

1 3 298

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'97

3
1149905



ФЛИКСОТИД

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

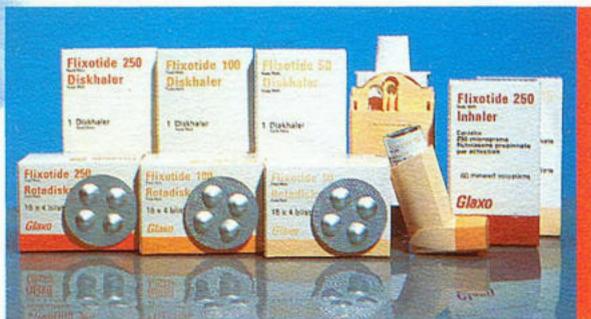


НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- **Высокая** липофильность молекулы препарата
- Высокая** селективность к глюкокортикостероидным рецепторам
- Высокая** местная противовоспалительная активность
- Минимальная** системная биодоступность (менее 1%)
- Быстрый** системный клиренс и неактивные метаболиты

ИДЕАЛЬНЫЕ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СТЕРОИДОВ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛИКСОТИДА
ОПРЕДЕЛЯЮТ ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА



- Надежен и эффективен при длительном применении
- Обеспечивает оптимальный контроль бронхиальной астмы
- Уменьшает тяжесть течения заболевания
- Предотвращает развитие необратимой обструкции бронхов и прогрессирование заболевания
- Снижает потребность в других препаратах
- Улучшает качество жизни пациентов

ФЛИКСОТИД (флутиказона пропионат) – ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов, предназначен для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей и взрослых. Выпускается в различных дозировках (50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг), а также в виде двух ингаляционных систем доставки в легкие – дозированный аэрозольный ингалятор и в виде сухой мелкодисперсной пыли со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует форсированного вдоха и координации дыхания).

GlaxoWellcome

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'97

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.Поропельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,

В.В.Савельев, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,

В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Адрес редакции:

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*



Свидетельство о регистрации № 75

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

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

Подписано в печать 27.10.97. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет: Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 17,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 289.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г.* Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. 7

Оригинальные исследования

- Овчаренко С.И., Тхостов А.Ш., Дробизhev М.Ю., Ищенко Э.Н., Бевз И.А.* Особенности течения бронхиальной астмы и структура внутренней картины болезни. 13
- Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г.* Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (Астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). 18
- Семенова Н.Д., Малевич М., Перитс С.* Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале Клуба для больных астмой). Часть I: групповая психотерапия и групповая динамика. 22
- Семенова Н.Д., Малевич М., Перитс С.* Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале Клуба для больных астмой). Часть II: основное содержание психотерапии. 28
- Зуга М.В., Невзорова В.А., Баранов В.Ф., Гельцер Б.И.* Активность НАДФН-диафоразы эпителия бронхов и их подвижность при ингаляции ацетилхолина. 32
- Зуга М.В., Невзорова В.А., Гарцман Т.Ю., Гельцер Б.И.* Активность НАДФН-диафоразы и состояние тучных клеток бронхов при вагусной деафферентации легкого крысы. 39
- Коган Е.А., Богадельникова И.В., Секамова С.М., Перельман М.И.* Туберкулез легких и карциногенез. 46
- Дудина О.В., Пань Лю Лан.* О некоторых терапевтических возможностях интала. 53
- Макарийants Н.Н., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э.* Легочная гипертензия и возможности ее коррекции у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. 57
- Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Заостровская Л.А., Черняев А.Л., Быков В.П.* Морфофункциональная организация гладкой мышечной ткани бронхов различных генераций у человека. 61
- Ермаков В.С., Соколов А.С., Корчагин В.П., Чучалин А.Г.* Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических средств. 65
- Цой А.Н.* Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии. 71

Обзоры

- Потapnev М.П., Печковский Д.В.* Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме. 74
- Алейников С.О., Чучалин А.Г.* Респираторные эффекты озона. 81

Заметки из практики

- Трусов О.А., Черняев А.Л., Лысова Н.Л.* Аденокистозный рак трахеи. 92

Хроника. Информация

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Kharitonov S.A., Barns P.J., Chuchalin A.G.* Nitric oxide (NO) in expired air: new pulmonology test 7

Original studies

- Ovcharenko S.I., Tkhostov T.Sh., Drobizhev M.Yu., Ishchenko E.N., Bevz I.A.* Specificity of bronchial asthma course and the disease internal structure 13
- Senkevich N.Yu., Belevsky A.S., Chuchalin A.G.* Assessment of the pulmonology educational programs (asthma-schools) influence on the life quality of the patients suffering from asthma 18
- Semionova N.D., Malevich M., Perits S.* Psychotherapy in a complex rehabilitation system for patients suffering from bronchial asthma (using the materials of the Asthmatic Club). Part I: group psychotherapy and group dynamics 22
- Semionova N.D., Malevich M., Perits S.* Psychotherapy in a complex rehabilitation system for patients suffering from bronchial asthma (using the materials of the Asthmatic Club). Part II: main issues of psychotherapy 28
- Zuga M.V., Nevzorova V.A., Baranov V.F., Geltser B.I.* NADPHN-diaphorase activity of the bronchial epithelium and bronchial mobility with the acetylcholine inhalation 32
- Zuga M.V., Nevzorova V.A., Gartsman T.Yu., Geltser B.I.* NADPHN-diaphorase activity and the state of bronchial mast cells during vagal deafferentation of a rat's lung 39
- Kogan E.A., Bogadelnikova I.V., Sekamova S.M., Perelman M.I.* Pulmonary tuberculosis and carcinogenes 46
- Dudina O.V., Pan Lju Lan.* About some therapeutic effects of intal 53
- Makariyants N.N., Shmeliov Ye.I., Ergeshov A.E.* Lung hypertension and the possibility of its correction for patients suffering from severe bronchial asthma 57
- Zashikhin A.L., Agafonov Yu.V., Zaostrovskaya L.A., Cherniayev A.L., Bykov V.P.* Morphological functional structure of smooth muscular tissue for human bronchi of different generations 61
- Ermakov V.S., Sokolov A.S., Korchagin V.P., Chuchalin A.G.* Pharmacological and economic efficiency of the Russian anti-asthmatic agents 65
- Tsoi A.N.* Advantages and disadvantages of appliances for individual inhalation therapy 71

Reviews

- Potapnev M.P., Pechkovsky D.V.* Immunopathology molecular and cellular mechanisms for bronchial asthma patients 74
- Aleynikov S.O., Chuchalin A.G.* Respiratory effects of ozone 81

Practical notesЗаметки из практики

- Trusov O.A., Chernyaev A.L., Lysova N.L.* Trachea adenocystic cancer 92

Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

БОГОМАТЕРЬ НЕОПАЛИМАЯ КУПИНА

Начало XVII века (1604/1605 гг.), село Кишерь Пермской области.

Дерево, яичная темпера, золото.

Из собрания Екатеринбургского музея изобразительных искусств.

Композиция возникла в связи с церковными песнопениями, в которых Богоматерь сравнивается с Неопалимой купиной — объатым пламенем и несгоравшим кустом, увиденным, согласно Библии, Моисеем на горе Хориве: "Яко же куница не сгораше опаляема, тако Дева Родила сей" (Богородичен, 2 гласа); "... в купине Моисею Девы чудо на синайстей горе преобразившего иногда, пойте, благословите и провозносите во вся веки (ирмос на утрене в среду первой седмицы Великого поста); "... радуйся купино неопалимая" (стихира на Благовещение).

На иконах "Неопалимая купина" изображение богоматери заключено в восьмиугольную звезду, состоящую из двух — красного и зеленого — четырехугольников с острыми углами и вогнутыми сторонами. Зеленый обозначает цвет куста (купины), а красный — охватившее купину пламя. Иногда в левой руке Богоматери, кроме "горы нерукосечной" — ее эмблемы по пророку Даниилу, изображается лестница (символ видения Иакова) и врата (по видению пророка Иезекииля). Жезл, представленный на некоторых иконах Богоматери этой композиции, — символическое изображение Христа, который в церковных песнопениях называется "жезлом от корня Иесеева".

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

В последние годы в медицинской литературе активно обсуждается концепция о биологических маркерах. Конкретные биологические параметры используют при проведении эпидемиологических исследований, изучении патогенеза болезни, в оценке эффективности проводимого лечения; они также находят применение в построении дифференциально-диагностических таблиц. Интерес представляет дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. В клинической практике при ведении больных, страдающих обструктивной болезнью органов дыхания, возникают определенные сложности в разграничении двух заболеваний. Однако следует подчеркнуть, что дифференциальный диагноз между бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом имеет принципиальный характер, так как схемы лечения, особенно базисная терапия, отличаются. Принято считать, что бронхиальная астма характеризуется обструкцией дыхательных путей, которая разрешается спонтанно или же под воздействием бронхорасширяющих средств. Однако следует заметить, что при тяжелых формах болезни и особенно при длительном анамнезе болезни развивается необратимый характер обструкции; его развитие связывают с фиброзным процессом стенки бронхов.

Хронический обструктивный бронхит характеризуется необратимой обструкцией дыхательных путей; при мониторинговании дыхательной функции регистрируется снижение пиковой скорости выдоха, которое при годовом наблюдении достигает 0,5 л/мин. Следует подчеркнуть, что при этой форме легочной патологии также может наблюдаться обратимый компонент обструкции, который возникает в период обострения болезни и регрессирует в период ремиссии.

Бронхиальная астма относится к хроническим воспалительным заболеваниям органов дыхания. В воспалительном процессе участвуют эозинофилы, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги. Наибольшая информация накоплена об эозинофилах, их морфометрических и функциональных изменениях. В очаге воспаления (слизистая бронхов) происходит их активация, повышается синтез пептидов, которые высвобождаются в экстрацеллюлярное пространство. Катионный белок эозинофилов играет важную роль в десквамации эпителия. Этот характер воспалительных изменений рассматривается как специфичный для бронхиальной астмы и трактуется как биомаркер болезни. Чувствительным тестом воспалительного процесса при бронхиальной астме оказался уровень NO в выдыхаемом воздухе. Метод определения газа в выдыхаемом воздухе основан на хемилюминесценции озона с NO. В данном номере журнала представлены две статьи (С.Харитонов с соавт. и Б.Гельцер с соавт.), в которых приводятся данные по современному состоянию проблемы. NO оказался также чувствительным тестом в индивидуальном подборе доз и сроков ингаляционных глюкокортикостероидов.

При хроническом обструктивном бронхите в основе также лежит воспалительный процесс слизистой дыхательных путей; клеткой маркером этого воспалительного процесса является нейтрофил с высокой миелопероксидазной активностью. В патогенезе бронхита и вторичной эмфиземы большая роль отводится нейтрофильной эластазе. Современная концепция хронического обструктивного бронхита исходит из нарушения в системе протеолиз— антипротеолиз.

Определенную роль играет генетическая предрасположенность в возникновении этих легочных заболеваний. Научные прогнозы свидетельствуют о возрастающей роли атопии в патологии человека, ее генетические механизмы сегодня регистрируются на уровне более чем 25%, то есть каждый четвертый ребенок генетически предрасположен к развитию бронхиальной астмы. Современные исследования показали, что бронхиальная астма относится к числу мультигенетических заболеваний. Практическое значение имеет определение общего и специфического IgE.

Хронический обструктивный бронхит имеет другую принципиально отличную от бронхиальной астмы генетическую картину. Выше обсуждались молекулярные механизмы болезни, в основе которых лежат процессы нарушения в системе протеолиз — антипротеолиз. Эти нарушения имеют как приобретенный характер, так и могут быть генетически детерминированны. Ингибитор протеаз α_1 -анти-трипсин приблизительно у 2—3% больных имеет определяющую генетическую роль в возникновении болезни и рассматривается как биомаркер.

Биомаркерами окружающей среды, имеющими патогенетическое значение, при бронхиальной астме являются аэроаллергены; при хроническом обструктивном бронхите — курение. Конечно, следует упомянуть и общее значение для обструктивных легочных заболеваний таких экологических факторов, как промышленные поллютанты (диоксиды серы, азота, черного дыма, озона и т.д.).

*Главный редактор
журнала "Пульмонология"
академик РАМН А.Г.Чучалин.*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-07:616-008.821-172.6-074

С.А.Харитонов, П.Дж.Барнс, А.Г.Чучалин

ОКИСЬ АЗОТА (NO) В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ: НОВЫЙ ТЕСТ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Отделение торакальной медицины, Национальный Институт Сердца и Легких,
Ройал Бромптон Хоспитал, Лондон, Великобритания;
НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва, Россия

Окись азота (NO) продуцируется многими клетками респираторного тракта. Эндогенная окись азота может играть важную сигнальную роль в оценке функции дыхательных путей и в патофизиологии их заболеваний [1—3]. Эндогенная окись азота образуется из аминокислоты L-аргинина ферментом NO-синтазой (NOS), которая существует в трех изоформах.

Конститутивные изоформы NO-синтазы находятся в эндотелиальных клетках (eNOS, тип III) и в нейронах (nNOS, тип I) и активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция (обычно в ответ на физиологические стимулы). Третья изоформа — индуцибельная NO-синтаза (iNOS, тип II) — индуцируется в некоторых типах клеток при экспозиции провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причем эта индукция блокируется глюкокортикоидами. Все три изоформы были обнаружены в респираторном тракте человека [5—8].

Gustafsson et al. впервые показали, что NO может быть обнаружена в выдыхаемом воздухе у животных и здоровых людей [9], что в последующем было подтверждено во многих исследованиях [10—15]. Кроме того, концентрация выдыхаемой NO возрастала у пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, такими, как астма [11,12,16] и бронхоэктазы [17]. Это позволило предположить, что выдыхаемая NO может использоваться для неинвазивного мониторинга воспаления в респираторном тракте. Это привлекло внимание к изменению выдыхаемого NO. Из-за большой вариабельности данных, полученных при измерении выдыхаемой NO, могут возникнуть сложности в их интерпретации, что подтверждает значимость технических факторов.

Как измеряется NO в выдыхаемом воздухе?

В большинстве исследований NO измерялся в выдыхаемом воздухе методом хемилюминесценции, основанном на фотохимической реакции между NO и озоном, генерируемым прибором [18]. В настоящее время существует несколько моделей анализаторов

NO, реализуемых коммерческим путем, но они нуждаются в модификации для проведения анализа в режиме реального времени. Большинство анализаторов способны определять концентрации NO менее 1 части на миллиард (ppb), что достаточно для исследований выдыхаемого воздуха. Специфичность метода хемилюминесценции для измерений выдыхаемой NO была недавно подтверждена методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии [15]. NO может измеряться при непосредственном выдохе в анализатор или путем накопления в резервуаре с последующим анализом. Недостаток последнего способа — неконтролируемые потери NO, приводящие к занижению и недостоверности результатов.

Некоторые технические факторы могут сказаться на измерении выдыхаемой NO, поэтому для сравнения результатов разных исследований необходимо специфицировать технику измерения. Измерения NO при задержке дыхания показывают более высокие уровни NO, что может отражать накопление NO в верхних или нижних дыхательных путях [13]. Высокие концентрации NO были обнаружены в верхних отделах респираторного тракта, носоглотке и особенно в околоносовых пазухах [19—21]. Это позволяет предположить, что выдыхаемая NO в большей степени отражает уровни NO в верхних дыхательных путях, чем в нижних. Действительно, маневры, блокирующие верхние отделы респираторного тракта, значительно уменьшают концентрации NO [22], и наименьшие уровни NO получены в нижних отделах дыхательных путей у пациентов с трахеостомой [19,20].

Факторы, действующие на выдыхаемую окись азота у здоровых лиц

Задержка дыхания вызывает значимое увеличение выдыхаемой NO [13,23]; при использовании носового зажима данные также могут быть выше из-за диффузии NO из верхних отделов дыхательных путей в носоглотку.

Отмечено увеличение NO в выдыхаемом воздухе при инфекциях верхних дыхательных путей [24], что

может быть отражением индукции в них индуцибельной NO-синтазы (iNOS) при действии вируса. У здоровых лиц прием внутрь L-аргинина (субстрата для NOS) приводил к росту выдыхаемой окиси азота в результате увеличения ее синтеза [25]. Физическая нагрузка влияет на выделение NO комплексно: с увеличением нагрузки происходит прогрессирующее падение выдыхаемой NO, однако при поправке на гипервентиляцию показан рост образования NO [13]. Гипервентиляция в покое также вызывает увеличение выдыхаемой NO, хотя и в меньшей степени, чем нагрузка [13]. Механизм увеличения NO в выдыхаемом воздухе при нагрузке и гипервентиляции не до конца ясен, но может включать в себя дополнительное поступление NO из верхних дыхательных путей.

У курильщиков сигарет более низкие уровни выдыхаемой NO по сравнению с некурящими [16,26,27], причем существует тесная связь между уменьшением NO и числом выкуриваемых сигарет [27]. Непосредственно во время курения происходит дальнейшее преходящее падение содержания NO, таким образом, выделение NO уменьшается вследствие как острых, так и хронических эффектов курения. Поскольку при курении сигарет образуется NO в очень высоких концентрациях, то, возможно, происходит торможение NO-синтазы окисью азота по типу обратной связи, как это показано для конститутивного и индуцибельного ферментов [28—30]. Так как NO играет важную роль в биении ресничек [31], торможение образования эндогенной NO в респираторном тракте у курящих может способствовать нарушению мукоцилиарного клиренса и повышению восприимчивости к инфекциям нижних дыхательных путей.

Изменение выдыхаемого NO при различных заболеваниях

Астма

В нескольких исследованиях показано повышение выделения NO у пациентов с бронхиальной астмой [11,12,16,32,33], причем оно, видимо, не связано с тяжестью астмы или реактивностью дыхательных путей (измеренной в метахолиновом тесте). Выделение NO не увеличивается у пациентов с астмой, леченных ингаляционными стероидами [12]. Иммуноцитохимическое исследование биопсий бронхов показывает увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (в результате чего возрастает продукция NO в нижних дыхательных путях) при астме по сравнению с пациентами без астмы [6]. Предположительно, что этот эффект обусловлен противовоспалительными цитокинами, присутствующими в дыхательных путях при астме. После ингаляции аллергена выделение NO во время ранней фазы ответа не меняется, но прогрессивно повышается во время поздней фазы ответа на аллерген [34]. У пациентов, не имеющих поздней фазы реакции на аллерген, не наблюдается изменений в выделении NO за время наблюдения. Это подтверждает, что рост выделения NO связан с поздней, вос-

палительной фазой ответа и может быть отражением экспрессии iNOS при действии воспалительных цитокинов. У сенсibilизированных морских свинок ответ на аллерген связан с увеличением продукции NO в позднюю фазу, чему предшествует экспрессия мРНК iNOS [35]. Пока точно не выяснено, является ли повышенное образование NO только маркером цитокиноопосредованного воспаления или оно способствует сужению бронхов (вследствие вазодилатации и увеличения экссудации плазмы), поэтому необходимы исследования с ингибиторами NOS. В отличие от реакции на аллерген, не наблюдается роста выделения NO при бронхоконстрикции, вызванной гистамином (прямое действие на гладкие мышцы бронхов) или аденозином (через активацию тучных клеток) [33,36]. Отмечено увеличение выдыхаемой NO при обострении бронхиальной астмы [33,37] и при снижении поддерживающей дозы ингаляционных глюкокортикоидов [38]. Повышенные уровни выдыхаемой NO уменьшаются в течение 48 часов от начала терапии метилпреднизолоном [33]. Приведенные исследования свидетельствуют, что выдыхаемая окись азота может использоваться для мониторинга воспалительного процесса в нижних дыхательных путях, в том числе и при бронхиальной астме.

Бронхоэктазы

Повышенные уровни выдыхаемой NO также были обнаружены у пациентов с бронхоэктазами, причем уровень NO был связан с выраженностью заболевания, оцениваемой по данным компьютерной томографии [17]. Как и при астме, подъема уровня NO на наблюдалось у получавших ингаляционные стероиды [17]. Это позволяет предположить, что выдыхаемая NO при бронхоэктазах может отражать текущее воспаление в нижних дыхательных путях и использоваться для мониторинга активности заболевания.

Ограниченные исследования среди пациентов с кистозным фиброзом показали повышенные уровни выдыхаемой NO у части пациентов, однако у большинства уровни NO были нормальными, возможно, из-за приема ингаляционных стероидов [Харитонов С. и др., неопубликованные наблюдения].

Сосудистые заболевания

У пациентов с легочной гипертензией вследствие системной склеродермии обнаружено снижение выдыхаемой NO по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с интерстициальными заболеваниями легких без легочной гипертензии [39], возможно, в связи с уменьшением экспрессии eNOS, описанной у пациентов с легочной гипертензией [40]. Сниженное образование NO в сосудах при легочной гипертензии может способствовать сужению легочных сосудов и увеличению пролиферации сосудистых миоцитов [41].

Снижение выделения NO также описано при системной гипертензии [26], что труднообъяснимо, но может быть отражением генерализованного дефекта функции эндотелиальной NOS.

Заболевания носа

Высокие концентрации NO были обнаружены в носу здоровых людей [19,20,22,42] и очень высокие концентрации — в околоносовых синусах [21]. Отсюда NO может вдыхаться в нижние дыхательные пути и после выдоха способствовать увеличению концентрации, измеряемой во рту. Предполагается, что высокие концентрации NO обусловлены колонизацией в носу бактерий. Так, высокие значения NO получены у пациентов с пенициллинрезистентным золотистым стафилококком [19]. Бактерии могут сами синтезировать NO или индуцировать NO-синтазу [44,45]. Однако проведение курса антибиотиков здоровым субъектам не приводит к уменьшению назальных концентраций NO [20]. Повышение назальной NO описано при аллергическом и круглогодичном рините [46], что, вероятно, отражает аллергическое воспаление в носу. Очень низкие назальные уровни NO обнаружены у пациентов с синдромом Картагенера (врожденный дефект активности ресничек) [20]. Вероятно, эндогенная NO играет важную роль в биении ресничек [31], и при отсутствии NO может наблюдаться неподвижность ресничек.

Эффекты терапии

Уровни выдыхаемой NO значимо ниже у пациентов с астмой или бронхоэктазами, получающих ингаляционные глюкокортикоиды [12,27]. Назначение преднизолона внутрь (30 мг на 3 дня) не оказывало влияния на выделение NO у здоровых, но уменьшало повышенные уровни NO у больных астмой [47]. Эти факты подтверждают, что выдыхаемая NO у здоровых людей образуется конститутивной NOS (стероидонезависимой), тогда как повышенные уровни при астме зависят от индуцибельной NOS, которую ингибируют глюкокортикоиды. В исследовании двойным слепым методом будесонида у больных астмой показано прогрессирующее уменьшение выдыхаемой NO до нормальных значений после 3 недель терапии [48]. Редукция выдыхаемой NO может отражать прямое ингибирующее действие глюкокортикоидов на индукцию iNOS через прямую блокаду транскрипции ядерного фактора каппа В (NF-κB) и непрямого эффект, зависящий от уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов, приводящих к экспрессии iNOS в эпителиальных клетках дыхательных путей. Исследования биопсий подтвердили уменьшение экспрессии iNOS в эпителии дыхательных путей у пациентов с астмой, леченных ингаляционными стероидами [49]. Продукция NO у пациентов с ринитом, измеренная по концентрации нитратов и нитритов в назальном лаваже, не изменялась под действием местных глюкокортикоидов вследствие того, что назальная NO не образуется индуцибельной NOS или выделяется клетками, которых не достигают местные аппликации стероидов [50]. Высокие концентрации NO образуются в синусах энзимом, схожим с iNOS, но не подавляемым глюкокортикоидами [21].

В отличие от стероидов, ни короткодействующие, ни пролонгированные бета-2-агонисты не уменьшают

выделение NO у больных астмой [51]. Это согласуется с другими исследованиями, демонстрирующими отсутствие противовоспалительного эффекта ингаляционных бета-2-агонистов при астме [52,53], и дополнительно подтверждает возможность использовать выдыхаемый NO для оценки противовоспалительного эффекта ингаляционных лекарств при астме.

Некоторые аналоги L-аргинина, такие как Ng-монометил-L-аргинин (L-NMMA) и Ng-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME), действуют как ложный субстрат и блокируют активность NOS. Эти ингибиторы NOS имели неосценимое значение в исследованиях роли эндогенной NO на животных и имеют некоторый терапевтический потенциал. Однократная ингаляция L-NMMA или L-NAME через небулайзер приводит к уменьшению выделения NO как у здоровых лиц, так и у больных астмой [12,47,54]. Даже у пациентов с гиперреактивностью бронхов (при астме) не уменьшается FEV₁, подтверждая то, что базальная продукция NO не определяет базальный тонус бронхов. Хотя инфузия L-NMMA у здоровых лиц приводит к повышению артериального давления [55,56], ингаляция L-NMMA или L-NAME не оказывает влияния на сердечный ритм и АД, то есть, видимо, блокирование NOS ограничено респираторным трактом. В отличие от L-NMMA и L-NAME, являющихся неселективными ингибиторами cNOS и iNOS, аминугуанидин обладает определенной селективностью по отношению к iNOS [57,58]. Ингаляция аминугуанидина не изменяет значений выдыхаемой NO у здоровых, но значимо уменьшает его уровни у больных астмой [54], таким образом дополнительно доказывая, что повышение выделения NO при астме зависит от iNOS.

