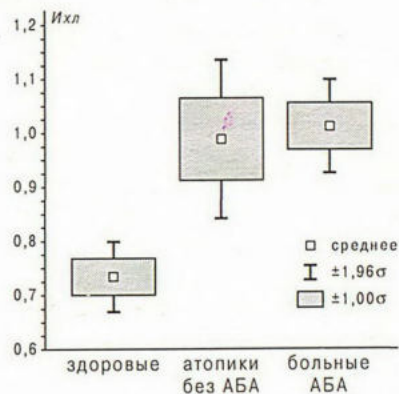


Рис. 2. Показатель интенсивности хемилюминесценции (Ихл) в группах обследованных

Таблица 1

Результаты исследования IgE, кожных проб и ацетилхолинового теста в группах пациентов с atopическими заболеваниями

Признак	Атопия без АБА		Атопия с АБА	
	n	%	n	%
Повышение IgE				
незначительное	5	29	6	24
умеренное	7	41	12	48
значительное	5	29	7	28
Сенсибилизация к кожным аллергенам				
I	5	29	4	16
II	3	18	7	28
III	3	18	6	24
IV	6	35	8	32
Ацетилхолиновый тест				
положительный	3	18	25	100
отрицательный	14	82	—	—

Так, у здоровых исходная ИХЛ составила $0,74 \pm 0,03$, в группе пациентов с обострением АБА $1,01 \pm 0,04$, $p < 0,001$, при аллергическом рините $1,08 \pm 0,05$, $p < 0,01$, при atopическом дерматите $1,12 \pm 0,08$, $p < 0,05$. В то же время поллиноз, который у всех обследованных был вне обострения (обследование проводилось в осенне-зимний период) и диагностировался по анамнестическим и аллергологическим данным, не сопровождался повышением ИХЛ. Полученные данные могут свидетельствовать, что обострение atopических заболеваний сопровождается повышением активности свободнорадикальных процессов в плазме (рис.2).

Что касается особенностей состояния АОЗ при atopических заболеваниях, то выявлялись достоверные различия по показателю V — более высокая скорость ингибирования при наличии ринита ($1,15 \pm 0,06$ и $0,91 \pm 0,07$, $p < 0,05$). При наличии аллергического дерматита отмечалась более высокая скорость ингибирования, чем при его отсутствии ($1,28 \pm 0,13$ и $0,81 \pm 0,08$, $p < 0,01$), различия по скорости ингибирования сохранялись и после ацетилхолинового теста, несмотря на разнонаправленность изменений V — увеличение при отсутствии дерматита и уменьшение при его наличии. Таким образом, такие клинические проявления atopии, как аллергический ринит и, особенно, аллергический дерматит, при отсутствии бронхообструктивного синдрома сопровождаются, помимо отчетливого повышения интенсивности СРП, достаточно активным состоянием систем АОЗ, что, возможно, препятствует реализации аллергической реакции на уровне бронхов.

При наличии ринита у пациентов с АБА показатель ИПХ как до, так и после теста был выше, чем у пациентов без ринита ($1,19 \pm 0,14$ и $0,87 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о меньшей напряженности системы АОЗ с отсутствием реакции на нагрузку при сочетании ринита и астмы. В то же время при сравнении средних значений показателей ХЛ у паци-

ентов с АБА при наличии или отсутствии аллергического дерматита достоверных различий не выявлено.

У пациентов с atopическими проявлениями выявлено три уровня повышения IgE — незначительное ($30-130$ ме/л), умеренное ($130-300$ ме/л) и значительное (свыше 300 ме/л). У всех отмечены положительные результаты кожных проб от моновалентной (I) до поливалентной (IV) сенсибилизации. Положительный результат ацетилхолинового теста отмечен у всех пациентов с АБА и у 3 (18%) пациентов с другими atopическими заболеваниями. Сопоставление результатов исследования IgE, кожного аллергологического тестирования, состояния бронхореактивности в группах обследованных пациентов приведено в табл.1.

При поливалентной сенсибилизации и содержании IgE свыше 300 ед/мл у пациентов с внелегочной аллергией показатель скорости ингибирования (V) был достоверно выше ($1,22 \pm 0,15$ и $0,82 \pm 0,12$, $p < 0,05$), а интегральный показатель ХЛ — ниже ($0,86 \pm 0,07$ и $1,23 \pm 0,09$, $p < 0,01$), что свидетельствует о более напряженном исходном состоянии АОЗ, чем при моновалентной. У этих пациентов повышению активности АОЗ на фоне ацетилхолинового теста, о чем свидетельствовало повышение V и снижение периода полужатухания вспышки ПП, клинически соответствовал отрицательный результат теста. Несмотря на то, что у всех пациентов с АБА результат ацетилхолинового теста был положительным, реактивность бронхов на ацетилхолин оказалась различной. При этом у пациентов со значительным повышением уровня IgE и поливалентной кожной сенсибилизацией, которые клинически демонстрировали меньшую степень чувствительности к ацетилхолину, имелись определенные особенности реакции системы АОЗ на ацетилхолиновый тест. Так, период полужатухания ПП у них достоверно снижался (а при моновалентной аллергии с незначительным повышением IgE имел тенденцию к повышению, различия по ΔПП достоверны: $-0,20 \pm 0,08$ и $0,05 \pm 0,03$, $p < 0,01$). За счет повышения на фоне теста показатель скорости ингибирования V после теста у пациентов с поливалентной сенсибилизацией становился достоверно более высоким ($0,95 \pm 0,06$ и $1,19 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Что касается ИПХ, то этот показатель на фоне ацетилхолинового теста достоверно уменьшался на 40% при значительном и, наоборот, увеличивался при незначительном повышении IgE (различия по ΔИПХ достоверны: $-0,55 \pm 0,24$ и $0,12 \pm 0,13$, $p < 0,05$). Все это позволяет высказать предположение о важном значении состояния системы СРП—АОЗ в формировании (или, наоборот, в неформировании) atopического бронхообструктивного синдрома. Следует еще раз подчеркнуть, что помимо известной концепции "свободнорадикального воспаления" при бронхиальной астме [5] необходимо учитывать также возможность влияния состояния системы СРП—АОЗ на степень выраженности проявлений генетически детерминированного atopического состояния. Поскольку известно о существовании различных факторов, повышающих риск формирования АБА [4], нами была предпринята попытка выявить особенности состояния системы СРП—

Таблица 2

Показатели ХЛ и их изменения на фоне ацетилхолинового теста в группе риска по развитию atopической бронхиальной астмы

	Группа А (n=6)	Группа Б (n=11)
Ихл		
до	0,93±0,13	1,02±0,09
после	0,91±0,08	1,10±0,08
Δ	-0,02±0,06	0,08±0,08
ПП		
до	1,02±0,07	0,99±0,02
после	1,04±0,04	0,98±0,03
Δ	0,02±0,06	-0,02±0,02
V		
до	1,36±0,22*	0,94±0,07
после	0,92±0,09	1,12±0,06**
Δ	-0,43±0,16*	0,08±0,06
ИПХ		
до	0,73±0,07	1,10±0,08
после	1,11±0,05**	0,97±0,06
Δ	0,36±0,07*	-0,13±0,04

Примечание: * — различия между группами достоверны; ** — различия до и после теста достоверны.

АОЗ, которые, возможно, способствуют развитию бронхообструктивного синдрома в программе atopического состояния.

Как видно из табл.2, при анализе исходного состояния АОЗ, а также по реакции системы АОЗ на ацетилхолиновый тест среди больных с различными внелегочными проявлениями atopии отчетливо выделялось две группы: для 6 пациентов, отнесенных к группе А, были характерны более высокие значения исходного показателя скорости ингибирования ($1,36 \pm 0,22$ и $0,94 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Характерной особенностью ответа системы СРП—АОЗ на ацетилхолиновый тест вне зависимости от его клинического результата в указанной группе в отличие от остальных пациентов с atopией явилось снижение скорости ингибирования V более чем на 30% ($-0,43 \pm 0,16$ и $0,18 \pm 0,06$, $p < 0,001$). Исходно более низкий показатель ИПХ в этой группе ($0,73 \pm 0,07$ и $1,10 \pm 0,07$, $p < 0,01$) на фоне теста достоверно увеличивался в 1,5 раза при уменьшении его у остальных пациентов с atopией ($0,36 \pm 0,07$ и $-0,13 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Для этой группы больных были типичны клинические проявления, которые по современным представлениям значительно повышают риск формирования астмы: либо положительный результат ацетилхолинового теста, либо поллиноз, сочетавшийся с высокой степенью аллергизации и эозинофилией. Учитывая этот факт, а также соответствие описанных разнонаправленных изменений показателей АОЗ на фоне ацетилхолинового теста типичным изменениям АОЗ при АБА с высокой степенью бронхиальной гиперреактивности,

мы сочли возможным обсудить существование двух вариантов ответа систем АОЗ при предъявлении к ним повышенных требований, выявляемых, в частности, при проведении бронхоторного ацетилхолинового теста — согласованного и рассогласованного. При этом последний, по-видимому, является наименее адекватным и может иметь наибольшее значение в формировании бронхообструктивного синдрома в программе atopического заболевания. Поэтому обнаружение рассогласованного ответа АОЗ у пациента с проявлениями atopии вне зависимости от традиционной спирографической оценки результата ацетилхолинового теста может рассматриваться как дополнительный лабораторный критерий для выделения группы риска по развитию АБА.

Выводы

1. Как для обострения atopической бронхиальной астмы, так и для обострения atopических заболеваний, не сопровождающихся развитием бронхообструктивного синдрома, характерно стереотипное повышение свободнорадикальных процессов в плазме. При этом основные различия между пациентами с АБА и atopией без астмы касаются состояния систем АОЗ, что заставляет предполагать их участие в патогенезе бронхоспастических реакций в программе atopии.
2. По-видимому, у пациентов с внелегочными проявлениями atopии активация свободнорадикальных процессов отчасти компенсируется значительным напряжением систем антиоксидантной защиты, что предотвращает формирование у них atopической бронхоспастической реакции.
3. Вне зависимости от исходного состояния АОЗ анализ показателей кинетики затухания вспышки ХЛ позволяет говорить о двух основных вариантах функционирования систем АОЗ, выявляемых при проведении ацетилхолинового теста — по типу согласованной или рассогласованной реакции. В целом, значительному повышению уровня неспецифического IgE (более 300 МЕ/мл) при atopии соответствует согласованная реакция систем антиоксидантной защиты.
4. Для тех пациентов с обострением atopической бронхиальной астмы, у которых определяется высокая степень бронхиальной гиперреактивности в процессе проведения ацетилхолинового теста, при этом уровень повышения общего IgE, наоборот, незначителен, характерна реакция систем антиоксидантной защиты по типу рассогласованного ответа, что позволяет считать этот вариант ответа систем АОЗ при предъявлении к ним повышенных требований наименее адекватным.
5. Выявление рассогласованного ответа АОЗ при проведении ацетилхолинового теста у 35% пациентов с внелегочными проявлениями atopии (у всех при положительном результате теста, 18%, а также у 17% при его отрицательном результате) может рассматриваться, вне зависимости от традиционной интерпретации результата теста, как фактор риска развития у них в дальнейшем АБА.

1. Бородин Ю.П., Дорогова О.А. Применение ингаляционного теста с ацетилхолином в комплексной диагностике хронического астматического бронхита и бронхиальной астмы // Воен. мед. журн.— 1984.— № 11.— С.55—56.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
3. Владимиров Ю.А. Сверхслабое свечение плазмы в клинической диагностике.— М., 1974.
4. Зимина А.А. Активное выявление больных на ранних этапах развития бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
5. Новиков Ю.К. Свободно-радикальное воспаление и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой // Русск. мед. журн.— 1997.— Т. 5, № 17.— С.1143—1148.
6. Сергеев П.В., Белых А.Г., Чукаев С.А., Гукасов В.М. Влияние антиоксидантов на быструю вспышку Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции // Экспер. и клин. фармакол.— 1992.— № 2.— С.60—62.
7. Jarjour N.N., Calhoun W.J. Enhanced production of oxygen radicals in asthma // J. Lab. Clin. Med.— 1994.— Vol.123.— P.131—137.
8. Lieberman P.L., Crawford L.V. Management of the Allergic Patient.— New York, 1982.— P.38—82.
9. Meltzer S., Goldberg B., Lad P., Easton J. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.960—966.
10. Misawa M., Arai H. Airway inflammation induced by xanthin/xanthineoxidase in guinea pigs // Agents Actions.— 1993.— Vol.38, № 1—2.— P.19—26.

Поступила 03.11.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-008.443-06:616.12-008.3

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

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫХ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ СНА, У ПАЦИЕНТОВ
С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

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

SPREADING AND CLINICAL IMPORTANCE OF RESPIRATORY DISORDERS CAUSED BY SLEEP AIRWAY
OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS

I.M.Voronin, A.M.Belov, D.Yu.Kallistov, Yu.A.Govsha, T.A.Istomina

Summary

Cardiac arrhythmias and respiratory disorders caused by upper airway obstruction during sleep are quite common pathologies. Fifty two patients with paroxysmal atrial fibrillation and frequent ventricular extrasystoles were examined in order to evaluate the spreading of sleep respiratory disorders and their role for arrhythmias pathogenesis.

The obtained results revealed the high frequency of respiratory disorders in arrhythmias patients and the relationship between circadian arrhythmias character and the intensity of sleep respiratory disorders. Comparative analyse of the SPAP-therapy and the anti-arrhythmic medication effect on SOAHS showed more high efficacy of the first one.

Резюме

Аритмии сердца и нарушения дыхания, вызванные обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, являются весьма распространенным патологическим состоянием. С целью оценки распространенности нарушений дыхания во время сна и их роли в патогенезе аритмий были исследованы 52 пациента с пароксизмальной мерцательной аритмией и частой желудочковой экстрасистолой.

По результатам исследования выявлена высокая распространенность нарушений дыхания в группе больных с аритмиями, а также наличие определенной взаимосвязи циркадного характера аритмий с выраженностью нарушений дыхания во время сна. Сравнительный анализ антиаритмического эффекта медикаментозной терапии СОАГС и СРАР-терапии показал более высокую эффективность последней.

Аритмии сердца являются широко распространенной патологией, влияющей на особенности клиничес-

кого течения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и прогноз для жизни пациентов [3].

Несмотря на достаточно хорошую изученность электрофизиологических механизмов аритмий, в настоящее время остается ряд вопросов, касающихся роли отдельных патофизиологических факторов в аритмогенезе и причин различного временного распределения нарушений сердечного ритма в течение суток.

В последние годы в литературе активно обсуждается неблагоприятное влияние обструктивного апноэ сна и других вариантов нарушения дыхания по типу обструкции верхних дыхательных путей во время сна на функцию сердца, коронарный кровоток, автономную регуляцию сердечного ритма, состояние ЦНС и уровень артериального давления. Изучение влияния синдрома обструктивного апноэ—гипопноэ сна (СОАГС) и других нарушений дыхания во время сна на сердечно-сосудистую систему актуально также и потому, что эти состояния не являются редкими. По мнению многих исследователей, распространенность СОАГС в общей популяции населения составляет не менее 2% у женщин и 4% у мужчин среднего возраста [33], достигая 20 и более процентов в группе лиц старше 60 лет [6,12,34].

В последние годы накоплено немало информации, касающейся роли нарушений дыхания по типу обструкции верхних дыхательных путей во время сна в возникновении нарушений сердечного ритма и проводимости у больных СОАГС [8,20,23,28,31]. В то же время вопросы, касающиеся распространенности нарушений дыхания в группе пациентов с ИБС с нарушениями ритма сердца и роли нарушений дыхания в патогенезе аритмий у этих пациентов, изучены недостаточно, а данные имеющихся исследований противоречивы [16,19,22].

Целью нашего исследования стало изучение распространенности нарушений дыхания во время сна и их клинического значения в патогенезе двух наиболее встречаемых видов аритмий: желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и пароксизмальной мерцательной аритмии (ПМА).

Обследовано 52 больных (31 мужчина и 21 женщина), находившихся в кардиологическом стационаре по поводу нарушений ритма сердца — ЖЭ и ПМА. Средний возраст больных составил $57,7 \pm 1,7$ года. Нарушения сердечного ритма были основным симптомокомплексом, требовавшим медикаментозного вмешательства и послужившим причиной обращения за медицинской помощью. Диагноз аритмии верифицировался на основании анамнестических данных, результатов регистрации ЭКГ-покоя и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ. Длительность нарушений ритма у больных составляла от 2 до 15 лет (в среднем $6,3 \pm 1,4$ года). У больных с ПМА (28 больных: 13 мужчин и 15 женщин) частота приступов варьировала от ежедневных до 1—2 в год, а в ряде случаев аритмия носила непрерывнорецидивирующий характер. Приступы сопровождалась ухудшением самочувствия пациентов, появлением или усугублением коронарной и/или сердечной недостаточности. В большинстве случаев отмечалось отсутствие купирующего и протекторного эффекта от применявшейся ранее медикаментозной

терапии. Двум больным с целью восстановления синусового ритма неоднократно проводилась электроимпульсная терапия. Группа больных с ЖЭ (24 больных: 16 мужчин и 8 женщин) включала пациентов с постоянной или преходящей гемодинамически значимой (более 100 экстрасистол в час), а также полиморфной, парной ЖЭ (4-я градация по B.Lowen) или неустойчивой желудочковой тахикардией.

На основании проведенного обследования, включавшего холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию и регистрацию ЭКГ во время приступов стенокардии, всем больным был установлен диагноз ИБС. Из них у 83% имелась стенокардия напряжения 2—3-го функционального класса, у 27% постинфарктный кардиосклероз. У 65% больных была диагностирована гипертоническая болезнь I—III стадии. Больные с сердечной недостаточностью выше I-го функционального класса, острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, щитовидной железы и центральной нервной системы в исследование не включались.

Циркадный характер ЖЭ определялся по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, при этом достоверными считали различия в частоте экстрасистолии не менее 75% при сравнении времени сна и бодрствования. Распределение приступов ПМА по времени возникновения устанавливалось при сборе анамнеза. Всем пациентам производился расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности шеи (ОШ) и анкетирование при помощи специально разработанной анкеты, предназначенной для выявления симптомов СОАГС.

В качестве основного метода исследования дыхания и сердечной деятельности во время сна нами было выбрано кардиореспираторное мониторирование методом калиброванной индуктивной плетизмографии с использованием установки *RespiTrace Plus* фирмы "Sensor Medics" (США). Указанная методика предусматривает регистрацию грудного и брюшного дыхательных усилий, ЭКГ в одном отведении и сатурации артериальной крови (SaO_2). Представление и предварительная обработка данных проводились при помощи специализированных компьютерных программ — *RespiTrend* и *RespiEvent*.

Для анализа были выбраны следующие показатели:

1. Средняя частота сердечных сокращений в минуту за время исследования (ЧСС ср).
2. Сатурация артериальной крови (SaO_2) — средний ($\text{SaO}_{2\text{ср}}$) и минимальный ($\text{SaO}_{2\text{мин}}$) уровни, а также степень максимального снижения (SaO_2 степень снижения), выраженные в процентах.
3. Средний за время сна индекс апноэ—гипопноэ (АНИср) — среднее количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час регистрации. За эпизод нарушения дыхания (апноэ или гипопноэ) принималось респираторное событие, характеризующееся снижением дыхательного объема более чем на 60% по сравнению с исходным уровнем, продолжительностью не менее 10 секунд, сопровождавшееся торакоабдоминальной дискоординацией и ассоциированное с десатурацией не менее 4%. Патологическим считался АНИ более 10 событий в час [25].

4. Длительность самого продолжительного апноэ или гипопноэ в секундах (АНД_{макс}).

Пациентам, у которых нарушения дыхания во время сна носили легкий или умеренный характер, в качестве метода их коррекции была выбрана медикаментозная терапия [1,2,15, 17,18]. С этой целью пациентам последовательно назначались пролонгированные препараты теофиллинового ряда (теопэк в дозе 300—450 мг перед сном) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин 12,5 — 25 мг перед сном). Пациентам, у которых имелась явная клиническая симптоматика СОАГС и АНИ превышал 30 респираторных событий в час, в качестве основного метода коррекции была выбрана назальная вспомогательная вентиляция постоянным положительным давлением — так называемая CPAP-терапия* (аппарат *Solo* фирмы "*Respironics*", США). Подбор лечебного уровня положительного давления проводился в соответствии с общепринятыми критериями. На 7—9-е сутки после начала терапии пациентам проводилось повторное ночное кардиореспираторное мониторирование и холтеровское ЭКГ-мониторирование.

Обработка данных проводилась традиционными методами вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней $\pm$ среднее квадратичное отклонение.

В зависимости от времени суток, когда регистрировалась или возникала аритмия, больные были разделены на три группы.

В 1-ю группу вошли 11 больных (9 мужчин и 2 женщины, 6 с ЖЭ и 5 с ПМА), у которых аритмия возникала только в период бодрствования. Во 2-ю группу было отнесено 30 больных (19 мужчин и 11 женщин, 15 с ЖЭ и 15 с ПМА), у которых аритмия с одинаковой частотой возникала в любое время суток. 3-ю группу сформировали 11 больных (3 мужчины и 8 женщин, 3 с ЖЭ и 8 с ПМА), у которых аритмия возникала исключительно во время сна.

Антропометрические данные, результаты анкетирования и показатели кардиореспираторного мониторирования пациентов в группах приведены в табл.1. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели, характеризующие выраженность нарушений дыхания во время сна у больных с дневным характером аритмий достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей больных с аритмиями, возникающими в течение всего времени суток или исключительно ночью. Наиболее существенные различия были отмечены между значениями АНИ, продолжительностью наиболее длительного эпизода апноэ или гипопноэ и степенью максимальной десатурации.

В группе в целом значимые нарушения дыхания во время сна (АН_{ср} > 10) были обнаружены у 42 из 52 обследованных больных, что составило 80,7%. Высокая распространенность нарушений дыхания во время сна в старших возрастных группах согласуется с данными

Таблица 1

Антропометрические данные и результаты анкетирования и кардиореспираторного мониторирования пациентов в группах

Показатели	1-я группа n=11	2-я группа n=30	3-я группа n=11
Возраст, лет	53,4 $\pm$ 9,8	58,4 $\pm$ 7,6	59,6 $\pm$ 12,7
ИМТ, кг/м ²	24,9 $\pm$ 2,8*	32,6 $\pm$ 5,3	30,4 $\pm$ 5,1
Окружность шеи, см	38,6 $\pm$ 1,8	40,6 $\pm$ 1,9	40,0 $\pm$ 2,6
Уровень избыточной сонливости, баллы	3,9 $\pm$ 2,1*	10,0 $\pm$ 4,2	10,2 $\pm$ 3,4
ЧСС _{ср} , мин ⁻¹	56,9 $\pm$ 12,1	59,1 $\pm$ 11,5	57,3 $\pm$ 10,2
SaO ₂ ср, %	95,8 $\pm$ 2,3	94,5 $\pm$ 3,3	94,9 $\pm$ 1,4
SaO ₂ мин, %	94,0 $\pm$ 2,7	85,0 $\pm$ 8,5	88,5 $\pm$ 3,9
SaO ₂ , уровень снижения, %	4,9 $\pm$ 1,8*	12,9 $\pm$ 7,6	9,4 $\pm$ 3,8
АН _{ср} , час ⁻¹	4,4 $\pm$ 2,4*	29,2 $\pm$ 19,6	21,5 $\pm$ 14,1
АНД _{макс} , сек	28,7 $\pm$ 11,9*	58,5 $\pm$ 27,5	46,4 $\pm$ 19,5

Примечание. * — достоверные ($p < 0,05$) различия между 1-й, 2-й и 3-й группами.

ряда других исследований [6,12,34]. АН_{ср} в пределах 10—30 событий в час зарегистрирован у 26 (50%) больных, у 10 (19,2%) больных АН_{ср} составил 31—60 и АН_{ср} > 60 событий в час наблюдался у 2 (3,8%) больных. Признаки синдрома повышенного сопротивления верхних дыхательных путей, определяемого на основании сочетания избыточной дневной сонливости, храпа и характерных изменений инспираторной кривой [10], выявлены у 4 (7,6%) обследованных.

При опросе 40 (76,9%) больных отмечали у себя ночной храп, причем у 31 (60%) пациента длительность храпа превышала 10 лет. 9 (17,3%) человек испытывали ощущения остановок дыхания во сне, а 12 (23%) пациентам сообщали о них окружающие. В 1-й группе на храп жаловались 2 (22%) пациента, во 2-й группе все отмечали у себя наличие храпа, а в третьей 8 (77%) больных. Значительно чаще, чем в 1-й группе, пациенты 2-й и 3-й групп отмечали у себя утренние головные боли, ощущение остановок дыхания во время сна и беспокойный не освежающий сон.