Источник NO в выдыхаемом воздухе

Клеточный источник NO в нижних дыхательных путях не до конца ясен. Исследования на перфузируемых легких убеждают, что выдыхаемая NO, вероятнее, образуется на поверхности альвеол, нежели попадает из легочных сосудов [59]. Ферментом, отвечающим за ее синтез, является eNOS, экспрессируемая в альвеолах нормальных легких [5]. Эксперименты с перфузируемыми и вентилируемыми легкими морских свинок показывают, что выделение выдыхаемой NO уменьшается при перфузии растворами, не содержащими кальция, подтверждая образование NO конститутивной NOS, являющейся кальцийзависимой [14]. Эпителиоциты дыхательных путей также содействуют образованию NO в нижних отделах респираторного тракта, экспрессируя как eNOS, так и nNOS [54,61]. Увеличение выделения NO при воспалительных заболеваниях, по-видимому, связано с индукцией легких при астме, муковисцидозе, облитеративном бронхолите [62]. Есть доказательства экспрессии iNOS в эпителии дыхательных путей у больных астмой [6]. Провоспалительные цитокины приводят к экспрессии iNOS в эпителиоцитах муры и в культуре эпителиоцитов дыхательных путей человека [61,63,64], эти же цитокины высвобождаются при "астматическом" воспалении. iNOS, возможно, экспрессируется и другими

клетками, такими, как альвеолярные макрофаги и другие клетки воспаления, однако этого не наблюдалось при биопсии проксимальных дыхательных путей у пациентов с астмой [6]. Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют индукцию i-NOS эпителиоцитами *in vitro* и *in vivo*, а также уменьшают уровни выдыхаемой NO у пациентов с астмой до нормальных [48]. Имеются некоторые доказательства, что при бронхоэктазах макрофаги пораженного легкого экспрессируют iNOS [7].

Уровни NO в носу и носоглотке значительно выше, чем регистрируемые при дыхании через рот, то есть верхние дыхательные пути являются главным источником NO, по крайней мере у здоровых [19,20,22,23,42]. Ингаляция высоких концентраций NO с последующей задержкой дыхания на 30—60 с не оказывает влияния на выдыхаемую NO здоровых лиц, подтверждая быстрый захват NO в дыхательном тракте [12]. Эти данные позволяют предположить, что верхние дыхательные пути не искажают значительно уровней NO, измеренных в нижних дыхательных путях. Видимо, часть выдыхаемой NO даже у здоровых людей образуется в нижних отделах респираторного тракта. NO была обнаружена в выдыхаемом воздухе у трахеостомированных пациентов, животных (кролики, крысы, морские свинки) [9,10], а также при бронхоскопии у здоровых людей [23]. Продукты метаболизма NO, нитриты и нитроглицерин, присутствуют в бронхоальвеолярном лаваже у нормальных субъектов [65]. Одновременное измерение выдыхаемого CO₂ и NO показало, что пик выдыхаемой NO предшествует пику CO₂. Таким образом, NO, вероятнее, образуется в дыхательных путях, нежели в альвеолах [13]. Хотя назальная NO и изменяет уровни выдыхаемой NO у здоровых лиц, но она не оказывает такого влияния на повышенные уровни NO при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Прямое измерение уровня NO в трахее и главных бронхах при фибробронхоскопии у пациентов с астмой показало такое же ее повышение, как и при измерении во рту. Таким образом, при астме повышается образование NO в нижних дыхательных путях [23]. Действительно, имеется жесткая корреляция между уровнями NO, измеренными в бронхах и во рту [23].

Функции NO

NO может служить маркером болезней легких и дыхательных путей, но она может также играть определенную роль в физиологических и патофизиологических реакциях. Высокие концентрации NO в околоносовых синусах могут иметь защитное значение для синусов и верхних дыхательных путей, так как NO токсична для бактерий, паразитов и вирусов [66]. NO, образуемая в нижних отделах респираторного тракта, может оказывать сходное действие. Быстрая экспрессия iNOS в эпителиоцитах может обеспечивать быстрый механизм неспецифической защиты респираторного тракта. Так, мыши, утратившие ген iNOS, имели значимо большую восприимчивость к инфекции [67].

В респираторной системе NO может влиять также на бронхиальную проходимость и легочное кровообращение. NO — мощный вазодилататор, и повышение ее образования при астме может обуславливать гиперемии дыхательных путей, возникающую при этом заболевании. Ингаляция высоких концентраций NO из верхних дыхательных путей и образование ее в нижних отделах может оказывать влияние на вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Так, при воспалении, например при астме, аутоингаляция эндогенной NO вследствие легочной вазодилатации приводит к изменению отношения V/Q, вследствие шунтирования возрастает гипоксемия. Роль эндогенной NO в регуляции вентиляционно-перфузионных отношений нуждается в уточнении.

Хотя считается, что эндогенная NO является важным бронхорасширяющим нейротрансмиттером у человека [68,69], высокая концентрация выдыхаемой NO оказывает только слабый бронходилатирующий эффект [70,71], поэтому едва ли эндогенная NO играет значительную роль в регуляции бронхиальной проходимости. Действительно, подавление образования эндогенной NO ингаляцией ингибиторов NOS не меняло функционального состояния дыхательных путей даже у пациентов с астмой [47,54].

Перспективы

Измерение выдыхаемой NO вызывает большой интерес в связи с возможностью использовать этот простой неинвазивный метод для оценки воспаления в дыхательных путях. В настоящее время существуют убедительные доказательства повышения уровней NO при воспалении в дыхательных путях и снижении их при противовоспалительном лечении. Необходимо получить корреляции с прямыми методами оценки воспаления в дыхательных путях (бронхоальвеолярный лаваж, биопсия бронха). Большое преимущество этого метода в его полной неинвазивности, возможности повторных измерений, в том числе у детей и пациентов с тяжелой обструкцией, когда не применимы инвазивные методы. Метод неспецифичен, и повышение NO определяется при астме, бронхоэктазах, инфекциях респираторного тракта, поэтому абсолютное значение при одиночном измерении менее важно, чем серия измерений у одного пациента. Ценность такого подхода показана у пациентов с астмой: при снижении дозы ингаляционных стероидов возрастали уровни NO, при увеличении дозы стероидов уровни снижались [38]. Поскольку выделение NO снижается в результате противовоспалительного лечения, это может использоваться для мониторинга адекватности терапии. Метод также применим для оценки противовоспалительного эффекта новых противоастматических препаратов, таких, как селективные ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты и ингибиторы синтеза лейкотриенов, иммуномодуляторы. Так как метод точен и измерения достаточно воспроизводимы, он может облегчить оценку дозозависимых эффектов противовоспалительного лечения, затрудненную в настоящее время.

Сейчас доступные анализаторы для выдыхаемой NO дороги, но, вероятно, в будущем технологические достижения приведут к миниатюризации и удешевлению, что позволит использовать их даже в домашних условиях вместе с пикфлоуметрами, а также в эпидемиологических и скрининговых исследованиях.

Предметом нашей дискуссии была выдыхаемая окись азота, однако в выдыхаемом воздухе могут быть определены и другие летучие вещества. Так, этан и пентан, летучие продукты перекисного окисления липидов, а также перекись водорода могут быть использованы для оценки окислительных процессов и воспаления в респираторном тракте [72,73]. Несомненно, это стремительно развивающаяся сфера исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Barnes P.J., Bevisi M.G. Nitric oxide and lung disease // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.1034—1043.
- Gaston D., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamier J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P.538—551.
- Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation // *Immunol Today*.— 1995.— Vol.16.— P.128—130.
- Nathan C., Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide // *J. Biol. Chem.*— 1994.— Vol.269.— P.13725—13728.
- Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J. et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1993.— Vol.9.— P.371—377.
- Hamid Q., Springall D.R., Riveros-Moreno V. et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma // *Lancet*.— 1993.— Vol.342.— P.1510—1513.
- Tracey W.R., Xue C., Klinghoffer V. et al. Immunocytochemical detection of inducible NO synthase in human lung // *Am. J. Physiol.*— 1994.— Vol.266.— P.L722—L727.
- Ward J.K., Bevisi M.C., Springall D.R. et al. Human INANC bronchodilatation and nitric oxide-immunoreactive nerves are reduced in distal airways // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1995.— Vol.13.— P.175—184.
- Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M., Wikiund N.P., Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1991.— Vol.181.— P.852—857.
- Borland C., Cox Y., Higenbottam T. Measurement of exhaled nitric oxide in man // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.1160—1162.
- Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1268—1270.
- Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E., Barnes P.J. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // *Lancet*.— 1994.— Vol.343.— P.133—135.
- Persson M.G., Wikiund N.P., Gustafsson L.E. Endogenous nitric oxide in single exhalation, and the change during exercise // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148.— P.1210—1214.
- Persson M.G., Midtvedt T., Leone A.M., Gustafsson L.E. Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent exhaled nitric oxide, presence in germ-free animals and inhibition by arginine analogues // *Eur. J. Pharmacol.*— 1994.— Vol.264.— P.13—20.
- Leone A.M., Gustafsson L.E., Francis P.L., Persson M.G., Wikiund N.P., Moncada S. Nitric oxide in exhaled breath in humans: direct GC-MS confirmation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1994.— Vol.201.— P.883—887.
- Persson M.G., Zetterstrom O., Argenius V., Ihre E., Gustafsson L.E. Singlebreath oxide measurements in asthmatic patients and smokers // *Lancet*.— 1994.— Vol.343.— P.146—147.
- Khahtonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J., Hansell D.M., Cole P.J., Barnes P.J. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.1889—1893.
- Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models // *FASEB J.*— 1993.— Vol.7.— P.349—360.
- Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Knorr M., Falke K.J. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx // *Lancet*.— 1994.— Vol.343.— P.518—519.
- Lundberg J.O.N., Weitzberg E., Norvall S.L., Kuyjenstierna R., Lundberg J.M., Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagennens syndrome // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.8.— P.1501—1504.
- Lundberg J.O.N., Farkas-Szaiasi T., Weitzberg E., Rinder J., Lidholm J., Anggard A. et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses // *Nature Med.*— 1995.— Vol.1.— P.370—373.
- Kimberley B., Nejadnik B., Giraud G.D., Hoiden We. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breath holding in humans // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152: (in press).
- Kharitonov S., Chung K.F., Evans D.J., Logan-Sinclair R., O'Connor B.J., Barnes P.J. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract // *Ibid.*— 1996: (in press).
- Kharitonov S.A., Yates D., Barnes P.J. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.295—297.
- Kharitonov S.A., Lubec G., Lubec B., Hjeim M., Barnes P.J. L-Arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subjects // *Clin. Sci.*— 1995.— Vol.88.— P.135—139.
- Schilling J., Holzer P., Guggenbach M., Gyurech D., Marathia K., Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertension // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.467—471.
- Kharitonov S.F., Robbins R.A., Yates D., Keatings V., Barnes P.J. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.609—612.
- Buga G.M., Griseavage J.M., Rogers N.E., Ignarro L.J. Negative feedback regulations of endothelial cell function by nitric oxide // *Circ. Res.*— 1993.— Vol.73.— P.808—812.
- Assreuy J., Cunha F.Q., Liew F.Y., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide // *Br. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.108.— P.833—837.
- Rengasamy A., Johns R.A. Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide // *Mol. Pharmacol.*— 1993.— Vol.44.— P.124—128.
- Jain B., Lubinstein I., Robbins R.A., Leise K.L., Sisson J.H. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1993.— Vol.191.— P.83—88.
- Robbins R.A., Floreani A.A. van Essen S.G., Sisson J.H., Hill G.E., Rubenstein I. et al. Measurement of nitric oxide by three different techniques // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152: (in press).
- Massaro A.F., Gaston B., Kita D., Fanta C., Stamier J., Drazen J.M. Exhaled nitric oxide levels during treatment for acute asthma // *Ibid.*— P.800—803.
- Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic are associated with elevation of exhaled nitric oxide // *Ibid.*— Vol.151.— P.1894—1899.
- Endo T., Uchida Y., Nomura A., Ninomiya H., Sakamoto T., Hasegawa S. Increased production of nitric oxide on the immediate and late response models of quinea pig experimental asthma // *Ibid.*— P.177.
- Kharitonov S.A., Evans D.L., Barnes P.J., O'Connor B.J. Bronchial provocation challenge with histamine or adenosine 5' monophosphate does not alter exhaled nitric oxide in asthma // *Ibid.*— P.125.
- Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E.A., Barnes P.J. Endogenous nitric oxide is increased in the exhaled air of asthmatic patients // *Ibid.*— 1994.— Vol.149.— P.149.
- Kharitonov S.A., Yates D.H., Barnes P.J. Changes in the dose of inhaled budesonide affect exhaled nitric oxide levels in asthmatics // *Ibid.*— 1995.— Vol.151.— P.699.
- Cailles J.B., Kharitonov S., Yates D., Barnes P., Du Bois R.M. Decreased endogenous nitric oxide in the exhaled air of systemic sclerosis patients // *Thorax*.— 1995.— Vol.50.— P.452 P.

40. *Giaid A., Saieh D.* Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N.Engl. J. Med.*— 1995.— Vol.333.— P.214—221.
41. *Barnes P.J., Liu S.* Regulation of pulmonary vascular tone // *Physiol. Rev.*— 1995.— Vol.47.— P.87—118.
42. *Du Bois A.B., Douglas J.S., Leaderer B.P., Mohsenin V.* The presence of nitric oxide in the nasal cavity of normal humans // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P.A1. 97.
43. *Heiss L.N., Lancaster J.R., Corbett J.A., Goldman W.E.* Epithelial autotoxicity of nitric oxide: role in the respiratory cytopathology of pertussis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1994.— Vol.91.— P.267—270.
44. *Vosswinkel R., Neidt I., Bothe H.* The production and utilization of nitric oxide by a new denitrifying strain of *Pseudomonas aeruginosa* // *Arch. Microbiol.*— 1991.— Vol.156.— P.62—69.
45. *Cannons A.C., Barber M.J., Solomonson L.P.* Expression and characterization of the home-binding domain of Chiorelia nitrate reductase // *J. Biol. Chem.*— 1993.— Vol.268.— P.3268—3271.
46. *Martin U., Bryden K., Devoy M., Howarth P.H.* Exhaled nitric oxide levels are increased in association with symptoms of seasonal and perennial rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.A128.
47. *Yates D.H., Kharitonov S.A., Robbins R.F., Thomas P.S., Barnes P.J.* Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide // *Ibid.*— Vol.152.— P.892—896.
48. *Kharitonov S.A., Yates D.H., Barnes P.J.* Inhaled budesonide decreases nitric oxide concentration in the exhaled air of asthmatic patients // *Ibid.*— 1996.— Vol.153.— P.454—457.
49. *Springall D.R., Meng Q., Redington A., Howarth P.H., Evans T.J., Polak J.M.* Inducible nitric oxide synthase in asthmatic airway epithelium os reduced by corticosteroid therapy // *Ibid.*— 1995.— Vol.151.— P.A 833.
50. *Garrelds I.M., van Amsterdam J.G.C., de Graaf-in't Veld C, van Wijk G., Zijlstra M.N.* Nitric oxide metabolises in nasal ravage fluid of patients with house dust mite allergy // *Thorax.*— 1995.— Vol.50.— P.275—279.
51. *Yates D.H., Kharitonov S.A., Scott D.M., Worsdell M., Barnes P.J.* Short and long acting β_2 -agonists do not alter exhaled nitric oxide in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Ved.*— 1995.— Vol.151.— P.A 129.
52. *Laitinen L.A., Laitinen A., Hahtela T.* A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma // *J. Allergy Clin. immunol.*— 1992.— Vol.90.— P.32—42.
53. *Gardiner P.V., Ward C., Booth H., Allison A., Hendrick D.J., Waiters E.H.* Effect of eight weeks of treatment with saimeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.150.— P.1006—1011.
54. *Yates D.H., Khahtonov S.A., Worsdell M., Thomas P.S., Barnes P.J.* Exhaled nitric oxide is decreased after inhalation of a specific inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in asthmatic but not in normal subjects // *Ibid.*— 1995.— Vol.151.— P.A 699.
55. *Haynes W.G., Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J.* Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans // *J. Hypertens.*— 1993.— Vol.11.— P.1375—1380.
56. *Stammier J.S., Loh E., Roddy M., Currie X.E., Creager M.A.* Nitric oxide regulates broad systemic and pulmonary vascular resistance in normal humans // *Circulation.*— 1994.— Vol.89.— P.2035—2040.
57. *Misko T.P., Moore W.M., Kasten T.P. et al.* Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by aminoguanidine // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.233.— P.119—125.
58. *Hasan K., Heesen B.J., Corbett J.A. et al.* Inhibition of nitric oxide formation by guanidines // *Ibid.*— Vol.249.— P.101—106.
59. *Cremona G., Higenbottam T., Takao M., Hall L., Bower E.A.* Exhaled nitric oxide in isolated pig lungs // *J. Appl. Physiol.*— 1995.— Vol.78.— P.59—63.
60. *Shaul P.W., North A.J., Wu L.C. et al.* Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured bronchiolar epithelium // *J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol.94.— P.2231—2236.
61. *Asano K., Chee C.B.E., Gaston B. et al.* Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation and activity in human lung epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1994.— Vol.91.— P.10089—10093.
62. *Beivisi M.G., Barnes P.J., Larkin S et al.* Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung diseases // *Eur. J. Pharmacol.*— 1995: (in press).
63. *Robbins R.A., Springall D.R., Warren J.B. et al.* Inducible nitric oxide synthase is increased in murine lung epithelial ceits by cytokine stimulation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1994.— Vol.198.— P.1027—1033.
64. *Robbins R.A., Barnes P.J., Springall D.R. et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells // *Ibid.*— Vol.203.— P.209—218.
65. *Gaston B., Reilly J., Drazen J.M. et al.* Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosoithiols in human airways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1993.— Vol.90.— P.10957—10961.
66. *Liew F.Y., Cox F.F.* Nonspecific resistance mechanisms: the role of nitric oxide // *Immunol. Today.*— 1991.— Vol.12.— P.A17—A21.
67. *Wei X., Chades I.G., Smith A. et al.* Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase // *Nature.*— 1995.— Vol.375.— P.408—411.
68. *Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P.J.* Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways // *Eur. J. Pharmacol.*— 1992.— Vol.210.— P.221—222.
69. *Ward J.K., Beivisi M.G., Fox A.J. et al.* Modulation of cholinergic neural bronchoconstriction by endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro // *J. Clin. Invest.*— 1993.— Vol.92.— P.736—743.
70. *Hbgman M., Frostell C.G., Hedenstrbm H., Hedestiema C.* Inhalation of nitric oxide modulates adult human-bronchial tone // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148.— P 1474—1478.
71. *Sanna A., Kurtansky A., Veriter C., Stanescu D.* Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.150.— P.1702—1709.
72. *Habib M.P., Clements N.C., Garewal H.S.* Cigarette smoking and ethane exhalation in humans // *Ibid.*— 1995.— Vol.151.— P.1368—1372.
73. *Dohiman A.W., Black H.R., Royall J.A.* Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148.— P.955—960.

Поступила 15.01.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-036.1-092

С.И.Овчаренко, А.Ш.Тхостов, М.Ю.Дробизhev, Э.Н.Ищенко, И.А.Бевз

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СТРУКТУРА ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ

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

SPECIFICITY OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE AND THE DISEASE INTERNAL STRUCTURE

S.I.Ovcharenko, A.Sh.Tkhostov, M.Yu.Drobizhev, E.N.Ishchenko, I.A.Bevz

Summary

The correlation between the bronchial asthma development specificity and the disease internal structure features is considered. The study was performed in cooperation with the department for boundary psychological pathology and psychosomatic disorders of the Research Institute for Clinical Psychiatry of the NTsPZ Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences.

49 women and 29 men aged from 21 to 65 were examined. All the patients had a verified diagnosis of the bronchial asthma. The disease duration was at least 1 year. The questionnaire contained a wide range of questions covering the peculiarities of a patient perception of his state, his attitude to the social significance of the disease consequences, changes in interpersonal relations resulting from a pathological process and others. The factor analysis of the poll was fulfilled. Five independent factors were distinguished. It is possible to interpret them as the main types (variants) of the disease internal structure. These factors were named as follows: hypernosognosia, ego-distennity, "possibility of concealment", "attribution of responsibility" and "shame". The specific features of bronchial asthma course is classified in three groups with due consideration to the disease internal structure. The first group includes symptoms of the disease corresponding to the impossibility of a self-control of an acute bronchial asthma course. The second groups includes persisting symptoms of the bronchial asthma. These symptoms show not the degree of the disease severity but progradientness of the somatic suffering. The third group combines the repelling (evident to everybody) disease indications. The integral assessment of the bronchial asthma severity excluding the index of the peak full expiration rate, does not evident of the correlation with the disease internal structure. It is possible to use the given differentiation of the bronchial asthma parameters for the forecast of the disease internal structure dynamics. Consequently psychotherapy is possible at a well-time in order to correct the patient's behavior and the disease perception and to optimize the cooperation between the physician and a patient.

Резюме

В данной статье изучаются взаимосвязи между особенностями течения бронхиальной астмы (БА) и спецификой внутренней картины болезни (ВКБ). Работа выполнена совместно с отделением пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НИИ клинической психиатрии НЦПЗ РАМН.

В исследование включались пациенты (49 жен., 29 муж.) в возрасте от 21 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и длительностью заболевания не менее 1 года. Проведен факторный анализ опросника реагирования на болезнь включающий широкий круг вопросов, охватывающих особенности восприятия пациентом своего состояния, отношение больного к лично значимым последствиям болезни, изменение межличностных взаимоотношений вследствие патологического процесса и т.д. Результатом явилось выделение 5 независимых измерений (факторов), которые могут быть интерпретированы как

* Работа выполнена в сотрудничестве с отделением пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НИИ клинической психиатрии НЦПЗ РАМН.

основные типы (варианты) ВКБ. Эти факторы названы: "гипернозогнозия", "эго-дистонность", "возможность утаивания", "атрибуция ответственности", "стыд". Особенности течения БА, обнаруживающие соответствие со структурой ВКБ, разделены на 3 группы. Первая группа включает проявления заболевания, корреспондирующие с невозможностью самостоятельно контролировать острые симптомы БА. Во второй группе оказались в основном персистирующие симптомы БА, отражающие не столько степень тяжести заболевания, сколько прогрессивность соматического страдания. Третья группа включает "отталкивающие" (заметные окружающим) проявления заболевания. Интегральная оценка степени тяжести БА, за исключением показателя пиковой скорости выдоха, не обнаруживают соответствий (взаимосвязей) с ВКБ. Представленная дифференциация параметров БА может использоваться для прогнозирования динамики ВКБ что в свою очередь делает возможным осуществление своевременного психотерапевтического вмешательства, направляемого на коррекцию отношения пациента к болезни и оптимизацию сотрудничества между врачом и пациентом.

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности бронхиальной астмы (БА) и смертности от ее осложнений. Пристальное внимание к проблемам, связанным с БА, прослеживается в ряде международных докладов и соглашений, подготовленных за период с 1992 по 1996 год. Принципиально важным положением этих публикаций явилось признание того, что ведущим звеном патогенеза БА выступает хроническое и, как правило, персистирующее воспалительное повреждение дыхательных путей, а гиперреактивность бронхов, обструкция и связанные с ними клинические симптомы, в том числе приступы удушья, — следствие этого воспаления. Так, в ряде работ [3,13] было показано, что характерные воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхов могут быть выявлены и при отсутствии клинических симптомов обострения. Соответственно больным БА должна проводиться постоянная противовоспалительная терапия (интал, тайлед, глюкокортикостероиды, предпочтительно — ингаляционные формы), а ее отсутствие может рассматриваться как один из факторов неблагоприятного прогноза в течении заболевания [8]. Осуществление такого длительного лечения требует от больного сотрудничества с лечащим врачом. Вместе с тем в ряде исследований [1,4,5,10—12,15,16] показано, что степень сотрудничества существенным образом зависит от отношения пациента к собственному заболеванию. Для обозначения такого отношения предложен термин "внутренняя картина болезни" (ВКБ) [2,6]. Структура ВКБ определяется особенностями, связанными как с самим пациентом (конституциональные черты, личностный опыт, ситуационные влияния, социальные, демографические характеристики и т.д.), так и с течением БА [4,5,7,9,12,15,16].

К особенностям БА, влияющим на формирование ВКБ, традиционно относят степень тяжести (СТ) [1,4,7,9]. Вместе с тем в некоторых современных исследованиях наличие однозначного соответствия между СТ и спецификой ВКБ у больных БА подвергается сомнению [5,11].

Цель настоящего исследования — изучение взаимосвязей между особенностями течения БА (включая СТ) и спецификой ВКБ.

В исследование включали пациентов в возрасте от 21 до 65 лет, находившихся на лечении в Факультетской терапевтической клинике ММА им.И.М.Сеченова с сентября 1994 по июнь 1996 г. с верифицированным диагнозом БА, длительностью заболевания не

менее 1 года. Диагностика БА и оценка степени тяжести основывалась на общепринятых критериях, предложенных в совместном докладе Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) и Всемирной Организации Здравоохранения "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [1].

Из выборки исключали лиц с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, реакция на которые могла исказить результаты исследования, а также больных с психической патологией — органическим психическим расстройством (F00-F09 по МКБ-10), шизофренией, шизотипическим и бредовыми расстройствами (F20-F29), психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ (F10-F19), умственной отсталостью (F70-F79), невротическими и соматоформными расстройствами.

Выборку составили 78 пациентов (49 женщин, 29 мужчин, средний возраст $45,8 \pm 11,3$ года).

Среди особенностей течения БА учитывались основные клиничко-патогенетические варианты заболевания, принятые в России (атопическая БА и инфекционно-зависимая БА), СТ с учетом пиковой скорости выдоха (ПСВ), длительность заболевания (с момента возникновения его отчетливых клинических проявлений). При оценке состояния больного на момент поступления в стационар фиксировались особенности приступов БА, характер нарушения дыхания (преобладание удушья или его эквивалентов), время, за которое симптомы достигали максимальной выраженности (секунды, минуты, часы), длительность приступа (минуты, часы), наличие витального страха и/или панической атаки во время приступа (да, нет), обстоятельства купирования (прошел спонтанно, купировался больным самостоятельно при помощи ингаляционных β_2 -агонистов и/или холинолитиков, купировался с посторонней помощью посредством внутривенного введения эуфиллина и/или стероидных гормонов). Регистрировались триггеры (факторы, обостряющие течение астмы): аллергены, респираторные инфекции, физическая и эмоциональная нагрузка, погодные условия. Среди других клинических характеристик состояния учитывалось количество выделяемой мокроты (нет, меньше 20 мл в сутки, 20—50 мл, 50—100 мл, 100—200 мл), а также данные бронхоскопии (степень эндобронхита — первая, вторая, третья, наличие атрофического бронхита — есть/нет, количество сек-

рета — нет, мало, много). Регистрировались осложнения БА — дыхательная недостаточность (ДН — отсутствует, первая, вторая, третья степени), легочное сердце (есть, нет), перенесенный астматический статус (есть, нет), а также патогенетически связанные с БА заболевания. Среди них: хронический бронхит (продолжительность бронхита в годах, тяжесть — легкая, средняя, тяжелая; варианты — обструктивный, необструктивный, и формы — катаральный, катарально-гнойный, гнойный), аллергическая риносинусопатия (есть, нет), гайморит (есть, нет), кишечный дисбактериоз (есть, нет). Регистрировалась потребность больных в противовоспалительной терапии (интал, ингаляционные кортикостероиды, пероральные кортикостероиды).

Через неделю после поступления пациенты заполняли опросник реагирования на болезнь (ОРБ) [14]. ОРБ включает широкий круг вопросов, охватывающих особенности восприятия пациентом своего состояния, отношение больного к личностно значимым последствиям болезни, изменение межличностных взаимоотношений вследствие патологического процесса и т.д. Факторный анализ результатов опроса большой выборки пациентов позволяет выделить минимальное число независимых измерений (факторов), которые могут быть интерпретированы как основные типы (варианты) ВКБ.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ *Statistica for Windows* (*StatSoft inc.*, 1993). Факторный анализ выполнялся методом главных компонент с последующим *Varimax* вращением. В качестве значимых для интерпретации (*factor loadings*) принимались факторные нагрузки $\geq 0,47$.

Для выявления взаимосвязи между вариантом ВКБ и параметрами (особенностями) БА, выраженными в виде бинарных (наличие/отсутствие параметра) и ранговых шкал (ранжированный параметр), сравнивались (по критерию Манна-Уитни для сравнения двух подгрупп и критерию Краскала-Уоллиса для сравнения трех и более подгрупп) факторные значения (*factor scores*) у больных с наличием и отсутствием или различными градациями той или иной особенности БА. Статистически достоверные отличия (значение $p < 0,05$) свидетельствуют о возможной связи рассматриваемой особенности БА с данным вариантом ВКБ. Для выявления взаимосвязи между вариантом ВКБ и параметрами БА, выраженными в виде количественных шкал, устанавливались корреляции (по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена) между особенностями БА и факторными значениями (учитывались только значимые — $p < 0,05$ корреляции).

При факторном анализе ОРБ выявлено пять независимых факторов, названных: гипернозогнозия, эго-дистонность, возможность утаивания, атрибуция ответственности, стыд (см. табл.). Полученные факторы интерпретированы следующим образом.

В пределах фактора “гипернозогнозия” (преувеличение значимости соматического неблагополучия) болезнь воспринимается как катастрофа. Характерны переживания тревоги, страха, мучительное чувство стесненности и собственной беспомощности перед лицом соматического страдания. Психологическим смыслом данной реакции является “запрос” о помощи, поддержке со стороны.

В рамках фактора “эго-дистонность” болезнь воспринимается как очерченная проблема, вторгающаяся в привычную жизнь, но тем не менее допускающая возможность совладания (совладающего поведения). Последнее реализуется с активной (целенаправленное сопротивление болезни — “борьба”) либо в пассивной (отстранение, “бегство” от болезни) стратегии поведения. Психологическим смыслом такой реакции является попытка сохранить устойчивые жизненные стереотипы.

В пространстве фактора “возможность утаивания” болезнь воспринимается как внезапно возникшая угроза, еще не воплощенная в своих конкретных, необратимых проявлениях. Неоднозначность субъективной оценки ситуации допускает в качестве возможного и благоприятный вариант развития событий. Соответственно выражено стремление скрыть от окружающих само наличие заболевания. Психологический смысл такой реакции может быть интерпретирован как стремление “выиграть время”, отложить принятие каких-либо решений, сохраняя видимость благополучия.

Внутри фактора “стыд” конкретные проявления болезни воспринимаются как “уродство”, “постыдный изъян”. Характерно стремление замаскировать отталкивающие, обращающие на себя постороннее внимание симптомы соматического страдания, сделав их максимально незаметными для окружающих. Психологический смысл такой реакции заключается в сохранении эстетически привлекательного образа собственного Я.

В границах фактора “атрибуция ответственности” рассматривается возможность возникновения болезни вследствие собственных ошибочных поступков. Характерны поиск и последующее переосмысление тех аспектов поведения, которые могли оказаться патогенными. Психологический смысл такой реакции сводится к попытке выделить доступные для пациента проявления болезни, которыми он может манипулировать.

Статистически достоверные отличия по факторным значениям фактора “гипернозогнозия” выявлены при сравнении подгрупп больных по признаку панической атаки в структуре приступа (наличие и отсутствие признака $p = 0,0094$), различными обстоятельствами его купирования ($p = 0,044$), наличием и отсутствием триггеров (эмоциональная и физическая нагрузки, погодные условия: соответственно $p = 0,025$, $p = 0,031$, $p = 0,038$). Факторные значения были наибольшими, когда приступы БА сопровождалась панической атакой, купировались лишь с посторонней помощью (по-

Соотношение между особенностями течения БА и отрицательной модальностью факторов, например гипонозогнозий, выходит за рамки настоящего исследования.

Результаты факторного анализа ОРБ

Название фактора	Вопросы ОРБ	Факторные значения	Доля в общей дисперсии
Гипернозогнозия	Я боюсь своей болезни	0,78	0,14
	Болезнь как бы "побеждает" меня	0,76	
	Болезнь вызывает у меня чувство тревоги	0,75	
	Я много думаю о своей болезни	0,68	
	Я беззащитен перед своей болезнью	0,67	
	Мне неприятно, что болезнь делает меня зависимым от других людей	0,66	
	Я беспокоюсь, что из-за моей болезни не смогу справиться со своими обязанностями, как раньше	0,59	
	Болезнь вызывает у меня раздражение	0,59	
	Из-за болезни я чувствую себя несчастным	0,57	
	Многое в моей болезни остается для меня неясным	0,53	
	Болезнь вызывает у меня чувство подавленности	0,52	
Эго-дистонность	Болезнь — это проблема, за которую нужно взяться	0,87	0,09
	Я был бы рад "убежать" от своей болезни	0,70	
	Я чувствую, что могу сопротивляться моей болезни	0,68	
	Я хотел бы ускользнуть от моей болезни	0,55	
	Окружающие виноваты в моей болезни	-0,79	
	Мне кажется, что болезнь — это проявление моей неполноценности	-0,77	
Возможность утаивания	Болезнь — это мой враг	0,62	0,08
	Болезнь похожа на врага, внезапно напавшего на меня	0,57	
	Я не хочу, чтобы окружающие знали о моей болезни	0,56	
	Я хочу, чтобы о моей болезни знал только я	0,48	
Стыд	Мне бы не хотелось выяснять подробности о своей болезни	0,67	0,07
	Я стыжусь своей болезни	0,54	
	Обычно я не думаю о своей болезни	0,49	
	Моя болезнь не так серьезна, как о ней думают окружающие	0,48	
	Я хочу, чтобы о моей болезни знал только я	0,47	
	Я хочу узнать все, что только возможно о своей болезни	-0,62	
Атрибуция ответственности	Я чувствую, что сделал что-то такое, что привело к моей болезни	0,74	0,06
	Я все же чем-то "заслужил" эту болезнь	0,71	
	Болезнь — это наказание за мои прошлые поступки	0,65	
	В какой-то мере я ответственен за возникновение моей болезни	0,60	

средством внутривенного введения эуфиллина и/или стероидных гормонов), провоцировались физической и эмоциональной нагрузкой, погодными условиями.

Статистически достоверные отличия по факторным значениям фактора "эго-дистонность" выявлены при сравнении подгрупп больных с различными градациями значений ПСВ и ДН (соответственно $p=0,0069$; $p=0,049$). Факторные значения были наибольшими

при небольших изменениях ПСВ $\geq 80\%$, незначительной выраженности ДН (1-я степень).

Статистически достоверные отличия по факторным значениям фактора "возможность утаивания" выявлены при сравнении подгрупп больных с наличием/отсутствием следующих сопутствующих БА заболеваний — гайморит, аллергическая риносинусопатия (соответственно $p=0,035$, $p=0,029$), разным количеством

Но не при ее отсутствии.

выделяемой мокроты ($p=0,039$). Наибольшие факторные значения отмечались при отсутствии гайморита и аллергической риносинусопатии, мокроты и/или небольшом ее количестве (меньше 20 мл в сутки).

Статистически достоверные отличия по факторным значениям фактора "стыд" выявлены при сравнении подгрупп больных с наличием и отсутствием коморбидной аллергической риносинусопатии ($p=0,019$), разным количеством выделяемой мокроты ($p=0,024$). Причем факторные значения были наибольшими при наличии аллергической риносинусопатии и большом количестве мокроты (100—200 мл).

Наконец, статистически достоверные отличия по факторным значениям фактора "атрибуция ответственности" выявлены при сравнении подгрупп больных с наличием и отсутствием перенесенного астматического статуса ($p=0,033$); необходимостью и отсутствием необходимости приема пероральных кортикостероидов ($p=0,01$); приступами БА, сопровождающимися и не сопровождающимися паническими атаками ($p=0,039$); различными обстоятельствами купирования приступа ($p=0,0053$). Факторные значения были наибольшими у больных с астматическим статусом в анамнезе, вынужденных принимать кортикостероидные гормоны, с приступами БА, сопровождающимися панической атакой, купирующихся лишь с посторонней помощью (посредством внутривенного введения эуфиллина и/или стероидных гормонов).

Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе свидетельства о том, что интегральная оценка тяжести БА (СТ) не обнаруживает соответствий (взаимосвязей) с ВКБ [4,11]. Более того, большая часть критериев, характеризующих СТ, также не ассоциируется с выделенными вариантами ВКБ (лишь для одного из критериев СТ — ПСВ, отражающего степень бронхообструкции, продемонстрирована такая взаимосвязь: ассоциация между высокими ПСВ и факторными значениями фактора "эго-дистонность").

Другие особенности БА, обнаруживающие соответствия со структурой ВКБ, могут быть разделены на три группы. Первая из них включает проявления заболевания, корреспондирующие с невозможностью самостоятельно контролировать острые симптомы БА (паническая атака в структуре приступа, возможность купирования симптомов лишь с посторонней помощью, триггеры в виде физической и эмоциональной нагрузок, погодных условий). Во второй группе оказались в основном персистирующие симптомы БА, отражающие не столько СТ, сколько прогрессивность соматического страдания (ДН; отражающая степень бронхообструкции ПСВ; астматический статус в анамнезе; потребность в ежедневном приеме пероральных кортикостероидов). Наконец, третья группа включает "отталкивающие" (заметные окружающим) проявления соматического страдания (выделение мокроты в большом количестве и отделяемого из носа при гайморите, аллергическая риносинусопатия).

Проявления заболевания образуют два варианта соответствий со структурой ВКБ. При первом из них симптомы БА могут рассматриваться в качестве спе-

цифического стрессора. Так, параметры БА, корреспондирующие с невозможностью самостоятельно контролировать острые проявления БА, ассоциируются с преобладанием в структуре ВКБ гипернозогнозии, отражающие прогрессивность соматического страдания — с эго-дистонностью, отталкивающие — с возможностью утаивания, стыда. При втором варианте соответствия симптомы БА выступают как неспецифический стрессор. Так, любые особенности БА могут ассоциироваться с атрибуцией ответственности.

Выводы

1. Интегральная оценка степени тяжести БА, за исключением значений ПСВ, не обнаруживает соответствий со структурой ВКБ;
2. Выявлены пять факторов, отражающих структуру ВКБ, которые могут быть сопоставимы с особенностями течения БА;
3. Особенности БА, обнаруживающие соответствия с типологией психологических нозогенных реакций, включают проявления заболевания, корреспондирующие с невозможностью самостоятельно контролировать острые симптомы БА, персистирующие симптомы, отражающие прогрессивность соматического страдания, "отталкивающие" (заметные окружающим) проявления соматического страдания;
4. Проявления заболевания могут выступать как в качестве специфического, так и неспецифического стрессора;
5. Представленная дифференциация параметров БА может использоваться для прогнозирования динамики ВКБ, что в свою очередь делает возможным осуществление своевременного психотерапевтического вмешательства, направленного на коррекцию отношения пациента к болезни и оптимизацию сотрудничества между врачом и пациентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.1—165.
2. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания.— М., 1944.
3. Овчаренко С.И. Эндобронхиальное применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождавшихся нарушением бронхиальной проводимости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1992.
4. Перес Э.В. Динамика отношения к болезни у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. психол. наук.— М., 1989.
5. Потласова Г.В. Клиника и динамика психических изменений при разных особенностях бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Нижний Новгород, 1994.
6. Смулевич А.Б. Психическая патология и ишемическая болезнь сердца (к проблеме нозогений) // Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология / Под ред. А.Б. Смулевича, А.Л. Сыркина.— М., 1994.— С.12—19.
7. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства.— М., 1978.— 400 с.
8. Шеянов М.В., Овчаренко С.И., Маколкин В.И. Влияние кортикостероидной терапии на отдаленные исходы бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1995.— № 4.— С.64—67.

9. *Шиляев А.Г.* Пограничные психические нарушения у больных тяжелой бронхиальной астмой и их психотерапевтические корреляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1991.
10. *Druss R.G.* The Psychology of Illness. In *Sickness and Health*.— Washington, 1995.— 114 p.
11. *Garden G.M.F., Ayers J.G.* Psychiatric and social aspects of brittle asthma // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.501—505.
12. *Oswald N.C., Waller R.E., Drinkwater J.* Relationship between breathlessness and anxiety in asthma and bronchitis: a comparative study // *Br. Med. J.*— 1970.— Vol.2.— P.14—17.
13. *Ovcharenko S.I., Sheyanov M.V., Makolkin V.I.* Long-term course of persistent significance of asthma severity and different treatment modalities // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.277S.
14. *Pritchard M.* Reaction to illness in long term haemodialysis // *J. Psychosom. Res.*— 1974.— Vol.18.— P.55—67.
15. *Yellowless P.M., Haynes S., Potts N., Ruffin R.E.* Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study // *Med. J. Aust.*— 1988.— Vol.149.— P.246—249.
16. *Yellowless P.M., Kalucy R.S.* Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications // *Chest*.— 1990.— Vol.97.— P.628—634.

Поступила 03.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-08

Н.Ю.Сенкевич, А.С.Белевский, А.Г.Чучалин

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ (АСТМА-ШКОЛ) НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ ОПРОСНИКА SF-36 В ПУЛЬМОНОЛОГИИ)

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

ASSESSMENT OF THE PULMONOLOGY EDUCATIONAL PROGRAMS (ASTHMA-SCHOOLS) INFLUENCE
ON THE LIFE QUALITY OF THE PATIENTS SUFFERING FROM ASTHMA

N. Yu. Senkevich, A. S. Belevsky, A. G. Chuchalin

S u m m a r y

Patients' unawareness of their pathology is a serious obstacle on the way of the disease successful overcome. In 1992 the development and introduction of special educational programs for patients was started within the framework of the National Program for conquering the bronchial asthma. In particular Asthma-Schools have been created.

When determining the efficiency of a bronchial asthma treatment the result has to be assessed from various points of view including a patient's Life Quality.

In order to determine the Life Quality the SF-36 general questionnaire was chosen. Survey was carried out in three Moscow municipal clinical hospitals and in one clinical diagnostic center. Three groups of respondents including 177 patients were surveyed.

A significant decrease in the Life Quality was revealed for the patients suffering from bronchial asthma in contrast to the almost healthy people. It was shown that the Asthma-Schools promoted the patients' Life Quality improvement. First and foremost these schools contributed to their social adaptation together with strengthening the psychological and emotion realm and increasing the vitality.

Р е з ю м е

Неосведомленность больных о своей патологии является серьезным препятствием успешному преодолению болезни. В рамках Национальной Программы по борьбе с бронхиальной астмой (БА) в России с 1992 года начали разрабатываться и внедряться специальные образовательные программы для больных, в частности, были созданы Астма-школы (АШ).

При определении эффективности различных мероприятий по ведению БА необходимо оценивать результат с различных точек зрения, включая качество жизни (КЖ) пациента.

Для определения КЖ был выбран один из общих опросников SF-36. Опрос проводился на базе трех городских клинических больниц и одного клиничко-диагностического центра города Москвы. Опросу подлежали три группы респондентов общей численностью — 177 человек.

Было выявлено значительное снижение КЖ больных БА по сравнению с уровнем практически здоровых людей. Было показано, что АШ способствует повышению КЖ пациентов, в первую очередь способствуя их социальной адаптации, укрепляя психоэмоциональную сферу и повышая их жизнеспособность.

В рамках Национальной Программы по борьбе с бронхиальной астмой (БА) в России с 1992 г. начали разрабатываться и внедряться специальные образовательные программы для больных [14]. В частности, были созданы Астма-школы (АШ), только по Москве сегодня их насчитывается восемь [2,9]. География АШ с каждым годом расширяется: Санкт-Петербург, Екатеринбург, Калининград, Владивосток, Новосибирск, Воронеж, Самара, Рязань и т.д. Подобная тенденция наблюдается и в других странах СНГ.

По истечении времени встает вопрос: насколько данные образовательные программы справляются со своей задачей, то есть насколько они эффективны?

За последнее время был выполнен целый ряд работ, наглядно показавших эффективность АШ, занятия в которых положительно влияют на течение болезни [3,5,6,8]. Эти работы преимущественно основывались на объективных методах обследования. Что же касается субъективной оценки состояния здоровья больных, влияния болезни на их жизнедеятельность и социальную адаптацию в целом, то этот вопрос требует особого исследования, так как при определении эффективности различных мероприятий по ведению больных БА необходимо оценивать результат с различных точек зрения, включая качество жизни (КЖ) пациента [11].

КЖ — субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни [21]. КЖ из общего понятия превратилось в предмет научных исследований и определяет степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках цивилизованного общества.

История развития понятия КЖ как предмета научных исследований началась с 1947 г., когда доктор *D.A. Karnofsky* впервые предложил нефизиологическое исследование параметров рака [20]. После этого были опубликованы тысячи статей, разработаны сотни методик определения КЖ. И наконец в 1995 г. во Франции была создана единая некоммерческая организация, изучающая КЖ — институт МАРИ (МАРИ Research Institute). Основной задачей МАРИ является поддержка и продвижение сотрудничества в области исследовательских инициатив по изучению КЖ, включая учебные заведения, фармакологические компании, отдельных авторитетных ученых, международные организации, такие как ВОЗ и ЕЭС [17].

МАРИ является основным координатором всех исследований в области КЖ. Основными методами определения КЖ являются опросники, которые утверждаются Ученым Советом МАРИ, после чего такой опросник становится международно принятым документом.

Единых критериев КЖ не существует. Каждый опросник имеет свои критерии. Также не существует стандартных норм КЖ. Для различных групп, регионов, стран можно определить условную норму и в дальнейшем проводить сравнение с этим показателем. То есть опросники позволяют определить тенденцию изменения КЖ по отношению к условной норме.

Опросники делятся на ОБЩИЕ (EUROQOL; SF-36; POVS; SIP), оценивающие КЖ вообще, независимо от

патологии, и СПЕЦИАЛЬНЫЕ, для конкретных областей медицины. По пульмонологии существует четыре опросника для взрослых пациентов (AQOLQ; CBQ; RIQ; SGRQ) и один для детей (PAQOLQ) [18,19]. Шесть специальных опросников по пульмонологии находятся на стадии утверждения в МАРИ.

Говоря об эпидемиологии заболевания, используют термин “болезненность”, определяющий степень нарушения КЖ [10]. Приближение КЖ больного к уровню практически здоровых людей и есть наивысшая задача образовательных программ [16], в частности АШ.

Целью настоящего исследования было определить степень влияния обучения больных БА основным методам самонаблюдения и самоведения на их КЖ, то есть определить эффективность этого обучения на примере АШ.

Нами был выбран один из общих опросников SF-36, рекомендованный к применению в Совместном докладе Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения “Бронхиальная астма — глобальная стратегия” [11]. SF-36 позволяет оценить КЖ пациента в общем и сравнить его с КЖ практически здоровых людей.

Опросник SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey) разработан в Центре Изучения Медицинских Результатов США (MOS) в 1992 г. докторами *John E. Ware* и *Cathy Donald Sherbourne* [22].

SF-36 предназначен для использования в клинической практике и научных исследованиях, для оценки общего здоровья населения и тактики здравоохранения и рассчитан на пациентов в возрасте от 14 лет и старше.

SF-36 содержит 36 вопросов, охватывающих 8 основных характеристик здоровья:

1. Ограничение физической активности, обусловленное проблемами со здоровьем.
2. Ограничение объема работы, вызванное физическими и эмоциональными проблемами.
3. Ограничение обычных видов деятельности, связанное с физическими проблемами со здоровьем.
4. Ограничение обычных видов деятельности, связанное с эмоциональными проблемами.
5. Понятие физической боли.
6. Общее психическое здоровье.
7. Понятие жизнеспособности (внутренняя энергия, усталость и т.д.).
8. Общее восприятие здоровья респондентом.

Оценка производится по 100-балльной шкале в условных единицах.

Критериями КЖ по опроснику SF-36 являются:

1. ФА — физическая активность (PF — *Physical Functioning*)
Чем БОЛЬШЕ физическая активность, тем ВЫШЕ балл.
Прямопропорциональная связь.
2. РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP — *Role — Physical*)
Чем МЕНЬШЕ роль физических проблем в ограни-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
<i>n</i>	75	42	60
Возраст/лет	47,56±3,6	49,83±4,8	52,63±4,3
Пол,%			
мужчины	53,4	54,2	42,7
женщины	46,6	45,8	57,3
Образование,%			
высшее	36,3	40,8	34,6
среднее	63,7	59,2	65,4

чении жизнедеятельности, тем ВЫШЕ балл.

Обратнопропорциональная связь.

3. ТБ — телесная боль

(BP — *Bodily Pain*)

Чем МЕНЬШЕ респондент испытывал боли, тем ВЫШЕ балл.

Обратнопропорциональная связь.

4. ОЗ — общее восприятие здоровья

(GH — *General Health*)

Чем ЛУЧШЕ восприятие респондентом своего здоровья, тем ВЫШЕ балл.

Прямопропорциональная связь.

5. ЖС — жизнеспособность

(VT — *Vitality*)

Чем ВЫШЕ жизнеспособность, тем БОЛЬШЕ балл.