14 (27%) больных отмечали у себя наличие избыточной дневной сонливости. По результатам анкетирования уровень дневной сонливости по шкале *Epworth* в группе в целом составил 0—5 баллов у 13 (25%) опрошенных, 6—10 баллов — у 16 (30,7%) опрошенных, 11—15 баллов у 14 (27%) опрошенных, 16 и более баллов у 9 (17,3%) опрошенных. У пациентов 1-й группы избыточная дневная сонливость ни в одном случае не превышала 6 баллов. В 1-й группе средний уровень избыточной дневной сонливости составил 3,9 балла, а во 2-й и 3-й группах — 10 баллов, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в 1-й группе. В

* CPAP — Continuous Positive Airway Pressure.

целом в исследуемой группе распространенность храпа и других симптомов, характерных для СОАГС, составила 80%.

Значение ИМТ в группе в целом варьировало от 21,2 до 43 кг/м². При анализе средних показателей ИМТ по группам обнаружены достоверные ($p<0,05$) различия между пациентами 1-й группы и пациентами 2-й и 3-й групп. ОШ у обследованных больных составляла от 36 до 46 см, и при анализе средних величин по группам мы обнаружили недостоверно более высокие ($p>0,05$) показатели у пациентов 2-й и 3-й групп. Более высокие значения наблюдались, как и ожидалось, у мужчин. Таким образом, избыточная масса тела (ИМТ более 26 кг/м²) среди обследованных больных достигала 80%, что высоко коррелирует с симптомокомплексом СОАГС, выявленным при сборе анамнеза, и результатами мониторингирования.

Особый интерес может представлять выявление при индивидуальном анализе в группах больных с "суточным" и "ночным" характером аритмий определенного числа пациентов (12 пациентов — 23% от общего количества), у которых с достаточной долей уверенности можно связать возникновение аритмий с нарушениями дыхания во время сна. У этих больных в большинстве случаев возникновение аритмии, порой весьма опасной, совпадало с моментом разрешения эпизода апноэ или гипопноэ, что по данным кардиореспираторного мониторингирования совпадало с возобновлением дыхания, гипервентиляцией и учащением сердечного ритма. Эти находки согласуются с данными *C. Guilleminault* (1983), полученными при обследовании 400 больных с СОАГС, у которых регистрировались различные сложные нарушения сердечного ритма и проводимости преимущественно во время сна [20].

Согласно современным представлениям, моменту разрешения апноэ зачастую соответствует реакция ЭЭГ-активации (*arousal*), приводящая к повышению

тонуса симпатической нервной системы, увеличению системного АД и давления в легочной артерии, а также изменениям внутрисердечной гемодинамики [13,14,26,27,29,32]. Реже (у 2 пациентов) аритмии возникали в "середине" апноэ, в момент максимального урежения синусового ритма и максимального снижения SaO_2 . В обоих случаях регистрировался замещающий идиовентрикулярный ритм. Ни разу во время мониторингирования мы не наблюдали значимой асистолии, отмеченной другими исследователями [20,28,31].

Попытка коррекции аритмии с помощью лечения нарушений дыхания во время сна была предпринята у 20 больных из 2-й и 3-й групп. Из них медикаментозную терапию (теопэк, амитриптилин) получали 14 больных с умеренными клиническими проявлениями СОАГС и АНІ от 8,3 до 30 в час ($17,3 \pm 0,7$ в среднем). Назальная СРАР-терапия проводилась 6 пациентам с АНІ от 31,2 до 45,9 событий в час ($37,5 \pm 1,1$ в среднем) и выраженными клиническими проявлениями СОАГС.

У 10 из 14 пациентов, получавших теопэк, до начала лечения регистрировалась ЖЭ, а у 4 — непрерывно рецидивирующие или частые редуцированные приступы ПМА. На фоне приема теопэка, по данным повторного кардиореспираторного мониторингирования, улучшение дыхания во время сна было достигнуто у 10 (71,4%) больных. Это сопровождалось исчезновением храпа, значительным (более чем в 2 раза) снижением АНІ_{ср}, уменьшением десатурации и АНД_{макс}. При этом у 8 пациентов значительно уменьшились как АНІ_{ср}, так и АНД_{макс}, а у 2 больных было зарегистрировано существенное сокращение длительности эпизодов апноэ и гипопноэ. У 4 (21,2%) больных показатели кардиореспираторного мониторингирования на фоне лечения теопэком существенно не изменились. У 2 (14,2%) больных был получен хороший антиаритмический эффект при приеме теопэка. Ни один больной не отмечал ухудшения качества сна или нарушения засыпания.

Таблица 2

Динамика характеристик сна, результатов кардиореспираторного мониторингирования и нарушений сердечного ритма на фоне медикаментозной терапии СОАГС

Показатель	Исходные значения	Теопэк 7—9 суток, n=14	Амитриптилин 7—9 суток, n=14
Субъективное качество сна	—	Не изменилось	Улучшилось у всех
Наличие и громкость храпа	У всех пациентов	Уменьшился у 57%, исчез у 29%	Уменьшился у 29%, исчез у 14%
Избыточная дневная сонливость	9,7±2,1 балла	Не изменилась	Не изменилась у 84%, усилилась у 14%
Побочные эффекты, %	—	7	21
ЧСС _{ср} , мин ⁻¹	53,1±13,9	55,3±10,6	57,3±17,4
SaO_2 _{ср} , %	96,2±0,09	96,6±1,2	95,5±0,5
SaO_2 мин, %	90,6±1,6	92,1±0,9	90,9±2,1
АНІ _{ср} , час ⁻¹	17,3±9,3	8,6±1,8*	15,9±14,2
АНД _{макс} , сек	68,9±20,1	34,2±10,5*	40,1±20,7*
Антиаритмический эффект, %	—	14	14

Примечание. * — достоверные ($p<0,05$) различия.

Таблица 3

Динамика показателей кардиореспираторного мониторингирования и нарушений ритма сердца на фоне СРАР-терапии

Показатель	Исход	5—7-е сутки СРАР
ЧСС _{ср} , мин ⁻¹	72,3±0,5	61,2±0,9
SaO _{2ср} , %	92,7±0,02	95,3±0,04
SaO ₂ мин, %	82,9±1,2	90,8±0,1
АнI _{ср} , час ⁻¹	39,6±1,7	8,8±0,5
АнD _{макс} , сек	55,4±2,4	26,2±0,4
Антиаритмический эффект, %	—	66,7

На эффективность медикаментозной терапии СОАГС препаратами теofilлинового ряда указывают *Зильбер А.П.* [2], *Белоусов Ю.Б.* [1]. Однако *C. Guilleminault* [21] не обнаружил уменьшения АнI_{ср} при использовании теofilлина. В основе положительного действия теofilлинов при нарушениях дыхания, обусловленных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, может лежать стимуляция дыхательного центра головного мозга и/или дыхательной мускулатуры [5].

При назначении амитриптилина улучшение дыхания во время сна, по данным мониторингирования, наблюдалось у 7 из 14 больных. Амитриптин оказался эффективным у тех же пациентов, у которых был эффективен теопэк. У 1 пациента показатели кардиореспираторного мониторингирования не изменились. У 6 (43%) больных мы наблюдали усугубление респираторных нарушений во сне, что проявилось увеличением АнI_{ср} и АнD_{макс}. На фоне лечения амитриптилином чаще, чем при приеме теопэка, встречались побочные эффекты в виде тахикардии, сухости во рту и чрезмерной дневной сонливости (21%). Противоаритмический эффект получен также у 2 (14%) пациентов, у которых был эффективен теопэк.

Эффективность медикаментозной терапии СОАГС препаратами из группы трициклических антидепрессантов показана в ряде исследований [11,15,18]. Положительное влияние протриптилина на состояние верхних дыхательных путей во время сна, по мнению авторов, обусловлено повышением тонуса мышц глотки и снижением продолжительности REM-стадии сна. Однако, *P.L. Smith* [30] указал на возможность увеличения количества эпизодов гипопноэ на фоне терапии антидепрессантами, в результате чего средний АнI на изменяется. Сходная тенденция отмечена и в нашем исследовании.

По нашим данным, применение теопэка или амитриптилина с целью коррекции умеренно выраженных нарушений дыхания во время сна оказалось достаточно эффективным более чем в половине случаев. Как следует из табл.2, наблюдалось некоторое усиление тахикардии на фоне приема препаратов, однако ни в одном случае не наблюдалось аритмогенного действия, что расходится с общепринятым мнением [4].

При сравнительной оценке препаратов (см. табл.2) лучшие результаты были получены при применении теопэка, что нашло отражение в большей эффективности и меньшем количестве побочных эффектов. Кроме этого, применение теопэка обеспечивало, по-видимому, более равномерную концентрацию препарата в течение ночи и при его применении, в отличие от амитриптилина, не происходило появления апноэ и/или гипопноэ во второй половине ночи.

Среди больных, получавших СРАР-терапию, до начала лечения у 4 пациентов регистрировалась желудочковая аритмия, у 2 — непрерывно-рецидивирующая мерцательная аритмия. У всех больных на фоне СРАР-терапии (средний уровень давления 9,8±1,3 мм вод.ст.) достигнута нормализация дыхания во время сна, что нашло отражение в исчезновении храпа и десатурации, снижении до нормальных значений АнI_{ср} и АнD_{макс} и урежении ЧСС_{ср} во время сна (табл.3). Наряду с этим существенно улучшилось самочувствие больных: уменьшилась дневная сонливость, исчезли утренние головные боли, снизилось и стабилизировалось АД, реже стали беспокоить приступы стенокардии. Значимых побочных эффектов во время применения СРАР-терапии зарегистрировано не было.

Динамика сердечных аритмий на фоне СРАР-терапии выглядела следующим образом: у 3 (50%) больных был достигнут хороший противоаритмический эффект (число нарушений ритма во время сна и на протяжении всего времени суток при контрольном суточном мониторингировании ЭКГ уменьшилось более чем на 75%), у одной больной уменьшилось количество аритмий в ранние утренние часы, а у 2 значимого эффекта в отношении числа и градации аритмий не получено.

Таким образом, на фоне СРАР-терапии существенно улучшилось самочувствие больных, был отмечен довольно высокий противоаритмический эффект и небольшое количество побочных эффектов. Выраженный противоаритмический эффект СРАР-терапии согласуется с данными других исследователей [7,9].

В заключение следует отметить, что результаты нашего исследования показали весьма высокую (80%) распространенность нарушений дыхания, вызванных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, среди пациентов с ЖЭ и ПМА на фоне ИБС. Клиническое значение этой проблемы обусловлено не только значимостью клинической симптоматики заболеваний, в основе которых лежит обструкция верхних дыхательных путей во время сна, но и выявленным в нашем исследовании влиянием указанных нарушений дыхания на возникновение и циркадный характер распределения сердечных аритмий. Применение специфических методов коррекции дыхания во время сна способно не только существенно повысить эффективность традиционной антиаритмической терапии, но и может, в некоторых случаях, быть единственным способом коррекции нарушений сердечного ритма.

Один из выводов нашего исследования заключается в том, что возникновение сердечных аритмий во время сна, выявляемое при холтеровском ЭКГ-мониторировании или при сборе анамнеза, наряду с храпом,

остановками дыхания во время сна, ожирением и избыточной дневной сонливостью, является одним из клинических маркеров СОАГС у кардиологических больных с нарушениями сердечного ритма. По нашему мнению, в настоящее время специалисты, занятые вопросами диагностики и лечения нарушений сердечного ритма, должны хорошо знать и уметь своевременно выявлять нарушения дыхания во время сна у пациентов с аритмиями, а также выделять среди лиц с нарушениями дыхания во время сна и аритмиями тех пациентов, у которых велика вероятность наличия взаимосвязи между этими патологическими явлениями.

ЛИТЕРАТУРА

- Белюсов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М., 1996. — 176 с.
- Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ. — Петрозаводск, 1994. — 184 с.
- Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 1985. — 193 с.
- Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М., 1988. — 250 с.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких // Тер. арх. — 1988. — № 8. — С.126—132.
- Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly // Sleep. — 1991. — Vol.14. — P.486—493.
- Becker H., Brandenburg U., Peter J.H., Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.215—219.
- Bolm-Audorff U., Kohler U., Becker E. et al. Nachtliche herzhuthmusstörungen bei schlafapnoe — syndrom // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1984. — Bd 109. — S.853—856.
- Bradley T.D., Shapiro C.M. Unexpected presentation of sleep apnoea: use of CPAP in treatment // ABC of Sleep Disorders / Ed. C.M. Shapiro. — London, 1992. — P.23.
- Brown L.K. Sleep apnea syndromes: Overview and diagnostic approach // Mount Sinai J. Med. — 1994. — Vol.62, № 2. — P.99—112.
- Brownell L.G., West P., Sheatmon P. et al. Protryptilline in obstructive sleep apnea. A double blind trial // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol.307. — P.1037—1042.
- Caraskadon M.A., Dement W.C. Respiration during sleep in the aged human // J. Gerontol. — 1981. — Vol.36. — P.420—423.
- Coccagna G., Mantovani M., Brignani F. et al. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing // Bull. Physiopathol. Respir. — 1972. — Vol.87. — P.1020—1028.
- Condos W.R., Latham R.D., Hoadley S.D. et al. Hemodynamics of the Muller maneuver in man: right and left heatmicromanometry and Doppler echocardiography // Circulation. — 1987. — Vol.87. — P.1020—1028.
- Conway W.A., Zorick F., Piccone P., Roth T. Protryptilline in the treatment of sleep apnea // Thorax. — 1982. — Vol.37. — P.49—53.
- De Olazabal J.R., Miller M.J., Cook W.R., Mithoefer J.C. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease // Chest. — 1982. — Vol.82. — P.548—552.
- Espinoza H., Antic R., Thornton A.T. et al. The effect of aminophylline on sleep and sleep disordered breathing with obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. — 1987. — Vol.136. — P.80—84.
- Findley L.J., Wilhoit S.C., Suratt P.M. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea // Chest. — 1985. — Vol.87. — P.432—436.
- Flemons W.W., Remmers J.E., Gillis A.M. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol.148. — P.618—621.
- Guilleminault C., Connolly S., Winkle R. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome // Am. J. Cardiol. — 1983. — Vol.52. — P.490—494.
- Guilleminault C., Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine and obstructive sleep apnea: negative results // Bull. Eur. Physiopathol. Respir. — 1983. — Vol.19. — P.632—634.
- Koehler U., Schafer H. Is obstructive sleep apnea a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease? // Sleep. — 1996. — Vol.19. — P.283—286.
- Miller W.P. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome // Am. J. Med. — 1982. — Vol.73. — P.317—321.
- Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients — mortality // Chest. — 1988. — Vol.94. — P.1200—1204.
- Practice parametrs for the indications for polysomnography and related procedures. An American sleep disorders association report // Sleep. — 1997. — Vol.20, № 6. — P.406—422.
- Schroeder J.S., Motta J., Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea // Sleep Apnea Syndromes / Eds C. Guilleminault, W.C.Dement. — New York: Alan Liss, 1978. — P.177—199.
- Shepard J.W.J. Gas exchange and hemodynamics during sleep // Med. Clin. North. Am. — 1985. — Vol.69. — P.1243—1263.
- Shepard J.W.J., Garrison M.W., Grither D.A., Dolan G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxuhemoglobin desaturation in patients with sleep apnea // Chest. — 1985. — Vol.88. — P.335—338.
- Shiomi T., Guilleminault C. Leftward shift of interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome // Ibid. — 1991. — Vol.100. — P.894—902.
- Smith P.L., Haponik E.F., Allen R.P. et al. The effects of protryptilline in sleep disordered breathing // Am. Rev. Respir. Dis. — 1983. — Vol.127. — P.8—13.
- Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy // Am. J. Med. — 1977. — Vol.63. — P.348—358.
- Tolle F.A., Judy W.V., Yu P.L. et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea // J. Appl. Physiol. — 1983. — Vol.55. — P.1718—1724.
- Young T., Palta M., Dempsey J. et al. Occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol.328. — P.1230—1235.
- Yesavage J., Bliwise D., Guilleminault C. et al. Preliminary communication: intellectual deficit and sleep-related respiratory disturbance in the elderly // Sleep. — 1985. — Vol.8. — P.30—33.

Поступила 17.02.98.

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.Т.ВЕЛИЧКОВСКОГО



Кандидатскую диссертацию Б.Т.Величковский защитил в 1955 г., докторскую — в 1969 г. Через год ему присвоено ученое звание профессора, в 1978 г. избран членом-корреспондентом, а в 1988 г. — академиком РАМН.

Научные исследования Б.Т.Величковского посвящены медицине труда в металлургической и горнодобывающей промышленности, профессиональным болезням пылевой этиологии. Он установил высокую силикозоопасность дыма кремнезема в электротермических цехах металлургических заводов, обосновал комплекс профилактических мероприятий, приведших к резкому снижению в них заболеваемости рабочих силикозом (золотая медаль ВДНХ СССР). Цикл работ, проведенных Б.Т.Величковским и сотрудниками его лаборатории, совершил прорыв в понимании молекулярных и клеточных механизмов влияния на организм аэрозолей с твердой дисперсной фазой. Установлено, что все многообразие патологических изменений, вызываемых подобной пылью (пневмокониоз, ХОБЛ, злокачественные новообразования плевры, бронхов и легких), обусловлены одной и той же причиной — прооксидантным влиянием пылевых частиц, их способностью стимулировать длительное избыточное образование в органах дыхания активных форм кислорода. Подробно изучены молекулярные и клеточные механизмы влияния на организм наиболее опасных видов производственной пыли: каменного угля, кремнезема, асбеста и обоснованы пути патогенетической терапии и медико-биологической профилактики “пылевых” заболеваний (премия РАМН им.Ф.Ф.Эрисмана).

Б.Т.Величковский — пионер исследований по экологической пульмонологии в нашей стране, им прочитан доклад по этой проблеме на I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания (1990, Киев). Он принимал непосредственное активное участие в организации НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Академик РАМН Б.Т.Величковский подготовил 26 докторов и 26 кандидатов медицинских и биологических наук, опубликовал более 280 научных статей, 4 монографии, 3 книги и руководства, учебник для средней школы “Здоровье человека и окружающая среда” (2 издания). Имеет 8 авторских свидетельств на изобретения. К своему юбилею Б.Т.Величковский опубликовал в газете “Медицинский вестник” большую проблемную статью “О медицинской стратегии в области охраны здоровья населения”.

Желаем юбиляру здоровья и творческого долголетия.

*Российская академия медицинских наук,
Российский государственный медицинский университет,
НИИ пульмонологии МЗ РФ,
Редакция журнала “Пульмонология”.*

6 октября 1998 года исполнилось 75 лет профессору академику Российской академии медицинских наук заведующему отделом молекулярной биологии и экологии Российского государственного медицинского университета Борису Тихоновичу Величковскому.

Б.Т.Величковский начал свой трудовой путь в годы Великой Отечественной войны шахтером медного рудника на Урале. В 1950 году окончил с отличием Свердловский медицинский институт, а в 1954 года — аспирантуру Свердловского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. В 1958 году он стал заместителем директора по научной работе, а в 1965 — директором этого института. Одновременно в 1971—1972 гг. заведовал кафедрой гигиены труда Свердловского медицинского института. В 1974—1985 гг. Б.Т. Величковский — начальник Главного управления НИИ и координации научных исследований, председатель Ученого совета, член коллегии Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 1985 по 1998 гг. руководит лабораторией патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов, организованной им в РГМУ им. Н.И.Пирогова.

И.Я.Мотус

О БИОПСИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Пульмонологический центр на базе Городского научно-практического объединения
"Фтизиопульмонология", г.Екатеринбург

Почти два десятилетия прошло с момента выхода монографии Л.К.Богуша и И.А.Жараховича "Биопсия в пульмонологии" [3] — единственной работы, целиком посвященной рассматриваемой проблеме. За последующий период достигнут значительный прогресс как в неинвазивных, так и в биопсийных методах диагностики. Достаточно сказать о компьютерной (КТ) и ЯМР-томографии (ЯМРТ), а в сфере эндоскопической — о широком внедрении видеотехники. Биопсийной диагностике уделялось большое внимание в вышедших за это время монографиях [2,15,21,28,36,56], в отечественной и зарубежной периодической литературе. Накоплен значительный клинический материал. Поэтому представляется интересным обзор литературы, посвященной биопсии в современной пульмонологии.

Рассуждая о биопсиях, следует иметь в виду два основных вопроса:

1. Насколько достоверна диагностическая информация, получаемая неинвазивными методами, или, иными словами, на каком этапе диагностического процесса возникают показания к биопсии?
2. Какова последовательность применения биопсии по принципу "от простого к сложному"?

В поисках ответов на эти вопросы и рассмотрим сегодняшнюю ситуацию с биопсиями при основных патологических процессах в грудной клетке: раке легкого, опухолях средостения, внутригрудных лимфаденопатиях, диффузных поражениях легких и заболеланиях плевры.

Рак легкого

Бронхоскопия является основным методом визуальной и биопсийной диагностики бронхогенного рака: первичной опухоли и ее метастазов, рецидивов после лечения. Эндоскопическая семиотика центрального и периферического рака разработана детально [3,15,18,28]. Проблемой остается поиск рентгенонегативных и бессимптомных форм центрального и периферического рака. Рентгенонегативный центральный рак диагностируется в 4,8—8,8% при бронхоскопическом обследовании лиц с различной патологией органов дыхания [13,33]. Решение этой проблемы сулит хорошие перс-

пективы как в плане улучшения результатов хирургического лечения, так и в совершенно новом направлении — радикального эндоскопического лечения пре- и микроинвазивного рака бронха, что становится сегодня возможным с применением таких методик, как электро- и лазерная коагуляция [26]. Трудной остается и задача дифференциальной диагностики шаровидных образований легких: чем меньше размеры патологического очага, тем меньше косвенных бронхоскопических признаков, способствующих удачной биопсии [1,3,14,15,18,28,31]. Частота положительных результатов при трансторакальной пункции также снижается с уменьшением размеров тени, возрастает опасность ложноотрицательных результатов, несмотря на внедрение новейших методик (пункции под контролем ультразвука и КТ) [1,6,8,22]. Очевидно, здесь мы сталкиваемся с пределами диагностических методов, в связи с чем рекомендуется прибегать к "тотальной" открытой биопсии патологического очага с применением прецизионной техники [1,20].

Проблема диагностики лимфогенного метастазирования рака легкого в средостение на протяжении многих лет традиционно популярна на страницах как отечественной, так и зарубежной литературы.

Разработаны детальные семиотические признаки, позволяющие с помощью КТ подозревать метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов, а также инвазии клетчатки средостения, перикарда, крупных сосудов [9,49,52]. На основании сопоставления данных КТ и последующей торакотомии принято считать, что размеры медиастинального лимфатического узла в норме составляют 9—11 мм, а лимфоузлы диаметром 16 мм следует считать пораженными метастазами [9,49,59]. Как сообщают те же авторы, ложноположительные данные КТ в оценке состояния лимфоузлов средостения отмечаются в 15—34%, достоверность отрицательных данных КТ выше — до 90%. Таким образом, КТ все же не решила до конца давнего вопроса о том, всегда ли увеличение размеров лимфоузла свидетельствует о его метастатическом поражении. Поэтому следует согласиться с теми авторами, которые не считают данные КТ и ЯМРТ основанием для решительного суждения о рас-

пространенности опухолевого процесса, и наличие метастазов необходимо доказывать морфологически [9,15,34,46,49,59,63,69]. С этой целью применяют ряд биопсийных методов. Наиболее проста и малотравматична транскаринальная пункция лимфоузлов при бронхоскопии, выполняемой как ригидным, так и гибким бронхоскопом. Опухолевые клетки обнаруживаются в пунктате, как правило, в случаях наличия эндоскопических визуальных симптомов увеличения лимфоузлов либо наличия их на КТ [15,69]. При отсутствии указанных признаков прибегать к транскаринальной пункции не рекомендуют. Известно, что метастазы в медиастинальных лимфатических узлах далеко не всегда проявляются эндоскопическими симптомами, поэтому считают необходимым прибегать к визуальным методам исследования средостения. Из таковых наибольшее распространение получила медиастиноскопия, которая выполняется по "классическому" варианту *Carlens* (1959), однако используют и ряд вариантов расширенной медиастиноскопии как из традиционного шейного доступа, так и из парастерального [52,62]. Последний чаще применяют для исследования зон средостения, не доступных для медиастиноскопии по методике *Carlens*, в частности, лимфатических узлов "аортального окна" при карциномах левого легкого. Для осмотра этой области используют также торакоскопию [46,54,62]. Торакоскопия может выполняться с помощью тубуса медиастиноскопа, что трансформирует эту операцию в медиастиноплевроскопию, сочетающую достоинства обоих методов и позволяющую исследовать как переднее средостение, так и плевральную полость [62]. Стремясь наиболее точно установить степень местно-регионарного распространения рака и избежать пробной торакотомии, некоторые авторы допускают возможность комбинации в ряде случаев медиастиноскопии по *Carlens* с парастеральной медиастиноскопией или торакоскопией [46,62].