Прямопропорциональная связь.

6. СА — социальная активность

(SF — *Social Functioning*)

Чем ВЫШЕ социальная активность, тем БОЛЬШЕ балл.

Прямопропорциональная связь.

7. РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности

(RE — *Role — Emotional*)

Чем МЕНЬШЕ роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, тем выше балл.

Обратнопропорциональная связь.

8. ПЗ — психическое здоровье

(MH — *Mental Health*)

Чем ЛУЧШЕ психическое здоровье, тем ВЫШЕ балл.

Прямопропорциональная связь.

9. СС — сравнение самочувствия с предыдущим годом

(CH — *Change Health*)

Чем МЕНЬШЕ УХУДШИЛОСЬ самочувствие за год, тем ВЫШЕ балл.

Обратнопропорциональная связь.

Подсчет результатов осуществляется как ручным методом, так и с помощью специальной компьютерной программы.

Опросник SF-36 был переведен и адаптирован к русскоязычным пациентам ТОО "Клинико-фармакологические исследования" [25].

Переводной текст опросника был официально утвержден Ученым Советом МАПІ как единый вариант для русскоязычных пациентов.

Опрос проводился на базе трех городских клинических больниц и одного клинико-диагностического центра Москвы.

Опросу подлежали три группы респондентов общей численностью 177 человек.

Группа 1 — контрольная группа — практически здоровые, то есть не страдающие какими-либо хроническими заболеваниями.

Группа 2 — больные БА, посещающие ранее АШ. Основным условием отбора в эту группу являлась давность посещения АШ — более года.

Группа 3 — больные БА, никогда не посещавшие АШ (табл.1 и 2).

Общим во всех трех группах являлось: средний возраст респондентов, доля полов и процентное соотношение высшего и среднего образования.

Общим у групп 2 и 3 являлось: средняя длительность заболевания, процентное соотношение экзогенной и эндогенной БА, доля гормонозависимой и не гормонозависимой БА, средние величины пиковой скорости выдоха (PEF) и процента PEF от нормы.

Полученные результаты отражены в табл.3, графическое отражение которых показано на рисунке.

Контрольная группа 1. Обращает на себя внимание высокая физическая активность (ФА 88,13 у.е.) и социальная активность (СА 82,33 у.е.) контрольной группы. При этом наблюдается тенденция к высокой роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности практически здоровых людей (РЭ 65,46 у.е.). Сравнение самочувствия в контрольной группе показало, что здоровье респондентами в целом оценивалось как стабильное на протяжении последнего года (СС 52,40 у.е.).

Группа 3. Обнаружено резкое ухудшение всех показателей, особенно это касается значительного повышения роли физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ 13,75 у.е.; РЭ 15,56 у.е.). Зафиксированы крайне низкие жизнеспособность (ЖС 23,00 у.е.) и социальная активность (СА 37,30 у.е.) больных БА и значительное ухудшение их самочувствия за год (СС 82,12 у.е.).

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп 2 и 3.

	2-я группа	3-я группа
Длительность заболевания, лет	12,34±7,62	11,57±9,70
Форма астмы,%		
экзогенная	61,4	58,8
эндогенная	38,6	41,2
Гормонозависимость,%	71,2	73,9
PEF, l/min	348,81±41,68	327,5±32,11
% PEF	51,83±7,63	55,23±5,28

Таблица 3

Результаты оценки качества жизни пациентов, страдающих бронхиальной астмой (на основании опросника SF-36)

Критерии	1-я группа n=75	2-я группа n=42	3-я группа n=60
ФА	88,13±2,68	55,95±6,21*	47,50±7,89*
РФ	73,33±6,90	26,76±9,97*	13,75±7,40*
ТБ	77,84±7,69	47,52±6,57*	28,10±7,66*,**
ОЗ	81,40±2,28	43,86±4,76*	35,50±3,70*,**
ЖС	71,00±2,87	45,48±7,29*	23,00±4,36*,**
СА	82,33±5,12	61,31±10,5*	37,30±6,34*,**
РЭ	65,46±8,25	45,25±14,2*	15,56±9,57*,**
ПЗ	74,70±2,97	54,50±5,78*	30,07±5,10*,**
СС	52,40±3,60	47,80±5,60	82,12±5,80*,**

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с контролем; ** — различия достоверны по сравнению с показателями 2-й группы ($p < 0,05$).

Группа 2. В этой группе выявлено улучшение всех критериев КЖ по сравнению с группой 3, в значительной степени связанных с ментальной сферой и социальной адаптацией. Значительно снижается роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ 45,25 у.е.), улучшается психическое здоровье пациентов (ПЗ 54,50 у.е.), возрастает социальная активность (СА 61,31 у.е.). Особый интерес вызывает показатель жизнеспособности (ЖС 45,48 у.е.), который нарушил общую тенденцию снижения на фоне остальных показателей в группах 1 и 3. Любопытно то, что свое самочувствие респонденты этой группы оценивают практически настолько же стабильным в течение года, как и здоровые люди (СР 47,80 у.е.)

БА на рубеже XXI века превратилась из достаточно редкого в одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, ею страдают около 5% взрослого населения [14]. Возросла не только заболеваемость, но и тяжесть течения БА. Одна из причин этого — низкая осведомленность больных о своем недуге, что является серьезным препятствием успешному преодолению болезни [4,12,13].

Именно поэтому во всем мире образовательные программы для больных заняли одно из первых мест среди основных задач современной медицины [15]. Обеспечение пациента необходимой информацией о болезни для лучшего самоконтроля и самоведения в соответствии с планом лечения, разработанным врачом, — главная задача обучения больных. Образование больных ведет к партнерству между пациентом и врачом. Помимо этого образовательные программы призваны улучшить социальную адаптацию пациента. Все это не может не сказаться положительно на течении самого заболевания.

Положение о необходимости внедрения и развития подобных программ закреплено в Совместном докладе Национального института Сердце, Легкие, Кровь и

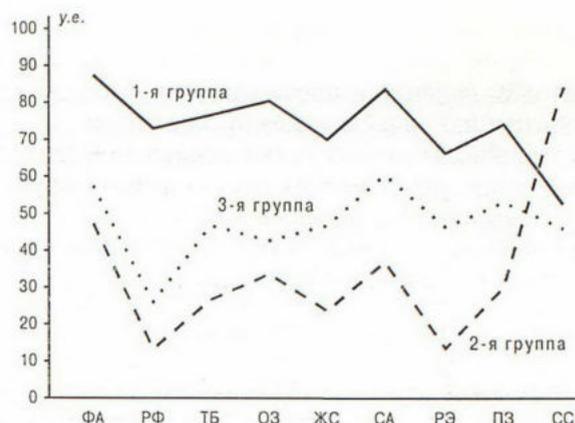


Рис. Влияние занятий в Астма-школе на качество жизни больных бронхиальной астмой (на основании SF-36).

ФА — физическая активность; РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; ТБ — телесная боль; ОЗ — общее восприятие здоровья; ЖС — жизнеспособность; СА — социальная активность; РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ — психическое здоровье; СС — сравнение самочувствия с предыдущим годом.

Всемирной Организации Здравоохранения “Бронхиальная астма — глобальная стратегия” [11], неоднократно об этом говорилось на Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания [1,5,6,8,9,10], на международной конференции “Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы в России” (1996 г.). Этот вопрос регулярно дискутируется на симпозиумах, “круглых столах”, в публикациях.

В представленной работе наглядно показана высокая эффективность образовательных программ в плане снижения болезненности. Процесс обучения основным методам самоведения и самонаблюдения приближает КЖ пациентов к уровню здоровых людей. Особенно это касается показателей, связанных с ментальной сферой. Понимание сути болезни, ее причин, знание методологии поведения при различных состояниях приводит к внутреннему успокоению пациентов, а следовательно, к снятию хронического стресса.

Повышение жизнеспособности пациентов, посещавших АШ, указывает на то, что полученные знания открывают перед ними новые перспективы в жизни, что пессимизм в видении своего будущего сменяется оптимизмом. Повышение социальной активности слушателей АШ свидетельствует об их лучшей социальной адаптации.

Прогрессирование такой болезни, как БА, не может остаться незамеченным больным. Поэтому оценка пациентом своего здоровья в течение последнего года в целом как стабильное указывает на замедление патологического процесса. Следовательно, обучение больных основным методам самонаблюдения и самоведения замедляет прогрессирование БА.

Выводы

1. Бронхиальная астма значительно снижает качество жизни больных.
2. Бронхиальная астма вызывает не только физические проблемы у больного, но в равной степени вмешивается в его психоэмоциональную сферу.

3. Астма-школы как форма образования больных бронхиальной астмой являются высоко эффективным методом лечения и профилактики и способствуют повышению качества жизни пациентов.
4. Астма-школы способствуют социальной адаптации пациентов, укрепляют их психоэмоциональную сферу, повышают их жизнеспособность.
5. Астма-школы способствуют замедлению прогрессирования бронхиальной астмы.
9. Собченко С.А., Коровина О.В. Опыт работы "Школы для больных бронхиальной астмой" // Пульмонология.— 1991.— № 3.— С.14—19.
10. Сухов В.М., Гнездилова Е.В. Самооценка больных астмой как критерий эффективности работы астма-школы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— М., 1996.— № 1147.
11. Совместный доклад Национального института Сердце, Лёгкие, Кровь и ВОЗ. Бронхиальная астма — глобальная стратегия. Эпидемиология // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.10.
12. Чучалин А.Г. Новые подходы к теории и лечению бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.3—8.
13. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии. // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.6—8.
14. Чучалин А.Г. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы // Клин. фармакол.— 1993.— № 1.— С.17—22.
15. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Победим бронхиальную астму.— М., 1996.
16. Bousquet J., Knani J. et al. Quality of Life in asthma. I Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— P.371—375.
17. Building the Science of QoL // New Lett. Quality Life.— 1995.— № 12.— P.1.
18. Chanez P., Bousquet J., Michel F.B., Godard P. From Genetics to Quality of Life.— Bern: Hogrefe Huber Publ., 1996.— 226 p.
19. Cultural Adaptation of QoL Instruments // News Lett. Quality Life.— 1996.— № 13.— P.5.
20. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer // Evaluation of Chemotherapeutic Agents / Ed. C.M. Macleod.— Columbia: Univ. Press, 1947.
21. Quality of Life // Medical Encyclopedia.— Chicago: The World Book, 1995.— P.744.
22. Ware J., Sherbourne C. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey // Med. Care.— 1992.— № 30.— P.473—483.
23. Varshavsky S. The Linguistic Validation of QoL Questionnaire: First Experience in Russia // News Lett Quality Life.— 1995.— № 12.— P.9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С. Образование больных бронхиальной астмой // Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 4-й.— М., 1994.— № 1258.
2. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Опыт обучения больных бронхиальной астмой в условиях астма-школ г.Москвы // Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 835.
3. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— М., 1996.— № 1123.
4. Булкина Л.С., Белевский А.С. Образовательные программы для больных бронхиальной астмой: мировой опыт // Пульмонология.— 1994.— № 1.— С.89—90.
5. Гаркалов К.А., Сон Ен-Ай, Козлова И.Ю. Влияние астма-школ на течение бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 838.
6. Гаркалов К.А. Психосоциальное значение астма-школ // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.— М., 1996.— № 1125.
7. Зарубин Е.Б. Анализ результатов образовательных занятий с больными бронхиальной астмой // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 842.
8. Иванов Н.А. Опыт работы астма-школы в Санкт-Петербурге // Там же.— № 843.

Поступила 29.01.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248—085.851.6

Н.Д.Семенова, М.Малевич, С.Периц

ПСИХОТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

(НА МАТЕРИАЛЕ КЛУБА ДЛЯ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ).

ЧАСТЬ I: ГРУППОВАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ И ГРУППОВАЯ ДИНАМИКА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Кафедра медицинской психологии Московского государственного университета им.М.В.Ломоносова

PSYCHOTHERAPY IN A COMPLEX REHABILITATION SYSTEM FOR PATIENTS SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA (USING THE MATERIALS OF THE ASTHMATIC CLUB)
PART I: GROUP PSYCHOTHERAPY AND GROUP DYNAMICS

N.D. Semionova, M. Malevich, S. Perits

Summary

The place of psychotherapy in the rehabilitation system for bronchial asthma patients is described. The article consists of two parts. Part I is focused on the asthma's psychological factors including the description of the Asthmatic Club. Specific group dynamics is given as a three-phase process.

Описывается психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой. Статья состоит из двух частей. Часть I фокусируется на психологических факторах астмы, описывается Клуб для больных астмой, представлена специфическая групповая динамика как процесс, состоящий из трех фаз.

Психологические факторы астмы

Клиническая модель бронхиальной астмы (БА) еще со времен пионерских работ *French и Alexander* [14] представлялась весьма удобной для рассмотрения наиболее типичных характеристик психосоматической патологии. Закономерности, выявленные на данной модели, распространялись и на другие заболевания психосоматического круга.

Многочисленные исследования указывают на существенную роль психологических факторов в этиологии и патогенезе БА [11, 25 и др.]. Весь сложный комплекс психосоматических взаимоотношений при БА, в реальной клинической практике существующий в известном единстве, можно представить в виде следующих компонентов [9]: 1. БА как обобщенный ответ организма на психологически неблагоприятную жизненную ситуацию; 2. Влияние психологических факторов на течение БА; 3. БА как причина психологического неблагополучия. Остановимся кратко на каждом из них.

1. Речь идет о наблюдаемых в клинической практике случаях, когда запускающим заболеванием фактором является острая или хроническая психическая травма, как при наличии "фона" (в виде наследственной предрасположенности, аллергической конституции, хронических инфекций органов дыхания и т.п.), так и при его отсутствии [18,19].

2. Факторы психологического порядка влияют и на уже возникшее заболевание, на функцию дыхания в целом. Определенные эмоции как негативного, так и позитивного спектра могут с достоверностью снижать показатели бронхиальной проходимости и вызывать приступ удушья у астматиков [17]. Одна лишь мысль о забытом дома ингаляторе является для больного мощнейшим стрессовым фактором, запускающим приступ удушья.

Лабильность, изменчивость дыхательного паттерна, характерные реакции дыхания на эмоциональные воздействия — все это привлекает внимание широкого круга исследователей [1]. Изменение функции дыхания является тончайшим индикатором эмоционального состояния человека. "Мы чувствуем так, как мы дышим", — утверждал известный психолог *П.П.Блонский* (цит. по [3], с. 155). В одной из работ классика отечественной психологии *Л.С.Выготского* [3] приводится запись дыхания во время чтения испытуемым прозаических и поэтических отрывков, имеющих разный ритмический строй. "Заставляя нас тратить дыхание скупое, мелкими порциями, задерживать его, автор легко создает общий эмоциональный фон для нашей реакции, фон тоскливо затаенного настроения. Наоборот, заставляя нас как бы выплеснуть разом весь находящийся в легких воздух и энергично вновь пополнить этот запас, поэт создает совершенно иной эмоциональный фон для нашей эстетической реакции" [3].

3. Аффективные нарушения — спутник любого хронического соматического заболевания [5,26]. В данном случае речь идет о патогенных сомато- и психогенных влияниях астмы на психику больного. Клиническая картина болезни, ее особенности и последствия таковы, что БА, сама по себе, является мощным психологическим воздействием. Сильнейшим стрессом является приступ удушья, когда по сути рвется связь с остальным миром. Здесь на первый план выходят разного рода панические и фобические реакции [12], иррациональные страхи, ведущее место среди которых принадлежит так называемой "стероидной фобии", активно исследующейся в работах немецких авторов [10,27].

Чем менее контролируема астма (при прочих равных условиях), тем большую роль в ее патогенезе играют психологические и психосоциальные факторы [20] и тем большую значимость на фоне различных методов лечения приобретают те или иные психотерапевтические мероприятия. Неотъемлемой частью лечения, реабилитации и профилактики рецидивов БА стала психотерапия во всем многообразии ее форм [13,15,16,21]. В последние годы набирает силу и направление, называемое "образование (просвещение) больных БА" [2] — обеспечение больных оптимальной и непротиворечивой информацией о болезни, лекарствах, надлежащем режиме жизни [17,23].

В данной статье мы опишем осуществлявшуюся нами в течение нескольких лет программу психологической помощи больным БА, которая носила комплексный характер и включала психотерапию, образование больных и оздоровительные мероприятия, проводившиеся в рамках Клуба для больных БА (так называемого "Астма-Клуба") [7,8].

Астма-клуб

Широкий спектр мероприятий Астма-Клуба был направлен на предотвращение явлений госпитализма и на преодоление патогенного влияния хронической болезни на психику. Собрания Клуба проходили 1 раз в неделю, длительность встреч в среднем составляла 2 часа. Основной формой клубных встреч являлись так называемые "малые полуоткрытые группы" (или, точнее, "*slow-open groups*"), проводимые клиническим психологом (автором данной статьи) совместно с ко-терапевтом (врачом-пульмонологом, имеющим определенную подготовку в области психологии и психотерапии).

Содружественная работа двух ведущих с различными профессиональными основаниями, комплементарность их личностных и профессиональных свойств — все это являлось благотворным для группы, поскольку способствовало преодолению зазора, существующего

между соматическим и психологическим подходами к лечению астмы. Взаимная терпимость ко-терапевтов к различным профессиональным установкам друг друга имела благоприятные для группы в целом последствия: болезнь для участников выступала одновременно и как "страдание тела" и как "событие жизни и страдание" [5].

В рамках встреч Клуба занятия, проводимые врачом и включавшие образование больных, чередовались с занятиями, проводимыми психологом. Образование больных строилось в соответствии с программой, содержание которой отвечало известным мировым аналогам [22]. Занятие проходило главным образом в форме выступления врача, за которым следовала свободная дискуссия. Для реализации данной программы приглашались дополнительно врачи-пульмонологи и аллергологи. В рамках "образовательного занятия" психолог выступал помощником врача, отвечая за дискуссионный фрагмент занятия, активизируя участников и стимулируя дискуссию; тогда как в остальных случаях в качестве помощника психолога, проводящего занятия по типу психотерапевтической группы, выступал врач.

Существенную часть в работе Клуба составляли и разного рода оздоровительные мероприятия, проводимые вне основного помещения клубных встреч — на стадионе, в местах отдыха Подмосковья. Это позволяло включать в психотерапевтический контекст столь необходимые больным астмой общеукрепляющие процедуры, физические упражнения, дыхательную гимнастику.

Вся клубная деятельность (в своем социально-психологическом аспекте) основывалась на функционировании малой группы, которой так или иначе руководил психолог. Ядром Клуба, объединяющим и интегрирующим в единое целое все три его составляющие (образование, психотерапию и оздоровительные мероприятия), служила групповая ситуация, на основе которой формировался и поддерживался собственно психотерапевтический альянс.

Рассматривая сложное целое Астма-Клуба, мы считаем важным обратиться к такому понятию, как "социокультурные стереотипы отношения к тяжело больным", разработанному в психологии личности соматически больного-хроника В.В. Николаевой [5,6]. Астма-Клуб по своей сути не является ни стационаром, ни "открытым обществом", однако несет в себе определенные черты обоих, имея одновременно и некоторые атрибуты столь знакомого больным стационара (окружение "друзей по несчастью", присутствие врачей, разговоры о болезни, лекарствах и т.п.) и некоторые атрибуты общества. Представляя собой промежуточную ступень от стационара к открытому обществу, Клуб является своего рода "облегченным" шадящим вариантом последнего. Здесь для участников открывается возможность моделирования — как в плоскости социальной (когда группа выступает моделью социума), так и в плоскости болезни (когда представлены различные варианты болезни с различной степенью тяжести, разные типы эмоционального реагирования на критическую ситуацию, обусловленную болезнью).



Рис. Процесс реабилитации больных БА.

Пациенты могли открыто говорить о болезни, не пытаясь ее скрывать, говорить о проблемах, с нею связанных. Пациенты получали реальную поддержку, идущую от самого факта объединения больных БА в Клуб, от чувства принадлежности к группе, "чувства МЫ" и веры в целительный потенциал малого сообщества людей. Пациенты получали также реальную помощь в виде советов и рекомендаций врача.

Таким образом, Астма-Клуб выступал промежуточным звеном единого процесса, обеспечивая переходность и ступенчатость процесса реабилитации (рис.). После прохождения лечения в стационаре больные направлялись в Астма-Клуб, из которого затем уходили в "открытое общество". Несмотря на определенную эффективность деятельности Клуба в плане стабилизации ремиссии (см. приведенные ниже данные), время от времени больные все же вынуждены были лечиться в стационаре. Рецидивы заболевания случались, как правило, при "наложении" друг на друга сразу нескольких "факторов риска" — аллергизации (в связи с сезонным цветением трав, в связи с неблагоприятными экологическими факторами и т.п.), присоединившейся инфекции, а также факторов социально-психологического характера. Это приводило к госпитализации больных. Из общества в Астма-Клуб больных направляла потребность в поддержке и защите, потребность "укрыться", будто в теплом доме.

А: Я вспомнила о ситуации у меня на работе... Ведь бронхиальная астма — это не внешняя болезнь, а болезнь "внутренняя". Я хорошо выгляжу, и никто не подозревает, что я больна. На работе ко мне не очень хорошо относятся, потому что считают меня симулянткой. (Участники выражают эмоциональную поддержку А.)

А: (оживляясь): Я думала, что не смогу сегодня прийти на встречу Клуба: очень устала. Но я пришла — и очень рада, что я здесь!

В: Я могу добавить, что не все люди понимают нас. Наша страна — безграмотная какая-то, что ли. У меня та же самая проблема, (обращается к А.). Я кашляю, а люди думают: "Значит, много курит". Понимаете, это обидно. А если я прихожу на работу после приступа — у меня такой вид, вам не надо объяснять (участники согласно кивают), все сразу делают вывод: "Наверное, всю ночь пил".

Врач (обращаясь к участникам): Раньше я знала вас только с одной стороны. Благодаря Астма-Клубу я узнала гораздо больше. Вы страдаете не столько от удушья, сколько от того, что у вас выпадает какой-то участок жизни...

В данном фрагменте протокола отражена “социальная ситуация болезни” [5] страдающих БА, сходная в таком своем качестве, как дефицитарность. Это было неожиданно четко вербализовано присутствующим на занятии врачом как “выпадение определенного участка жизни”. Данный фрагмент иллюстрирует и задействованность утвердившихся в обществе социокультурных стереотипов отношения к тяжелобольным. Участники, впервые приходя в Клуб из стационара, все еще находятся в роли хронически больного, еще более упроченной, поскольку (особенно после длительного периода стационарирования, когда сильно влияние “госпитализма”) в стационаре больной получает некое дополнительное “подкрепление”. Поначалу, как бы отвечая ожиданиям окружающих, такие участники ведут себя так, будто “приговорены” к единственным формам поведения, предписанным больным людям. Это наиболее ярко выступало в фрагментах занятий, когда психолог, знакомясь с новым участником, просил его рассказать о себе. Участники рассказывали о жизни, будто преломленной сквозь призму “истории болезни”.

С другой стороны, приходя в Клуб из “открытого общества”, участники приносили с собой все обиды и негативные чувства, связанные с патогенным влиянием утвердившихся в обществе социокультурных стереотипов отношения к больным. Применительно к больным астмой эти стереотипы проявлялись несколько неожиданным образом. С одной стороны, утвердившиеся в обществе стереотипы отношения к тяжелым хронически больным предполагают и определенный визуальный образ больного, некоторую “печаль” болезни. Между тем больные БА, тяжелым хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся периодическими повторяющимися приступами удушья, даже находящиеся на инвалидности по своей болезни, в межприступный интервал могут внешне выглядеть вполне здоровыми людьми. Астма в большинстве случаев не накладывает ощутимого отпечатка на внешний облик больного (исключением являются тяжелые гормонозависимые формы болезни). Больные БА, живущие в “открытом обществе” и остро нуждающиеся в особом ограничительном режиме жизни, оказываются в ситуации неприятия их обществом в роли хронически больных и расценивающим их поведение как “симуляцию”. Интуитивно улавливая общее негативное и отвергающее отношение общества к тяжело больным, больные астмой, зная о неблагоприятном в ряде случаев прогнозе своего заболевания, стараются скрыть свою болезнь от окружающих.

Участие в Клубе дает больным возможность осознать влияние такого рода стереотипов на повседневную жизнедеятельность, получить социальную поддержку от других участников. Все это в определенной степени способствует изменению внутренней позиции участника, делающему не столь патогенным влияние социокультурных стереотипов.

Развитие группового процесса во времени показало три традиционных отчетливо выявляемых фазы (фаза ориентации, фаза конфликтов и фаза консолидации). Опишем каждую из них, привлекая выдержки из протоколов занятий Клуба.

1. Фаза ориентации. Основным содержанием встреч были образовательные занятия, проводимые врачом, помощником которого выступал психолог. Усилия психолога направлялись на формирование намерения у пациентов, движимых потребностью в общении с “друзьями по несчастью”, участвовать в работе Клуба. Приятельности клубных встреч способствовала и приятная обстановка, окружавшая больных, — теплое, просторное, хорошо проветренное помещение, хорошее освещение, музыкальные эффекты. Для создания атмосферы безопасности в группе использовались специальные психотерапевтические техники, облегчающие вступление в контакт, снижающие тревогу и обеспечивающие эмоциональную поддержку. Например, передать воображаемый “ингалятор” человеку, случайно “забывшему” его дома (данный прием использовался и как своего рода “социальное подкрепление” в дискуссионной части образовательного занятия). Начальные занятия группы требовали и некоторой дополнительной мотивации, обеспечить которую позволяли телесно-ориентированные приемы, создавшие “структуру, ясность и хорошую рутину”, о важности которой на первых этапах групповой работы упоминал *Yalom* [28].

От занятия к занятию тактика проведения образовательного занятия претерпевала изменения. Вначале лекционная часть заметно превалировала над дискуссионной, избегались длительные паузы и периоды молчания. Постепенно время, отведенное на дискуссию, увеличивалось, а сама дискуссия становилась богаче и продуктивнее. С этим связана и динамика ожиданий участников Клуба. Ожидания, с которыми участники приходили на первые занятия, основывались на их прошлом опыте, опыте частых и длительных госпитализаций. Астма-Клуб воспринимался поначалу как разновидность “лечения” астмы, а фигура врача выступала как сверхзначимая. Лекционные формы первых занятий, не требовавшие от участников иной активности, нежели быть просто “реципиентами” получаемых от врачей знаний, вполне отвечали их ожиданиям, актуализируя упроченные стереотипы отношения “врач—больной” и снижая уровень тревоги первых встреч. Внутригрупповое взаимодействие проявлялось, как правило, множественным повторением связей “врач (реже психолог) — участник группы”.

Постепенно нереалистические ожидания уходили, повышался уровень активности участников, предлагавших свои варианты планирования занятий. Тема очередного образовательного занятия уже не привносилась извне, могла рождаться в ходе текущего занятия. Роль врача (авторитет которого для больных был несоизмеримо выше авторитета психолога) по-прежнему оставалась ведущей. Психолог же выступал посредником между врачом и больным, адресуя без-

личное, даваемое врачом знание каждому конкретному участнику. Скрытое лидерство психолога проявлялось постепенно и выражалось в следующем. “Встраиваясь” в контекст традиционных для клинического учреждения “доктор-пациент” взаимоотношений, психолог привносил в этот контекст элементы нового содержания — дух гуманистических партнерских отношений. Психотехнически это осуществлялось введением техник диалогического общения, эмпатического слушания [24].

2. Фаза конфликтов характеризовалась открытой агрессивностью и конфликтностью участников, конфронтацией с ведущими. Последняя поначалу принимала завуалированные формы и выражалась в виде идеализации одного из ведущих и обесценивания другого, либо в виде противопоставления врача ведущего врачу лечащему. Отмеченные печатью агрессии высказывания участников адресовались вовне, неким внешним объектам. В качестве таковых в одних случаях выступали “те, кто не болеет астмой”, в других — “хамство людей”, “отвратительная медицина”, в третьих — кто-либо из популярных в настоящий момент политических деятелей. Высказывания больных можно было квалифицировать как обвинения, морализация, поиски “козла отпущения”.

Предметом неслучайно возникшей дискуссии было следующее: “хамство” и как ему противостоять.

- А: Я слышала, что у японцев есть хороший прием, когда один раз в месяц они могут избить чучело своего начальника...
В (перебивает раздраженно): Это информация 30-летней давности.
А (недоуменно): Нет, почему же!
В (еще более раздражаясь): Нет, это было раньше.
А (повышая голос): Почему вы настаиваете на своем?!В (резко): Потому, что я лучше знаю!
(Начинают ссориться)
С (примирительно): А какая разница! Мы же не будем бить своих начальников (взгляд в сторону ведущих)...

Если на первом этапе работы Клуба (фаза ориентации) роль лидера безоговорочно отдавалась ведущему, а поведение участников характеризовалось пассивной зависимостью и несформированностью “чувства МЫ”, то индикатором вступления группы во вторую фазу служило появление в среде больных лидера, как бы воплощающего в себе “чувство МЫ” больных астмой и активно противостоящего ведущим.

- Врач: Я никогда не пойму человека, которого привозят в “острое” отделение из-за того, что он 20—25 раз пользовался ингалятором, хотя прекрасно знает, что норма — это 5—6 раз в сутки.
А: А мы его очень хорошо понимаем. Мы — люди опытные. Знаем, как рука сама тянется к ингалятору...
Врач: Я все-таки такого человека не понимаю. Ведь он знает, что сам себе навредит.
В: Не понимаете, потому что сами не болеете!
А (вторя): Только тот, кто болеет, может понять другого астматика, который, когда ему плохо, не думает о каких-то там нормах — 5—6 раз.
С (присоединяясь): Да, рука сама идет в сторону ингалятора...

В этом “чувстве МЫ” на данном этапе развития группы отчетливо проявлялись две противоборствующие тенденции. С одной стороны, ростки “здоровой групповой культуры”, с другой — некоторые регрессивные тенденции.

Одним из направлений психотерапии, как мы уже говорили, была направленная дестабилизация устойчивого стереотипа “хронически больного”. В результате чего “зашумленность” опытом болезни подлинных обстоятельств и содержаний жизни постепенно снижалась. Участникам становилось легче провести демаркационную линию между тем, в чем они властны в плане преодоления болезни, за что могут отвечать (например, соблюдать определенный режим жизни, делать специальную гимнастику и т.п.) и в пределах чего они могут стать субъектами деятельности, и тем, в чем они не властны, что они не в силах контролировать и что они должны принять как данность сегодняшнего момента (например, нерегулярные поставки и дороговизну лекарств и т.п.). Многие частично осознаваемые (в том числе и рентные) установки все более осознавались и ставили больного перед реальностью выбора: идти ли по этому вдруг открывшемуся весьма трудному пути преодоления болезни, взяв на себя ощутимую долю ответственности, либо, еще более укрепившись в позиции больного-хроника, переложить всю ответственность за свое состояние на “государство”, “медицину”, “врачей” и пр. Первая возможность отражает содержащиеся тенденции к росту начала “здоровой групповой культуры”, о которых мы говорили выше; вторая же отражает регрессивные тенденции, защитно стабилизирующие больного в его нынешнем положении. Эти противоборствующие тенденции, усиливая состояние дискомфорта участников (часть которых предпочла оставить занятия в Клубе), также вносили свой вклад в содержание данной фазы развития группы. Негативные (регрессивные) тенденции, содержащиеся в “чувстве МЫ” больных астмой, включали противопоставление и выделение себя не только из мира здоровых людей, но и больных другими заболеваниями, расценивающимися участниками группы не столь “тяжелыми” и “серьезными”. В этом своем качестве “чувство МЫ” больных астмой может содержать опасность ипохондрической контаминации, идущей со стороны больных,отягощенных большим опытом госпитализма и эстетизирующих этот опыт, даже бравирующих им.

Психолог, встраиваясь в контекст традиционных “доктор — пациент” отношений, постепенно подходил к полюсу “пациент” этих отношений и пытался действовать теперь уже в зоне “чувства МЫ” участников. Используя это “чувство МЫ”, изнутри встраиваясь в полифонию этого чувства, психолог старался подкрепить позитивную тенденцию к росту, обеспечивая больным всяческую поддержку, и в то же время затормозить развитие негативной тенденции, разрушить патологически зафиксированные стереотипы поведения, которые так или иначе поддерживают болезнь.

Результатом такого рода усилий и является создание стойкой “здоровой культуры группы”, некоей “терапевтической Среды”, попадая в которую новый участник Астма-Клуба оказывался включенным в “силовое поле направленности” [4, с.7], действующее путем косвенного поощрения (через положительную обратную связь), укрепляющее продуктивные, сильные стороны личности.

3. Фаза консолидации. Данная фаза развития группы характеризуется преодолением негативных моментов предыдущих фаз. Снижается напряжение внутри группы, укрепляются связи. Повышается общая активность участников, их способность к совместной работе. Отбрасываются как нереалистические прежние ожидания. Становится более реалистичной установка участников по отношению к лекарственному лечению астмы. Группа, наконец, обретает истинное "чувство МЫ", когда лидер (выражающий "чувство МЫ" больных астмой) уже не противостоит ведущим, а становится их союзником.

А: У меня уже нет чувства безнадежности. Когда я вижу в палате "новеньких", которые плачут: "Я заболел астмой — это конец!", мне хочется им как-то помочь (оглядываясь на всех). У нас этого уже нет. Мы — учимся жить.

Таким образом, групповая динамика Астма-Клуба в целом совпадает с описанными в литературе фазами группового процесса, но имеет ряд специфических черт, связанных с открытым характером группы, условиями Клуба, характером совместного (психолог и врач) ведения группы, а также нозологической спецификой данной группы больных.

Эффективность психотерапии, проводимой в рамках Астма-Клуба, оценивалась с помощью медицинских и психологических показателей. В первом случае оценка осуществлялась врачами, наблюдавшими больных, и включала следующее: степень тяжести заболевания, основанную на количестве принимаемых больным лекарств, необходимых для контроля симптомов заболевания, частоте и тяжести приступов болезни; оценку функции легких и т.п. По медицинским показателям результаты выглядели следующим образом: значительное улучшение — 30%, улучшение — 35%, без улучшения, ухудшение — 35%. Результаты отдаленного катамнеза (спустя 3 года) подтвердили данные в пользу устойчивого характера ремиссии.

За существенный вклад в работу Астма-Клуба автор выражает особую признательность следующим докторам: Чеглаковой Татьяне Анатольевне, Княжеской Надежде Павловне (НИИ пульмонологии МЗ РФ, Городская клиническая больница № 57), Денисовой Тамаре Васильевне и Пешковой Ольге Александровне (Реабилитационно-восстановительный центр "Этон"), Волковой Наталье Евгеньевне (Городская поликлиника № 23).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслав И.С. Особенности регуляции дыхания человека // Физиология дыхания / Под ред. И.С.Бреслав, Г.Г. Исаева.— Спб.: Наука, 1994.— С.473—524.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
3. Выготский Л.С. Психология искусства / Под ред. М.Г.Ярошевского.— М.: Педагогика, 1987.— С.155.
4. Выготский Л.С. Собрание сочинений. В 6-ти т.— М.: Педагогика, 1984.— Т.4.— С.7.
5. Николаева В.В. Личность в условиях хронического соматического заболевания: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук.— М., 1992.
6. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику: Психологическое исследование.— М.: МГУ, 1987.
7. Семенова Н.Д. Групповая психотерапия в системе реабилитационно-профилактических мероприятий с больными бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд.— М., 1988.
8. Семенова Н.Д. Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 12.— С.67—70.
9. Asthmatherapie. Verhångnisvolle angst vor Inhalativem Kortison. (Asthma therapy: Fateful fear for inhalational cortisone) // Therapiewoche.— 1992.— Bd 42, № 39.— S.2279.
10. Bosley C.M., Fosbury J.A., Cochrane G.M. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8, № 6.— P.899—904.
11. Carr R.E., Lehrer P.M., Hochron S.M. Panic symptoms in asthma and panic disorder: A preliminary test of the dyspnea-fear theory // Behav. Res. Ther.— 1992.— Vol.30, № 3.— P.251—261.
12. Deter H.-C. Psychosomatische Behandlung des Asthma bronchiale.— Heidelberg: Springer, 1986.
13. French T.M., Alexander F. Psychogenic factors in bronchial asthma // Psychosom. Med. Monogr.— 1941.— Vol.4.— P.1—92.
14. Groen J.J., Pelsler H. Experiences with and results of group psychotherapy in patients with bronchial asthma // J. Psychosom. Res.— 1960.— Vol.1960.— P.191—205.
15. Krueger A. Psychosomatischer Konflikt und integrative Gruppenpsychotherapie bei psychosomatischen Erkrankungen (speziell bei Asthma bronchiale) // Klinische Psychologentag im Spiegel ihrer Praxis. 1. Deutscher Psychologentag / Hrsg. F.Baumgaertel, F.W.Wilker.— Bonn: Deutscher Psychologen Verlag, 1993.— S.85—94.
16. Lehrer P.M., Isenberg S., Hochron S.M. Asthma and emotion: A review // J. Asthma.— 1993.— Vol. 30, № 1.— P.5—21.
17. Levitan H. Onset of asthma during intense mourning // Psychosomatics.— 1985.— Vol.26.— P.939—941.
18. McDougall J. Theatres of the Body: A Psychoanalytic Approach to Psychosomatic Illness.— London: Free Assoc. Books, 1989.
19. Meijer A.M., Griffioen R.W., van Nierop J.C., Oppenheimer L. Intractable or uncontrolled asthma: psychosocial factors // J. Asthma.— 1995.— Vol 32, № 4.— P.265—274.
20. Nagata S., Kihara H., Nitta Y., Ago Y. The development of the psychosomatic treatment of bronchial asthma according to the onset mechanism and its pathophysiology // Jap. J. Psychosom. Med.— 1995.— Vol.35, № 1.— P.17—24.
21. National Asthma Education Program. Executive Summary: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.— Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, 1991.
22. Ono Y., Kondo T., Hirokawa Y., Moue Y., Kamio H., Ohta Y. Efficacy and assessment of patient education as related to morbidity from asthma // Jap. J. Thorac. Dis.— 1995.— Vol.33, № 3.— P.293—299.
23. Rogers C.R. Client-Centered Therapy.— Boston: Houghton, 1951.
24. Steptoe A. Psychological aspects of bronchial asthma // Contributions to Medical Psychology / Ed. S. Rachman.— Elmsford, NY: Pergamon Press, 1984.— Vol.3.— P.7—32.
25. Weintraub P., Wamboldt M.Z. Pediatric asthma and comorbid psychopathology: Is it due to nature and nurture? // Curr. Opin. Psychiatr.— 1995.— Vol.4, № 4.— P.222—226.
26. Woeller W., Kruse J., Reister G., Winter P., Richter B., Arnolds S., Kraut D. Kortisonbild und emotionale Unterstuetzung durch Schluesselfiguren bei Patienten mit Asthma bronchiale // Psychother. Psychosom. Med. Psychol.— 1993.— Bd 43.— S.171—177.
27. Yalom I. Inpatient Group Psychotherapy.— New York: Basic Books, 1983.

Поступила 22.01.97.

Н.Д.Семенова, М.Малевич, С.Периц

**ПСИХОТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
(НА МАТЕРИАЛЕ КЛУБА ДЛЯ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ).
ЧАСТЬ II: ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПСИХОТЕРАПИИ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Кафедра медицинской психологии Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

PSYCHOTHERAPY IN A COMPLEX REHABILITATION SYSTEM FOR PATIENTS
SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA (USING THE MATERIALS OF THE ASTHMATIC CLUB)
PART II: MAIN ISSUES OF PSYCHOTHERAPY

N.D.Semionova, M.Malevich, S.Perits

S u m m a r y

A place of psychotherapy in the rehabilitation system for bronchial asthma patients is described. The article consists of two parts. Part II presents a psychotherapy model. Psychotherapy of alexithymia and psychotherapy of the asthma's secondary psychological symptoms are considered.

Р е з ю м е

Описывается психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой. Статья состоит из двух частей. В части II представлена модель психотерапии. Рассматривается психотерапия алекситимии и психотерапия вторичных психологических симптомов при астме.

Психотерапия в рамках Астма-Клуба

Основываясь на проработке материалов литературы, а также опираясь на собственный опыт исследовательской и клинической работы с психосоматическими пациентами вообще и с больными БА в частности, мы полагаем, что среди факторов, предрасполагающих к возникновению психосоматической патологии и влияющих на течение и лечение заболеваний, выделяют прежде всего следующие: 1) алекситимия как стабильная преморбидная личностная черта; 2) вторичные психологические симптомы как результат патогенного влияния хронической болезни на личность. Соответственно строилось и основное содержание психотерапии, реализуемой в рамках Астма-Клуба: психотерапия алекситимии и психотерапия вторичных психологических симптомов.

Психотерапия алекситимии

Выделение и описание феномена алекситимии связывается с именем *Sifneos* [24]. Алекситимия характеризуется трудностями идентификации и вербализации человеком своего эмоционального состояния, неспособностью отличать чувства от телесных ощущений. Не получившие своего словесного выражения интенсивные эмоции "соматизируются", выражаются

в симптомах болезни. У лиц, характеризующихся алекситимией, отмечается бедность фантазии, в беседах с врачом они фокусируются преимущественно на событиях внешнего порядка и соматических жалобах [20]. Алекситимию связывают также со сдерживанием вербальных или моторных реакций на эмоциональную стимуляцию [22].

Оценка алекситимии, а также необходимость психологического воздействия на нее важны по многим причинам. Наделенные данной чертой больные БА требуют более частых и длительных госпитализаций [9]. Расцениваемая как психологическая переменная, способствующая поддержанию болезни, алекситимия затрудняет процесс диагностики, лечения, осложняет контакт "врач—больной" [6]. Алекситимия негативно влияет на точность оценки, адекватность восприятия больным БА степени обструкции воздухоносных путей, на тактику больного на предмет ингаляционной терапии [13,14].

Считается, что алекситимия весьма затрудняет процесс психотерапии, а в ряде случаев делает его и вовсе невозможным [10,19,23]. Характерный паттерн поведения алекситимического пациента в ситуации психотерапии может выглядеть следующим образом. Пациент, как правило, немногословен, ограничивается изложением соматических жалоб. В ситуациях эмоциональ-

ного напряжения ведет себя так, будто усиленно желает и пытается что-то сказать. При этом характерна напряженная поза, напряженный взгляд, горящие глаза. Однако при обращении к нему с вопросом о его чувствах на данный момент следует молчание или нечто неопределенное: "Да так... Не знаю..."

В целом, для таких пациентов характерно рассогласование между широким и богатым спектром невербального поведения и бедностью его вербальных значений. Мы называем это "алекситимическим барьером" между вербальным языком и языком тела. Неспособность к вербализации чувств приводит больного в состояние внутреннего напряжения, разрешающегося разного рода соматическими феноменами (при БА это приступообразный кашель, затрудненное дыхание, так называемое "шумное дыхание астматика" и т.п.).

Определенный терапевтический "прорыв" у данной категории больных может быть достигнут с привлечением невербальных, телесно-ориентированных методов [4,7,8]. Применение последних, открывая телесный и эмоциональный опыт и усиливая способность пациента к вербализации (чувств, телесных ощущений), прокладывает путь к собственно вербальным методам терапии. Эмоции, высвобождающиеся и интенсифицирующиеся данными приемами, могут поддерживаться и успешно прорабатываться далее, в ходе других видов терапии, продолжая единую нить терапевтического процесса.

Подход к преодолению алекситимических черт больного БА в условиях групповой психотерапии в рамках Астма-Клуба выстраивался нами следующим образом. Подготовку к вербальному терапевтическому взаимодействию обеспечивала актуализация невербальных способов общения и опора на них. Это предполагало широкое использование психогимнастических приемов и методик, в максимальной степени способствующих "растормаживанию" и актуализации чувств без характерной для больных тревоги, связанной с их вербализацией. Не "оречевленные" упражнения психогимнастики подготавливали почву для последующей вербализации высвобождавшейся богатой и интенсивной гаммы чувств. Психогимнастика служила своего рода "разминкой", релаксацией и "растормаживанием" чувств. Телесные ощущения при этом связывались с образами и словами. Использовались приемы, создававшие участнику группы условия для осознания внутреннего состояния, активного перевода небогатой вербальной продукции на более дифференцированный язык чувств. Использовались невербальные выражения чувств участников группы друг к другу посредством движений, прикосновений, тактильных контактов. Прикосновения и физический контакт как средства общения в группе повышали интенсивность переживаемых эмоций, становясь эффективной формой обратной связи.

Использовались как собственные конкретные техники (такие, например, как "Гравитационный стресс", "Подиум" и др.), так и техники, заимствованные из иных телесноориентированных подходов. Так, приемы, нацеленные на улучшение гармонии и свободы движений, на столь необходимую больному астмой

интеграцию движений с дыханием и голосом, брались из арсенала методов, предложенных *Ann Halprin* [15]. Приемы, способствующие осознанию ценности телесного опыта [25], были особенно показаны алекситимическим астматикам, у которых нарушена коммуникация с телом [6].

Задействованность невербальных средств общения создавала обходные пути преодоления алекситимии при опоре на сохранные стороны личности. Обходной характер преодоления алекситимии в данном случае определялся тем, что осуществлялось не прямое, а косвенное воздействие на "дефект", коим является неспособность больного к вербализации чувств и прочие алекситимические черты. Стимулирование невербальной коммуникации, овладение участниками невербальными способами общения, развивающими способность к идентификации с другим, к эмоциональному созвучию, приводили в конечном итоге к углублению эмпатического потенциала участника, к восприимчивости более широкого спектра коммуникативных стимулов и других "контекстуальных факторов", дополняющих слова. Безопасный климат группы помогал пациентам совладать с активизирующимися на этом этапе сильными чувствами. Более того, в теплой и принимающей атмосфере группы изначально снимался характерный для больных стереотип подавления и соматизации чувств.

Преодоление "алекситимического барьера" завершилось приемами, направленными на актуализацию скрытых, неполностью осознанных "внутренних диалогов" участников, их развертывание и вербализацию. Данные приемы представляются адекватными целям преодоления алекситимии, за конкретными проявлениями которой лежит диффузность и слитность переживаний соматопсихического дискомфорта, отражающая в свою очередь диффузность, смазанность и слитность внутреннего диалога пациента. В последнем, как в дымке тумана, трудноразличимы два его полюса, два внутренних собеседника. Внутренний диалог при этом вытесняется из сознания в силу неразрешимости его в том виде, в котором он актуально представлен. Вытесненные из сознания субъективно неприятные переживания приводят к росту напряжения и выливаются в те или иные поведенческие проявления, приводя в конечном итоге к обострению болезни.

Актуализация и проработка внутреннего диалога приурочивалась к наиболее зрелому уровню функционирования психотерапевтической группы, когда участники слышали в речи говорящего не один довлеющий контекст, а их полифонию, когда были важны не сами рассуждения, сколь бы значимыми и исповедальными они не были, а та "ритмическая волна", которую они создавали.

Психотерапия вторичных психологических симптомов

Психологическое воздействие на вторичные симптомы предполагало направленную дестабилизацию психологически устойчивого "стереотипа хронически боль-

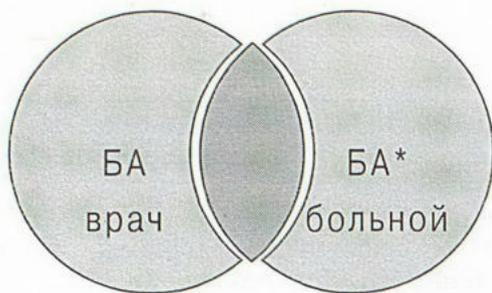


Рис. Представления о БА с точки зрения больного и врача

ного” [3], обеспечение условий для повышенного самопринятия, создание средств для преодоления критической ситуации, обусловленной болезнью. Этому отвечал и методический арсенал психотерапии, направленный на оживление и актуализацию всевозможных жизненных сфер, потенциально важных в плане формирования установки на преодоление болезни, выявляющий потенциальные личностные компенсаторные возможности.

На основе сведений и представлений о болезни у больных формируется собственная, определенным образом структурированная “внутренняя картина болезни” [1,2,3]. Когнитивная репрезентация БА, существующая у больных (на рисунке обозначенная кругом БА*), может не совпадать с научно-медицинскими представлениями, которыми оперирует врач (круг БА на рисунке). Субъективные репрезентации болезни так или иначе проявлялись в спонтанных высказываниях участников в дискуссионных фрагментах “образовательных занятий”, более рельефно проступали при применении в группе техник тематического и свободного рисования. Использовался недирективный вариант арт-терапии. Руководители группы, а также ее участники старались избегать интерпретации представленных рисунков, тех художественных образов-символов, которые в них содержались. Устанавливалась безоценочная, доверительная атмосфера, поощряющая свободные ассоциации и поиск способов творческого самовыражения. Для большинства больных, привыкших рассказывать о своей болезни затверженными стереотипными фразами, будто взятыми из анамнестических записей истории болезни, такого рода задание — выразить не словесно, а художественно, языком образов, свое отношение к болезни, было несколько неожиданным и представляло поначалу определенные затруднения.