Основной вопрос — возможности и пределы неинвазивных методов в диагностике, в данном случае местно-регионарного распространения рака легкого, — решается в пользу визуального осмотра и биопсии, что дает исчерпывающую, подтвержденную морфологически информацию. Таково мнение авторов, пропагандирующих медиастиноскопию и основывающихся на сопоставлении данных последней с результатами КТ и ЯМРТ [49,52]. Таким образом, медиастиноскопия позволяет избавить значительную часть больных от не всегда оправданной пробной торакотомии. Кроме того, визуальная информация и данные биопсии позволяют иметь точное представление о характере и объеме поражения медиастинальных лимфоузлов, уточнить значение символа "N" по системе TNM и отобрать для последующей торакотомии больных с внутриузловыми метастазами, что способствует улучшению прогноза, оставив пациентов с массивным поражением средостения для консервативной терапии [47,62].

Новообразования средостения

Средостение, как известно, является местом локализации самых разнообразных опухолевых процессов

и лимфаденопатий. Различна их этиология, столь же разнятся подходы к лечению и прогноз. Особенно это касается переднего средостения [20,60]. Поэтому морфологический диагноз остается необходимым условием адекватной терапии [6,60,66]. Неинвазивные методы (КТ, ЯМРТ) обладают высокими разрешающими возможностями в смысле топической диагностики, отличия солидных образований от кистозных. Но эти методы не дают достоверных критериев тканевой принадлежности образования, степени его злокачественности [6,12,60]. В биоптической диагностике новообразований средостения, независимо от их локализации, трансторакальная игловая биопсия является общепринятой. Метод, казалось бы, близок к совершенству, о чем убедительно свидетельствуют показатели его результативности — до 98% [42,67,68]. По данным тех же авторов, цитологический результат, как правило, совпадает с гистологическим у той части пациентов, которая подверглась оперативным вмешательствам. Всеми авторами подчеркивается простота и безопасность метода, хотя приводят цифры от 14 до 23% травматического пневмоторакса, который чаще всего ликвидировался консервативными методами. Стремясь повысить точность метода выполняли пункции под контролем КТ [6,22,70]. Недостатком считают дороговизну процедуры под КТ-контролем и значительную лучевую нагрузку на пациента [70]. Пункция средостения под УЗ-контролем совершенно безвредна, но указывают на ряд ограничений этой методики: биопсии доступны лишь опухоли, тесно примыкающие к грудной стенке и только в супра- и парастеральных областях [68,70]. И, наконец, стоит отметить, что результативность пункционных биопсий под контролем УЗ или КТ в среднем не выше, чем при обычном рентгеновском контроле. Вывод, следовательно, таков, что не метод визуализации решает исход процедуры, а тщательность забора материала, контролируемая срочным цитологическим исследованием, а также квалификация цитологов, обрабатывающих материал [22,67]. Информативность игловой биопсии разнится и в зависимости от вида опухоли, являясь, по нашим данным, наивысшей при медиастинальной форме рака легкого и наименьшей — при лимфогранулематозе. Отмечено, что варианты с нодулярным или диффузным склерозом наиболее часты среди медиастинального лимфогранулематоза — 82—91% [42,43]. Пунктат, получаемый при игловой биопсии, как правило, беден характерными клеточными элементами лимфогранулематоза и наиболее труден для интерпретации [42]. Между тем подчеркивается чрезвычайная важность морфологического диагноза, особенно при отличии лимфогранулематоза от неходжкинских лимфом [41,66]. Поэтому оправдано стремление использовать в биопсийной диагностике злокачественных опухолей и лимфаденопатий средостения медиастиноскопию, в частности парастеральную медиастиноскопию или медиастиноскопию, дающую возможность исследования переднего средостения в плане адекватной биопсии и определения операбельности [65,66]. Описано также применение торакоскопии для биопсийной диагностики данной группы новообразо-

ваний [55], однако на сравнительно небольшом фактическом материале, что не позволяет пока судить об истинной ценности этого метода при медиастинальных биопсиях.

Диффузные поражения легких

Одной из важных и в то же время трудных проблем современной пульмонологии является диагностика диффузных поражений легких (ДПЛ). Рентгенологические методы, играя ведущую роль в выявлении ДПЛ, мало пригодны для установления этиологии заболевания [19]. Значение КТ в этом плане также ограничено [21,50]. Между тем своевременно начатая правильная терапия позволяет добиться излечения, ремиссии или замедлить развитие неизбежного фиброза — конечной стадии многих ДПЛ. На деле же мы видим иную картину: у 82% больных с ДПЛ диагноз направления не совпал с окончательным, а 88% тех же больных длительно получали неправильное лечение, что привело к прогрессированию процесса [10]. Несмотря на снижение удельного веса диссеминированного туберкулеза среди ДПЛ, он по-прежнему является здесь самым частым ошибочным диагнозом [19].

Поэтому естественно, что для диагностики ДПЛ применяется весь спектр биопсийных вмешательств — от бронхоскопии до торакотомии.

Специфические изменения на слизистой оболочке бронхов, облегчающие выполнение эндобронхиальной биопсии и постановку диагноза, наблюдаются при ДПЛ сравнительно редко. Так, при саркоидозе они обнаружены у 40% больных [36], карциноматозе — у 23% [10]. Отсюда результативность бронхиобисий при саркоидозе составляет 36—64% [36,37]. Обще-признан и широко распространен метод трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ). Во время одной и той же процедуры берется от 3 до 7 кусочков легочной ткани из разных участков легкого. Достоинством ТББЛ является простота выполнения, малое количество осложнений и сравнительно высокая результативность — 64—92% [4,10,32,35]. Однако приведенные цифры нуждаются в пояснениях. Во-первых, информативность ТББЛ разнится существенно в зависимости от клинической формы заболевания [27,35]. По данным А.Г. Хоменко и соавт. [35], наивысшая результативность отмечена при карциноматозе — 98%, тогда как при диссеминированном туберкулезе — всего 44%. Во-вторых, понятие “информативность” биопсийного материала также весьма расплывчато: оно зависит от квалификации и опыта морфолога, трактовки морфологических критериев, принятых в данном учреждении. Например, наличие в биоптате легочной ткани, содержащей эпителиоидно-клеточные гранулемы, можно считать информативным в смысле исключения злокачественного характера ДПЛ, а в смысле установления этиологии процесса — нет. С другой стороны, разным по этиологии ДПЛ может соответствовать сходная гистологическая картина [5,27,32,36]. Так, гранулемы саркоидоза и туберкулеза сходны друг с другом, патоморфоз еще более усиливает это сходство, что делает морфологическую дифференциальную диагностику этих

заболеваний сложной, а в 10—15% случаев — неразрешимой задачей [5,27,32]. Кроме того, существует множество других легочных гранулематозов различной этиологии, каждый из которых требует морфологической верификации.

В комплексе бронхологических методов диагностики при ДПЛ применяют также и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Получаемый при этом смыв подвергается цитологическому, биохимическому, иммунологическому исследованию, что позволяет судить о патогенезе и степени активности при саркоидозе, высказываться о дифференциальной диагностике этого заболевания и некоторых других ДПЛ [16,18,19,35]. БАЛ может иметь и самостоятельное диагностическое значение, например, при идиопатическом гемосидерозе, кардиноматозе легких [32]. Но, как правило, БАЛ используют в сочетании с другими видами бронхоскопических биопсий.

Ряд авторов высказывается о недостатках и ограничениях ТББЛ: малый объем биоптата, деформация его биопсийными кусачками [16,27,36]. Значительное число ДПЛ, независимо от их этиологии, конечной фазой своего развития имеют диффузный легочный фиброз. Биопсийная диагностика на этой стадии затруднена технически, малоинформативна, но, более того, с клинической точки зрения вообще лишена смысла [18,20]. И, наконец, при ряде заболеваний для установления точного по морфологическим критериям диагноза и стадирования (саркоидоз, туберкулез, силикотуберкулез, метастатическое поражение) необходим биоптат как легкого, так и лимфатических узлов [11,37].

Следовательно, встает вопрос о расширении диагностического вмешательства с целью получения биоптата большего объема. Для этого применяют открытую биопсию из миниторакотомии либо парастернальную медиастинотомию. Однако нельзя не согласиться с авторами, которые считают, что торакотомия — слишком травматичный доступ у данной категории больных и с целью биопсии он применяться не должен [20,29,32]. Поэтому, особенно в последние годы, прочную позицию в биопсийной диагностике ДПЛ заняли торакоскопия [2,7,29,39,55], а также парастернальная медиастиноплевроскопия [17]. Результативность этих методов приближается к 100%, а травматичность невелика.

С проблемой диагностики ДПЛ связана и диагностика внутригрудных лимфаденопатий, так как при наиболее часто встречающихся заболеваниях этой группы (саркоидоз, туберкулез, карциноматоз) патологический процесс в легких идентичен таковому в лимфатических узлах. Поэтому если имеются эндоскопические признаки увеличения лимфоузлов, то целесообразно применение чрестрахеобронхиальной пункции при бронхоскопии [18,21,36,37]. Практически во всех случаях информация о трахеобронхиальных и бифуркационных лимфатических узлах дает медиастиноскопия по *Carlens*. Однако следует все же предпочесть биопсийные методы, дающие возможность получать биоптаты из лимфоузлов, легкого и плевры. Во-первых, это повышает результативность биопсий в

целом, а во-вторых, что более важно, оправдано с точки зрения анатомических критериев диагностики заболевания и установления его стадии [11]. Эти принципы частично реализуются при комплексном бронхологическом исследовании [15,18,35,37]. Еще большими возможностями располагают парастернальная медиастиноплевроскопия [17] и торакоскопия [2,29,38,39,45,55,57,58,61].

Экссудативные плевриты

Существует более 50 этиологических факторов, ведущих к появлению жидкости в плевральной полости [15,56]. Однако, по данным В.А.Соколова и соавт. [25], до 85%, то есть абсолютное их большинство, приходится на туберкулез, метастатическое поражение плевры, мезотелиому и воспаление. Наиболее высокий удельный вес туберкулеза среди всех экссудативных плевритов — до 40—65% [23,25,30]. Важнейшим, по-видимому, следует считать вопрос о показаниях к биопсии плевры в процессе установления диагноза. Обширен спектр исследований, которым подвергается плевральный выпот. Однако лабораторные методы в большинстве случаев могут расцениваться как вспомогательные. Разумеется, обнаружение опухолевых клеток или микобактерий в экссудате решает диагноз. Однако цитологическое исследование экссудата при плевритах опухолевого происхождения эффективно в 30—64% [30,44]. В остальных случаях четкой зависимости между клеточным составом экссудата и этиологией плеврита не отмечено [24,30]. У тех больных, у которых лабораторное исследование экссудата неинформативно, абсолютное большинство авторов рекомендуют не медлить с постановкой показаний к биопсийным методам исследования.

Пункционная биопсия плевры выполняется с помощью специальных игл (*Abrams, Cope, Silverman* и др.). Результативность этого метода колеблется от 47 до 85% [6,24,30,44]. Успех биопсии, по мнению *Light* [56], больше зависит от подготовки врача, чем от вида используемой иглы. Подчеркивают, что небольшой объем биоптата предъявляет очень высокие требования к квалификации цитолога, исследующего материал [3,23]. Не отрицая достоинств пункционной биопсии, опять-таки согласимся с авторами, предпочитающими визуальный метод биопсии — торакоскопию [3,23,25,40,53]. Последняя имеет ряд неоспоримых преимуществ: возможность наиболее полноценной эвакуации выпота, удаления фибрина, что имеет также лечебное значение в плане профилактики эмпиемы, расправления легкого, создания плевродеза; но главное — возможность прицельной биопсии плевры из разных точек под визуальным контролем. Наконец, результативность торакоскопических биопсий говорит сама за себя: 80—99,2% [2,30,44,51,53,58].

Резюмируя приведенные сведения, следует сказать, что биопсия — это не “абсолютный” метод диагностики, хотя она чаще всего является завершающим звеном в диагностическом процессе. Отсюда высокие требования к качеству ее выполнения и чрезвычайно велика ответственность всей команды врачей, от ко-

торых зависит ее результат. Биоптат сегодня подвергается не только классическому морфологическому исследованию, но проходит подчас через комплекс разнообразных методик (электронная микроскопия, бактериология, гистохимия и пр.). Нужно всегда помнить о возможности ошибок на любом этапе — от забора материала до его обработки, особенно в случаях отрицательных результатов биопсии. Поэтому и отдается предпочтение визуальным методам, которые на современном этапе достигли высокой степени диагностической информативности вкупе с малой травматичностью вмешательства. Наконец, использование биопсии в комплексе с клиническим анализом и множеством лабораторных методик дает, на наш взгляд, возможность своевременно и точно решать самые сложные диагностические проблемы. В частности, это касается тех заболеваний (например, саркоидоза), где окончательный диагноз является всегда клинико-морфологическим диагнозом. Задачей врача-клинициста остается своевременно ставить показания к проведению биопсии и надлежащим образом интерпретировать ее результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблицов Ю.А., Успенский Л.В. Сравнительная оценка инвазивных методов исследования при шаровидных образованиях легких // Хирургия. — 1990. — № 2. — С.48—51.
2. Алиев А.М., Иоффе Л.Ц., Дашиев В.А. Диагностическая и оперативная торакоскопия. — Алма-Ата, 1988.
3. Богуш Л.К., Жарахович И.А. Биопсия в пульмонологии. — М.: Медицина, 1977.
4. Болотов П.А. Возможность инструментальных биопсийных методов в диагностике редко встречающихся легочных диссеминаций // Пробл. туб. — 1990. — № 1. — С.51—54.
5. Брауде В.И. Гистологическая дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза // Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких. — М., 1988. — С.83—87.
6. Вязицкий П.О., Селезнев Ю.К., Жильцов В.К., Горюнов А.П. Диагностические и лечебные пункции в пульмонологии // Тер. арх. — 1987. — № 3. — С.115—118.
7. Галлингер Ю.И., Русаков М.А., Гудовский Л.М. Первый опыт видеоторакоскопических вмешательств по поводу заболеваний легких // Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 5-й: Резюме. — М., 1995. — № 1708.
8. Дербикова Т.И., Рейхруд В.И., Кононенко В.Г. и др. К вопросу о диагностике округлых образований легких // Пробл. туб. — 1990. — № 12. — С.22—26.
9. Зырянов Б.Н., Величко С.А., Фролова И.Г. Возможности компьютерной томографии в оценке распространенности рака легкого // Вопр. онкол. — 1992. — № 11. — С.1319—1325.
10. Илькович М.М. Диагностические аспекты диссеминированных процессов в легких // Дифференциальная диагностика заболеваний легких / Под ред. А.Н.Кокосова, М.М.Илькович. — Л., 1986. — С.80—85.
11. Казак Т.И., Альтман Э.И. Морфологические критерии саркоидоза // Пробл. туб. — 1985. — № 2. — С.58—62.
12. Китаев В.В., Зубарев А.В. Подозрение на опухоль средостения // Мед. радиол. — 1992. — № 2. — С.33—34.
13. Короткевич А.Г., Меньшиков В.Ф. Амбулаторная диагностика рака легкого // Всесоюзный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 2-й. — Челябинск, 1991. — № 875.
14. Лебедев В.А., Блинчевский И.Д. Трансбронхиальная биопсия легкого в диагностике периферического рака и диффузно-диссеминированных процессов // Сов. мед. — 1990. — № 9. — С.107—111.
15. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. — М.: Медицина, 1982.

16. Мейер-Зидов И., Кроненбергер Х., Рэст М. Трансбронхиальная легочная биопсия и бронхоальвеолярный лаваж в диагностике саркоидоза // Пробл. туб.— 1990.— № 7.— С.25—28.
17. Мотус И.Я. Парастернальная медиастиноплевроскопия в диагностике диффузных поражений легких // Грудная и сердечно-сосуд. хир.— 1992.— № 11—12.— С.44—47.
18. Овчинников А.А., Вайсберг Л.А. Возможности и перспективы бронхоскопии // Клин. мед.— 1988.— № 9.— С.25—32.
19. Озерова Л.В., Добычина А.И., Степанян И.Э., Хмелькова Н.Г. Диагностика диффузных диссеминированных поражений легких // Пробл. туб.— 1987.— № 7.— С.35—38.
20. Перельман М.И. Актуальные вопросы развития легочной хирургии // Хирургия.— 1986.— № 5.— С.3—11.
21. Пугот Н.В. Ред. Диссеминированные процессы в легких.— М., 1984.
22. Рабкин И.Х., Бирюков Ю.В., Шехтер Ю.И., Кирдан Г.В. Применение пункционной тонкоигльной биопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике заболеваний легких и средостения // Грудная хир.— 1986.— № 6.— С.56—60.
23. Садовников А.А. Туберкулезные поражения плевры // Там же.— 1993.— № 6.— С.70—76.
24. Слугин С.П. Пункционная биопсия плевры и врачебная тактика при плевритах неясной этиологии // Пробл. туб.— 1990.— № 3.— С.48—51.
25. Соколов В.А., Савельев А.В., Казак Т.И. и др. Дифференциальная диагностика плеврита туберкулезной этиологии // Там же.— 1991.— № 10.— С.31—34.
26. Соколов В.В., Чиссов В.И., Максимов И.А., Франк Г.А. Эндоскопическое лечение начального центрального рака легкого // Всесоюзный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— № 854.
27. Струков А.И., Пауков В.С., Орехов О.О. и др. Трансбронхиальная биопсия в диагностике саркоидоза и некоторых других интерстициальных заболеваний легких // Арх. пат.— 1986.— № 12.— С.13—21.
28. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М.: Медицина, 1987.
29. Трусов А.А., Рышко Л.П., Перельман М.И. Метод торакоскопической электрохирургической биопсии в диагностике диффузных поражений легких // Клин. мед.— 1990.— № 5.— С.53—56.
30. Тюхтин Н.С., Чесноков Э.А., Берлова З.Д. и др. Пути совершенствования диагностики плевральных выпотов // Пробл. туб.— 1988.— № 11.— С.118—120.
31. Утков А.А., Терентьева Н.А., Горшков В.Ю. Катетеризационная аспирационная биопсия в диагностике периферического рака легких // Вестн. рентгенол.— 1990.— №5—6.— С.63.
32. Филиппов В.П., Болотов П.А., Ловачева О.В. и др. Инструментальная диагностика диссеминированных поражений легких // Врач. дело.— 1989.— № 11.— С.36—38.
33. Харченко В.П., Лебедева В.А., Гуревич Л.А. и др. Диагностика рентгеногегативного рака легкого // Всесоюзный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— №880.
34. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Кузьмин И.В. Лимфогенное распространение рака легкого и стандартизация лимфатических коллекторов // Сов. мед.— 1991.— № 2.— С.61—64.
35. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Добычина А.И. и др. Принципы дифференциальной диагностики диффузных поражений легких // Пробл. туб.— 1991.— № 11.— С.33—37.
36. Хоменко А.Г., Швайгер О. (Ред.) Саркоидоз.— М.: Медицина, 1982.
37. Шулуто М.Л., Соколов В.А., Казак Т.И. и др. Диагностика саркоидоза органов дыхания // Клин. мед.— 1984.— № 4.— С.59—63.
38. Ясногородский О.О., Шулуто А.М., Овчинников А.А. и др. Видеосопровождаемые интраторакальные вмешательства // Эндоскопическая хир.— 1996.— № 2.— С.21—22.
39. Bensard D.D., McIntyre R.C., Waring B.J., Simon J.S. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease // Chest.— 1993.— Vol.103, № 3.— P.765—770.
40. Boutin C., Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. A prospective study of 188 consecutive patients. Part I: Diagnosis // Cancer.— 1993.— Vol.72, № 2.— P.389—393.
41. Cohen A.A., Thompson L.N., Edwards F.H., Bellamy R.F. Primary cysts and tumours of the mediastinum // Ann. Thorac. Surg.— 1991.— Vol.51, № 3.— P.378—386.
42. Das D.K., Gupta S.K., Datta B.N., Sharma S.C. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes // Acta Cytol.— 1990.— Vol.34, № 3.— P.329—336.
43. Diehl L.F., Hopper K.D., Gignere J. et al. The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography // J. Clin. Oncol.— 1991.— Vol.9, № 3.— P.438—443.
44. Edmondstone W.M. Investigation of pleural effusions: comparison between fiberoptic thoracoscopy, needle biopsy and cytology // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, № 1.— P.23—26.
45. Ferguson M.N. Thoracoscopy for diagnosis of diffuse lung diseases // Ann. Thorac. Surg.— 1993.— Vol.56, № 3.— P.694—696.
46. Ghosn P., Rabbat A., Gariepy G. "Staging" thoracique par videothoracoscopie: nouvelle technique // Ann. Chir.— 1994.— Vol.48, № 8.— P.773—776.
47. Goldstraw P. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1994.— Vol.107, № 1.— P.309—311.
48. Gossot D., Coblenz J.F., D'Agay M.F., Celeries M. Interet de la mediastinoscopie dans le diagnostic des adenopathies mediastinales isolees // Presse Med.— 1992.— Vol.21, № 10.— P.484.
49. Greschuchna D. Indikationen zur Mediastinoskopie in der CTARA // Z. Herz. Thorax Gefaschir.— 1989.— Bd 3, Suppl.1.— S.50—52.
50. Guhl L. Hochauflösende Computertomographie bei interstitialen Lungenkrankungen: Erfahrungen mit über 100 Patienten // Bildgebung-Imaging.— 1991.— Bd 58, № 2.— S.51—55.
51. Hucker J., Bhatnagar N.K., Al-Jilahi A.N., Forrester-Wood C.P. Thoracoscopy in the diagnosis and management of recurrent pleural effusions // Ann. Thorac. Surg.— 1991.— Vol.52.— P.1145—1147.
52. Jolly P.C., Hutchinson F., Detterbeck F. et al. Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1991.— Vol.102, № 2.— P.266—271.
53. Kendall S.W.H., Bryan A.J., Large S.R., Wells F.C. Pleural effusions: is thoracoscopy a reliable investigation? A retrospective Review // Respir. Med.— 1992.— Vol.86, № 5.— P.437—440.
54. Landreneau R.J., Hazelrigg S.R., Mack M.J. et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node staging inaccessible by cervical mediastinoscopy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1993.— Vol.106, № 3.— P.554—558.
55. Lewis R.J., Caccavale R.J., Sisler G.E., Mackenzie J.W. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations // Ann. Thorac. Surg.— 1992.— Vol.54.— P.421—426.
56. Лайм Р.У. (Light R.W.) Болезни плевры.— М.: Медицина, 1986.
57. Linder A., Friedel G., Toomes H. Prerequisites, indications and techniques of video-assisted thoracoscopic surgery // Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1993.— Vol.41.— P.140—146.
58. Loddenkemper R., Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications // Eur. J. Respir. Dis.— 1993.— Vol.6.— P.1544—1555.
59. Madeja C., Hieckel H.G. Retrospektivstudie zur Einschätzung der Bedeutung der Computertomographie beim Staging des Bronchialkarzinoms // Atemwegs — und Lungenkr.— 1991.— Bd 17, № 5.— S.203.
60. Mark J.B.D. Management of anterior mediastinal tumors // Semin. Surg. Oncol.— 1990.— Vol.6.— P.286—290.
61. Miller D.L., Allen M.S., Trastek V.F. et al. Videothoracoscopic wedge excision of the lung // Ann. Thorac. Surg.— 1992.— Vol.54.— P.410—414.
62. Motus I.Ya. Preoperative mediastinal exploration in lung cancer: a sequential approach utilising extended mediastinoscopy, mediastinopleuroscopy and anterior parasternal mediastinoscopy // Lung Cancer.— 1992.— Vol.8.— P.71—78.
63. Nakanishi R., Mitsudomi T., Osaki T. Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastasis in left upper lobe lung cancer // J. Cardiovasc. Surg.— 1994.— Vol.35, № 4.— P.347—349.
64. Pattison C.W., Westaby S., Wetter A., Townsend E.R. Mediastinoscopy in the investigation primary mediastinal lymphadenopathies // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1989.— Vol.23, № 2.— P.177—179.