Опираясь на полученные таким образом сведения о “внутренней картине болезни”, психолог старался действовать как бы изнутри, находясь в “поле” субъективных репрезентаций болезни конкретного пациента, минимизируя психологический вред, исходящий от стихийного “обмена опытом” участников, а в ряде случаев и от ятрогенизирующих воздействий лекций врачей. Необходимость действовать, находясь в сфере БА* и постоянно на нее ориентируясь, подкрепляется еще и тем, что реальное следование медицинским рекомендациям, установка на преодоление болезни и т.п. — все это, как показывают исследования, явля-

ется скорее функцией от БА*, а не от БА [5,11,12,21]. Подобная смещенность позиции психолога к полюсу БА* (содержательно представленному ниже как выражение “чувства МЫ” больных астмой и некоторым противопоставлением этого МЫ позиции, занимаемой врачом) выглядела как разделенная с пациентом позиция восприятия болезни как “события жизни и как страдания” [2].

Вторичные психологические симптомы (к которым можно отнести выделенные *Kinsman et al.* [16,17,18] паттерны типа “паника—страх” при астме) могут способствовать дальнейшему развитию болезни, косвенно влияя на ее стойкость по отношению к медикаментозному воздействию, затрудняя лечение и снижая эффект ремиссии. В связи с этим в психотерапии использовались методы редукации страха (релаксационный тренинг и десенситизация), нацеленные на совладание с тревогой, идущей от хронизации болезни, на преодоление страха приступа удушья. Релаксирующими приемами служили аутогенная тренировка, специальные музыкотерапевтические сеансы, широкий арсенал вспомогательных психогимнастических приемов. Данные техники, бесспорно полезные для больных БА, использовались лишь на начальных этапах психотерапии, ибо в клинической практике астмы, как известно, не рекомендуется злоупотреблять фактором успокоения и релаксации [17,26].

В применяемых нами редуцирующих тревогу вмешательствах основную роль играли техники, основанные на активации.

Известен такой аспект влияния хронизации астмы на психику, как “генерализация страха приступа” [3], выражающаяся в относительно высоком уровне ситуативной тревожности и наличии разного рода фобий, по своему содержанию могущих быть и не связанными с симптомами астмы. Отсюда берут начало и самоограничительные тенденции больных: больные избегают пользоваться общественным наземным и подземным транспортом, опасаясь духоты и темноты, избегают людных мест, выходов на природу и т.п. Ограничения распространяются и на домашний уклад жизни. По мере хронизации болезни и “обрастания” ее вторичными психологическими образованиями, сфера ограничений (физических, психологических, социальных) может приобретать определенные черты самодвижения. Люди, окружающий мир — все это начинает восприниматься больным с точки зрения потенциальной “угрозы” здоровью. При этом полноценный контакт с людьми значительно обедняется и в крайних своих проявлениях эмоциональная окрашенность восприятия другого человека определяется тем, насколько он “опасен” как носитель аллергизирующих или иных вредных воздействий. Вырабатывается так называемый “защитно-агрессивный стиль жизни”, формируя установку на угрожающий мир.

Все это так или иначе проявлялось в условиях Клуба. На занятия пациенты часто приходили переполняемые самыми разными чувствами, обусловленными широким социальным контекстом сегодняшнего дня. Одним из наиболее типичных случаев в повсед-

невной жизни больного астмой является ситуация, когда в вагоне метро (из-за каких-то неполадок вдруг остановившемся) от внезапно нахлынувшего страха возникает предвестник астматического приступа — приступообразный кашель. Чем сильнее больной стремится подавить кашель, тем в большей степени последний проявляется. Реакция окружающих при этом может быть самой непредсказуемой, чаще всего такой, что лишь усиливает страх приступа и установку больного на угрожающий мир.

Уже “разогретым” бурным обсуждением данного случая участникам предлагается специально построенная ролевая игра, в которой один из них играет роль “астматика”, мучимого кашлем, а другие, поставив стулья в два ряда лицом друг к другу, — пассажиров вагона метро.

Данный прием, использующий конструктивный потенциал агрессии и высвобождающий массу эмоций, позволял уйти от непродуктивной дискуссии в плоскость психодраматическую, спонтанную и творческую. Опора на широкий спектр эмоционально насыщенных средств обратной связи от других участников, произвольное экспрессивное поведение (состоящее из экспрессии, которую участники “выдают”, и из экспрессии, которая их “выдает”), — все это приносило существенный терапевтический эффект, не ограничивающийся очевидным эффектом десенситизации страха приступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания. — М., 1944.
2. Николаева В.В. Личность в условиях хронического соматического заболевания: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — М., 1992.
3. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику: Психологическое исследование. — М.: МГУ, 1987.
4. Семенова Н.Д. Возможности психологической коррекции алекситимии // Телесность человека: междисциплинарные исследования. — М., 1992. — С.89—96.
5. Bishop Y.D. Understanding the understanding of illness: Lay disease representations // Mental Representations in Health and Illness / Eds T.A. Skelton, R.T. Croyle. — New York: Springer-Verlag, 1991. — P.32—59.
6. Brown E.L., Fukuhara J.T., Feiguine R.J. Alexithymic asthmatics: The miscommunication of affective and somatic states // Psychother. Psychosom. — 1981. — Vol.36. — P.116—121.
7. Daldrup R.J., Engle D., Holiman M., Beutler L.E. The intensification and resolution of blocked affect in an experiential psychotherapy // Br. J. Clin. Psychol. — 1994. — Vol.33. — P.129—141.

8. Delley T. (Ed.). Art as Therapy. An Introduction to the Use of Art as a Therapeutic Technique. — London: Tavistock Publ., 1984.
9. Dirks J.F., Robinson S.K., Dirks D.L. Alexithymia and the psychomaintenance of bronchial asthma // Psychother. Psychosom. — 1981. — Vol.36. — P.63—71.
10. Freyberger H., Kunsebeck H.-W. et al. Psychotherapeutic interventions in alexithymia patients // Ibid. — 1985. — Vol.44. — P.72—81.
11. Haida M., Ito K., Makino S., Miyamoto T. Psychological profiles of patients with bronchial asthma. First report: Analysis according to the difference in severity of asthma // Jap. J. Allergol. — 1995. — Vol.44, № 1. — P.16—25.
12. Huchon G. Asthme et traitement inhale: le point de vue du patient et du therapeute // Allergie et Immunol. — 1993. — Vol.25, № 8. — P.354—358.
13. Irie M., Kihara H., Kawamura H., Kubo C., Sogawa H., Teshima H., Nakagawa T. Psychosomatic study of inhalation therapy in patients with bronchial asthma. I. Evaluation by questionnaire // Jap. J. Allergol. — 1991. — Vol.40, № 10. — P.1297—1309.
14. Irie M., Kubo C., Sogawa H., Kihara H., Kawamura H., Teshima H., Nakagawa T. Psychosomatic study of inhalation therapy in patients with bronchial asthma. II. Relationship between subjective self assessment of dyspnea and peak expiratory flow rates // Ibid. — № 11. — P.1384—1390.
15. Jean N., Deak F. Anna Halprin's Theatre // Drama Rev. Theatre and Ther. — 1976. — Vol.20, № 1. (T-69). — P.50—55.
16. Kinsman R.A., Dirks J.F., Dahlem N.W., Heller A.S. Anxiety in asthma: Panic-fear symptomatology and personality in relation to manifest anxiety // Psychol. Rep. — 1980. — Vol.46. — P.196—198.
17. Kinsman R.A., Dirks J.F., Jones N.F., Dahlem N.W. Anxiety reduction in asthma: Four catches to general application // Psychosom. Med. — 1980. — Vol.42. — P.397—405.
18. Kinsman R.A., Luparello T., O'Banion R., Spector S. Multidimensional analysis of the subjective symptomatology of asthma // Ibid. — 1973. — Vol.35. — P.250—267.
19. Krystal H. Alexithymia and the effectiveness of psychoanalytic treatment // Int. J. Psychoanal. Psychother. — 1982. — Vol.9. — P.53—78.
20. McDougall J. Theatres of the Body: A Psychoanalytic Approach to Psychosomatic Illness. — London: Free Assoc. Books, 1989.
21. Osman L.M., Russell I.T., Friend J.A., Legge J.S., Douglas J.G. Predicting patient attitudes to asthma medication // Thorax. — 1993. — Vol.48, № 8. — P.827—830.
22. Pennebaker J.W., Traue H.C. Inhibition and Psychosomatic Processes // Emotion, Inhibition and Health / Eds H.C. Traue, J.W. Pennebaker. — Seattle: Hogrefe & Huber Publ, 1993. — P.146—163.
23. Schneider W., Beisenherz B., Freyberger H.J. Therapy Expectation in Different Groups of Patients with Chronic Diseases // Psychother. Psychosom. — 1990. — Vol.54. — P.1—7.
24. Sifneos P.E. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychomatic patients // Ibid. — 1973. — Vol.22. — P.255—262.
25. Skatteboe U.-B. et al. Body Awareness Group Therapy for Patients with Personality Disorders: 1. Description of the Therapeutic Method // Ibid. — 1989. — Vol.51. — P.11—17.
26. Staudenmayer H., Kinsman R.A., Dirks J.F., Spector S.L., Wangaard C. Medical outcome in asthmatic patients: Effects of airways hyperreactivity and symptom-focused anxiety // Psychosom. Med. — 1979. — Vol.41. — P.109—118.

Поступила 22.01.97.

М.В.Зуга, В.А.Невзорова, В.Ф.Баранов, Б.И.Гельцер

АКТИВНОСТЬ НАДФН-ДИАФОРАЗЫ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ И ИХ ПОДВИЖНОСТЬ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНА

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Владивостокского медицинского университета

NADPHN-DIAPHORASE ACTIVITY OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM AND BRONCHIAL MOBILITY WITH THE ACETILCHOLINE INHALATION

M.V.Zuga, V.A.Nevzorova, V.F.Baranov, B.I.Geltser

Summary

The NADPHN-diaphorase activity of the bronchial epithelium and bronchus mobility were studied for the healthy rats and the rats sick with parasitogenic pneumonia. The both groups took acetylcholine inhalation. It was found out that the ferment activity grew for the both groups. However the bronchus mobile response differed. The relaxation was observed for the healthy rats and the constriction — for the sick ones. Preliminary atropine injection blocks these effects up.

Резюме

Исследовалась активность НАДФН-диафоразы эпителия бронхов и их подвижность у здоровых и больных паразитарной пневмонией крыс при ингаляции ацетилхолина. Установлено, что в обеих группах животных активность фермента повышается при неоднозначной двигательной реакции бронхов — релаксации у здоровых и констрикции у больных. Предварительное введение атропина блокирует эти эффекты.

Окись азота (NO) рассматривается в настоящее время как универсальный мессенджер многих физиологических процессов [4]. Открытая первоначально как регулятор сосудистой подвижности, она за последние годы изучается в этом качестве применительно ко всем трубчатым органам, стенка которых содержит гладкую мышечную ткань [16,18]. Исследованию NO и образующих ее ферментов в бронхах придается особое значение в связи с их аэротранспортной функцией, часто страдающей у человека. Однако полученные данные не дают однозначного ответа на вопрос о значении NO в регуляции проходимости бронхов [10, 13,17]. Поэтому цель настоящего исследования состояла в том, чтобы попытаться установить соотношение между активностью НАДФН-диафоразы, образующей NO, и способностью бронхов изменять ширину просвета при стимуляции их слизистой оболочки ацетилхолином.

Опыты проведены на здоровых и больных паразитарной интерстициальной пневмонией (*pneumonia pneumocystica*) беспородных крысах-самцах, массой 200—250 г. Больных и здоровых животных разделили на группы: контрольные и опытные. Крысам ингалировали ацетилхолин в нарастающих концентрациях — 0,2, 0,4, 0,6 г/л, которым соответствовали дозы — 5,10, 15 мкг/кг. Животных помещали в полиэтиленовую камеру, соединенную с ультразвуковым ингалятором.

Ацетилхолин растворяли перед каждой ингаляцией в 5 мл изотонического раствора хлорида натрия и подавали в течение трех минут со средней скоростью 1,6 мл в минуту. Между ингаляциями выдерживали пятиминутный перерыв. Животных 1-й группы декапитировали сразу же после первой ингаляции, 2-й — после следующей и 3-й после последней. Контрольным животным ингалировали 5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Отдельные группы составили здоровые и больные крысы, которым за 10 минут до начала первой ингаляции вводился атропин (100 мг/кг). В каждую группу брали не менее трех крыс. Всего в эксперименте использовано 55 животных.

НАДФН-диафорузу выявляли по прописи *Hope, Vincent* [14]. Участки легких размерами 1—0,5 см вырезали с помощью лезвия и опускали в охлажденный и приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) 4% параформальдегид, в котором из всего класса диафораз сохраняется активность только НАДФН-диафоразы. Материал продолжали фиксировать 2 часа при 4°C, затем сутки промывали при той же температуре в 15% растворе сахарозы. Из образцов, замороженных в криостате, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, монитировали на предметные стекла и помещали в инкубационную среду, состав и конечная концентрация которой были следующими: 50 мМ Трис-НСI буфер (рН 8,0), 1 мМ НАДФ ("Sigma"), 0,5

РУЛИД®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Р О К С И Т Р О М И Ц И Н

НОВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ



КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИЛА ЭФФЕКТИВНОГО МАКРОЛИДА



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

● ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

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

Хёхст Мэрион Руссель

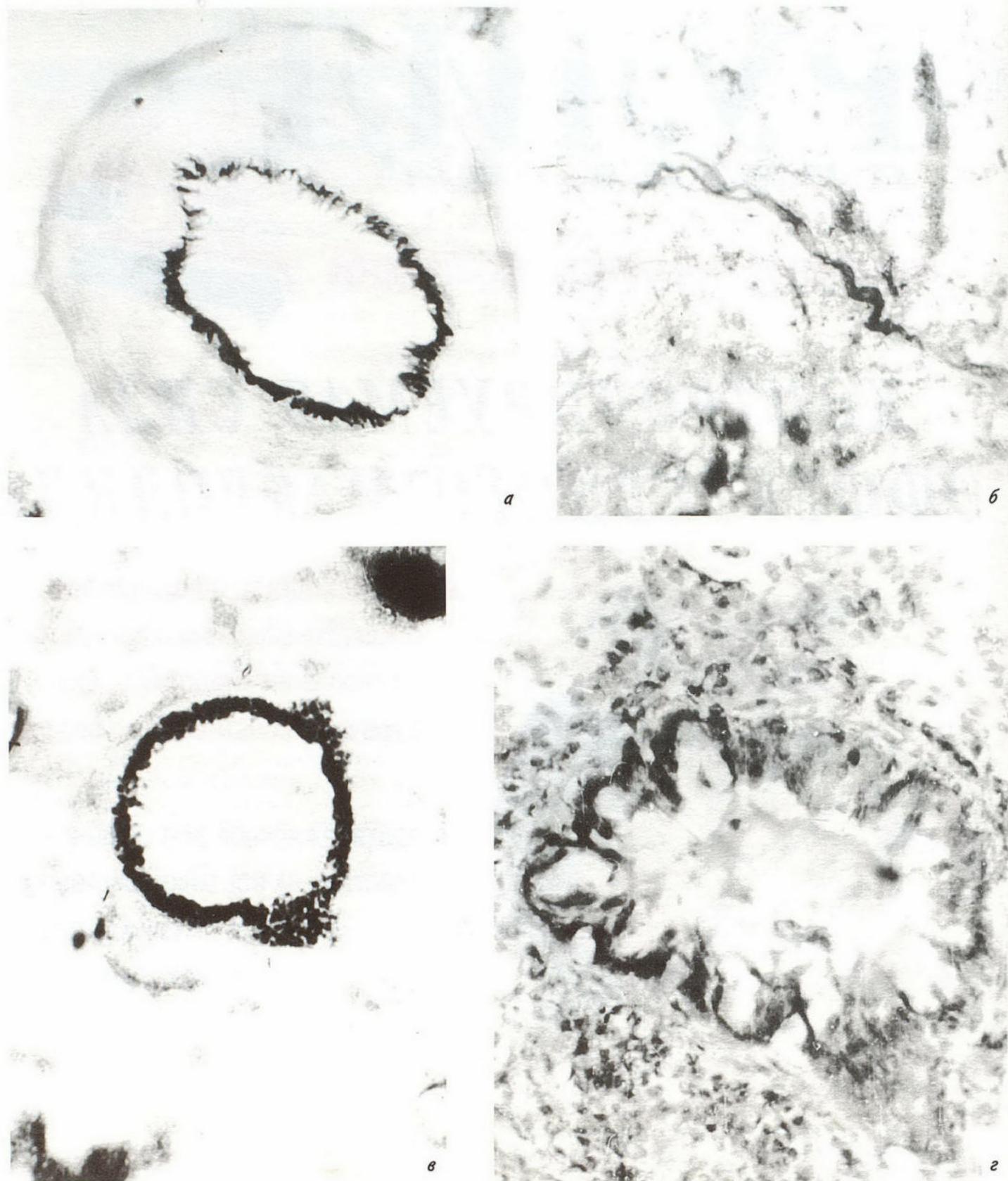


Рис. 1. Топография НАДФН-диафоразы в легких крысы.

а — артерия 300 мкм, фермент локализован в эндотелии сосуда; б — нитринергический нерв в адвентиции бронха; в — бронх 200 мкм, фермент локализован в эпителии. а, б, в — метод *Hope-Vincent* на диафоразу. $\times 200$. г — бронх крысы 350 мкм при пневмоцистной пневмонии: обтурация просвета слизистым секретом, гиперплазия бокаловидных клеток, перибронхит. Окраска по Романовскому. $\times 200$.

мМ нитросинего тетразолия ("Sigma") и 0,2% Тритон X-100 ("Serva"). Инкубацию проводили в течение 60 минут при 37°C, после чего срезы ополаскивали в дистилляте, обезжировали и заключали в бальзам по общепринятой методике. В качестве контроля в инкубационную среду вводили 1 мМ нитро-L-аргинина, элективного ингибитора НАДФН-диафоразы, при этом срезы оставались прозрачными либо окрашивались в светло-розовый цвет за счет неспецифической адсорбции формазана. Активность фермента определяли на микроденситометре *Vickers M-85*. Параллельно криостатные срезы легких окрашивали по Романовскому, где производились измерения бронхов на строго поперечных срезах с помощью МОВ-1 и микроскопа фирмы "*Carl Zeiss Jena*". Констрикция или релаксация определялись как отношение диаметра просвета к диаметру бронха в процентах. Изучалась реакция преимущественно мелких бронхов диаметром 100 — 500 мкм как наиболее важных в формировании бронхиальной обструкции.

Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина путем окисления одного атома азота NO-синтазой (NOS), солокализованной и зависимой от флавинового энзима НАДФН-диафоразы. Это парные ферменты, чья активность меняется однонаправленно и согласованно [1]. Их цитохимическая локализация указывает на структуры, образующие NO, а активности находится в прямо пропорциональной зависимости от количества продуцируемого клетками газа [15].

Проведенная нами цитологическая идентификация НАДФН-диафоразы в легких крыс показала, что образование NO возможно в кровеносных сосудах, нервах и бронхах. Судя по локализации диформазана — преципитата, образующегося в результате цитохимической реакции, фермент имеют эндотелиальные клетки бронхиальных артерий, вен и капилляров. В других клеточных элементах кровеносных сосудов наличие НАДФН-диафоразы не установлено (рис.1,а).

Кроме сосудистого эндотелия на фермент положительно реагируют нервные стволы толщиной от 5 до 15 мкм, содержащие нитринергические аксоны диаметром около 0,5 мкм с характерными веретеновидными вздутиями величиною 1,5—2 мкм. Нервы расположены в соединительной ткани адвентиции, по существу общей для бронха и бронхиальных кровеносных сосудов. Они окрашены в интенсивно синий цвет, что указывает на высокую активность энзима (рис.1,б).

При визуальной оценке состояния НАДФН-диафоразы в кровеносных сосудах, нервах и бронхах ее активность в последних оказывается наибольшей. Фермент локализован только в реснитчатом эпителии, остальные гистологические элементы стенки бронха его не содержат. В результате цитохимической процедуры со стороны просвета по всей окружности бронха образуется лента синего цвета, точно соответствующая положению эпителиальной выстилки (рис.1,в). Наиболее элективно у крыс, как и у человека [2], маркируются реснитчатые клетки. Содержимое ядра не окрашивается, весь диформазановый преципитат образуется исключительно в цитоплазме клетки. Согласно

литературным данным, полученным при электронно-микроскопических исследованиях, формазан окрашивает мембраны митохондрий, эндоплазматического ретикулума, оболочки ядра (главным образом ее наружную мембрану), плазмолемму и непостоянно диктиосомы аппарата Гольджи [19], в которых локализована НАДФН-диафораза.

Уровень активности НАДФН-диафоразы в эпителии крыс по количественным показателям не отличается от числовых значений фермента соответствующих морфологических структур плодов человека второй половины беременности [2]. Однозначность локализации фермента у крыс и человека позволяет рассматривать равенство его функции для обоих видов, а полученные в эксперименте на животных данные экстраполировать на человека.

При ингаляции ацетилхолина здоровым и больным животным активность диафоразы у тех и других достоверно увеличивалась. При этом исходное содержание энзима у больных превышало его значения у здоровых несмотря на существенные морфологические изменения в бронхах и легочной ткани, характерные для продуктивного воспалительного процесса. В частности, в бронхах отмечалось утолщение эпителиального пласта за счет гиперплазии и гипертрофии бокаловидных клеток, потеря реснитчатым эпителием мерцательного аппарата. В просвете бронхов слизистый секрет смешивался с клетками десквамированного эпителия. Отдельные бронхи были полностью обтурированы отслоившейся эпителиальной выстилкой, другие — умеренно расширены. По окружности бронхов воспалительные пролифераты формировались из лимфоцитов и макрофагов с примесью тучных клеток, от 1 до 15 элементов в поле зрения при увеличении в 200 раз.

Повышение активности диафоразы в эпителии измененных бронхов крыс (рис.1,г) можно сопоставить с данными исследования газового состава воздуха от больных с воспалительными заболеваниями дыхательных путей. У них отмечено значительное увеличение экспирируемых оксидов азота [8,9].

Реакция НАДФН-диафоразы на ингаляцию ацетилхолина была выражена резче у больных животных, но, как и у здоровых, она зависела от дозы препарата. У здоровых животных активность фермента достигала максимума при концентрации 0,6 г/л, а у больных верхний уровень содержания фермента устанавливался при 0,4 г/л (рис.2). Следующая доза снижала у этих животных активность фермента до исходных значений. Предварительное введение атропина полностью снимало эффекты от последующего вдыхания холиномиметика. Этот факт указывает на то, что действие ацетилхолина опосредуется через M-холинорецепторы, установленные ранее в эпителиальных клетках бронхов рядом исследователей [7].

Функцию NO как универсального мессенджера пытаются связать с регуляцией гемодинамики и иммуннозащитных процессов в легких [6,12]. В то же время влияние NO на тонус гладких миоцитов бронхов, то есть регуляцию их подвижности, способности к суже-

БИОПАРОКС®

ФУЗАФУНЖИН

ИНФЕКЦИИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Уникальный ингаляционный препарат,
обладающий антимикробными
и противовоспалительными свойствами*



*Пероральные ингаляции и
ингаляции через каждый
носовой ход
4 раза в день*

синусит

ринит

фарингит

тонзиллит

ларингит

трахеит

бронхит

7 основных
показаний
к применению

**МЕСТНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА ВСЕХ УРОВНЯХ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА**



103109, Москва,
Газетный пер., 17/9
Тел.: (095) 234 3866
Факс: (095) 234 3299



ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

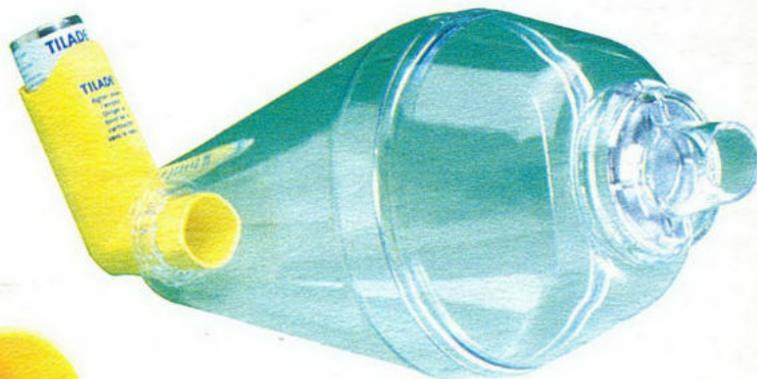
ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ АСТМЫ

Для пациентов старше 5 лет

Преимущества синхронера

- ▲ Эффективность
- ▲ Визуальный контроль
- ▲ Приятный вкус

Для пациентов младше 5 лет



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

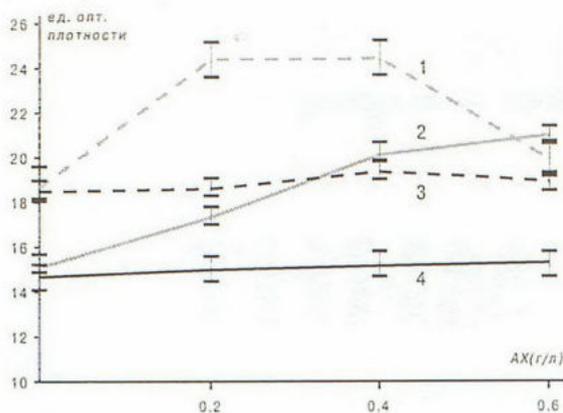


Рис.2. Активность НАДФН-диафоразы в эпителии бронхов при ингаляции ацетилхолина (АХ) больным и здоровым крысам, до и после введения атропина. По вертикали — оптическая плотность фермента. По горизонтали — концентрация АХ. Повышение активности НАДФН-диафоразы на вдыхание АХ по сравнению с исходным уровнем статистически достоверно ($p < 0,05$). Здесь и на рис.3. 1 — больные-АХ, 2 — здоровые-АХ, 3 — больные-атропин+АХ, 4 — здоровые-атропин+АХ.

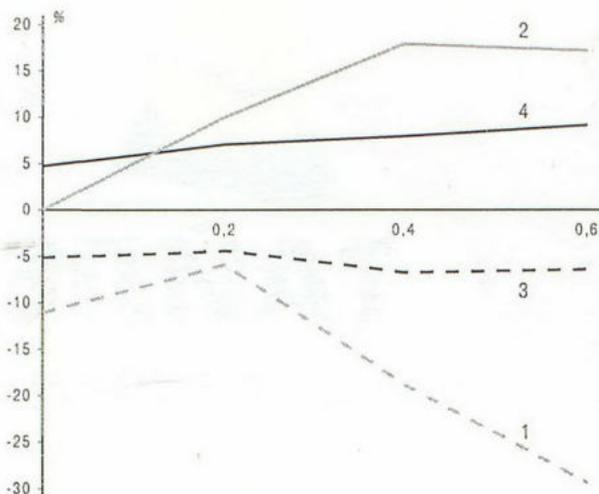


Рис.3. Подвижность бронхов при ингаляции ацетилхолина. По вертикали вверх — процент релаксации, вниз — процент констрикции. Различия реакции бронхов на повышение концентрации АХ статистически достоверны ($p < 0,05$).

нию и релаксации, остается недостаточно ясной [20]. Решение этой проблемы имеет особое значение, так как обещает в ближайшем будущем получить новую группу фармакологических препаратов, влияющих на бронхиальную проходимость и кровообращение в легких.

Данные, приведенные на рис.3, показывают, что у здоровых животных под влиянием ацетилхолина наступает релаксация бронхов, достигающая максимальной величины при дозе 0,4 г/л. У больных крыс при минимальной дозе отмечается попытка к расширению просвета, сменяющаяся прогрессирующим сужением, прямо пропорциональным активности фермента. Следовательно, повышение активности НАДФН-диафоразы у здоровых и больных животных приводит к диаметрально противоположным результатам — релаксации у первых и констрикции у вторых.

Чем же можно объяснить столь неоднозначную реакцию? За ответом, видимо, следует обратиться к довольно хорошо изученной на NO реакции кровеносных сосудов. Furchgott и Zawadzki в 1980 г. [11], а вслед за ними и другие [3] показали, что при структурно-функциональной целостности эндотелия ацетилхолин релаксирует кровеносные сосуды. При повреждении же эндотелия холинолитик в 100% случаев суживает просветы как артерий, так и вен.

Следует, вероятно, с большей долей достоверности предположить, что в бронхах, в зависимости от их состояния, совершается то же самое. При сохранном здоровом эпителиальном покрове происходит релаксация, а при дистрофии эпителиоцитов, особенно при десквамации, возможна констрикция. Исследования, проведенные на дезэпителизированных препаратах трахеи и бронхов [5], свидетельствуют о том, что их слизистая оболочка обладает эффективной системой регуляции тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что NO обеспечивает физиологическую проходимость бронхов, а вдыхаемый воздух является естественным раздражителем эпителиоцитов, поддер-

живающих пороговый тонус гладких мышечных клеток через нитринергический механизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты — М.: Мир, 1968.— 816 с.
2. Зуга М.В., Калинин С.Г., Невзорова В.А., Архипенко И.В. НАДФН-диафараза в эпителии бронхов плодов человека // Пульмонология.— 1996.— № 1.— С.68—71.
3. Мотавкин П.А. Современные представления о механизмах регуляции мозгового кровообращения // Морфология.— 1992.— Т.103, № 7—8.— С.7—34.
4. Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента // Физиология человека.— 1993.— Т.19, № 1.— С.124—135.
5. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л., Федин А.Н., Фомичев С.Н. Релаксирующее действие олигопептидов, выделенных из слизистой трахеи и легочной паренхимы, на гладкую мускулатуру изолированной трахеи крыс // Бюл. exper. биол.— 1992.— № 5.— С.483—486.
6. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in te lung // Respir. Physiol.— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
7. Barnes P.J. Airway epithelial receptors // Eur. Respir. Rev.— 1994.— Vol.4, № 23.— P.371—379.
8. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.— 1995.— Vol.16, № 3.— P.128—130.
9. Belvisi M., Barnes P.J., Larkin S., Yacoub M., Tadjkarimi S., Williams T.S., Mitchell J.A. Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung disease in humans // Eur. J. Pharmacol.— 1995.— Vol.283, № 1—3.— P.255—258.
10. Dupuy H.M., Shore S.A., Drazen J.M. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea-pig // J. Clin. Invest.— 1992.— Vol.90.— P.421—428.
11. Furchgott R.F., Zawadzki S. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin // Nature.— 1980.— Vol.288.— P.373—376.
12. Gutierrez H.H., Pitt B.R., Watkins S.T. Pulmonary alveolar epithelial inducible NO synthase gene expression: Regulation by inflammatory mediators // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.— 1995.— Vol.12, № 3.— P.L501—L507.
13. Hogman M., Flostell C.G., Arnberg H., Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.177—180.
14. Hope B.T., Vincent S.R. Histochemical characterization of neuronal NADPH-diaphorase // J. Histochem. Cytochem.— 1989.— Vol.37.— P.653—661.

15. *Hope B.T., Michael G.T., Knigge K.M., Vincent S.R.* Neuronal NADPH-diaphorase in a nitric oxide synthase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1991.— Vol.88.— P.2811—2814.
16. *Kobzir K., Drazen J., Bredt D. et al.* Nitric oxide synthase (NOS) in the lung: immunologic and histochemical localizatoin in numan and rat tissue // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.A 515.
17. *Munakata M., Masaki Y., Saxuma I.* Pharmacological differentiation of epitheliem-derived relaxing factor from nitric oxide // *J. Appl. Physiol.*— 1990.— Vol.69.— P.665—670.
18. *Schmidt H.H.W., Gagne G.D., Nakane N., Pollock J.S., Miller M.F., Murad F.* Mapping of Neural Nitric oxide synthase in the Rat Suggests Frequent Co-localization with NADPH Diaphorase but Not with Soluble Guanylyl Cyclase, and Novel Paraneural Functions for Nitrinergece Signal Transduction // *J. Histochem. Cytochem.*— 1992.— Vol.40, № 10.— P.1439—1456.
19. *Wolf G., Wurdig S., Shunzel G.* Nitric oxide synthase in rat brain is predominantly located at neuronal endoplasmatic reticulum: an electron microscopic demonstration of NADPH-diaphorase activity // *Neurosci. Lett.*— 1992.— Vol.147.— P.63—66.
20. *Zhao W., Guenard H.* Effect of nitric oxide on in vitro responsiveness of bovine bronchus and pulmonary vessels // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.755—761.

Поступила 05.05.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 577.112.385.2+612.112.93/611.831/-092.9

М.В.Зуга, В.А.Невзорова, Т.Ю.Гарцман, Б.И.Гельцер

АКТИВНОСТЬ НАДФН-ДИАФОРАЗЫ И СОСТОЯНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК БРОНХОВ ПРИ ВАГУСНОЙ ДЕАФФЕРЕНТАЦИИ ЛЕГКОГО КРЫСЫ

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней ВГМУ

NADPHN-DIAPHORASE ACTIVITY AND THE STATE OF BRONCHIAL MAST CELLS DURING VAGAL DEAFFERENTATION OF A RAT'S LUNG

M.V.Zuga, V.A.Nevzorova, T.Yu.Gartsman, B.I.Geltser

Summary

The NADPHN-diaphorase activity was studied for the epithelium and bronchial mast cells under deafferentation caused by rats' vagus cutting. It was determined that the deafferentation results in the increase of the number of the mast cells together with their degranulation inhibition. This process also reduces the NADPHN-diaphorase activity and causes bronchus relaxation and dystrophy. The results have given evidence of the vagus nerve coordinative role in the control of the nitrinergetic and mastcellular mechanisms regulating bronchus mobility.

Резюме

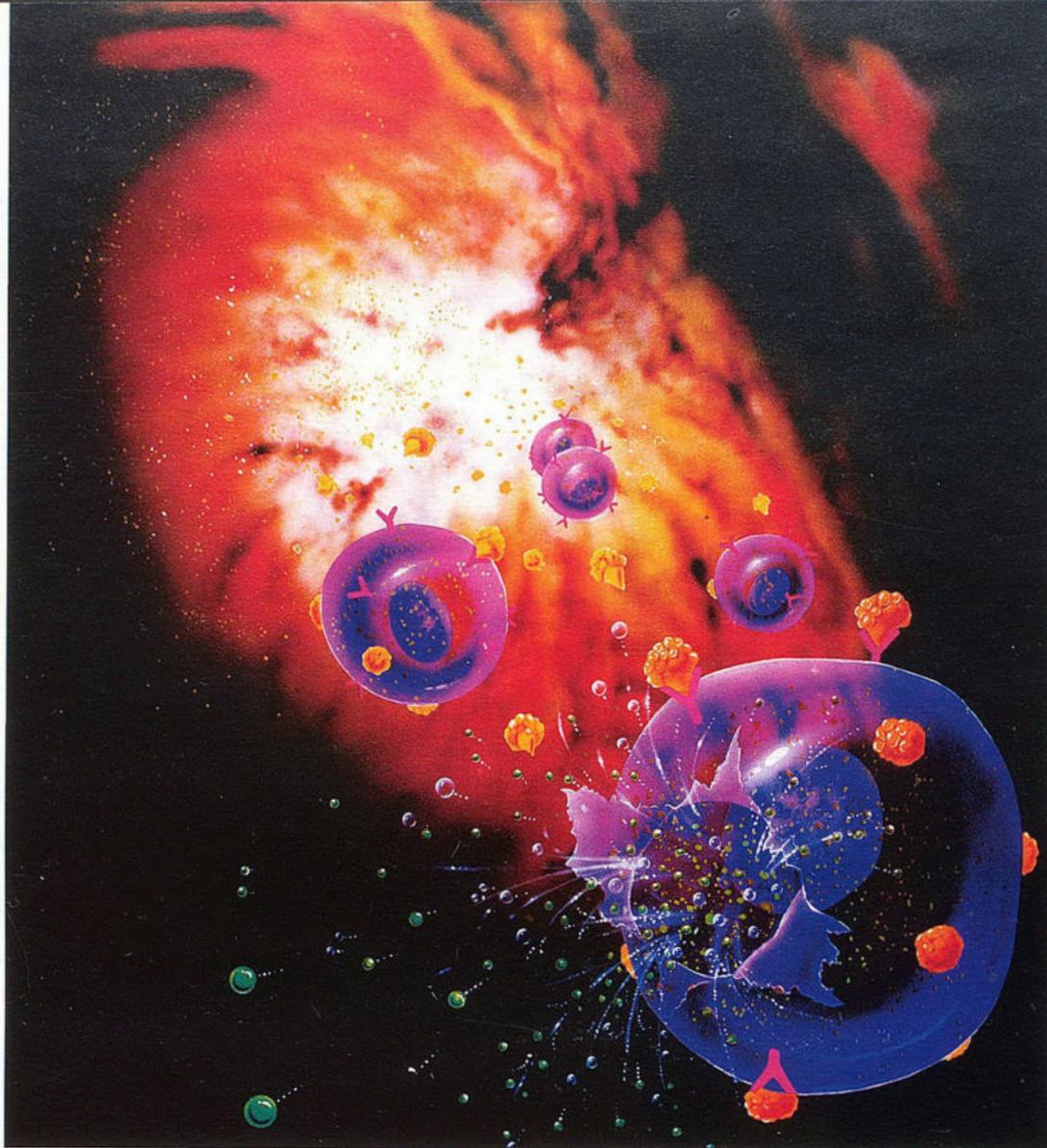
Исследовалось состояние НАДФН-диафоразы эпителия и тучных клеток бронхов в условиях деафферентации, вызванной перерезкой вагуса у крыс. Выяснено, что деафферентация вызывает увеличение числа и торможение дегрануляции тучных клеток, снижение активности НАДФН-диафоразы, релаксацию и дистрофические нарушения бронхов. Данные исследования свидетельствуют о координирующей роли блуждающего нерва в управлении нитринергическими и тучноклеточными механизмами регуляции подвижности бронхов.

Гладкие мышечные клетки стенки бронхов являются мишенью для окиси азота, образующейся в бронхиальном эпителии, и гистамина, секретируемого местными тучными клетками [4,5,11]. В здоровом организме эти два механизма в регуляции проходимости бронхов взаимно уравнивают друг друга: окись азота снижает, а гистамин повышает тонус гладких мышечных клеток [6,7,8]. Согласованную работу этих механизмов предположительно координирует блужда-

ющий нерв, являющийся основным источником афферентов для чувствительной иннервации легких [2].

Цель работы состояла в том, чтобы в условиях деафферентации, вызванной перерезкой вагуса, изучить состояние НАДФН-диафоразы эпителия и тучных клеток бронхов; сделать заключение о значении блуждающего нерва в координации их функции.

Исследование выполнено на нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 200—250 г, содержа-



Кестин™

эбастин

Новый антигистаминный препарат с уникальной возможностью гибкого дозирования при полном отсутствии седативного эффекта



 **RHÔNE-POULENC RORER**

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

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН



R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



Rovamycine
1,5 M.U.I.
spiramycine

lyophilisat
pour perfusion
freeze dried
- salt for
venous
injection



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

RHÔNE-POULENC RORER

Состояние бронхов и тучных клеток легких после правосторонней ваготомии

	Тучные клетки				Бронхи			
	Количество в 10 полях зрения	Средний диаметр, мкм	КД	Плотность гранул	d просвета/ d бронха	Высота эпителия, мкм	Бокаловидные клетки	
							Высота, мкм	Ширина, мкм
Правое легкое	128,6±5,59*	10,97±3,53	0,27	17,53±0,34*	0,72±0,04*	34,35±2,55*	31,36±1,08*	13,36±0,96*
Левое легкое	82,8±4,44*	10,7±3,18	0,3	16,87±0,83	0,61±0,04	14,8±0,85	12,4±0,63*	6,4±0,63
Контроль	100,8±4,8	11,8±3,45	0,21	15,0±90,6	0,66±0,02	13,6±1,8	11,9±0,32	5,4±0,46

Примечание. * — $p < 0,05$

шихся после операции в одинаковых условиях. Под легким эфирным наркозом животному перерезался правый блуждающий нерв ниже узлового (нижнего) ганглия. Первая группа животных ($n=3$) декапитировалась через 5 дней, а вторая ($n=5$) через месяц. Исследовалось состояние правого и для сравнения с ним левого легкого с сохраненной вагусной иннервацией. Контрольную группу ($n=3$) составляли неоперированные животные.

Результаты перерезки, полнота дегенерации устанавливались импрегнацией по Кахалю дистального отдела нерва.

Кусочки легкого фиксировались 4% раствором параформальдегида в течение двух часов, а затем сутки промывали в 15% растворе сахарозы и замораживали в криостате. Срезы легких, монтированные на предметном стекле, помещали для выявления НАДФН-диафоразы в среду, предложенную *Hope u Vincent* (1989). Ее конечный состав был следующим: 50 мм трис-НСI буфера (рН 8,0), 1 мм НАДФН, 0,5 мм нитросинего тетразолия и 0,2% тритон — X-100. Основные реактивы получены от фирм "Sigma" и "Serva". Инкуба-

ция срезов продолжалась 60 мин в термостате при температуре 37°C. Срезы заключали по общепринятой методике. Количественную оценку активности НАДФН-диафоразы и плотность гепариновых гранул в тучных клетках определяли на микроденситометре *Vickers M-85* (Англия).

Содержание тучных клеток в бронхах рассчитывали на площадь в 1 кв.мм, коэффициент дегрануляции в качестве показателя их функционального состояния определяли как отношение дегранулирующих элементов к их общему количеству.

Измеряли диаметры бронхов и ширину их просвета. Отношение ширины просвета к диаметру оценивали как показатель подвижности бронха, степень его сужения и расширения.

Через 5 суток в дистальном отделе перерезанного блуждающего нерва все аксоны находились в состоянии глубоких дистрофических изменений. Они распались на фрагменты, глыбы и зерна, интенсивно чернившиеся азотнокислым серебром. Их анатомическая целостность оказалась нарушенной. Следовательно, правое легкое было в основном деафферентирова-

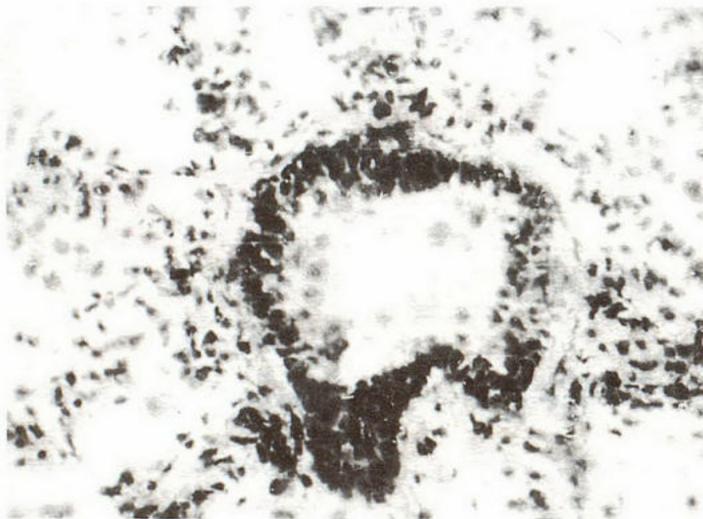


Рис.1. Бронхиола со складчатой атоничной стенкой, просвет занят десквамированным эпителием. Перибронхиальная легочная ткань содержит лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 100$.

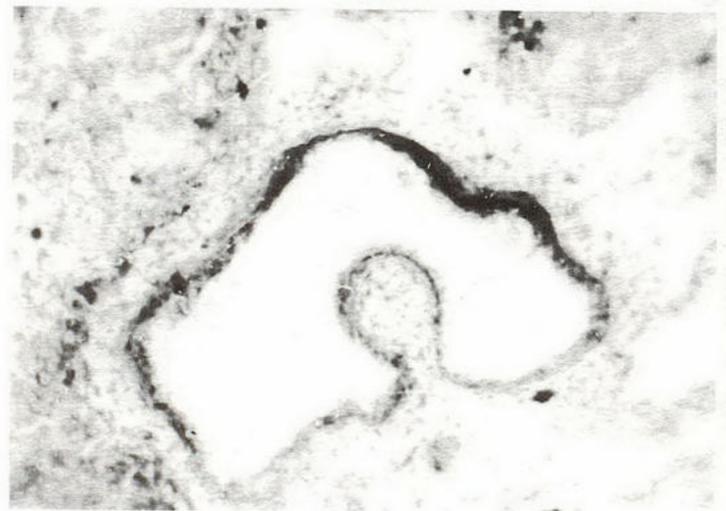


Рис.2. Бронхиальная артерия с атоничной коллабировавшей стенкой. По периферии видны тучные клетки (показаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 100$.

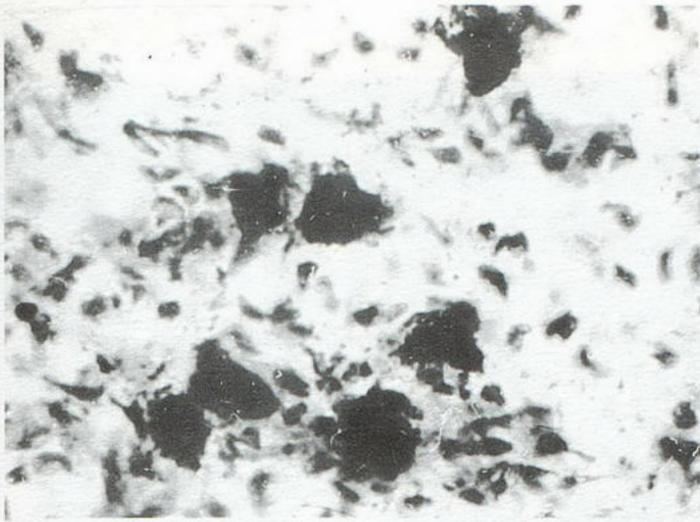


Рис.3. Группа тучных клеток перибронхиальной соединительной ткани. Окраска метиленовым синим. Микрофото. $\times 400$.

но. В нем могли сохраниться в ограниченном числе перекрестные чувствительные волокна левого блуждающего нерва, но они не обеспечивали полноценную иннервацию бронхов, хотя в их тканях дистрофических изменений в это время не было отмечено.

Ярко выраженные структурные нарушения появились спустя месяц. Стенки бронхов (диаметром 100—500 нм) выглядели атоничными и дилатированными. Их просветы заполнены густым вакуолизированным слизистым секретом, часто смешанным с десквамированным эпителием. Мукоцилиарный аппарат реснитчатых клеток очагово разрушен, многорядный призматический эпителий заменен плоским. Бокаловидные клетки гиперплазированы и гипертрофированы. Их объем достоверно увеличен по сравнению с размерами таких же элементов бронхов левого легкого и бронхов контрольных животных (таб.).

В наружной оболочке бронха развивались очаговые лимфоидно-гистиоцитарные пролифераты, клетки которых инфильтрировали перибронхиальную легочную ткань (рис.1).

Сходные изменения регистрировались в кровеносных сосудах — бронхиальных артериях и венах. Их стенка была истончена и растянута, участками колла-

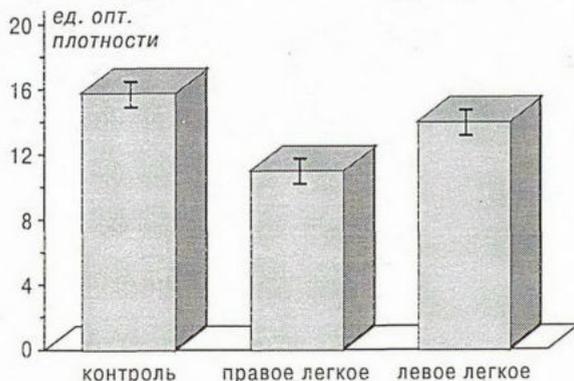


Рис.4. Состояние НАДФН-диафоразы в легком. Активность фермента достоверно снижена в правом деафферентированном легком. * — $p < 0,05$.

бирована (рис.2), эндотелий вакуолизирован. Вокруг сосуда и в его адвентиции в одиночку и группами располагались тучные клетки.

Отмеченные дистрофические изменения характерны для деафферентированного органа — феномен, подробно изученный Т.А.Григорьевой [1].

Число тучных клеток в деафферентированных бронхах правого легкого достоверно больше, чем в левом легком и органе контрольных животных (рис.3, см. таб.). Их средние размеры у всех групп животных, оперированных и контрольных, были одинаковы. Однако в цитоплазме тучных клеток деафферентированных бронхов возрастала плотность гепариновых включений ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что секреторный процесс, зависящий от функции симпатической иннервации, был сохранен, а выведение продуктов секреции, их экзоцитоз, нарушен в связи с утратой парасимпатической регуляции [3].

Инструментальная оценка оптической плотности диформазанового преципитата установила достоверное снижение его образования в эпителии бронхов оперированного легкого по сравнению с контролем, в то время как в эпителии бронхов левого легкого содержание диформазана достоверно не изменялось. Эти данные свидетельствуют, что активность НАДФН-диафоразы падала в правом оперированном легком и сохранялась на уровне контрольных показателей в левом (рис.4). Снижение активности фермента следует поставить в связь с дистрофическим изменением эпителиоцитов, вызванных деафферентацией.

При морфометрическом исследовании бронхов достоверно установлено их расширение в правом и умеренное сужение просвета в левом легком (см. таб.). Эти реакции зависели от многофакторных причин, в том числе и от колебаний активности НАДФН-диафоразы. Однако главная причина реакции деафферентированного бронха зависела от того, что ткани, лишённые афферентной иннервации, становятся, согласно закону Розенблюта—Кеннона, более чувствительными к гуморальным дилататорам, циркулирующим в крови и образующимся местно [9,10].

Констрикторный эффект в бронхах левого легкого зависел от напряжения центров блуждающего нерва, вызванных раздражением с поврежденных аксонов.