65. Puhakka H.J. Mediastinoscopy in relation to clinical evaluation // Ibid.— 1990.— Vol.24, № 1.— P.43—45.
66. Rendina E.A., Venuta F., De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy // Ann. Thorac. Surg.— 1994.— Vol.57.— P.992—995.
67. Van Sleet P. Cytology of the mediastinum // Acta Cytol.— 1993.— Vol.37, № 4.— P.593.
68. Wernecke K., Vassalo P., Peters P.E., Bassewitz D.-B. Mediastinal tumors: biopsy under US guidance // Radiology.— 1989.— Vol.172, № 2.— P.473—476.
69. Wilsner M.L., Gurley A.M. Transtracheal aspiration using rigid bronchoscopy and a rigid needle for investigating mediastinal masses // Thorax.— 1996.— Vol.51, № 2.— P.197—199.
70. Yang P.C., Chang D.B., Lee Y.C. et al. Mediastinal malignancy: ultrasound guided biopsy through the supraclavicular approach // Ibid.— 1992.— Vol.47, № 5.— P.377—380.

Поступила 29.04.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-089-07:616.24-008.4-07

Л.К.Бронская, А.Я.Самохин, В.С.Соколова, М.И.Чушкин

ПРЕОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ И РЕЗЕРВОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ ХИРУРГИИ

Российский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Москва

PREOPERATIVE MONITORING OF THE EXTERNAL RESPIRATION FUNCTION AND RESERVES IN LUNG SURGERY

L.K.Bronskaya, A.Ya.Samokhin, V.S.Sokolova, M.I.Chushkin

Summary

Assessment of the external respiration function and reserves for patients needing lung operation still remains an important trend in lung surgery. The up-to-date standard of the breathing function preoperative monitoring includes spirometry (for every pulmonological patient), radio isotopic examination of the lung regional function with the determination of the expected postoperative FEV₁ (when planning such large scale lung operations as a pneumonectomy, pleuropneumonectomy and combined pneumonectomy for the patients suffering from accompanying pathology) and load tests. The oxygen consumption by patients with a clinical and functional respiration disorder during a postoperative period is also determined. In the recent two years the Russian experts have developed new techniques for studying external breathing function and reserve using the electromagnetic radiation — the remote spirometry. These techniques are actively introduced into practice.

Резюме

Оценка функции и резерва внешнего дыхания у больных, оперируемых по поводу заболеваний легких, остается важным направлением в легочной хирургии. Современный стандарт предоперационного мониторинга дыхательной функции включает спирометрию (для всех пульмонологических больных), радиоизотопное исследование региональной функции легких с определением прогнозируемого послеоперационного ОФВ₁ (при планировании больших по объему операций на легком — пневмон-, плевропневмонэктомия, комбинированная резекция, у пациентов, страдающих сопутствующей патологией) и применение нагрузочных тестов с определением потребления кислорода у больных с клиническим и функциональным риском нарушения дыхания в послеоперационном периоде. В последние два года отечественными специалистами разработаны и активно внедряются в практику новые технологии исследования функции и резерва внешнего дыхания с использованием электромагнитного излучения — дистанционной спирометрии.

На всех этапах развития легочной хирургии предоперационная оценка функции и резерва внешнего дыхания у больных является основой уточнения показаний к операции, выбора ее объема, планирования профилактических и лечебных мероприятий перед и после хирургического вмешательства [3,4,5,6,7,10,25].

Среди многообразия предложенных и внедренных в клинику методов исследования функции и резерва

внешнего дыхания наиболее традиционным остается спирометрия [1,2,8,22,32,37,41,50]. Одни специалисты [11,21,35,54] подчеркивают необходимость спирометрии у всех больных перед резекцией легкого, а в роли показателя риска послеоперационного нарушения дыхания предлагают низкие значения объема форсированного выдоха. По мнению других исследователей [27,30,46,50] показатели спирометрии не являются

достоверными критериями риска послеоперационных нарушений дыхания при резекции легких.

G.N.Olsen полагает, что достоверная оценка функциональной операбельности пациента в ситуации планируемой пневмонэктомии должна базироваться на информации комплексного изучения таких показателей спирометрии, как объем форсированного выдоха и максимальная вентиляция легких, составляющих 60 и 50% должных величин соответственно [41]. Предложенные Olsen границы функциональной операбельности больных, как следует из многочисленных публикаций [22,24,25,34,35,36,45,48,49], получили в дальнейшем широкое распространение в клинической практике.

Неудовлетворенность суммарными сведениями о функции и резерве внешнего дыхания, представляемыми спирометрией, при решении вопроса функциональной состоятельности остающегося легкого после пневмон-, плевропневмонэктомии стимулировало разработку и утверждение в арсенале средств контроля внешнего дыхания раздельной бронхоспирометрии [39]. Реальный риск осложнений для обследуемого пациента, громоздкость и обременительность для больного и персонала постепенно ограничивают, а затем исключают внимание специалистов к данному методу. В настоящее время раздельная бронхоспирометрия практически не используется в хирургической пульмонологии, не включена в обязательный предоперационный мониторинг больного пульмонологического стационара [34].

Предоперационный контроль газов крови, подобно спирометрии, как рутинное и общепринятое исследование у больного перед резекцией легких настоятельно рекомендуется многими специалистами [11,21,25,54]. Выраженная гипоксемия ($pO_2 < 60$ мм рт.ст.) и гиперкапния ($pCO_2 > 45$ мм рт.ст.), выявленные у пациента, по мнению ряда авторов [33,48,49], являются относительным противопоказанием к резекции легкого. Однако другие [25,38,54] указывают на необходимость дифференцированной оценки гипоксемии и гиперкапнии, анализа особенностей клиники хирургического заболевания легких. Нередко гипоксемия обусловлена патологией в легком, которая радикально устраняется при резекции или пневмонэктомии [29].

В целом создается впечатление, что результаты исследования газов крови являются, несомненно, весьма ценным, но далеко не однозначным показателем возможности выполнения резекции легкого либо пневмонэктомии. У некоторых больных окончательно вопрос функциональной операбельности решается в процессе динамического наблюдения и эффективности лечебных мероприятий в ликвидации гипоксемии и гиперкапнии перед резекцией легкого [35].

Период увлечения исследователями объективизацией адаптационных возможностей дыхания в условиях, максимально модулирующих пневмонэктомию, представлен в работах с результатами гемодинамических эффектов при временной окклюзии легочной артерии баллонным катетером [31,41]. Развитие у больного гипертонии в легочной артерии (более 35 мм рт.ст.)

и гипоксемии ($pO_2 < 45$ мм рт.ст.) при нагрузке оценивалось как несостоятельность резерва дыхания и показатель высокого риска послеоперационной дыхательной недостаточности [34,41]. Время показало опасность возникновения у больных ятрогенных осложнений, что в конечном итоге исключило применение данной инвазивной методики в предоперационном мониторинге [34]. В то же время все более широкое распространение в легочной хирургии получает предоперационное изучение региональной функции легких, а именно вентиляции и кровотока с помощью сцинтиграфии легких [7,34]. Высокая точность оценки состояния региональной вентиляции и кровотока легких, достаточная простота выполнения и отсутствие (за исключением незначительной лучевой нагрузки) побочных эффектов способствуют популярности исследования [34]. Совершенствуя информационные возможности исследования региональной функции легких, некоторые специалисты применяют данный метод при расчете прогнозируемого послеоперационного объема форсированного выдоха за 1 сек. [17,19,28,29,33,42,44,45]. Некоторые авторы [6,53] с целью определения объемов предлагают различные расчетные формулы:

1. ППО-ОБЪЕМ после операции = ОБЪЕМ $\times$ (1 - % функции остающейся после резекции легочной ткани)
2. ППО-ОБЪЕМ после операции = (1 - количество удаляемых сегментов / общее число сегментов)

Используя данные исследования региональных функций легких, предпринимаются попытки уточнения границ функциональной операбельности в зависимости от планируемой протяженности резекции легкого [23]. Неоперабельными признаются пациенты с прогнозируемым послеоперационным $ОФВ_1 < 30-33\%$ должных величин [23,24,33]. Высокая прогностическая ценность ППО- $ОФВ_1$ подтверждается и в более поздних исследованиях [13,28].

Наконец в 1994 г. R.J.Pierce [44] изучает в комплексном варианте данные спирометрии, сканирования легких и нагрузочные тесты в качестве надежного прогноза послеоперационных нарушений в системе дыхания. Более того, автор вводит новый термин — прогнозируемый послеоперационный результат (ППР). Цифровое значение ППР определяется умножением прогнозируемого послеоперационного $ОФВ_1$ и прогнозируемой послеоперационной диффузионной способности. Прогнозируемый послеоперационный результат, составляющий менее 1,650, указывает, по мнению автора, на высокий риск смертельных осложнений после операции. Подобная закономерность подтверждается в работе J.Marcos [33].

Показания к использованию нагрузочных тестов в предоперационном мониторинге больных с заболеваниями легких в последующем рассматривались в основном в хирургии рака легкого. По мере накопления опыта стало ясно, что метод не вписывается в число обязательных, как спирометрия, исследований пациента перед операцией. Применение нагрузочных тестов целесообразно при выявлении у больных в процес-

се сцинтиграфии ППО-ОФВ₁ < 40% должных показателей [19,24,25,34,35]. Исследователи полагают, что увеличение вентиляции легких (VE), потребления кислорода (VO₂), выделение углекислого газа (VCO₂) и динамика легочного кровотока, отмеченные в процессе нагрузки [51,52], практически моделируют характер адаптации дыхания после резекции [15,24,40].

По сути дела нагрузочные тесты в упрощенном варианте (подъем по лестнице) достаточно продолжительное время используются функционалистами в пульмонологической хирургической клинике. Неспособность пациента подняться на 2 пролета лестницы — апробированный и относительно надежный показатель высокого риска нарушений дыхания после резекции легкого [50]. Некоторые исследователи более четко уточняют границу переносимости нагрузки — 75 ступенек [43], подъем на 44 ступени лестницы или прохождение пациентом 305 метров за 6 минут [26]. В критическом аспекте, рассматривая применение подъема по лестнице в качестве нагрузочных тестов, некоторые авторы склонны сделать выводы, что результаты исследования определяются чаще (в 61%) внелегочными факторами. Здесь, по их мнению, превалирует значение сердечно-сосудистой системы, эмоциональные особенности больного и в меньшей степени (39%) — состояние системы дыхания [14,16].

J.Eugene в 1982 г. впервые при исследовании прогностического значения нагрузочных тестов использовал комплексные результаты переносимости пациентом максимальной физической нагрузки и максимального потребления кислорода (VO₂max) [20]. Автор доказал взаимосвязь между уровнем максимального потребления кислорода и характером течения послеоперационного периода. Повышение уровня потребления кислорода более 1,0 л/мин при выполнении нагрузочного теста соответствует благоприятному течению послеоперационного периода. В практически одновременной публикации другой автор [18] не отметил коррелятивной связи между уровнем максимального потребления кислорода и особенностями послеоперационного периода. Однако авторы всех последующих публикаций подчеркивали несомненную коррелятивную связь уровня потребления кислорода при нагрузочных тестах и течения послеоперационного периода. Так, *T.Smith* (1984) при обследовании больных до операции на легком использовал результаты сканирования легких, измерение потребления кислорода при велоэргометрии [47]. Автором отмечено, что у всех пациентов с максимальным потреблением кислорода менее 10 мл/кг/мин при велоэргометрии в послеоперационном периоде развились тяжелые и смертельные осложнения. В группе больных с максимальным потреблением кислорода во время велоэргометрической нагрузки более 20 мл/кг/мин послеоперационный период протекал, как правило, благоприятно. Результаты исследования позволили авторам сделать заключение, что велоэргометрические нагрузочные тесты являются вполне надежным прогностическим показателем вариантов течения послеоперационного периода. Заключение *D.Berchard* (1987) и

D.A.Holden (1992) аналогичны выводам *T.Smith* [12,26]. По мнению авторов, максимальное потребление кислорода в условиях велоэргометрической нагрузки менее 10 мл/кг/мин с высокой степенью достоверности характерно для больных с осложненным течением послеоперационного периода. Указанные величины являются основанием для отказа от операции вне зависимости от показателей спирометрии.

Целенаправленную оценку прогностической ценности исключительно нагрузочных тестов у больных с высоким риском послеоперационных осложнений проводит *R.Morice* (1992) [38]. Достаточно отметить, что в этой группе пациенты имели хотя бы один из следующих показателей:

ОФВ₁ < 40%,

ППО — ОФВ₁ < 33%,

pCO₂ > 45 мм рт.ст.

Тем не менее именно уровень потребления кислорода (при нижней границе допустимых значений 15 мл/кг/мин), по мнению автора, является окончательным критерием функциональной переносимости больным операции.

В исследовании *C.T.Bolliger* (1995) также рассматриваются вопросы функциональной переносимости резекции легкого [13]. Автор использует результаты спирометрии и нагрузочных тестов и в итоге устанавливает границу операбельности пациента: максимальное потребление кислорода при нагрузочных тестах — не менее 45% должной величины. По мнению автора, показатели максимального потребления кислорода, превышающие 75% должной величины, практически гарантируют больному благоприятное течение послеоперационного периода.

Наконец, появились отечественные работы *В.С.Сokolовой* (1996) о возможности использования принципиально новых технологий в оценке функции и резерва внешнего дыхания [9]. Речь идет о дистанционной спирометрии, основанной на принципе бесконтактного динамического картирования движений грудной клетки при дыхании в электромагнитном поле. Автор весьма убедительно доказывает, что метод дистанционной спирометрии выявляет механизмы нарушений вентиляции и оценивает функциональные возможности здорового и пораженного легкого отдельно, уточняет показания к операции на легком и объем хирургического вмешательства и достоверно (у 93,7%) прогнозирует нарушение дыхания в послеоперационном периоде.

Таким образом, как следует из данных литературы, в современной легочной хирургии по-прежнему сохраняется значение традиционной спирометрии для оценки функции и резерва внешнего дыхания. При решении вопроса о переносимости больших по объему операций на легком (пневмонэктомия, комбинированная резекция) и хирургических вмешательств на легком у больных, страдающих сопутствующими заболеваниями в системе дыхания, общепринято исследование региональных функций легких (сканирование) с определением послеоперационного ОФВ₁. Пациенты с прогнозируемым послеоперационным ОФВ₁ < 30% должных показателей признаются неоперабельными.

ППО-ОФВ₁ < 40% — показание для применения у больного нагрузочных тестов с определением потребления кислорода во время нагрузки. Максимальное потребление кислорода в условиях нагрузки менее 10 мл/кг/мин с высокой степенью достоверности характерно для осложненного течения послеоперационного периода и является противопоказанием к операции на легком вне зависимости от показателей спирометрии.

Итак, современный стандарт предоперационного мониторинга функции и резерва внешнего дыхания в легочной хирургии представляется следующим образом:

- спирометрия (для всех больных, оперируемых на легких);
- исследование региональной функции легких с определением ППО-ОФВ₁ (при необходимости выполнения больших по объему операций на легких — пневмон-, плевропневмонэктомия, билобэктомия, комбинированная резекция легкого, операции у больных, страдающих сопутствующей патологией в системе дыхания);
- нагрузочные тесты с контролем потребления кислорода (у больных с клиническим и функциональным риском развития нарушений дыхания в послеоперационном периоде).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов Ю.Я. Оценка нарушений внешнего дыхания в послеоперационном периоде у онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1967.
2. Базелина З.Н., Хвастунов Р.М., Черняк М.М. Прогнозирование острой послеоперационной дыхательной недостаточности у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. — 1978. — № 7. — С.42—46.
3. Богущ Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. — М.: Медицина, 1979. — 296 с.
4. Богущ Л.К. Хирургия тяжелых форм туберкулеза. — Ташкент, 1983. — 132 с.
5. Данильченко Т.А., Осипова Н.А. Возможности прогнозирования кардиореспираторных осложнений в торакальной онкохирургии // Анест. и реаниматол. — 1993. — № 4. — С.28—30.
6. Дьяченко Т.Ю., Муромский Ю.А. Прогнозирование операционного риска в хирургии легких // Грудная и серд.-сосуд. хир. — 1990. — № 11. — С.65—68.
7. Репин Ю.М. Туберкулез как объект научного исследования // НИИ фтизиопульмонологии. — Сборник трудов ин-та, посвящ. 10-летию научной деятельности. — СПб. — 1994. — Т.2. — С.22—38.
8. Сандриков В.А., Бирюков Ю.В., Моисеев В.С., Чижов А.И., Цыбикова Э.Б. Комплексная оценка функции внешнего дыхания у больных раком легкого // Грудная и серд.-сосуд. хир. — 1992. — № 3—4. — С.44—46.
9. Соколова В.С. Механизмы нарушений вентиляционной функции легких у фтизиохирургических больных. Диагностика, коррекция, профилактика вентиляционной недостаточности до и после операции на легких: Дис. ... д-ра. мед. наук. — М, 1996.
10. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М: Медицина. — 1987.
11. American College of Physicians. Preoperative pulmonary function testing // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol.112. — P.793—794.
12. Berchard D., Weinstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection // Ann. Thorac. Surg. — 1987. — Vol.44. — P.344—349.
13. Bolliger C.T., Jordan P., Soler M. et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.1472—1480.
14. Bolton J.W.R., Weiman D.S., Haynes J.L., Hornung C.A., Olsen G.N., Almond C.H. Stair climbing as an indicator of pulmonary function // Chest. — 1987. — Vol.92. — P.783—788.
15. Bolton J.W.R., Weiman D.S. Physiology of lung resection // Clin. Chest Med. — 1993. — Vol.14. — P.293—303.
16. Bolton J.W.R., Olsen G.N., Hornung C.A. Determinants of achievement in stair climbing as an exercise test // Mil. Med. — 1994. — Vol.159. — P.644—646.
17. Bria W.F., Kanarek D.J. et al. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1983. — Vol.86. — P.186—192.
18. Coleman N.C., Schraufnagel D.E., Rivington R.N., Pardy R.N. Exercise testing in evaluation of patient for lung resection // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol.125. — P.604—606.
19. Dunn W.F., Scanlon P.D. Preoperative pulmonary function testing for patient with lung cancer // Mayo Clin. Proc. — 1993. — Vol.68. — P.371—377.
20. Eugene J., Brown S.E., Light R.W., Milne N.E., Stemmer E.A. Maximum oxygen consumption: a physiologic guide to pulmonary resection // Surg. Forum. — 1982. — Vol.33. — P.260—262.
21. Forshag M.S., Cooper A.D. Postoperative care of the thoracotomy patient // Clin. Chest Med. — 1992. — Vol.13. — P.33—45.
22. Gaensler E.A., Cugell D.W., Lindgren I., Verstraeten J.M., Smith S.S., Strieder J.W. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis // J. Thorac. Surg. — 1955. — Vol.29. — P.163—185.
23. Gass G.D., Olsen G.N. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality // Chest. — 1986. — Vol.89. — P.127—135.
24. Gilbreth E.M., Weisman I.M. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection // Clin. Chest Med. — 1994. — Vol.15. — P.389—403.
25. Hayden S.P., Mayer M.E., Stoller J.K. Postoperative pulmonary complications: risk assessment, prevention, and treatment // Clev. Clin. J. Med. — 1995. — Vol.62. — P.401—407.
26. Holden D.A., Rice T.W., Stelmach K., Meeker D.P. Exercise testing, 6-min walk, and stair climbing in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection // Chest. — 1992. — Vol.102. — P.1774—1779.
27. Keagy B.A., Schorlemmer G.R., Murray G.F. et al. Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy // Ann. Thorac. Surg. — 1983. — Vol.36. — P.233—257.
28. Kearney D.S., Lee T.H., Reilly J.J., Decamp M.M., Sugarbaker D.J. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection // Chest. — 1994. — Vol.105. — P.753—769.
29. Kristersson S., Lindell S.E., Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133-Xe radiospirometry // Ibid. — 1972. — Vol.62. — P.694—698.
30. Larsen M.C., Clifton E.E. The prognostic value of preoperative evaluation of patients undergoing thoracic surgery // Dis. Chest. — 1965. — Vol.47. — P.589—594.
31. Lewis J.W., Bastanfaz M., Gabriel F., Masha E. Right function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction // J. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol.108. — P.169—175.
32. Lockwood P. Lung function test results and the risk of post-thoracotomy complications // Respiration. — 1973. — Vol.30. — P.529—542.
33. Marcos J., Mullian B.P., Hillman D.R., Musk A.W., Centico V.F., Lovegrove F.T. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol.139. — P.902—910.
34. Marshall M.C., Olsen G.N. The physiologic evaluation of the lung resection candidate // Clin. Chest Med. — 1993. — Vol.14. — P.305—320.
35. Mayson M.J., Olsen G.N. Preoperative pulmonary functional evaluation for thoracic and cardiothoracic surgery // Clin. Pulmonol Med. — 1994. — Vol.1. — P.188—197.
36. Miller J.I. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol.105. — P.347—352.
37. Mittman C. Assessment of operative risk in thoracic surgery // Am. Rev. Respir. Dis. — 1961. — Vol.84. — P.197—207.
38. Morice R.C., Peters E.J., Ryan M.B., Putnam J.B., Ali M.K., Roth J.A. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection // Chest. — 1992. — Vol.101. — P.356—361.

39. Neuhaus H., Cherniak N.S. A bronchspirometric method of estimating the effect of pneumonectomy on the maximum breathing capacity // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1968.— Vol.55.— P.144—148.
40. Olsen G.N. The evolving role of exercise testing prior to lung resection // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.218—225.
41. Olsen G.N., Block A.J., Swenson E.W., Castle J.R., Wynne J.W. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.111.— P.379—38.
42. Olsen G.N., Block A.J., Tobias J.A. Prediction of postpneumonectomy, pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning // Chest.— 1974.— Vol.66.— P.13—16.
43. Olsen G.N., Bolton J.W.R., Weiman D.S., Hornung C.A. Stair climbing as, an exercise test to predict the postoperative complications of, lung resection // Ibid.— 1991.— Vol.99.— P.587—590.
44. Pierce R.J., Copland J.M., Sharpe K., Barter C.E. Preoperative risk evolution for lung cancer resection: Predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.— 1994.— Vol.150.— P.947—955.
45. Putnam J.B.Jr., Lammermeier D.E., Colon R., McMurtrey M.J., Ali M.K., Roth J.A. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg.— 1990.— Vol.49.— P.909—914.
46. Reichel J. Assessment of operative risk of pneumonectomy // Chest.— 1972.— Vol.62.— P.570—576.
47. Smith T.P., Kinasewitz G.T., Tucker W.Y., Spillers W.P., George R.B. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.129.— P.730—734.
48. Tisi G.M. Preoperative evaluation of pulmonary function: validity, indications, and benefits // Ibid.— 1979.— Vol.119.— P.293—310.
49. Tisi G.M. Preoperative identification and evaluation of the patient with lung disease // Med. Clin. North. Am.— 1987.— Vol.71.— P.399—412.
50. Van Nostrand D., Kjelsberg M.O., Humphrey E.W. Pre-resectional evaluation of risk from pneumonectomy // Surg. Gynecol. Obstetr.— 1968.— Vol.127.— P.306—312.
51. Wasserman K., Whipp B.J. Exercise physiology in health and disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.112.— P.219—249.
52. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Whipp B.J. Principles of Exercise Testing and Interpretation.— Philadelphia: Lea and Febiger, 1987.
53. Wernly J.A., DeMeester T.R., Kirchner Pt., Myerowitz P.D., Oxford D.E., Golomb H.M. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1980.— Vol.80.— P.535—543.
54. Zibrak J.D., O'Donnell C.R., Marton K. Indications for pulmonary function testing // Ann. Intern. Med.— 1990.— Vol.112.— P.763—771.

Поступила 16.06.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [615.357:577.175.53].074

Г.Ю.Бабаджанова, А.Г.Чучалин, Б.Аллолио

ДЕФЛАЦАКОРТ — СИНТЕТИЧЕСКИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИД С МЕНЬШИМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ?

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

С тех пор, как кортизон был впервые использован для лечения ревматоидного артрита [34], структура молекулы терапевтического стероида была существенно изменена. Вопреки потенциально высокой антиинфламаторной активности, естественные и старые глюкокортикоиды (ГК), такие как кортизон, являются неселективными и обладают значительной минералокортикоидной активностью. Это приводит к нежелательным эффектам со стороны водно-электролитного баланса. В связи с этим химические манипуляции были направлены на создание препаратов с пролонгированным антиинфламаторным действием, но без минералокортикоидных эффектов [56]. К сожалению, стало ясно, что препараты с антиинфламаторными свойствами, не обладающие минералокортикоидной активностью, все еще вызывают существенные побочные эффекты. Тем не менее, они наиболее распространены среди глюкокортикоидов с длительным эффектом. Такими нежелательными эффектами при длительном лечении глюкокортикоидами являются потеря костной массы [1,25,31,37,69,70], нарушения метаболизма глюкозы [60,79], снижение эндогенной секреции кортизола [6,45,79] и увеличение веса.

Компромиссный подход привел к развитию препаратов, используемых сегодня, таких как преднизолон (PN), преднизон и дексаметазон. Дальнейшее совершенствование структуры стероида привело к созданию дефлацакорта (DFZ) — нового препарата [26,46], который был провозглашен препаратом с более щадящим костным эффектом по сравнению с преднизолоном при эквивалентных антиинфламаторных дозах. С момента создания DFZ появилось большое количество исследований, сравнивающих его с другими кортикостероидами.

DFZ — синтетический дериват преднизолона, в структуру которого в позиции 16 и 17 внедрено кольцо метилоксацолина. DFZ обладает типичными свойствами глюкокортикоидов, а именно гормональным, противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами. Он быстро резорбируется и быстро растворяется в крови. Построенный таким образом метаболит 21-дексацетил-дефлацакорт является фармакологически активной субстанцией. Примерно через 2 часа после приема он достигает наивысшей фармакологической концентрации. Период полураспада дексацетил-дефлацакорта составляет около 2 часов. Транспортируется он

в эритроцитах и на 40% связан протеинами плазмы. Метаболизм его происходит так же, как и у других кортикостероидов: вслед за 21-декацетил-дефлацкортом образуется в больших количествах 6-Beta-Гидроху-Deflazacort-21-ОН, около 70% метаболитов выделяются с мочой, 30% — со стулом [19].

Определение эквивалентных доз

Исследования по определению эквивалентных доз имеют особое значение, так как многие авторы приходят к различным результатам: одни определяют эквивалентные дозы в соотношении 1:1,5 [43], другие — 1:1,3, третьи определяют коэффициент эквивалентности 0,76 [12], существуют также мнения, что единице PN соответствует 0,64 DFZ [15] и т.д.

При экспериментах *in vitro* для изучения иммуносупрессивного феномена одинаковый эффект PN и DFZ достигался при использовании их в соотношении 5:6 [38]. В других публикациях мы встречаем иные данные относительно эквивалентных доз: например, дозы DFZ от 5 до 7,8 мг так же эффективны, как и 5 мг PN [24].

Очень хорошей и ясной работой в отношении эквивалентных доз у взрослых пробандов, на которую мы выше уже ссылались, является работа Lund [43]. Представляет также интерес исследование с пациентами-детьми — Vignolo [77], в которой автор использует дозировки PN: DFZ=5:7,5 и 5:9. В недавних исследованиях по изучению соотношения DFZ:PN [8,78] у здоровых пробандов было показано, что более мягкий эффект DFZ связан, вероятно, с разным периодом жизни его метаболитов, по сравнению с PN. Поэтому необходимы сравнительные исследования молекулярной основы влияния кортикостероидов. Несмотря на несколько исследований, основа для расчетов эквивалентных доз по отношению к специальным эффектам является недостаточной. Создается впечатление, что вопрос об эквивалентных дозах DFZ по отношению к другим глюкокортикоидам еще не исследован достаточно полно [38].

Оценки минимальных эффективных доз PN и DFZ были определены в трех различных типах клинических исследований [5]:

- двойной слепой (*double-blind*);
- перекрестные исследования (*cross-over studies*);
- исследования между пациентами (*between patient studies*).

В период с 1975 по 1990 гг. было проведено семь исследований со 160 пациентами, страдающими ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, дерматологическими и другими заболеваниями. Результаты этих исследований показали, что потенциальное соотношение DFZ к PN составило 1,28 : 1 (1,17—1,38). Таким образом, требуется приблизительно в 1,3 раза больше DFZ, чем PN, чтобы был достигнут такой же биологический эффект. Результаты по потенциальному соотношению DFZ по отношению к метилпреднизолону составили приблизительно 1,6 : 1 (1,45—1,75). Костноберегающие свойства DFZ определялись с исполь-

зованием концепции костноберегающих соотношений. И это соотношение PN по отношению к DFZ составило в среднем 2,03 : 1 (1,84—2,23). Таким образом, при терапевтически эквивалентных дозах потери костной массы при DFZ оказываются в два раза ниже, чем при PN.

Влияние DFZ на костный обмен и рост

Большое число работ посвящено сравнительным исследованиям влияния DFZ и PN на состояние костного обмена. Были исследованы такие показатели и заболевания, как минеральное содержание костной массы, костный рост, остеопороз при различных инфламаторных патологиях, а также остеопороз, вызываемый стероидами. Имеются также экспериментальные исследования. DFZ часто использовался при лечении ревматоидного артрита у детей и взрослых. Так, в течение по крайней мере одного года было проведено лечение 31 ребенка с ювенильным хроническим (ревматоидным) артритом (10 мг PN каждые 2 дня). Затем часть из них была переведена на DFZ, а другая часть продолжала лечение PN. Каждые три месяца в течение одного года исследовались плотность костной ткани, клинические и биохимические индексы. Через год все обследуемые дети были переведены на лечение DFZ и обследованы через 6 месяцев. В результате было показано, что через год костный рост позвоночника позволил достичь соматического роста лучше у детей на DFZ, чем на PN ($p=0,007$). Отмечено также, что при PN наблюдается снижение роста позвоночника на 10%, в то время как при DFZ этого не наблюдается [42].

Эти результаты были также подтверждены в исследовании [19], где дети с ювенильным хроническим артритом лечились DFZ до 2 лет. Это 2-летнее исследование показало, что терапия DFZ дает возможность для более гармоничного соматического роста детей.

Интересно сообщение о 35 детях с ювенильным хроническим артритом, леченных стероидами до 10 лет [21]. Авторы не сообщают о различии во влиянии PN и DFZ на пациентов, но отмечают следующее:

- внутрисуставное лечение не замедляет уровень роста детей;
- отрицательные побочные эффекты развиваются только при достижении пубертата.

У детей с полиартритом DFZ применялся как внутривенно, так и интраартикулярно, при этом отмечался больший кальцийсберегающий эффект по сравнению с PN [4].

У 9 детей после трансплантации почки исследовались соотношения рост/масса тела и скорость роста до и после замены метилпреднизолона на DFZ. Все дети находились в стадии пубертата Tanner I. Показано, что скорость роста возросла с $1,5 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,5$ см в год у всех детей ($p < 0,005$). Соотношение рост/масса тела снизилось с $28,4 \pm 8,5\%$ до $16 \pm 6,7\%$ ($p < 0,005$) [23].

Проводились исследования у женщин. У женщин в предменопаузе с ревматоидным артритом (РА), средний возраст которых составил 36,5 года, на терапии PN отмечалось статистически достоверное снижение минеральной плотности кости поясничных позвонков,

бедренной кости, в треугольнике *Ward* и общей минеральной плотности по сравнению с получавшими DFZ-терапию [51].

Очень хорошо методически проведена работа [53] по исследованию эффектов доз DFZ и PN на костную массу и индексы костного метаболизма. Исследование проводилось у 16 женщин в постменопаузе с РА, получавших менее 15 мг DFZ в день и 16 пациенток с РА, достигших постменопаузального возраста и с большой длительностью заболевания, получавших менее 10 мг PN в день. Две контрольные группы составили 16 здоровых женщин в постменопаузе и 16 женщин с РА, не получавших стероиды. Плотность костной массы позвоночника оказалась ниже у пациенток, леченных PN, по сравнению с пациентками на DFZ, уровни которых приближались к уровням пациенток из контрольной группы — РА без стероидов. Не было обнаружено также значительных различий в минеральной плотности радиальных костей. Низкие дозировки DFZ не обнаружили значительных отличий при воздействии на костную массу.

Проводилось *double-blind* исследование у 26 пациентов с РА, ревматической полимиалгией и другими хроническими воспалительными заболеваниями. Показано, что PN вызывает быстрое повышение уровня экскреции кальция по сравнению с DFZ. Предполагается, что DFZ может послужить эффективной альтернативой PN с большим кальцийсберегающим эффектом [28].

В работе [29] исследовались 35 пациентов с различными воспалительными нарушениями: 21 — с дерматозом, 5 — с астмой, 4 — с РА, 1 — с полимиозитом и т.д. Пациенты в течение 6 месяцев получали PN и DFZ в соотношении 5 мг: 6 мг. У пациентов с повышенной потерей костной массы после перехода на DFZ эта потеря снижалась, о чем свидетельствовали сниженные уровни экскреции кальция с мочой. Таким образом, экскреция кальция у больных на PN была выше нормы, а у больных на DFZ она снижалась ($p < 0,001$): $0,25 \pm 0,003$ — до перехода на DFZ и $0,21 \pm 0,03$ ммоль/мл креатинина — после перехода. Экскреция гидроксипролина до перехода составляла $22,4 \pm 1,9$ и $19,4 \pm 1,4$ ммоль/мл креатинина — после перехода. Этот эффект сопровождался также снижением резорбции кости. Авторы предполагают некоторое повышение остеобластической активности. Мы считаем, что такие исследования должны проводиться на протяжении по крайней мере одного года.

В двойном слепом проспективном контролируемом исследовании нефротических пациентов PN давался в дневной дозе 80 мг и DFZ — 96 мг. В течение 12 месяцев эти дозы постепенно снизились до 20 мг PN и 24 мг DFZ. Всего были исследованы 23 пациента (12 на PN и 11 на DFZ). Изучалось минеральное содержание (ВМС) поясничных позвонков (с помощью DPA), плечевой кости (с помощью DPA и единичной фотоновой абсорпциометрии) и нижней челюсти (с использованием DPA) до начала исследования, через 6 месяцев и через 12 месяцев. Кроме этого изучались параметры метаболизма кальция. Ухудшение ВМС предплечья составило 5,3% в год в группе больных на

PN и 2% в год — на DFZ ($p < 0,001$). В нижней челюсти эти показатели составили 7% в год у обеих групп больных, в то время как показатели на поясничных позвонках составили 12,5% в год — на PN, а у больных на DFZ — 6,8% в год ($p < 0,001$). Таким образом терапия нефротических пациентов с использованием как PN, так и DFZ приводит к потере костной массы, которая при этом значительно ниже при применении DFZ [61]. Необходимо добавить, что в обеих группах имели место побочные эффекты, хотя явного диабета не было отмечено, а при приеме PN наблюдалась также еще и повышенная экскреция кальция с мочой на протяжении лечения. При соотношении доз DFZ : PN — 1,2:1 терапевтический эффект был примерно одинаков. Общие протеины плазмы и концентрации альбумина повышались, а протеины в моче снижались в обеих группах. На протяжении лечения возрастание суточной экскреции кальция с мочой проявилось только у больных на PN. Отмечено, что при длительной терапии разрушающий эффект на кости скелета достоверно снижался при приеме DFZ по сравнению с PN [63].

Стимулированный глюкокортикоидами остеопороз является серьезной проблемой при все возрастающем их применении в клинике внутренних болезней [63]. До настоящего времени не дано объяснение специфического патогенетического механизма, обуславливающего снижение костной формации и возрастание костной резорбции у больных на стероидной терапии [67,68], но, в соответствии с несколькими теориями, это связано с ингибированием протеина, коллагена и синтеза РНК [68]. Было опубликовано несколько исследований, демонстрирующих наличие стероидиндуцированного остеопороза [67,68], который больше проявляется в трабекулярных костях, чем в кортикальных [68].

Как упоминалось ранее, целый ряд работ связан с исследованием эффекта DFZ у больных с уже имеющимся остеопорозом. В частности, рассматриваются механизмы остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов. Было установлено, что у пациентов на PN и DFZ отмечаются:

- снижение костной формации;
- возрастание костной резорбции;
- снижение синтеза костной матрицы.

В соответствии с [18] DFZ способствует этим эффектам меньше, чем PN.

DFZ также часто использовался при лечении саркоидоза. Авторы работы [47] показали менее остеопоротогенный эффект DFZ по сравнению с PN у больных с саркоидозом. Эти результаты были подтверждены в работе [71].

Проблема остеопороза при РА рассматривается в работе [36]. Авторы полагают, что развитие остеопороза при стероидной терапии ожидается почти у 40% больных с РА. Однако применение нового кортикостероида DFZ в сочетании с оральным приемом кальция дает положительный эффект. Двойное слепое (длительное) исследование эффектов высоких доз PN и DFZ подтверждает результаты имеющихся непродол-

жительных исследований с применением малых доз этих стероидов, которые также продемонстрировали костноберегающий эффект [63]. Было показано, что при лечении PN сроком 1 год потеря костной массы в поясничной части позвоночника составила 12,6%, однако эти результаты не могут быть распространены на более длительный прием PN. Эта потеря вполне объясняет нам природу развития некоторых фрактур и других осложнений остеопороза у пациентов, получающих стероиды. Однако имеются факты, когда длительное лечение стероидами не приводит к потере костной массы (например, у больных с трансплантированной почкой).

Имеется ряд работ, показывающих более щадящий эффект DFZ по сравнению с PN, применяемых не менее 1 года у больных с нефротическим синдромом. Имеются также указания на меньший остеопоротогенный эффект DFZ на предплечье и нижнюю челюсть (хотя данные не являются пока статистически достоверными из-за малой выборки больных).

В еще одном двойном слепом исследовании была проведена оценка эффектов длительного применения высоких доз стероидов по жизненным показаниям на кости скелета у пациентов с остро развившимся нефротическим синдромом. Необходимо отметить, что у данных пациентов изменений в костях скелета первоначально не отмечалось. 23 пациента лечились на протяжении 6 месяцев высокими дозами PN (в среднем 9275 мг/год) или эквивалентной дозой DFZ — 11130 мг/год и 18 пациентов на протяжении 1 года. Эти группы, схожие по полу, возрасту, артериальному давлению и массе тела, имели в результате близкие лабораторные и абсорбциометрические параметры [63].

Остеокальцин

Остеокальцин — современный чувствительный и специфический биохимический маркер костного обмена; концентрации его в сыворотке хорошо коррелируют с гистоморфологическими индексами образования кости [11]. Остеокальцин как продукт остеобластов дозозависимо подавляется глюкокортикоидами [39]. Сывороточный остеокальцин редуцируется посредством высоких доз PN и возвращается к уровню выхода, когда доза стероида редуцируется [65]. Нормальный уровень остеокальцина лежит в пределах $1,29 \pm 0,86$ мкг/л (средний уровень $\pm$ стандартная ошибка); его уровень редуцируется на 50% через 1 неделю лечения преднизолоном по 20 мг 2 раза в день ежедневно [35]. Доказана его высокая корреляция с уровнем кортизола [58]. Другими факторами, влияющими на уровень остеокальцина, являются возраст, размеры тела, сывороточный креатинин и, естественно, доза преднизолона [30].

Имеется много работ, в которых проведено наблюдение за влиянием DFZ на остеокальцин по сравнению с PN. И главной идеей при этом является тот факт, что DFZ имеет более слабый эффект, чем PN. Например, работа *Brown et al.* [11] показывает, что DFZ вызывает меньшее подавление остеокальцина, чем PN, что авторы трактуют как меньший остеопоротогенный эффект DFZ.

Точно такие же данные, подтверждающие работу [11], получены в работе [52], где обследовались 28 постменопаузальных женщин с ревматоидным артритом (15 из них лечились PN в дозе 5—25 мг в день, в среднем 12,33 мг в день, а 13 — DFZ). У женщин, леченных DFZ, было отмечено менее значительное снижение остеокальцина в сыворотке, чем у женщин, леченных эквивалентной дозой PN ($p < 0,005$). Терапия PN при дозах, превышающих 10 мг в день, привела к значительной супрессии уровня остеокальцина в сыворотке в большинстве случаев. В то же время эффект DFZ был мягким у большинства пациентов, леченных дозами до 30 мг в день. Эти данные подтверждаются и в исследовании [53]. Как показывает данная работа, DFZ по сравнению с PN имеет более мягкий подавляющий эффект на величины остеокальцина в сыворотке. При этом не наблюдается корреляции между плотностью костей позвоночника (v-BMD) и уровнем остеокальцина в сыворотке.

В процессе лечения глюкокортикоидами хронических воспалительных заболеваний после замены PN на DFZ [29] было показано, что средняя доза DFZ $11,0 \pm 0,7$ мг в день очень хорошо переносилась пациентами без каких-либо гастроинтестинальных нарушений. Не наблюдался также негативный эффект на функцию почки, гематологические индексы или функцию печени по сравнению с PN. Было показано возрастание остеокальцина сыворотки: уровень его составлял $10,8 \pm 1,2$ мкг/л до замены PN на DFZ, $11,9 \pm 1,0$ мкг/л через 1 месяц после замены и $13,0 \pm 1,6$ мкг/л — через 6 месяцев. У пациентов с нормальными базальными тощаковыми уровнями кальцийурии наблюдалась следующая клиническая картина: $11,1 \pm 1,4$ мкг/л — до замены; $11,7 \pm 1,3$ мкг/л — через 1 месяц и $13,3 \pm 2,2$ мкг/л — через 6 месяцев после замены PN на DFZ. У пациентов с повышенными базальными тощаковыми уровнями кальцийурии наблюдалось следующее: $9,6 \pm 1,4$ мкг/л — до; $12,2 \pm 1,6$ мкг/л — через 1 месяц и $12,0 \pm 1,8$ мкг/л — через 6 месяцев после замены PN на DFZ. Авторы придерживаются точки зрения, что возможный механизм может заключаться в том, что DFZ имеет меньший ингибиторный эффект на интестинальную абсорбцию кальция [26]. Возможно, это служит причиной повышения активности остеобластов.

Влияние DFZ на иммунную систему

Глюкокортикоиды подавляют лимфоциты сыворотки крови максимально через 4—6 часов после приема, а возвращение их числа к первоначальному количеству происходит через 24 часа. Эозинофилы максимально подавляются через 6—8 часов, а их нормализация происходит через 72 часа [3]. Глюкокортикоиды подавляют также и моноциты в течение первых 12 часов после аппликации, затем их число постепенно нормализуется. Один субтип моноцитов (RM3/1+) кажется специфическим по его реакции на глюкокортикоиды. Он играет пока еще не полностью разъясненную роль в событии воспаления и определяется с помощью

моноклональных антител. Индикация RM3/1+ моноцитов происходит в зависимости от дозы, то есть общее число моноцитов через 12 часов и 4 дня после аппликации различается процентуально в зависимости от дозы. RM3/1+ моноциты через 24 часа снижаются повторно, однако еще в течение 15 дней остаются выше первоначального уровня [81].

Несколько исследований посвящено изучению состояния крови у пациентов с аутоиммунной патологией. Так, A. Ferrari et al. [22] сравнивали влияние PN и DFZ у больных с аутоиммунной тромбопенической пурпурой. Они исследовали влияние двух этих стероидов на количество тромбоцитов, антитромбоцитарные антитела, количество лимфоцитов и наличие побочных эффектов. Всего было обследовано 27 пациентов: 13 на PN, 14 на DFZ.

В обеих группах через 4 недели терапии отмечалось статистически достоверное снижение антитромбоцитарных антител, но только у больных на PN это снижение продолжалось до 24 недель. Через 4 недели авторы наблюдали повышение в абсолютных числах следующих фракций Т-лимфоцитов — TD3, CD2, CD4, CD8, обусловленное возрастанием числа циркулирующих лимфоцитов. Однако значительных изменений в процентуальном соотношении фракций CD4/CD8 в исследуемой популяции не наблюдалось. Авторы считают, что существенных различий во влиянии двух стероидов не наблюдается. Hahn et al. [32] показали очень близкие данные по иммуносупрессивным свойствам обоих стероидов: 13—75 мг DFZ приводят к такой же супрессии лимфоцитов, как и 10—60 мг PN, хотя действие DFZ сохраняется несколько дольше.

Имеется доказанное мнение [27,40,44,54,59,72,80] о том, что глюкокортикоиды могут ингибировать, в частности, интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1). Эксперименты *in vitro* показали, что остеобласты и хондроциты отражают антигены класса HLA II и, если культуры этих клеток перемешаны с Т-клетками, то Т-клетки активируются, что приводит к секреции многих цитокинов — цитокину "мылу", имеющему костновымывающие свойства. Активация Т-клеток может быть ингибирована глюкокортикоидами [73]. Многие эксперименты подтвердили, что глюкокортикоиды ингибируют продукцию цитокинов моноцитов, таких как IL-1, TNF и IL-6 [9,10,20].

Некоторые авторы [76] сообщают об отсутствии катаболического эффекта DFZ на костную ткань. В этом отношении мы хотели бы сослаться на одну экспериментальную работу, которая очень хорошо выполнена методически и проведена на культурах черепа интактных ожирелых крыс и на богатых остеобластами клетках периферических костей ожирелых крыс. Эффект DFZ сравнивался с эффектом кортизола. Был показан более высокий костноберегающий эффект DFZ *in vitro* и более низкий ингибиторный эффект на продукцию IGF-1 по сравнению с кортизолом [16].

Различные глюкокортикоиды по-разному влияют на продукцию цитокина в костных и других локальных клетках. Например, DFZ больше влияет на ингибирование продукции цитокинов — производных моноцитов,

чем цитокинов — производных остеобластов [73]. На молекулярном уровне это могут быть тканевые различия в механизмах регуляции транскрипции гена [48]. Природа комплекса глюкокортикоид-рецептор может влиять на пути взаимодействия гена со стероидом. С другой стороны, различные стероиды также оказывают разное влияние на функцию комплекса глюкокортикоид-рецептор и, соответственно, на механизмы его ответа [73].

Влияние DFZ на гипофизарно-питуитарно- надпочечниковую систему

Подавление гипофизарно-питуитарно-надпочечниковой (НПА) системы зависит от длительности терапии, времени аппликации, искусства врача, вида терапии, дозы препарата и интервалов дозирования [33]. После однократной оральной дозы в 32,5 мг PN, полученной в 16 часов, уровень кортизола в сыворотке на следующее утро подавляется по сравнению с утренним уровнем до приема стероида. Если давать 25 мг PN 2 раза в день в течение 5 дней, то уровни кортизола как натошак, так и после АСТН-стимуляции еще в течение 2 дней после медикации значительно редуцированы [75]. Чем дольше применяется стероид, тем сильнее проявляется супрессия НПА-системы. Таким образом, можно предположительно заключить, что стероидная терапия длительностью более 2 недель возможна, при этом нет необходимости постепенно снижать дозу стероида для того, чтобы дать надпочечникам "отдохнуть" [50]. 0,5 мг дексаметазона, данного в 8 часов утра, подавляет секрецию кортизола до 24 часов того же дня. Та же доза, данная в 16 часов, подавляет секрецию до 8 утра следующего дня. Если стероид дать в 24 часа (полночь), то супрессия длится 24 часа [57]. Однократное применение стероида подавляет систему до тех пор, пока он определяется в сыворотке [50]. Поэтому препараты с коротким периодом полураспада имеют меньший супрессивный эффект, чем препараты с длинным периодом. Таким образом, высокие дозы стероидов сильнее подавляют НПА-систему, чем низкие, а частота побочных эффектов при более высоких дозах повышается [49].

При долгосрочном лечении глюкокортикоидами хронических воспалительных заболеваний у 18 пациентов утренние уровни кортизола в сыворотке до и после внутримышечного введения препарата *Tetracosactrin* (синтетический стероид) значительно повышались. Эти показатели были следующими: до инъекции — 145 ± 28 ммоль/л, через 30 минут — 278 ± 48 ммоль/л, через 60 минут — 277 ± 49 ммоль/л. После замены его на DFZ уровни кортизола сыворотки стали выше, как до приема, так и после: 0 минут — 215 ± 43 ммоль/л, через 30 минут — 408 ± 68 ммоль/л, через 60 минут — 409 ± 69 ммоль/л [29].

В двойном слепом исследовании DFZ и PN у больных с РА, полимиалгией ревматика и другими хроническими воспалительными заболеваниями было обнаружено, что секреция кортизола ингибировалась PN, но не ингибировалась DFZ. Это позволило предположить, что DFZ имеет также меньший ингибиторный эффект

на другие гормоны у пациентов с некоторыми воспалительными заболеваниями, когда лечение кортикостероидами является необходимым [38].

Влияние DFZ на регуляцию роста

Многие работы посвящены сравнению эффектов DFZ и PN на рост и гормон роста. Считается, что DFZ проникает в центральную нервную систему в меньшей степени, таким образом предполагается, что он имеет меньший ингибиторный эффект на секрецию гормона роста (GH). Для проверки этой гипотезы был изучен ответ GH на инсулин-толерантный тест (ITT) в двух группах пациентов, которым давались эквивалентные дозы DFZ и PN. Изменения глюкозы в сыворотке, вызванные ITT, были близкими в обеих группах и у контрольных субъектов. Среднее возрастание GH в плазме, в частности его пик и другие показатели, не отличались у контрольных субъектов и пациентов на DFZ ($25 \pm 12,5$ нг/мл и 1790 ± 904 нг/мл/мин по сравнению с $27,7 \pm 21,5$ нг/мл и 1578 ± 1242 нг/мл/мин), но были достоверно снижены у пациентов на PN ($8,8 \pm 9,7$ нг/мл и $431,6 \pm 451$ нг/мл/мин). Данное исследование демонстрирует тот факт, что DFZ не влияет на ответ GH при ITT так, как это происходит при приеме PN [41].

В работе [23] был исследован эффект DFZ на линейный рост и секрецию GH у больных после трансплантации почки. Рассматривались изменения функции почки, скорости роста, соотношения масса тела/рост и секреция GH до замены метилпреднизона на DFZ и спустя 1 год у 9 пациентов в возрасте от 9 до 15 лет через 4 года после трансплантации почки. Метилпреднизон, дававшийся в средней дозе $0,2 \pm 0,02$ мг/кг/массы, был заменен на DFZ в дозе $0,3 \pm 0,03$ мг/кг/массы в сутки на протяжении в среднем 15 месяцев. Средняя спонтанная секреция GH возросла с $2,5 \pm 0,4$ до $4,4 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$). Это исследование показало, что иммуносупрессивное лечение DFZ также эффективно, как лечение метилпреднизоном и сопровождается меньшими побочными эффектами.

C. Muriais et al. [55] сравнили эффекты таких кортикостероидов, как дексаметазон, пиридостигмин и гидрокортизон, с эффектом DFZ на секрецию GH у нормальных и ожирелых субъектов. Было продемонстрировано, что все кортикостероиды стимулируют секрецию GH в одинаковой степени у нормальных лиц и не изменяют ее у ожирелых. Предполагается, что они являются селективными стимуляторами секреции GH и не приводят к высвобождению GH при ожирении. Их относительная независимость от холинергического контроля позволяет предположить, что они играют определенную роль при снижении секреции соматостатина.

Проведено сравнительное исследование влияния DFZ и PN на общий рост и кости скелета у ревматических детей в препубертатном возрасте [77]. Задержка костного возраста оказалась выше ($p < 0,001$) у детей на PN ($-7,13 \pm 1,17$ мо/уг), чем у детей на DFZ ($-1,80 \pm 0,59$ мо/уг). Изучалась задержка роста в 35 случаях с ювенильным хроническим артритом у взрослых

и детей, леченных стероидами [21]. Наблюдая за детьми в течение 10 лет, авторы пришли к заключению, что нарушения роста не всегда связаны со сниженными сывороточными уровнями GH или IGH. В действительности только у 3 из 35 пациентов эти уровни были ниже нормальных. По рекомендациям авторов, лечение стероидами следует ограничивать теми случаями, когда они необходимы по жизненным показаниям, дозировки должны предусматривать наименьшие возможные дозы, которые дают по утрам, чередуя дни.

Другое исследование у детей (27 девочек и 38 мальчиков) в возрасте от 3 до 12 лет, получавших DFZ и PN и страдающих гломерулярными нарушениями, продемонстрировало следующее: вопреки тому, что дозы DFZ были в 1,1 — 1,8 раз выше, чем дозы PN, замедление роста у детей на PN было в 2,3 — 2,5 раза выше, чем у детей, получавших DFZ [2].

Эффекты DFZ на метаболизм глюкозы

Множество исследований посвящено изучению состояния углеводного обмена как у здоровых пробандов, так и у пациентов с различной патологией. В клинических и в фармакологических исследованиях сообщается о хорошем эффекте DFZ и меньших побочных явлениях его по сравнению с PN и бетаметазоном (BM). Прежде всего было установлено меньшее диабетогенное влияние и меньший остеопоротический эффект DFZ при эквивалентных дозировках [62,64]. Исследуя толерантность к глюкозе у 6 здоровых пробандов [64] после дачи PN, DFZ и BM, с последующим проведением орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), авторы пришли к заключению, что после дачи эквивалентных воспалительных доз этих препаратов: PN ($15+15$ мг); DFZ ($18+18$ мг); BM ($1,5+1,5$ мг), PN и BM повышали уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в сыворотке, в то время как DFZ их не изменял. В работе [7] было изучено влияние DFZ и PN как у здоровых пробандов, так и у пробандов с отягощенной наследственностью по сахарному диабету II типа. Показано, что при проведении OGTT уровни глюкозы, инсулина, а также и остеокальцина редуцируются под влиянием PN сильнее, чем под влиянием DFZ, по сравнению с плацебо. Однако различия между самими стероидами оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). Необходимы дальнейшие исследования по подбору дозировок изучаемых стероидов.

DFZ применяли у пациентов с воспалительными заболеваниями, которые долгое время получали PN, а впоследствии в течение 6 месяцев — DFZ. Были получены следующие данные: пациенты худели и их толерантность к глюкозе улучшалась. Гликозилированный гемоглобин HbA1c оставался на протяжении 6 месяцев на том же уровне, но не ухудшался. Показано, что до замены на DFZ уровень HbA1c (ммоль HMF/моль Hb) составлял $35,5 \pm 0,6$, а через 1 месяц после замены — $33,1 \pm 1,0$. До замены на DFZ у 14 (54%) из 26 пациентов, у которых был проведен OGTT, за исключением известных диабетиков, пик уровней глюкозы в крови был выше 9 ммоль/л на

протяжении теста. Через 3 месяца лечения DFZ только 8 из этих пациентов имели высокие пиковые уровни глюкозы ($p=0,16$, не достоверно). Ни у одного пациента, получающего DFZ, не развилась нарушенная толерантность к глюкозе. Отмечено, что у 17 (65%) пациентов через 3 месяца применения DFZ показатели глюкозы на протяжении OGTT даже улучшились по сравнению с показателями на PN ($p<0,05$) [29]. Исследование [28], проведенное у больных с хроническими воспалительными нарушениями по изучению метаболизма глюкозы под влиянием DFZ и PN, также подтверждает эти данные.

Bruno et al. [14] обследовали 27 нуждающихся в стероидах пациентов с различными воспалительными заболеваниями. Проводился OGTT с 75 г глюкозы до и после 2-месячного приема DFZ или BM. Уровни глюкозы и инсулина плазмы были достоверно выше после приема BM на протяжении всего теста, в то время как DFZ повышал лишь тощачные показатели инсулина. Показано, что степень глюкозной intolerance и инсулиновой резистентности зависит от выбора стероида и его дозировки (доза DFZ составляла 30—50 мг в день, доза BM составляла 2—4 мг в день). Таким образом, длительное применение DFZ имело более мягкий эффект на метаболизм глюкозы по сравнению с BM. Механизмы, отвечающие за влияние стероидов, пока не до конца ясны, хотя могут иметь место эффекты на ферменты глюконеогенеза или пострецепторные эффекты инсулина.

Особый интерес у многих авторов вызывал вопрос о различиях влияния на углеводный обмен DFZ по сравнению с PN. Глюкокортикоиды, применяемые регулярно, так или иначе ведут к инсулинорезистентности, что в свою очередь формирует патологическую глюкозотолерантность [17]. Сравнительные исследования DFZ и PN [13,64] показали меньшее диабетогенное влияние DFZ по сравнению с PN. Это меньшее диабетогенное влияние DFZ при наличии у него эквивалентного антиинфламаторного эффекта имеет огромное значение для лечения больных диабетом, нуждающихся в стероидах. В этом отношении представляет большой интерес экспериментальная работа по использованию комбинированной терапии антиоксидантами и кортикостероидом [64]. Известно, что оксиген-свободные радикалы применялись в качестве медиаторов панкреатических островков поврежденной β -клетки при аутоиммунном инсулинозависимом сахарном диабете (IDDM). Исследование показало, что антиоксидант пробукол вызывает только небольшое снижение в проявлениях диабета у диабетических мышей (NOD), животной модели IDDM у человека. Однако комбинация пробукола с антиинфламаторным кортикостероидом DFZ порождает ранний синергический эффект, задерживает развитие диабета на 3 недели и поздний аддитивный эффект, снижая диабетические проявления с 68% (17 из 25 мышей) до 23% (6 из 26 мышей), $p<0,005$. Защита от диабета при комбинации пробукола и DFZ связана со значительным снижением инсулитов — инфильтрацией макрофагами (лимфоцитами) панкреатических островков и предотвращением потери

β -клеток. Таким образом, эта комбинация значительно снизила иммунноинфламаторную инфильтрацию клеток панкреатических островков (инсулитов) и значительно защитила от потери островковых инсулинпродуцирующих β -клеток. Защитные механизмы по данной проблеме остаются пока неизвестными.

Глюкокортикоиды используются на протяжении ряда лет при лечении многих клинических нарушений, большинство из которых характеризуются острыми и/или хроническими воспалениями или нарушениями в иммунной регуляции. Даже сегодня точные механизмы действия глюкокортикоидов при этих заболеваниях только частично изучены, но определено много потенциальных механизмов их действия. Различия между DFZ и другими глюкокортикоидами в отношении эффекта на кости и другие метаболизмы после их демонстрации на хороших примерах могут быть использованы в клинике [74]. Мы подробно останавливались на них в приведенных работах. Ключевая проблема состоит в объяснении причин, отличающих DFZ от других стероидов. Одним из наиболее вероятных объяснений может быть различный характер распределения их в ткани и/или в превращении в активные или неактивные метаболиты. Действительно, известно, что DFZ может быть превращен как в активные, так и в неактивные метаболиты и эти процессы могут протекать по-разному в различных тканях.

Различия между DFZ и другими глюкокортикостероидами можно было бы объяснить, если бы имелся более чем один глюкокортикоидный рецептор с различными структурными сходствами для индивидуального кортикостероида, однако пока нет доказательств этому. Могли бы также быть различия в тканеспецифических механизмах регуляции транскрипции кортикостероид-рецепторного гена (отвечающего за этот стероид гена), и эта область является потенциально важной для дальнейших исследований. Необходимо отметить, что также существуют различия между структурными аналогами разных классов кортикостероидов (например, эстрогены, аналоги витамина D, андрогены) в их воздействии на органы-мишени, для каждого из которых также существует только единственный тип внутриклеточного рецептора [74].

Таким образом DFZ как кортикостероид с новыми структурными чертами, обладая эквивалентным антиинфламаторным потенциалом по сравнению с другими препаратами этого класса, проявляет более благоприятный спектр эффектов на обмен кальция и метаболизм глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adinoff A.D., Mollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma // N. Engl. J. Med.— 1983.— Vol.309.— P.265—268.
2. Aicardi G., Milani S., Imbimbo B., Vignolo M., Di-Battista E., Gusmano R. Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoid in prepubertal sick children: an interim long-term analysis // Calcif. Tissue Int.— 1991.— Vol.48, № 4.— P.283—287.
3. American Medical Association. Adrenal Corticosteroids in Nonendocrine Diseases. Drug Evaluations.— Chicago, 1986.— P.1089—1104.

4. Ansell B.M. Juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1992.— Vol.4, № 5.— P.706—712.
5. Avioli L.V. Potency ratio — a brief synopsis // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, Suppl.2.— P.24—26.
6. Axelrod L. Glucocorticoid therapy // *Medicine.*— 1976.— Vol.55.— P.39—65.
7. Babadjanova G., Schulte H.M., Kjos-Potsch K., Reincke M., Allolio B. Is deflazacort less diabetogenic than prednisolone? // *Exp. Clin. Endocrinol.*— 1996.— Vol.104, Suppl.1.— P.144.
8. Babadjanova G., Allolio B., Vollmer M., Reincke M., Schulte H.M. Comparison of the pharmacodynamic effects of deflazacort and prednisolone in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1996.— Vol.51, № 1.— P.53—57.
9. Boyce B.F., Aufdemorte T.B., Garrett I.R., Yates A.J.R., Mundy G.R. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice // *Endocrinology.*— 1989.— Vol.125.— P.1142.
10. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., Smith D.D., Mundy G.R. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors // *Nature.*— 1986.— Vol.319.— P.516.
11. Brown J.P., Malaval L., Chapuy M.C., Delmas P.D., Eduardo C., Meunier P.J. Serum bone Gla-protein: A specific marker of bone formation in post-menopausal osteoporosis // *Lancet.*— 1984.— Vol.1.— P.1091—1093.
12. Bruno A. // *Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy* / Ed. L. V. Avioli. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986.— P.79.
13. Bruno A., Cavallo-Perin P., Cassader M., Pagano G. Deflazacort vs Prednisone. Effect on blood glucose control in insulin-treated diabetics // *Arch. Intern. Med.*— 1987.— Vol.147.— P.679—680.
14. Bruno A., Pagano G., Benzi L., Ciani G.Di., Spallone V., Calabrese G., Passeri A. Change in glucose metabolism after long-term treatment with deflazacort and bethamethasone // *J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— Vol.43.— P.47—50.
15. Buniva G., Dubini A., Sassella D. Human bioassay of corticotrophin-suppressing // *Curr. Ther. Res.*— 1979.— Vol.26.— P.69—81.
16. Canalis E., Avioli L. Effects of deflazacort on aspects of bone formation in cultures of intact calvariae and osteoblast-enriched cells // *J. Bone Miner. Res.*— 1992.— Vol.7, № 9.— P.1085—1092.
17. Cann J.W., Fajans S.S. Symposium of diabetes influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man // *Metab. Clin. Exp.*— 1956.— Vol.5.— P.114—121.
18. Dambacher M.A., Olah A.J., Maurer M., Gampp R., Rueggsegger P. Pathogenesis prevention and therapy of steroid osteoporosis // *Z. Orthop.*— 1990.— Bd 128, № 3.— S.234—239.
19. David J., Loftus J., Hesp R., Ansell B.M., Reeve J., Woo R.M. Spinal and somatic growth in patients with juvenile chronic arthritis treated for up to 2 years with deflazacort // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1992.— Vol.10, № 6.— P.621—624.
20. Evans D.B., Bunning R.A.D., Russell R.G.G. The effects of human interleukin-1 b on cellular proliferation and the production of prostaglandin E2 plasminogen activator, osteocalcin and alkaline phosphatase by osteoblast — like cells derived from human // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1990.— Vol.166, № 1.— P.208—216.
21. Falcini F., Taccetti G., Trapani S., Tafi L., Volpi M. Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1991.— Vol.9, № 6.— P.37—40.
22. Ferrari A., Pasqualetti D., Del-Bianco P., Gandolfo G.M., Christolini A., Mazzacconi M.G. Prednisone versus deflazacort in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura: evaluation of clinical response and immunological modifications // *Haematologica.*— 1991.— Vol.76, № 4.— P.342—345.
23. Ferraris J.R., Day P.F., Gutwan R., Granillo E., Ramirez J., Ruiz S., Pascualini T. Effect of therapy with new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth-hormone secretion after renal transplantation // *J. Pediatr.*— 1992.— Vol.121, № 5.— Pt 1.— P.809—813.
24. Filippini P., Blass A. Deflazacort: a new glucocorticoid // *Drugs Today.*— 1987.— Vol.6.— P.329—334.
25. Gallagher J.C., Aaren J., Horsman A., Wilkinson R., Nordin B.E.C. Corticosteroid osteoporosis // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 1973.— Vol.2.— P.355—368.
26. Gennari C., Imbimbo B., Montagnini M., Bernini M., Nardi P., Avioli L.V. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid activity in humans // *Calcif. Tissue Int.*— 1984.— Vol.36.— P.245—252.
27. Gowen M., Chapman K., Littlewood A., Hughes D.E., Evans D.B., Russell R.G.G. Production of tumour necrosis factor by human osteoblasts is modulated by other cytokines but not by osteotropic hormones // *Endocrinology.*— 1990.— Vol.126.— P.1250.
28. Gray R.E.S., Doherty S.M., Galloway J., Coulton L., de Broe M., Kanis J.A. A doubleblind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders // *Arthr. Rheum.*— 1991.— Vol.34.— P.287—296.
29. Gray R., Harrington C., Coulton L., Galloway J., de Broe M., Kanis J. Long-term treatment of chronic inflammatory disorders with deflazacort // *J. Orthopaed. Rheumatol.*— 1990.— Vol.3.— P.15—27.
30. Gundberg C.M., Grant F.D., Conlin P.R., Chen C.J., Brown E.M., Johnson P.J., Leboff M.S. Acute changes in serum osteocalcin during induced hypocalcemia in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72.— P.438—443.
31. Hahn T.J., Halstead L.R., Teitelbaum S.L., Hahn B.H. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration // *J. Clin. Invest.*— 1979.— Vol.64.— P.655—665.
32. Hahn B.H. et al. Immunosuppressive effects of deflazacort — a new glucocorticoid with bone-sparing and carbohydrate-sparing properties: comparison with prednisone // *J. Rheumatol.*— 1981.— Vol.8.— P.783—790.
33. Helfer E.L., Rose L.I. Corticosteroids and adrenal suppression // *Drugs.*— 1989.— Vol.38, № 5.— P.838—845.
34. Hench P.S., Kendall E.C., Hocumb C.H., Polley H.F. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound 6) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report // *Proc. Mayo Clin.*— 1948.— Vol.24.— P.181—197.
35. Hodsman A.B., Toogood J.H., Jennings B., Fraker L.J., Baskerville J.C. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72, № 3.— P.530—540.
36. Joffe J., Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management // *Semin. Arthr. Rheum.*— 1991.— Vol.20, № 4.— P.256—272.
37. Jowsey J., Kelly P.J., Riggs B.L., Bianco A.J., Scholz D.A. Quantitative and microradiographic studies of normal and osteoporotic bone // *J. Bone Jt Surg.*— 1965.— Vol.47A.— P.785—806.
38. Kobberling J., Rotenberg J. Problems in evaluating dose equivalences of glucocorticoids // *Int. J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— Vol.30.— P.434—436.
39. Kotowicz M.A., Halls S., Hunder G.G., Cedel L., Mann K.G., Riggs B.L. Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone Gla-protein concentration in patients with rheumatologic disorders // *Arthr. Rheum.*— 1990.— Vol.33.— P.1487—1492.
40. Littlewood A.J., Aarden L.A., Evans D.B., Russell R.G.G., Gowen M. Human osteoblast-like cells do not respond to interleukin-6 // *J. Bone. Miner. Res.*— 1991.— Vol.6.— P.141.
41. Lo Cascio V., Francia G., Davi M.V., Olivieri M., Adami S., Cominacini L., Rossi L. Effect of deflazacort on growth hormone response to insulin tolerance test // *Horm. Metab. Res.*— 1992.— Vol.24, № 7.— P.333—335.
42. Loftus J., Allen R., Mesp J., David D.M., Reid D.J. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisolone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effects of deflazacort // *Pediatrics.*— 1991.— Vol.88, № 3.— P.428—436.
43. Lund B., Egsmose C., Jorgensen S., Krogsgaard M.R. Establishment of the relative antiinflammatory potency of deflazacort and prednisone in polymyalgia rheumatica // *Calcif. Tissue Int.*— 1987.— Vol.41.— P.316—320.
44. Mackie E.J., Treschel U. Stimulation of bone formation *in vivo* by transforming growth factor- β : remodelling of women bone and lack of inhibition by indomethacin // *Bone.*— 1990.— Vol.11.— P.295.

45. Martin M.M., Gaboardi F., Podalsky S., Raiti S., Calcagno P.L. Intermitt steroid therapy. Ist effect on hypothalamic-pituitary-adrenal function and the response of plasma growth hormone and insulin to stimulation // *N. Engl. J. Med.*— 1968.— Vol.279.— P.273—278.
46. Martinelli E., Ferrari P., Ripamonti A., Tuan G., Perazzi A., Assandri A. Metabolism of deflazacort in the rat, dog and man // *Drug. Metab. Disp.*— 1979.— Vol.7.— P.335—339.
47. Mathur A., Kremer J.M. Immunopathology, muscu features and treatment of sarcoidosis // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1993.— Vol.5, № 1.— P.90—94.
48. Mc Ewen B.S. Non-genomic and genimic effects of steroids on neutral activity // *Trends Pharmacol. Sci.*— 1991.— Vol.12.— P.141—147.
49. Meikle A.W., Clark D.M., Tyler F.H. Cushing syndrome from low doses of dexamethason // *J. Am. Med. Assoc.*— 1976.— Vol.235.— P.1592—1593.
50. Melby J.C. Systemic corticosteroid therapy: Pharmacologic and endocrinologic considerations // *Ann. Intern. Med.*— 1974.— Vol.81.— P.505—512.
51. Messina O.D., Barreira J.C., Zanchetta J.R., Maldonado-Cocco J.A., Bogado C.E., Sebastian O.N., Flores D., Riopedre A.M., Redondo G., Lazaro A. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*— 1992.— Vol.19, № 10.— P.1520—1526.
52. Montecucco C., Baldi F., Fortina A., Tomassini G., Caporali R., Cherie-Ligniere E.L., Fratino P. Serum osteocalcin (bone Gla-Protein) following corticosteroid therapy in postmenopausal women with rheumatoid athritis. Comparison of the effect of prednisone and deflazacort // *Clin. Rheumatol.*— 1988.— Vol.7, № 3.— P.366—371.
53. Montecucco C., Caporali R., Caprotti P., Caprotti M., Notario A. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids // *J. Rheumatol.*— 1992.— Vol.19, № 12.— P.1895—1900.
54. Mundy G.R. Lokal factors in bone remodelling // *Rec. Prog. Horm. Res.*— 1989.— Vol.45.— P.507—531.
55. Muruais C., Cordido F., Morales M.J., Casanueva F.T., Dieguez C. Corticosteroid-induced growth hormone secretion in normal and obese subjects // *Clin. Endocrinol.*— 1991.— Vol.35, № 6.— P.485—490.
56. Nelson A.M., Conn D.L. Series of pharmacology in practice. 9. Glucocorticoids in rheumatic disease // *Mayo Clin. Proc.*— 1980.— Vol.55.— P.758—769.
57. Nichols T., Nugent C.A., Tyler F.H. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1965.— Vol.25.— P.343—349.
58. Nielsen H.K., Laubert P., Brixen K., Mosekilde L. Relation between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone and ionized calcium in normal individuals // *Acta Endocrinol.*— 1991.— Vol.124.— P.391—399.
59. Noda M., Camillere J.J. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factors-b // *Endocrinology* — 1989.— Vol.24.— P.2291.
60. Olefsky J.M. The insulin receptor: ist cell in insulin resistance of obesity and diabetes // *Diabetes.*— 1976.— Vol.25.— P.1091—1098.
61. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Bone mineral content during treatment with deflazacort versus prednisone in nephrotic patients // *Official Satellite Symposium to the 22-nd European Symposium on Calcified Tissues.*— Vienna, 1991.— P.10.
62. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort // *Calcif. Tissue Int.*— 1992.— Vol.50.— P.490—497.
63. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, Suppl.2.— P.15—23.
64. Pagano G., Bruno A., Cavallo-Perin P., Cesco L., Imbimbo B. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects // *Arch. Intern. Med.*— 1989.— Vol.149.— P.1098—1101.
65. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Lips P., Sanders G.T., Sauerwein H.P. The coerse of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72.— P.328—336.
66. Rabinovitch A., Suarez W.L., Power R.F. Combination therapy with an antioxidant and a corticosteroid prevents autoimmune diabetes in NOD mice // *Life Sci.*— 1992.— Vol.51.— P.1937—1943.
67. Raisz L.G. Steroids and ostoporosis: an unsolved problem? // Klerেকে M. et al. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism.*— Amsterdam: Mary Ann Liebert, 1989.— P.211—217.
68. Reid J.R. Steroid osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.*— 1989.— Vol.45.— P.63—67.
69. Reid D.M., Kennedy N.S.I., Smith M.A., Tothill P., Nuki G. Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment // *Br. Med. J.*— 1982.— Vol.285.— P.330—332.
70. Reifenstein E.C. The relationships of steroid hormones to the development of the management of osteoporosis in aging people // *Clin. Orthopaed. Relat. Res.*— 1957.— Vol.1.— P.206—253.
71. Rizzato G., Fraioli P. Natural and corticosteroid induced osteoporosis in sarcoidosis: prevention, treatment, follow up and reversibility (editorial) // *Sarcoidosis.*— 1990.— Vol.7, № 2.— P.89—92.
72. Russell R.G.G., Dieppe P. Osteoarthritis.— London: IBC, 1991.
73. Russell R.G.G. Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of corticosteroids on bone // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, № 2.— P.6—10.
74. Russell R.G.G., Krane S.M. Editorial // *Ibid.*— P.1—2.
75. Streck W.F., Lockwood D.M. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids // *Am. J. Med.*— 1979.— Vol.66.— P.910—914.
76. Trnavsky K. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in 1992 // *Cas. Lek. Cesk.*— 1992.— Vol.13, № 19.— P.588—592.
77. Vignolo M., Milani S., Imbimbo B., Naselli A., Di-Batista E., Piaggio G. Statural growth and skeletal maturation in rheumatic prepubertal children treated with a third generation glucocorticoid (deflazacort) versus prednisone. An interim study // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1991.— Vol.9, № 6.— P.41—45.
78. Vollmer M., Babadjanova G., Monig H., Reincke M., Karl M., Allolio B., Schulte H.M. Pharmacodynamic effects of deflazacort versus prednisolone in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol.24, Suppl.2.— P.52.
79. Wajchenberg B.L., Cesar F.P., Okada H., Torres J., Lerario A.C., Borghi V.C., Malerbo D.A.C., Filho A.G., Liberman B., Gianella D. Glucocorticoids, glucose metabolism and hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences* / Eds L.V.Avioli, C.Gennari, B.Imbimbo.— New York: Plenum Press, 1984.— P.25—44.
80. Wozney J.M. Bone morphogenetic proteins // *Prog. Growth Factor Res.*— 1989.— Vol.1.— P.267.
81. Zwaldo-Klarwasser G., Bent S., Haubeck H.D., Sorg S., Schmutzler W. Glucocorticoid-induced appearance of macrophage sub-type RM 3/1 + in peripheral blood of man // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1990.— Vol.91.— P.175—180.

Поступила 16.10.97.

© БОРОХОВ А., 1998

УДК 616:284

А.Борохов

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ "БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА"¹

Монография написана большим коллективом авторов (48 чел) и состоит из предисловия и 33 глав, охватывающих все аспекты бронхиальной астмы. Обосновывая важность проблемы, прежде всего в связи с распространенностью заболевания, в предисловии А.Г.Чучалин обращает внимание на заниженность показателя выявления заболеваемости астмой в России, видя основной причиной тому регистрацию болезней по данным медицинской статистики, "которая преимущественно основана на показателях обращаемости" без учета эпидемиологических (популяционных) исследований. Между тем нам представляется главная причина значительного расхождения в заболеваемости астмой, как сказано, в Хельсинки и Санкт-Петербурге, заключается в различии подхода до 90-х годов в определении болезни, согласно которому в отечественной литературе господствовало представление о бронхиальной астме, как заболевании, обязательным клиническим признаком которого должен быть приступ респираторного удушья, чего придерживался и автор предисловия. Исходя из такого определения, к больным астмой не относились те, у которых заболевание проявлялось лишь дыхательным дискомфортом и/или проходящими сухими хрипами, чаще в ночное время или утренние часы, или лишь кашлем, обычно приступообразным, как единственным симптомом болезни, на что из числа российских авторов в свое время обращали внимание Е.В.Гембицкий и В.Г.Алексеев (1985), Н.Р.Палеев и В.А.Ильченко (1990). Нельзя, далее, согласиться с тем, что в выдвигании представления об астме как хроническом воспалительном заболевании дыхательных путей "принципиально нового ничего не содержится", так как "аллергические реакции человека всегда были построены на воспалительной теории". Ведь астма — не всегда аллергическое заболевание, о чем свидетельствуют данные, представленные в монографии. Но главное в том, что в основе астмы лежит иная природа воспаления, чем, к примеру, инфекционная, с которой в прошлом, особенно в отечественной литературе, главным образом связывалось возникновение астмы. В предисловии не учитывается генетический аспект гиперреактивности бронхов при астме, ее зависимость от хромосомных aberrаций, а не только от воспалительного процесса в бронхах. Автор видит все возрастающую роль генетической предрасположенности лишь к аллергическим реакциям.

Первая глава монографии посвящена изложению морфологии и цитологии бронхиальной астмы (Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л.). Все разделы ее содержат современные литературные и собственные материалы авторов и иллюстрированы микрофотографиями. Однако некоторые положения порождают возражения, а именно, утверждение что "нейрогенное воспаление вызывает повреждение (десквамация) эпителия и *адренергическую* нервную стимуляцию (выделено нами А.Б.), вызывая спазм гладких мышц, расширение сосудов, усиливает проницаемость их и стимулирует бронхиальные железы", что, как известно, является следствием не адренергической, а холинергической нервной стимуляции. Данью прошлого являются примерные формулировки клинического диагноза астмы, а именно, выделение инфекционно-аллергической формы ее при том, что такая форма почему-то трактуется как эндогенная, что в целом противоречит международной (МКБ—10) классификации этого заболевания, тем более, что, согласно докладу Национального института Сердце, Легкие и кровь (США) и ВОЗ (март, 1993), в составлении которого принимал участие и редактор рецензируемой книги, инфекционные агенты не

являются "индукторами" (этиологические факторы) астмы. Как не спорен термин "инфекционно-зависимая астма", возвращение к термину "инфекционно-аллергическая астма" будет шагом назад. Даже имея в виду признание за респираторной вирусной инфекцией фактора, *способствующего* возникновению астмы или ее обострению. Неудачны и другие построения диагнозов. Так, непонятно, почему, к примеру, атопическая астма тяжелого течения, пусть даже гормонозависимая, есть ничто иное как ... "хронический диффузный катарально-гнойный бронхит, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких"? Или почему "хронический катарально-гнойный бронхит в стадии обострения" есть ничто иное, как "двусторонняя нижнедолевая очагово-сливная бронхопневмония", тогда как последняя является *осложнением* этого бронхита, а для клинициста, понимающего необходимость выделения фоновых болезней, пневмония в таком контексте выступает в качестве основного заболевания, тогда как хронический бронхит — фонового, т.е. заболевания, способствовавшего возникновению очаговой пневмонии и ее прогрессированию (сливная бронхопневмония).

Вторая часть этой главы отражает данные о бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) при астме (заметим попутно, что постоянное добавление в тексте "бронхиальная" излишне, так как очевидно, о какой астме идет речь).

Из изложенного очевидно большое значение исследования жидкости БАЛ для понимания природы воспаления дыхательных путей, прежде всего бронхов, при астме, роли многих клеток, обнаруживаемых в жидкости БАЛ, в патогенезе этого воспаления, и в какой мере их продукты соотносятся с основным патогенетическим механизмом бронхообструкции — гиперреактивностью бронхов.

Вторая глава посвящена гладкомышечным клеткам, а именно, внутриклеточным системам сигнализации в связи с патологией легких (Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И.). Иначе говоря, представляются данные о биохимических механизмах функционирования рецепторов дыхательных путей. Важным, хотя и не новым, является указание, что высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний парасимпатической нервной системы играет центральную роль в сокращении гладкомышечных клеток дыхательных путей.

Третья глава, озаглавленная "Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных бронхиальной астмой и его коррекция кальцитонином" (Чучалин А.Г., Баранова И.А.), фактически продолжает тему предыдущей главы. Эта глава перегружена данными, не имеющими непосредственного отношения к рассматриваемой проблеме — астме. В отличие от авторов первой главы, использующих термин "инфекционно-аллергическая астма (эндогенная)", авторы данной, третьей, главы прослеживают концентрацию кальция и кальцитонина у больных с инфекционно-зависимой формой астмы, что также не соответствует не только международной классификации болезни, но и последующему изложению. Материалы же первой части этой главы в связи с этим могли быть рассмотрены во второй главе.

Четвертая глава отражает роль эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы (Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.). Из числа теоретических, эта глава представляет наибольший интерес, во-первых, вследствие важной роли эозинофилов в генезе астматического воспаления бронхов, их гиперреактивности, во-вторых, полноты охвата современных представлений о такой их роли. В главе вместе с тем имеются неудачные формулировки. Так, если признавать астму

¹ — Бронхиальная астма. Под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина. В 2 томах. — Москва. — АГАР. — 1997.

хроническим воспалительным заболеванием, то не следует говорить, что "в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление слизистой бронхов", речь может идти о патогенезе самого астматического воспаления, генезе гиперреактивности бронхов, бронхообструкции. После убедительных данных о роли эозинофилов в развитии астмы следует утверждение, что "до недавнего времени эозинофилы считались провоспалительными клетками, потому что они содержат некоторые субстанции, инактивирующие (!) медиаторы аллергических реакций". Для доказательства приводится таблица под названием "Эозинофилы как модуляторы аллергических реакций". Впрочем, тотчас следует: "Эозинофилы могут продуцировать медиаторы воспаления..." А еще позже утверждается, что "ПАО (поздний аллергический ответ, А.Б.) является результатом привлечения различных клеток, в том числе эозинофилов, в бронхиальное дерево и формирования картины хронического аллергического (!) воспаления и, как следствие, гиперреактивности бронхов".

При бесспорно доказанной важности эозинофилов представленная на с.94 схема и ее описание свидетельствуют об инициальной роли в патогенезе астматического воспаления не эозинофилов, а прежде всего тучных клеток, а также альвеолярных макрофагов и/или тромбоцитов, взаимодействующих первично с аллергеном и выделяющих ряд медиаторов, "привлекающих эозинофилы в бронхи", т.е. которые, следовательно, действуют вторично.

Не меньший интерес представляет пятая глава, в которой обсуждается роль тромбоцитов в патогенезе астмы (Татарский А.Р., Бобков Е.В., Эмиров А.С., Алиева К.М.). Особую ценность имеют собственные материалы авторов об изменениях структуры и функции тромбоцитов, их активации у больных астмой, о повышении у них в крови фактора, активирующего тромбоциты, одного из самых сильных медиаторов аллергического воспаления.

В следующей главе, шестой, анализируются современные данные и представления, в том числе принадлежащие автору (Шмушкович Б.И.), о β -адренергической рецепции у больных астмой и механизмах десенситизации.

Седьмая глава отражает представления о холинергических механизмах функционирования бронхолегочного аппарата и использовании антихолинергических препаратов в фармакотерапии бронхообструктивного синдрома (Шварц Г.Я.). Тщательно прослежены молекулярные основы функционирования пяти мускариновых холинорецепторов. Наиболее ценными представляются данные о холинергических механизмах бронхолегочной системы, а также относящиеся к функционированию нехолинергических неадренергических механизмов, о роли описываемых механизмов в стимулировании гиперреактивности бронхов. Оценивается эффективность новых препаратов — производных атропина, в частности, тровентола. Показана высокая эффективность сочетанной терапии тровентолом и салбутамолом при астме.

Клеточно-молекулярная организация аллергического воспаления изложена в восьмой главе монографии (Гущин И.С.). Особый интерес представляет описание структуры и функции тучных клеток. Но эти данные входят в противоречие с ранее изложенными (глава 4) о приоритетности в развитии астматического воспаления эозинофилов, хотя такого рода суждения не вытекали из схемы Kroegel (1990), представленной в той же главе, в которой отражена значительная роль легочных тучных клеток в развитии астмы, а не бронхиальных эозинофилов, выступающих в качестве клеток-мишеней аллергической (или псевдоаллергической) реакции второго порядка. Хотя при изложении вопроса о реакции поздней фазы аллергического ответа нельзя избежать упоминания об эозинофилах, автор главы фактически повторяет сказанное в специальной, четвертой, главе о роли эозинофилов в патогенезе астмы. К неудачно написанному в главе следует отнести: "хроническое воспаление поддерживается более длительно" (выделено нами. А.Б.), "специализированное" воспаление (вероятно, специфическое, коль речь идет об аллергическом). В целом же глава оставляет хорошее впечатление по глубине и стилю изложения, выявляя личный вклад автора в изучение интимных механизмов аллергического воспаления.

Несомненно, ключевой в рассмотрении патогенеза астмы является глава 9 "Воспалительная природа морфологических и биохимических изменений дыхательных путей (неспецифической гиперреактивности) у больных бронхиальной астмой" (Шмушкович Б.И.), в которой представлена обширная современная литература. Убедительно показана "триггерная" роль вирусной инфекции в обострении астмы. Менее очевидна такая роль бактериальной инфекции, она, как правило, лишь предположительна. И нет бесспорных доказательств этиологической ("индукторной") роли инфекции в возникновении астмы. Непонятно, почему т.н. инфекционно-зависимую астму автор относит к эндогенной, если, даже с "определенной долей вероятности", вирусная инфекция, сапрофитирующая и атипичная бактериальная флора играют роль в патогенезе воспалительных

изменений бронхов больных астмой? Может, это относится лишь к персистирующей в организме флоре?

Отметив роль профессиональных факторов, поллютантов, в частности озона, а также курения, автор обошел молчанием ведущую роль, по современным данным, домашней пыли, содержащихся в ней продуктов жизнедеятельности клещей, тараканов и др. в этиологии астмы. Хотя автор не избежал излишних повторений того, что отражено в ряде предыдущих глав (роль различных клеток и медиаторов в развитии астматического воспаления), его ссылка на Holgate (1993) о том, что тучные клетки и лимфоциты играют ведущую роль в индукции и поддержании эффекторных механизмов аллергического воспаления в дыхательных путях, уместна. Тем не менее нельзя не отметить чрезмерно излишнее повторение в различных вариациях, к примеру, такого утверждения, как: "значение эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы определяется прежде всего тем, что инфильтрация этими активированными клетками является характерной чертой дыхательных путей больных бронхиальной астмой". Повторы также отмечаются в отношении тромбоцитов и других клеток, их роли в патогенезе астмы. То же относится и к медиаторам (ФАТ и др.). Например, напоминает (в какой раз!) об общеизвестном: бронхообструкцию вызывает гистамин. Даже в пределах одной главы нередки повторы. Вместе с тем ценными являются сведения об участии в генезе астмы окончаний холинергических, нехолинергических неадренергических нервов и адренергической β -рецепции (вследствие десенситизации их). И в этой главе встречаются неудачные выражения, например, "патогенез развития".

В главе 10 изложены современные представления о физиологии дыхания (Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.). Фактически глава отражает клиническую физиологию дыхания при астме и других хронических обструктивных заболеваниях легких. Нельзя согласиться с тем, что "несмотря на многообразие способов расчета бронходилатационного ответа, количественно отражающего обратимость обструкции, на сегодняшний день отсутствует какой-либо консенсус (выделено нами. А.Б.) по их применению". Это при том, что один из авторов рецензируемой главы (Чучалин А.Г.) — соавтор совместного доклада Национального института Сердце, Легкие и Кровь и ВОЗ "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (март, 1993 г.), в котором представлена консенсусная формула определения индекса суточного разброса (СР) ПОСвд. (Напомним при этом, что ПОСвд идентичен по своей значимости ОФВ₁). В главе недостаточно четко прослежена связь между гиперреактивностью бронхов, особенно в случае легкого течения астмы (без приступов экспираторного удушья), и изменениями ОФВ₁ или ПОСвд.

В главе 11 подробно изложена физиология и патофизиология носа и около носовых пазух (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Лопатин А.С.). В части физиологической несомненный интерес представляет гипотеза авторов о предназначении околоносовых пазух, прежде всего пазухи решетчатой кости, как барьерных органов, предохраняющих содержимое орбиты и полости черепа от воздействий различных факторов окружающей среды, главным образом, от инфицирования.

Глава 12 посвящена важнейшему патогенетическому механизму астмы — бронхиальной гиперреактивности, механизмам ее развития и измерения (Черняк А.В., Пашкова Т.Л.). Глава начинается с повторения уже изложенных в ряде предыдущих глав представлений о роли различных клеток в патогенезе астмы через формирование гиперреактивности бронхов. Подробно изложены современные представления об измерении восприимчивости дыхательных путей при использовании ряда тестов. На представляется, для практического врача следовало бы больше уделить внимания диагностике гиперреактивности у больных астмой без приступов экспираторного удушья, особенно у больных "кашлевой астмой", по данным ОФВ₁ или ПОСвд и в связи с применением бета-2-агонистов в различное время суток (утром и вечером).

В главе 13 изложена клиническая картина бронхиальной астмы (Чучалин А.Г.). Дано подробное описание, притом в патогенетическом аспекте, многообразных проявлений астмы, в том числе легкой степени течения. Следовало лишь не ограничиться т.н. кашлевым вариантом ее. Нередко легкая степень течения астмы задолго до приступов экспираторного удушья проявляется дыхательным дискомфортом, преходящими сухими хрипами, особенно в утренние часы, которые расцениваются длительно как проявление хронического бронхита, что ведет к назначению антибиотиков для его лечения, обычно без предварительного исследования ОФВ₁ или ПОСвд. Вряд ли острое вздутие легких во время приступа удушья следует именовать эмфиземой, тем более викарной. Не всегда желтый цвет мокроты есть отражение инфекции дыхательных путей: аналогичный цвет дает мокрота, богатая эозинофилами. Для хронического легочного сердца, осложняющего тяжелую астму и обычно уже развив-

шущая истинную эмфизему легких, характерна не гипоксемическая, а гиперкапническая форма хронической дыхательной недостаточности, а следовательно, возникновение респираторного ацидоза. В главе обойдено молчанием получившее широкое распространение в отечественной литературе до 90-х годов представление о пределе. Спорным, противоречащим, по крайней мере, международному консенсусу является выделение инфекционной астмы и астмы физического усилия, поскольку ни инфекция, даже вирусная, ни физическое напряжение не признаются этиологическими факторами ("индукторами") в возникновении астмы, они относятся к "триггерным", в лучшем случае (касается вирусной респираторной инфекции), способствующим факторам развития болезни. Впрочем, и сам автор главы избегает говорить об инфекционных агентах, даже вирусных, как вызывающих астму, а лишь как о "провоцирующих", "предрасполагающих к сенсibilизации" (через "выработку антител реактивной природы"). Что касается бактериальной инфекции, то при некоторой неопределенности автор вынужден признать, что "бактериальные пневмонии, протекающие с высокой лихорадкой, у больных с астмой приводят к прекращению приступов удушья" (замечим: это было известно еще "старым" врачам). И далее: "причиной развития обострения бронхиальной астмы являются" вирусные заболевания дыхательных путей. Уже в острую вирусемическую стадию начинается резкое ухудшение в течении бронхиальной астмы, в этом также состоит различие (!) бактериальных и вирусных инфекционных воспалительных процессов". И "синдром астмы физического усилия", — по автору, — "в чистой форме... встречается редко, чаще он выявляется в сочетании с другими клиническими формами бронхиальной астмы". "Физическое усилие провоцирует обострение любой формы заболевания". Неудачным следует признать такие выражения как "физиологическая норма" (а какая может быть еще норма?), "непрерывно рецидивирующее" (раз есть рецидивы, есть и ремиссии), что не равнозначно "персистирующему" (*persist* — сохранить, постоянно удерживаться), "реанимационные мероприятия" — вместо интенсивная терапия (при астматическом статусе). В целом же глава, написанная "от первого лица", выявляет высокий уровень клинических наблюдений и обобщений, содержит диагностические, дифференциально-диагностические и клинико-фармакологические рекомендации.

Последняя 14 глава первого тома монографии посвящена эпидемиологии астмы (Биличенко Т.Н.). И в этой главе мы встречаемся с диссонансом в определении астмы. Кроме определения и современной классификации астмы (МКБ-10), представлены данные о распространенности и заболеваемости астмой в различных странах мира. В этой части данные о распространении астмы в бывшем СССР в 70-х годах не могут быть оценены как репрезентативные, поскольку в те годы астма расценивалась как заболевание, *обязательным* проявлением которого считался приступ экспираторного удушья, а следовательно, астма, проявлявшаяся кашлем, дыхательным дискомфортом, сухими хрипами, трактовалась как хронический бронхит, преастма. В разделе о смертности от астмы нет данных по нашей стране. В значительной мере повторяется изложение пусковых факторов и факторов риска возникновения астмы. Исключением лишь является впервые в монографии обращение к генетическим (хромосомным) факторам риска атопии и астмы, указание на исследования близнецов, показавшие, "что для формирования заболевания при этом большую значимость имеют генетические факторы" (Zamei et al., 1994). Повторением является также изложение вопросов о бронхиальной гиперреактивности. Тем не менее ссылка на данные о том, что курение "матери во время беременности" (скажем точнее: будущей матери) ассоциируется с повышением уровня IgE у детей, а также частоты атопических состояний на первом году жизни и более высокой распространенностью астмы в первые десять лет, важна прежде всего в прикладном отношении. Не следовало бы (в какой раз в книге!) повторять, что "эозинофилы и тучные клетки (лучше бы наоборот, А.Б.) являются эффекторными клетками воспаления при БА" и т.д. Весьма информативным оказались разделы "Бронхиальная астма и окружающая среда" и "Бронхиальная астма в детском, подростковом и взрослом возрасте". Вместе с тем приведенные данные статистической службы МЗ России об устойчивом росте распространенности БА в 1991 — 1994 гг., до и после известных консенсусов, могут отражать лишь "видимую часть айсберга", а именно, те стадии астмы, которые проявляются экспираторным удушьем, т.е. среднетяжелые и тяжелые.

Первый том монографии завершается, судя по всему, резолюцией, озаглавленной: "Национальный консенсус, принятый на 5-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания". Поскольку, как сказано в заключении резолюции, "данный документ имеет рекомендательный характер и не исключает иных мнений, подходов к лечению, а также предполагает дальнейший пересмотр описываемых предложений в связи с эволюцией представлений о данном заболе-

вании", сделаем некоторые замечания. Во-первых, странно звучит утверждение, что "современные научные знания впервые в истории (выделено нами, А.Б.) изучения заболевания позволяют рассматривать БА как самостоятельную нозологическую форму". Берем первую из десяти книг об астме, вышедших в разные годы, и читаем: "...бронхиальная астма... является самостоятельной нозологической единицей, представляющей классическое аллергическое заболевание с более или менее очерченной, типичной клинической картиной, в которой центральное место занимает удушье, обусловленное нарушением проходимости бронхов" (Коган Б.Б., 1959). Даже если мы сейчас не все формы астмы относим к аллергическим, последние составляют львиную долю, судя по перечню причинных факторов, представленных в списке международного консенсуса, и являющихся ничем иным, как аллергенами. А разве в начале 80-х годов, судя по блестящей монографии под ред. М.Э.Гершвина, астма не рассматривалась как самостоятельная нозологическая форма? Не соответствует международному консенсусу и утверждение, что "пусковыми агентами" (т.е. причинными факторами) неатопической астмы "могут выступать респираторные инфекции, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, эндокринные и нервно-психические расстройства, нарушения рецепторного баланса и электролитного гомеостаза дыхательных путей, профессиональные факторы и аэрополлютанты неалергенной природы". Вот уж, в самом деле: "смешались в кучу кони, люди...". Ведь, если респираторные инфекции, профессиональные факторы и аэрополлютанты можно отнести к этиологическим агентам, то причем здесь все остальные механизмы, причисленные к этиологическим? И могут ли быть "агентами" "нарушения", "расстройства"? Следующая фраза не вызывает сомнения, что понимается под агентами: "...несмотря на очевидность причинной роли большинства *этиологических* агентов (а какая еще может быть роль у этиологических агентов?) неатопической БА...

Том 2 монографии начинается с главы 15 "Бронхиальная астма: гипервентиляция и гипервентиляционный синдром" (Абросимов В.Н.). Обсудив понятия — гипервентиляция (ГВ) и гипервентиляционный синдром (ГВС), автор рассматривает соотношение между астмой и ГВ, астмой и ГВС. Практический интерес представляют рекомендации о лечении ГВС. В этой части особенно важны указания на лечебную тактику в случаях сочетания ГВС с астмой. В связи с этим не лишним было напомнить молодому врачу, тем более студенту, что при таком сочетании противопоказанными являются бета-адреноблокаторы, которые относятся к базисным средствам фармакотерапии ГВС. К сказанному следует добавить неудачное выражение "играет важное значение" (с.8).

В главе 16 описана ночная астма (Григорьянц Р.А., Мадаева И.М., Стеблецов С.В., Бабаков С.Л., Чучалин А.Г.). После определения изложены данные о возможных "триггерах" и механизмах ночных приступов астмы и дано заключение, что в основе ночной астмы лежит гиперчувствительность бронхов (наверное, лучше сказать "усиление персистирующей при астме гиперчувствительности бронхов"). Ценным, особенно для практического врача, следует считать изложение методов лечения ночной астмы, а именно, ретардными теофиллинами (надо думать, что они "являются основными препаратами, применяемыми в терапии..." не вообще астмы, как сказано, а ночной астмы), современными антихолинэргическими препаратами (атровент), ингаляционными глюкокортикостероидами, мембраностабилизирующими и симпатомиметическими препаратами, а также применением терапии постоянным положительным давлением и облучением светом. Следует при этом отметить неубедительность утверждения, что "применение ингаляционных форм стероидных препаратов является спорным при ночных приступах удушья у пациентов с легкой (?) и среднетяжелой формой (лучше — формами, А.Б.) БА и показано у больных тяжелой формой БА в качестве базисной поддерживающей терапии". Впервые, для легкой формы, как справедливо сказано на стр.360 1-го тома монографии, характерен "кашлевой вариант", без приступов удушья: во-вторых, для среднетяжелой астмы, в большей мере, чем тяжелой, показаны ингаляционные стероиды, тогда как для базисной терапии тяжелой формы астмы в большей мере показаны системные кортикостероиды, сочетающиеся с большими дозами ингаляционных. Обнадеживают указания на высокую профилактическую эффективность интала при ночной астме, в отличие от симпатомиметиков, которые, хотя и оказывают бронходилатирующее действие, в том числе в ночное время, вызывают ряд побочных эффектов, среди которых особенно опасным является кардиотоксический.

Глава 17 посвящена аспириновой астме (Дидковский Н.А., Трескунов В.К.). Из числа описанных наиболее привлекательной является теория патогенеза аспириновой астмы, в основе которой лежат нарушения метаболизма арахидоновой кислоты в связи с переключением с циклооксигеназного пути на липоксигеназный путь. Вместе с тем интересной является и тромбоцитарная теория.

Впрочем, они могут дополнять друг друга. Весьма обстоятельно изложены клиническая картина и диагностика аспириновой астмы. Так же, как и предыдущие разделы, в патогенетическом аспекте (в связи с ингибированием циклооксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты в генезе аспириновой астмы) изложено и лечение этой формы астмы.

В связи с исключением в известном международном консенсусном докладе из числа этиологических факторов при астме не только бактериальной, но и вирусной инфекции несомненный интерес представляет глава 18, озаглавленная "Вирусиндуцированная бронхиальная астма" (Солдатов Д.Г.). Но уже во вступительной части этой главы мы сталкиваемся с подменной понятий. Так, начав с утверждения о значительном удельном весе инфекций респираторной системы "среди многочисленных этиологических факторов", автор тотчас же говорит "о ее роли в патогенезе этого заболевания". Итак, в этиологии или патогенезе? В основном изложены гипотетические представления о формировании синдрома гиперреактивности бронхов не вследствие, а, как пишет автор, "на фоне РВИ".

Следует согласиться с автором главы, что "раннее применение ингаляционных ГКС при вирусиндуцированной БА способно полностью контролировать течение заболевания и улучшить ее прогноз". Этому же автору (Солдатову Д.Г.) принадлежит и глава 19, посвященная синдрому реактивной дисфункции дыхательных путей, или астме вследствие химического раздражения дыхательных путей. Пожалуй, эта глава наиболее ярко, в своего рода клиническом эксперименте выявляет решающую роль воспаления слизистой дыхательных путей, особенно бронхов, в возникновении гиперреактивности бронхов и вместе с тем недостаточность лишь одного остро возникшего воспаления, чтобы индуцировать ее персистирование. Следующая, 20, глава посвящена профессиональной астме (Васильева О.С.). Весьма убедительно доказательство профессиональной природы астмы по данным ее эпидемиологии и этиологии. Вместе с тем важно указание, "что бронхиальная астма развивается обычно у небольшого числа рабочих, подвергающихся воздействию специфического агента". Отсюда, надо думать, большая роль принадлежит наследственной предрасположенности, вероятно, к гиперреактивности бронхов, наличию атопии. Но здесь же встречается противоречие: так, утверждается, что "атопия играет первостепенную роль в развитии профессиональной астмы", а несколько ниже — "установлено, что развитие профессиональной астмы меньше зависит от атопии, чем от курения". Вместе с тем важно неоднократное указание на курение как фактор, предрасполагающий к развитию профессиональной астмы, а на табачных производствах табачная пыль может быть фактором, индуцирующим астму.

Глава 21 посвящена астматическому статусу (Чучалин А.Г., Третьяков А.В.). Описана клиника статуса в зависимости от стадии и формы его. Изложены принципы и методы лечения астматического статуса, на которые можно положиться, учитывая богатый клинический и научный опыт одного из авторов главы (Чучалин А.Г.). В качестве дискуссионного лишь может быть поставлен вопрос о возможной замене гидрокортизона преднизолоном с внутривенным введением каждые 3 часа по 90 мг до купирования статуса. Именно такая терапия успешно срабатывала в нашем врачебном опыте.

Глава 22 отражает педиатрические проблемы астмологии (Каганов С.Ю.). Хотя обсуждаемая тема находится вне компетенции терапевта, осмелюсь сделать некоторые замечания. Автор признает лишь иммунную (аллергическую) природу астмы, рассматривая лишь ее "как истинную бронхиальную астму". Точка зрения не новая: ее придерживались Б.Б. Коган (1959) и др. Но современные факты, изложенные и в рецензируемой монографии, выходят за рамки такого представления. Оно противоречит и международным консенсусным взглядам, и МКБ-10, которая является плодом многих экспертов. В противоречие с МКБ-10 входят также исключение аллергического (атопического) бронхита из числа форм аллергической астмы только потому, что он не проявляется приступами удушья. Вместе с тем важным является указание, "что у детей бронхиальная астма физического напряжения как самостоятельная форма болезни не встречается". На с.161 допущена опечатка: надо читать — Национальный институт Сердца, Легкие и Кровь, а не "кардиологии, пульмонологии и гематологии". "Проксимальные бронхоэктазы" не могут быть "уникальным патогномоничным (!) признаком аллергического бронхолегочного аспергиллеза" (с. 174), аллергический бронхит не "сопутствующее" астме заболевание (с.177), а есть ни что иное, как астма, даже без приступов экспираторного удушья, т.н. астматический бронхит. Нельзя согласиться с возражениями против "Схем так называемого поступенчатого плана лечения бронхиальной астмы у детей по степени тяжести заболевания...", хотя автор отмечает, что эти рекомендации и были приняты международной педиатрической группой консенсуса по

астме. При всем значении индивидуального подхода выработка соответствующих стандартов, алгоритмов — общепринятое дело и отвергать его вряд ли полезно.

Глава 23 кратко отражает проблему соотношения бронхиальной астмы и муковисцидоза, требующую дальнейшего исследования (Кронина Л.А.).

Большой литературный материал обобщен в главе 24, посвященной психологическим аспектам бронхиальной астмы (Семенова Н.Д.).

Глава 25, озаглавленная "Глюкокортикоидные гормоны в лечении больных бронхиальной астмой" (Шмушкович Б.И.), последующая 26 глава этого же автора, характеризующая клиническую эффективность и механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении астмы, и, наконец, глава 27, в которой изложены данные об ингаляционных глюкокортикостероидах при лечении астмы (Суточникова О.А.), в целом отражают современные представления об этих, самых эффективных средствах лечения астматического воспаления. Оценены различные пути введения глюкокортикостероидов при бронхиальной астме. Надо при этом признать, что в этой части исследования выполнены почти исключительно зарубежными учеными. Следует отметить немало повторений сказанного в предыдущих главах: например, о механизмах противовоспалительного действия глюкокортикостероидов; тем более, в главе об ингаляционных глюкокортикостероидах нет надобности возвращаться к действию системных глюкокортикостероидов, что исчерпывающе представлено в предыдущих главах.

Глава 28 посвящена селективным β_2 -агонистам адренергических рецепторов (Соколов А.С., Скачилова С.Я., Покудин Н.И., Павлов В.М., Кислюк Л.В.). Подробно описана β -адренергическая регуляция гладкомышечной мускулатуры бронхов. Здесь (с.270) вкралась ошибка: "норадреналином, высвобождающимся из нервных окончаний парасимпатической (?) нервной системы". Большой практический интерес представляет изложение путей введения в организм человека и основных лекарственных формы β_2 -агонистов.

Глава 29 посвящена применению теofilлинов в лечении астмы, (Чучалин А.Г., Калманова Е.Н.). В ней рассмотрены механизмы молекулярного действия теofilлинов. Представляются доказательства противовоспалительного эффекта теofilлина. Малоубедительными кажутся "внепочечные" эффекты теofilлина, когда в основном идет речь о воздействии теofilлина на кровообращение в легочной артерии, о протективном действии теofilлина в отношении легочной вазоконстрикции вследствие региональной альвеолярной гипоксии и др. Заслуживает внимания оценка роли теofilлинов в терапии астмы, в том числе при их сочетании с другими антиастматическими средствами.

В главе 30 представлены данные об интале, тайледе и их аналогах в лечении астмы (Колганова Н.А.). Поскольку речь идет о препаратах *бесспорно* антиаллергического и противовоспалительного действия, уступающего в этом отношении лишь глюкокортикостероидам, логично было бы разместить эту главу после глав с изложением материалов о фармакокинетике последних. Тем более, как сказано, тайлед может составлять альтернативу стероидным препаратам (Creticos, 1995), чего не скажешь о теofilлинах и холинолитиках. Попутно заметим, что автор продолжает пользоваться неоправданной, устаревшей или не общепринятой терминологией ("инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы", "психогенная форма бронхиальной астмы", "бронхиальная проводимость". Или, как понять: "Он (тайлед, А.Б.) оказывает значительное терапевтическое воздействие при бронхиальной астме с клиническими проявлениями воспаления (выделено нами, А.Б.), т.е. может быть использован при инфекционнозависимой форме бронхиальной астмы". А разве астма не является *всегда* воспалением дыхательных путей, а не только при наличии к тому же инфекции бронхов?

Глава 31 посвящена в основном клиническим наблюдениям и исследованиям отечественных авторов (Татарский А.Р., Бобков Е.В., Чучалин А.Г.) о сорбционных экстракорпоральных методах лечения астмы, а именно, гемосорбции, спленосорбции, специфической иммуносорбции в лечении атопической астмы. Несомненный теоретический и в известной мере практический интерес представляют результаты анти-IgE-плазмоиммуносорбции в лечении больных астмой. К ценным следует отнести повышение переносимости лекарственных веществ и их эффективности при применении гемосорбции. Несомненно, все ее методы заслуживают дальнейшего изучения.

В главе 32 изложены методы гравитационной хирургии крови (Татарский А.Р., Бобков Е.В.), а именно, плазмоцитаферез, в лечении больных астмой. На собственном материале авторами представлены доказательства эффективности плазмафереза, плазмафереза в сочетании с пульстерапией метилпреднизолоном и тромбоцитафереза в лечении больных тяжелой астмой, преимущественно атопической, резистентной к традиционной фармакотерапии.

Несомненный практический интерес представляет обсуждение вопроса обучения больных астмой в заключительной, 33, главе монографии (Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П.). Здесь мы находим впервые ответ на вопрос, почему в России столь заниженной, по сравнению с западными странами, оказалась заболеваемость астмой. Старые статистические исследования учитывали в основном больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, иначе, больных с приступами экспираторного удушья. В основу главы положены рекомендации, изложенные в "Докладе международного консенсуса по диагностике и лечению астмы"

(1992) и других международных документах по обсуждаемой проблеме, а также ряд авторских наблюдений и рекомендаций.

В целом, рецензируемая монография глубоко, на современном научном и клиническом уровне отражает проблему бронхиальной астмы. Работа представляет ценность как для практического врача пульмонолога, иммунолога, аллерголога, терапевта, так и научного работника, интересы которого сосредоточены на проблеме бронхиальной астмы. Отмеченные недочеты монографии могут быть устранены при ее переиздании.

Поступила 05.08.98.

Хроника. Информация

ЗАСЕДАНИЕ ОБЩЕСТВА ПУЛЬМОНОЛОГОВ 17.03.98.

Вознесенский Н. А. (НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва). Измерение окиси азота в выдыхаемом воздухе.

Исследования последних лет выявили, что окись азота (NO) — один из важнейших биологических медиаторов в организме животных и человека. NO участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой (регуляции тонуса и структуры сосудов, анти-тромботическое действие), дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (участие в регуляции гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем; возможный медиатор функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты).

В организме окись азота образуется из аминокислоты L-аргинина под действием ферментов NO-синтаз (NOS). Функционально выделяют конститутивные и индуцибельные NO-синтазы. Конститутивные изоформы NOS (cNOS) экспрессированы постоянно, при активации они быстро (в течение секунд или минут) синтезируют небольшие количества (пикомоли) NO, участвуя в передаче физиологического сигнала. Индуцибельная NO-синтаза (iNOS) вновь синтезируется клеткой в течение нескольких часов в ответ на действие цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухолей — TNF- α , интерлейкина — 1 β), эндо- или экзотоксина. После экспрессии iNOS образует в 1000 раз больше, чем cNOS, количества окиси азота (наномоли).

В респираторном тракте представлены все три типа NO-синтаз [5]. Окись азота продуцируют конститутивные NOS эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиальных клеток, а также индуцибельные NOS эпителия дыхательных путей, воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток), эндотелия, миоцитов. NO участвует в таких процессах, как регуляция тонуса и структуры легочных сосудов, бронходилатация, цилиарный транспорт, воспаление и иммунная защита.

Окись азота может быть обнаружена в выдыхаемом воздухе в концентрации от 1 до нескольких сотен ppb — частей на миллиард. Измерение проводится хемилюминесцентным анализатором в режиме реального времени: после полного входа пациент делает один выдох с постоянной скоростью. Поскольку в носовых синусах и носоглотке определяются значительно более высокие концентрации NO, то для

оценки образования NO в нижних дыхательных путях применяется выдох с сопротивлением, позволяющий избежать контаминации воздухом из носоглотки. Нормальный уровень NO составляет 4—10 ppb, он зависит от ряда факторов (физическая нагрузка, задержка дыхания, курение).

Концентрация NO возрастает при воспалительных заболеваниях дыхательных путей: бронхиальной астме, бронхоэктазах, инфекциях респираторного тракта, системной красной волчанке с поражением легких, уменьшается при муковисцидозе, системной склеродермии с легочной гипертензией. Глюкокортикоиды (системные и ингаляционные) блокируют экспрессию iNOS, уменьшая содержание NO до нормальных значений. Существует корреляция между уровнем NO и другими маркерами активности иммунного воспаления (анализ бронхоальвеолярного лаважа, индуцированной мокроты). Благодаря простоте и неинвазивности метода, измерение NO можно повторять в динамике для оценки воспаления в респираторной системе, в том числе при низких функциональных показателях. Определение NO в выдыхаемом воздухе используется для диагностики и контроля за течением бронхиальной астмы, исследований противовоспалительных препаратов, оптимизации терапии.

В о п р о с: Какие противоастматические препараты, за исключением глюкокортикоидов, влияют на уровень окиси азота в выдыхаемом воздухе?

О т в е т: Подобного эффекта не было обнаружено у бета-агонистов, в том числе пролонгированных, и теофиллинов. В последнее время появляются публикации о снижении NO при лечении некоторыми антагонистами лейкотриенов.

В о п р о с: Используется ли окись азота для лечения, учитывая ее бронхорасширяющий эффект?

О т в е т: У человека бронходилатирующий эффект NO незначителен, ограничен преимущественно крупными бронхами. Однако NO применяется в качестве вазодилатора для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых и новорожденных, в сердечно-сосудистой хирургии и при трансплантации легких и сердца. При ингаляционном введении окись азота способна расширять только сосуды легких без системной вазодилатации и увеличивать оксигенацию крови за счет улучшения перфузионно-вентиляционных отношений (избирательное расширение сосудов вентилируемых областей).

ПРОТОКОЛ 227-го ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 24.03.98.

Председатель — проф. А. А. Вишневский. Референт — проф. Н. С. Королева.

Демонстрация: В. К. Гостищев, В. А. Смоляр, Ю. К. Харитонов, С. А. Фруктов, И. А. Стан, С. А. Грачев (ММА им.И.М.Сеченова). Больные с гангренозными абсцессами легких после торакоабсцессотомии.

Консервативное лечение гангренозных абсцессов легких малоэффективно, а летальность после резекции легких остается высокой. В связи с этим нами используется торакоабсцессотомия с этапными санациями полостей распада.

Больной С., 48 лет, поступил в торакальное отделение ГКБ № 23 им. "Медсантруд" 28.02.96. по поводу гангренозного абсцесса верхней

и средней долей правого легкого. Болен 1,5 месяца. Страдает алкоголизмом. Состояние тяжелое. Кашель с гнойной мокротой до 150,0 мл в сутки, гипертермия до 39°C. Выраженные явления интоксикации и дыхательной недостаточности. На рентгенограммах грудной клетки определяется гомогенная инфильтрация с множественными мелкими полостями распада в проекции СЗ и средней доли правого легкого. При бронхоскопии выявлено поступление гноя из среднедолевого бронха. При посеве мокроты — пневмококк до 10⁸ в мл. Произведено дренирование абсцесса. Проводились антибактериальная, дезинтоксикационная, иммунокорригирующая и санационная терапия, гемосорбция, непрямо электрохимическое окисление крови гипохлоритом натрия. Состояние больного несколько улучшилось. При фистулографии — абсцесс размерами 10x8 см с секвестрами. 17.03.96 г. оперирован. Разрезом, намеченным под рентгенологическим контролем, через ложе резецированного участка 5-го ребра вскрыта полость распада размерами 14x10 см, содержащая большое количество свободной легочной и не отторгнувшейся некротизированной легочной ткани. Выполнены некрэктотомия и ушивание бронхиальных свищей. Подшиванием париетальной плевры и надкостницы к коже сформирована торакоабсцессостома. В дальнейшем проводились этапные некрэктомии, перевязки с протеолитическими ферментами, раствором гипохлорита натрия, левомиколем. Полость абсцесса значительно уменьшилась в размерах, выполнены грануляции. 14.04.97. произведены ушивание бронхиального свища и закрытие торакостомы. Послеоперационный период без осложнений. Рана зажила первичным заживлением. При рентгенологическом исследовании "сухая" полость в средней доле 2x3 см. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. На рентгенограммах в марте 1998 г. — уменьшение верхней доли за счет фиброзных изменений и полное фиброзирование средней доли. Работает слесарем.

Больной Ф., 32 лет, поступил 20.12.96. с гигантским гангренозным абсцессом верхней доли правого легкого. Болен две недели. Состояние тяжелое. Произведено дренирование абсцесса с последующей санацией его полости. Проводились антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, гемосорбция, УФО крови. Состояние больного несколько улучшилось. При рентгенологическом исследовании сохраняется абсцесс верхней доли правого легкого размером 8x9 см с секвестрами. 30.12.96. произведены ограниченная торакотомия справа, некрэктэктотомия, ушивание бронхиальных свищей. Сформирована торакоабсцессостома. В послеоперационном периоде проводились этапные некрэктомии, интенсивная терапия. Состояние больного нормализовалось, полость абсцесса значительно уменьшилась в размерах. 21.01.97. произведены ушивание бронхиальных свищей, закрытие торакостомы. При рентгенологическом исследовании перед выпиской 27.01.97. в проекции средней доли — "сухая" полость 3x3 см с тонкими стенками.

У больных с гангренозными абсцессами легких, когда тяжесть состояния не позволяет выполнить радикальную операцию, методом выбора является торакоабсцессостома с последующими открытыми санациями полости абсцесса и комплексной интенсивной терапией.

Ответы на вопросы:

Пиопневмоторакс после пункции абсцесса не наблюдали. Бронхиальные свищи были ушиты Z-образным швом викрилом без мышечной пластики. После торакоабсцессостомии вводили тампоны с левомиколем.

Прения

М. И. Перельман: Демонстрация очень интересная. Нужно различать гангрену легкого и гангренозный абсцесс. У представленных больных имелись гангренозные абсцессы, а не гангрена легкого. На сегодня появился новый термин — торакоабсцессотомия вместо пневмотомии. Наличие остаточной полости у этих больных свидетельствует о том, что полного излечения их не произошло и даже через несколько лет может быть обострение. Теперь возможности лечения больных с гангренозными абсцессами легких намного больше. Контингент подобных больных — это, как правило, алкоголики. Лечение их очень дорогое. Врачи, которые лечат этих

больных, находятся в атмосфере повышенной опасности. Это социальная проблема.

В. К. Гостинцев (Заключительное слово докладчика): После пневмотомии больные погибали от гнойных осложнений. Эта операция оставлена в 1965 г. Теперь производят торакоабсцессотомии. Это операция более прогрессивна и больные не умирают. Более того, они возвращаются к своему труду. Больных спасает комплексный подход к лечению.

А. А. Вишневецкий (Заключительное слово председателя): Наивно думать, что таких тяжелых больных можно полностью излечить. Однако полученные результаты вдохновляют. Демонстрация актуальная и поучительная.

Доклад

В. Н. Наумов, З. С. Зелескова, С. А. Краснов (ЦНИИТ РАМН). Клинико-морфологические особенности и результаты комплексного лечения больных казеозной пневмонией.

Клинико-рентгенологическими, лабораторными и патоморфологическими исследованиями 101 оперированного больного установлено, что казеозная пневмония является распространенным процессом с поражением, как правило, всего легкого и имеет два патогенетических варианта: казеозная пневмония как самостоятельная форма туберкулеза и как острое прогрессирование фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Распространенная казеозная пневмония характеризуется массивным выделением полирезистентных МБТ и персистенированием в верхних дыхательных путях больных этиологически значимых видов неспецифической микрофлоры.

Выявлена закономерная связь клинико-рентгенологических, лабораторных и гистопатологических показателей и установлены дифференциально-диагностические критерии казеозной пневмонии: клинический симптомокомплекс выраженной туберкулезной интоксикации, распространение не менее чем в одной доле, угнетение всех параметров иммунитета, особенно у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, выраженный гематологический показатель интоксикации, высокие показатели биохимических реактантов острой фазы, а также гиперкоагуляция и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Установлен предел терапевтической активности и разработаны показания к хирургическому лечению больных казеозной пневмонией. Основным видом операции является пульмонэктомия. Послеоперационные осложнения при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких с развитием казеозной пневмонии возникают чаще, чем при казеозной пневмонии — самостоятельной форме туберкулеза (соответственно 47,2 и 10,1%).

Ответы на вопросы:

В 1997 г. оперированы 45 больных казеозной пневмонией в возрасте от 28 до 40 лет. На сегодня наиболее частая причина смерти от туберкулеза — это фиброзно-кавернозный туберкулез с исходом в казеозную пневмонию, затем диссеминированный и милиарный туберкулез. Показания к оперативному лечению при казеозной пневмонии — это кровотечение, пиопневмоторакс, отсутствие эффекта лечения. При казеозной пневмонии объем операций — всегда пневмонэктомия.

Прения

В. П. Стрельцов: Если казеозная пневмония локализуется в одной доле, теоретически можно выполнять лобэктомию, но лучше пневмонэктомию. Современная антибактериальная терапия позволяет уменьшить остроту процесса и затем больного оперировать.

В. Н. Наумов (Заключительное слово докладчика): Раньше считалось, что оперировать казеозную пневмонию бессмысленно. Сейчас на фоне антибактериальной терапии больных оперируют. Подготовка к операции может занимать разное время — в зависимости от остроты процесса или наличия осложнений. На сегодня летальность после хирургического лечения казеозных пневмоний составляет 14%.

А. А. Вишневецкий (Заключительное слово председателя): В докладе подняты важные вопросы, имеющие большое практическое значение. Доклад интересный и полезный.

Л Е Г К О **ДЫШАТЬ!**



Бекотид

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ

**ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ**

**БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ**

Оптимальный контроль астмы

Предотвращение прогрессирования заболевания

Нормальная ежедневная активность

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ



Вентолин

САЛЬБУТАМОЛ

GlaxoWellcome

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

21995

Л Е Г К О ДЫШАТЬ!



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

ФЛИКСОТИД

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

**Высокая местная
противовоспалительная активность**

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

**Быстрый системный клиренс
и неактивные метаболиты**

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Высокая эффективность
и безопасность**

**Оптимальный контроль
bronхиальной астмы**

**Предотвращение
прогрессирования заболевания**

**Снижение потребности
в других препаратах**

Улучшение качества жизни

ФЛИКСОТИД (флутиказона 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