Таким образом, деафферентация легкого вызвала увеличение числа и задержку экзоцитоза тучных клеток, снижение активности НАДФН-диафоразы, дистрофические нарушения и релаксацию бронхов. Эти факты позволяют заключить, что блуждающий нерв у млекопитающих координирует нитринергический и тучноклеточный механизмы управления подвижностью бронхов. Наличие у тучных клеток и бронхиальных эпителиоцитов рецепторной вагусной иннервации находится в соответствии с данными, изложенными в настоящей работе [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Т.А. Нервная трофика и пересадка органа // Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов, 7-й: Труды. — М., 1969. — С.19—22.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
ИММУНОКОРРЕКТОРА

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:

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



Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

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

Открытая миру и ориентированная на будущее компания

Амоксициклав®



lek

*Lek Pharmaceutical and
Chemical Company d.d.*

Ljubljana, Slovenia

2. Лашков В.Ф. Иннервация органов дыхания.— М.: Медгиз, 1963.
3. Ломакин А.В., Кожевникова Т.Д., Мотавкин П.А. Холино-реактивность тканевых базофилов твердой мозговой оболочки головного мозга белых крыс // Физиол. журн. СССР.— 1992.— Т.78, № 6.— С.33—39.
4. Adhot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the Lung // Respir. Physiol.— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
5. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric Oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.— 1995.— Vol.16, № 3.— P.128—130.
6. Cardell L.O., Edvinsson L. Characterization of the histamine — receptors in the guinea-pig lung — evidence for relaxant histamine H-3 receptors in the trachea // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.111, № 2.— P.445—454.
7. Ellis L.L., Udem B.J. Inhibition by L- N- arginine of nonadrenergic — noncholinergic — mediated relaxation of human isolated central and peripheral airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.1543—1547.
8. Horvath L., Huszar E., Kollai M. Nitric — oxide elevates cGMP level in the guinea -pig lung during allergic bronchospasm // FASEB J.— 1995.— Vol.9, № 4.— P.A—697.
9. Ito Y. Prejunctional control of excitatory neuro — effector transmission by prostaglandins in airway smooth muscle tissue // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143, № 3.— Pt 2, Suppl.6.— P.S.510.
10. Ito Y., Mirawa H. Defense Mechanisms of the Lung Childhood Asthma. Pathophysiology and Treatment.— New York: D.G. Tinctlman, 1987.— P.23—29.
11. Middleton S.S., Cuthbert A.W., Shorthouse M., Hunter J.O. Nitric oxide affects mammalian distal colonic smooth muscle by tonic neural inhibition // Br. J. Pharmacol.— 1993.— Vol.108.— P.974—979.
12. Motaikin P.A., Lomakin A.V., Pigolkin J.I. Cholinergic innervation of the endocrine cells of the blood vessels of the human brain // Folia Morphol.— 1990.— Vol.38, № 3.— P.312—314.

Поступила 05.05.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.5-06:616.24-006

Е.А.Коган, И.В.Богдельникова, С.М.Секимова, М.И.Перельман

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И КАРЦИНОГЕНЕЗ

Кафедры патологической анатомии 1-го лечебного факультета и фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, академические группы академика РАМН проф.М.И.Перельмана и академика РАМН проф.В.В.Серова

PULMONARY TUBERCULOSIS AND CARCINOGENESIS

E.A.Kogan, I.V.Bogadelnikova, S.M.Sekamova, M.I.Pereiman

Summary

Lung cancer is 4.5—7 times more frequent among the people sick with tuberculosis in contrast to the main population. A clinical morphological examination was performed for the specimen from 344 patients with a peripheral lung cancer and from 70 patients suffering from focal pulmonary tuberculosis. The examination confirmed the tuberculosis significance as a background disease for a lung cancer development. Fibrosis foci of tuberculosis origin have been determined on tumors in 73 percent of the "cancer in cicatrix" cases. In post-tuberculosis foci the specific weight of hard degrading collagens IV,V and collagen of the type III grew. The latter collagen can be found in an embryonal lung. The importance of tuberculosis for the lung cancer development is confirmed by a relatively frequent detection of precancerous changes in the lung epithelium for the patients suffering from the post primary pulmonary tuberculosis (23 percent). There was obtained new data on the production of the insulin type growth factor 2 and protein of types 2 and 4 by the tuberculosis granuloma's cells. These parameters were derived with the use of the immunohistochemical method. The described growth factor is a strong mitogen able to paracrinically stimulate the lung epithelium proliferation. In its turn this provokes a lung pre-cancer and cancer development. A correlation between the tuberculosis and the lung cancer due to chronic inflammation decompensation, reparative regeneration and sclerosis is discussed. The expediency of a surgical treatment for the patients with chronic focal tuberculosis is considered.

Резюме

Рак легкого встречается в 4,5—7 раз чаще среди больных туберкулезом по сравнению с основной популяцией. В результате клинко-морфологического исследования материала от 344 больных периферическим раком легкого и 70 больных очаговыми формами туберкулеза легких установлены доказательства значения туберкулеза как фонового заболевания для развития рака легкого. В 73% случаев "рака в рубце" обнаружены очаги фиброза туберкулезного происхождения на территории опухолей. В посттуберкулезных очагах возрастал удельный вес труднодеградируемых коллагенов IV, V и коллагена III типа, встречающегося в эмбриональном легком. О значении туберкулеза в развитии рака легкого свидетельствует также относительно частое обнаружение предраковых изменений легочного эпителия у больных с вторичным

туберкулезом (23% наблюдений). Получены новые данные о продукции клетками туберкулезной гранулемы инсулиноподобного фактора роста 2 и связывающих протеинов 2 и 4 типов, выявленные иммуногистохимическим методом. Являясь сильным митогеном, описанный фактор роста способен осуществлять паракринную стимуляцию пролиферации легочного эпителия и способствовать развитию предрака и рака легкого. Обсуждается вопрос о связи туберкулеза и рака легкого через декомпенсацию хронического воспаления, репаративную регенерацию и склероз. Ставится вопрос о целесообразности проведения больным хроническими очаговыми формами туберкулеза легких оперативного лечения.

На пороге 3-го тысячелетия проблема туберкулеза вновь становится актуальной. Прогноз, высказанный экспертами ВОЗ в 1960 г. о возможности ликвидации туберкулеза как распространенного заболевания, не оправдался [2,8].

Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации в последние годы существенно ухудшилась и оценивается как весьма напряженная (материалы коллегии МЗ и МП РФ, 16 апреля 1996).

По предварительным данным, в 1995 г. уровень заболеваемости туберкулезом составил 57,4 на 100 тыс. населения. Значительно возросла и смертность от туберкулеза, достигнув 14,4 на 100 тыс. населения. Туберкулез стал самой распространенной инфекцией, убивающей взрослых. В настоящее время на учете противотуберкулезных учреждений Российской Федерации состоит 300 тыс. больных активным туберкулезом. В целом же, по мнению специалистов, в противотуберкулезной помощи в России нуждаются около 3 млн. человек.

Одной из существенных причин ухудшения эпидемиологической ситуации с туберкулезом является недостаточная работа по его активному выявлению. У большого числа больных туберкулез выявляется несвоевременно. Число невыявленных больных ежегодно составляет не менее 20—30%. Соответственно оказываются заниженными показатели заболеваемости.

Другая причина роста заболеваемости туберкулезом связана со значительным числом мигрантов, беженцев, вынужденно переселенных лиц. Обследование и медицинская помощь этим группам населения существенно затруднены. Туберкулез у них часто диагностируется лишь посмертно при аутопсии [8] и находит отражение только в одном эпидемиологическом показателе — смертности от туберкулеза.

Несвоевременное выявление туберкулеза приводит к увеличению деструктивных форм заболевания, в том числе малокурабельного фиброзно-кавернозного туберкулеза. За последние годы число таких больных в России увеличилось почти в 2 раза.

Выявление больных с запущенной стадией заболевания приводит к снижению эффективности лечения и высокой инвалидизации. По сравнению с данными 1991 г. клиническое излечение туберкулеза сократилось на 26,7%, абациллирование на 11,7%. Существенно увеличился риск рецидива заболевания — число больных с реактивацией туберкулезного процесса возросло на 24,2% и составляет сейчас 8,2 на 100 тыс. населения.

Тяжелая эпидемиологическая ситуация, серьезные проблемы в организации раннего выявления и лечения больных туберкулезом обуславливают дальнейший патоморфоз туберкулеза.

Одним из основных проявлений патоморфоза туберкулеза является рост деструктивных и быстро прогрессирующих форм туберкулеза легких, в частности казеозной пневмонии, а также внелегочных поражений. Второй характерной чертой современного патоморфоза является значительное увеличение в структуре впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В настоящее время, по сравнению с данными 1986 г. фиброзно-кавернозный туберкулез выявляется почти в 2 раза чаще.

Третий компонент патоморфоза туберкулеза заключается в частом сочетании активных воспалительных туберкулезных изменений с выраженным метатуберкулезным пневмофиброзом. Его причиной, с одной стороны, служит позднее выявление туберкулеза, с другой — увеличение частоты рецидивов, когда активное туберкулезное воспаление развивается в зоне старых посттуберкулезных изменений. В таких случаях и морфологическая, и клиническая характеристики процесса быстро приобретают черты фиброзно-кавернозного туберкулеза. Метатуберкулезные и посттуберкулезные пневмосклеротические изменения нередко имеют тенденцию к прогрессированию, обуславливая развитие хронической легочно-сердечной недостаточности и легочного сердца [5]. На этом фоне в легких часто развиваются хроническое неспецифическое воспаление или злокачественные новообразования [3,6,9].

Четвертым проявлением патоморфоза туберкулеза является увеличение его роли как фонового заболевания для развития рака легкого. Рак легкого встречается в 4,5—7 раз чаще среди больных туберкулезом по сравнению с общей популяцией. По данным ряда авторов, частота рака легкого среди больных туберкулезом колеблется от 0,4 до 8,2% [1,4]. Частота же выявляемости метатуберкулезных изменений и активного туберкулеза у больных раком легкого составляет 0,35—31% [12]. Есть основания полагать, что “рак в рубце” у некурящих женщин наиболее вероятно связан с перенесенным туберкулезом легких [11].

Вопрос о роли туберкулеза в легочном канцерогенезе решается неоднозначно разными авторами. Однако большинство исследователей полагают, что важнейшее значение для развития рака легкого имеют туберкулезные и метатуберкулезные склеротические изменения [3,6,9].

Проблема метатуберкулезного пневмосклероза в современных условиях продолжает оставаться актуальной.

Целью данной работы явилось изучение морфологических изменений и молекулярно-генетических особенностей, возникающих в зоне хронического тубер-

Сумамед®

азитромицин

АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

- Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей (3 дня по 500 мг однократно)

**ТОЧНО
В ЦЕЛЬ**

- Неосложненный гонорейный и негонорейный уретрит и/или цервицит (1,0 г однократно)

- Лайма-Боррелиоз (начальная стадия — эритема Мигранс) (1,0 г — однократно в 1 день, 0,5 г — со 2 по 5 день)

Преимущества:

- короткий курс лечения
- хорошая переносимость

ключ к успеху — фармакокинетика препарата



Сумамед

азитромицин

таблетки, капсулы и порошок для приготовления суспензии

Состав и форма выпуска: Активное вещество — азитромицина дигидрат.

Капсулы 250 мг по 6 в упаковке

Таблетки 125 мг по 6 и 500 мг по 3 в упаковке

Порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл
(20 и 30 мл) во флаконе

Фармакологическое действие. Сумамед — антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Из грамположительных бактерий к азитромицину чувствительны *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококки групп С, F и G, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Из грамотрицательных бактерий чувствительны *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Compylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*. Из анаэробов к азитромицину чувствительны *Bacteroides bivius*, *Glostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*. Из остальных микроорганизмов — *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*.

Фармакокинетика. Азитромицин устойчив в кислой среде, благодаря чему быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (T_{max} 2,50-2,96 ч). После приема внутрь 500 мг препарата биодоступность составляет 37%. Максимальная концентрация в сыворотке после приема этой дозы равна 0,4 мг/л, однако в тканях и клетках концентрация в 10-50 раз выше. Высокая концентрация в тканях и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей липосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места инфекции, где и высвобождают его в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в простату), в кожу и мягкие ткани.

Способность препарата сохраняться в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приема последней дозы позволила разработать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения.

Показания

- Инфекции дыхательных путей
- Скарлатина
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции урогенитального тракта (гонорейный и негонорейный уретрит/ или цервицит)
- Болезнь Лайма (боррелиоз)

Режим дозирования

Сумамед следует обязательно принимать за час до еды или через 2 часа после еды. Препарат принимают один раз в день.

Взрослые: Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей: 500 мг ежедневно в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

Острые инфекции урогенитального тракта: однократно 1 г (2 таблетки по 500 мг).

Болезнь Лайма — боррелиоз (лечение первой стадии — *erythema migrans*): 1 г (2 таблетки по 500 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

Дети: при инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей суспензия назначается из расчета 10 мг/кг по следующей схеме:

Масса тела, кг	Форма выпуска	Суточная доза
5	Сумамед 100 мг/5 мл	2,5 мл (50 мг) дозирующий шприц
6		3,0 мл (60 мг) дозирующий шприц
7		3,5 мл (70 мг) дозирующий шприц
8		4,0 мл (80 мг) дозирующий шприц
9		4,5 мл (90 мг) дозирующий шприц
10-14		5,0 мл (100 мг)
15-24	Сумамед-форте 200 мг/5 мл (20 мл)	5 мл (1 большая ложечка — 200 мг)
25-34	Сумамед-форте 200 мг/5 мл (30 мл)	7,5 мл (1 большая и 1 маленькая ложечка — 300 мг)
35-44		10 мл (2 большие ложечки — 400 мг)

Таблетки: детям с массой тела от 10 до 20 кг рекомендуется 1 таблетка (125 мг) 1 раз в день в течение 3 дней
от 21 до 30 кг рекомендуется 2 таблетки (250 мг) 1 раз в день в течение 3 дней

При весе свыше 45 кг назначают дозы для взрослых.

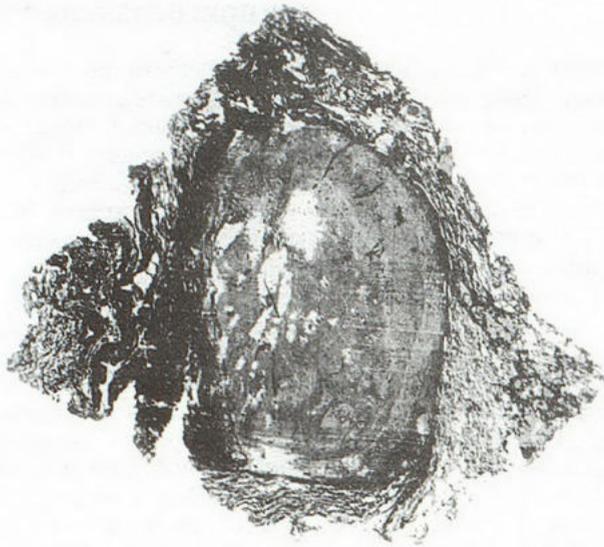
Противопоказания. Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

Побочное действие. Редко вызывает побочные явления. Возможны изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, понос, боль в животе, реж — рвота и метеоризм. Сыпь появляется крайне редко. Возможно транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

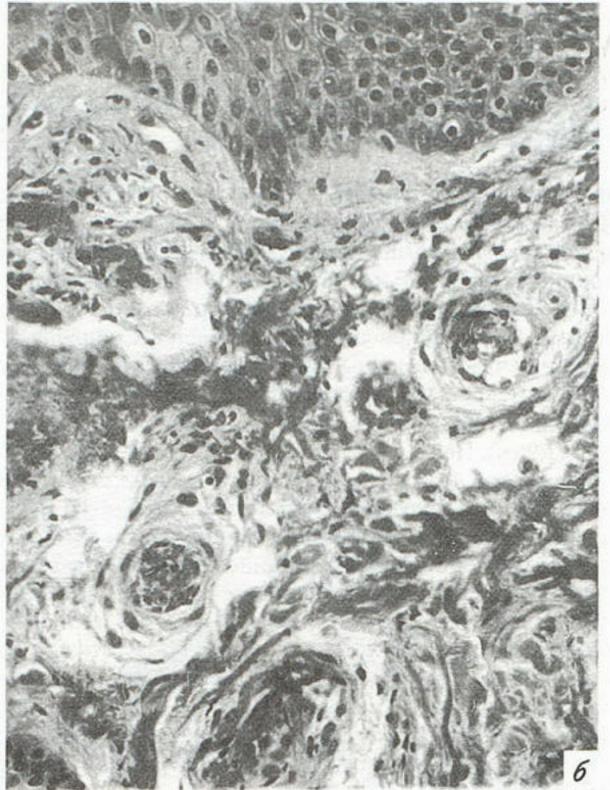
Лекарственное взаимодействие. Рекомендуется перерыв по меньшей мере в 2 часа между приемом азитромицина и антацида. Не отмечено взаимодействие препарата с теофиллином, пероральными антикоагулянтами, карбамазепином, фенитоином, дигоксином, циклоспорином и эрготамином.

Регистрационный номер П-8-242 002126 от 23.05.91.

В настоящее время — в стадии перерегистрации
А/О ПЛИВА — Загреб (Хорватия) Программа фармацевтики.



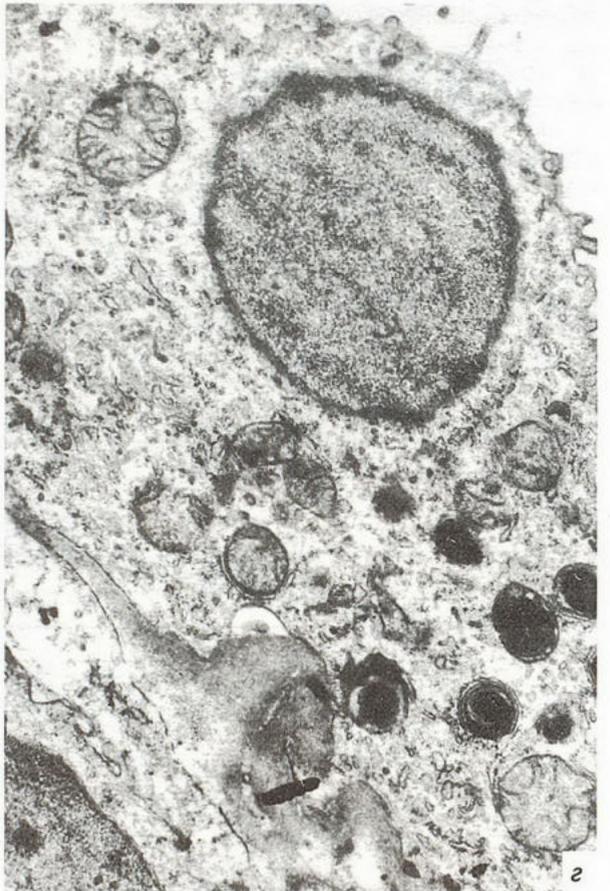
a



б



в



г

Рис. Туберкулема легкого:

a — выраженный фиброз капсулы и прилежащих к туберкулеме тканей, гистотопограмма, $\times 3$; *б* — электроннограмма эпителиоидной клетки туберкулезной гранулемы с признаками синтетической активности, $\times 30\,000$; *в* — выраженная дисплазия бронхиального эпителия, $\times 450$; *г* — электроннограмма незрелого пневмоцита 2 порядка в щелевидной структуре в рубце, $\times 60\,000$; *a, в* — окраска гематоксилином и эозином.

кулезного воспаления и метатуберкулезных очагах, и установление их связи с развитием предрака и рака легкого.

Исследование выполнено на материале удаленных во время операции легких и их частей от 344 больных периферическим раком легкого (ПРЛ) и 70 больных с вторичным туберкулезом — фиброзно-очаговым, туберкулемами, фиброзно-кавернозным. Преобладали мужчины: при ПРЛ соотношение мужчин и женщин составляло 5:1, а при туберкулезе — 2:1. Средний возраст больных ПРЛ равнялся 54 годам, а туберкулезом легких — 39 годам.

ПРЛ локализовался чаще в правом легком (59% случаев), особенно в сегментах верхней доли (37%). Стадия рака в 55% случаев характеризовалась как T₁N₀M₀, в остальных случаях были более выраженные формы. Основным вариантом операции была лобэктомия (199 больных), пневмонэктомия сделана у 104, малая резекция легкого — у 41 больного.

Туберкулез легких был изучен в двух группах больных: 1-я группа — это пациенты фтизиатрического лечебного учреждения с диагностированным заболеванием (25 человек); 2-я группа — пациенты отделения торакальной хирургии с периферическими шаровидными тенями, подозрительными на ПРЛ (45 человек). Показанием для хирургического лечения больных 1-й группы явилось сохранение активных туберкулезных изменений в легких через 8—12 мес. интенсивной химиотерапии. У больных 2-й группы диагноз туберкулеза был установлен только во время или после операции при гистологическом исследовании. До операции изменения в легких ошибочно трактовали как нетуберкулезные — в большинстве случаев предполагали или не могли исключить наличие опухоли. Соответственно предоперационную противотуберкулезную химиотерапию этим больным не проводили.

У большинства больных с диагностированным до операции туберкулезом выполнены малые резекции или лобэктомия. Пневмонэктомия сделана лишь у 5 больных в связи с обширным поражением легкого фиброзно-кавернозным туберкулезом. У больных с первоначально ошибочным диагнозом объем хирургического вмешательства был больше, поскольку предполагалось наличие рака: лобэктомия сделана у 25, пневмонэктомия — у 10, а малые резекции — у 5 пациентов.

Методы исследования включали изучение макропрепарата легкого и парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, фукселином на эластик, альтиановым синим, по Крейбергу, Фельгену, Цилю-Нильсену. Производили ШИК-реакцию. Методом двойных антител и авидин-биотиновым методом в криостатных и парафиновых срезах изучали иммуногистохимию инсулиноподобного фактора роста-2 и связывающих его протеинов 2,3,4 типов с полуколичественной оценкой резуль-

татов реакций в баллах, а также коллагенов 1,2,3,4 и 5 типов с количественной оценкой концентрации продукта в ткани методом прямой цитофотометрии.

ПРЛ представлен различными гистологическими типами с явным преобладанием железистых форм рака (42% случаев) — аденокарцином и бронхиолоальвеолярного рака. Плоскоклеточный рак выявлен в 25%, мелкоклеточный — в 10%, а крупноклеточный — в 5%.

На территории ПРЛ обнаруживаются с большим постоянством рубцовые поля, что позволяет говорить о ПРЛ “в рубце”. ПРЛ “в рубце” выявлен в 287 (83%) из 344 случаев, а среди опухолей на стадии T₁ — в 181 (94%) из 192. Рубцовые изменения на территории ПРЛ обнаружены у 287 (83%) больных.

Макроскопически рубцовые изменения на территории ПРЛ представлены участками черного цвета, располагающимися на одном из полюсов или в центре опухоли, и, как правило, тяжами, связанными с утолщенной гиалинизированной и втянутой по направлению к опухоли плеврой. Микроскопически на территории рубцов в ПРЛ отмечаются скопления грубых коллагеновых волокон, очагов гиалиноза, скопления фрагментов эластических волокон, пыли и нередко кристаллов холестерина.

Туберкулезное происхождение этих склеротических изменений установлено у 214 (75%) больных на основании их морфологических особенностей. Чаще они были локализованы вокруг заживших очагов вторичного туберкулеза (очаги Ашоффа-Пуля), реже — вокруг туберкулем (рис.1,а) или в стенках хронических каверн, в единичных случаях — вокруг очага Гона.

У оперированных больных с диагностированным туберкулезом легких в изученном материале доминировал фиброзно-кавернозный туберкулез (17 случаев), туберкулем было 8. Напротив, среди пациентов с недиагностированным туберкулезом и подозрением на ПРЛ преобладали туберкулемы (35 случаев), фиброзно-очаговый туберкулез был у 7 больных. В 2 наблюдениях был фиброзно-кавернозный туберкулез и в одном — очаг Гона.

Специфические гранулемы были обнаружены в 67% случаев легочного туберкулеза и в 3 случаях ПРЛ — 0,1%. Гранулемы имели казеозный некроз в центре и вал из эпителиоидных клеток (рис.1,б), гигантских клеток Пирогова-Лангханса и лимфоцитов. Во всех 7 из гистохимически исследованных случаев была обнаружена продукция эпителиоидными, гигантскими клетками Пирогова-Лангханса и фибробластами инсулиноподобного фактора роста-2 и связывающих его белков 2 и 4 типов.

Состав коллагенов в метатуберкулезных очагах у больных туберкулезом легких и в рубцах на территории ПРЛ идентичен и характеризуется преобладанием коллагенов III, IV и V типов (таблица). В зонах активного воспаления, а также в строме ПРЛ преобладает коллаген III типа.

Таблица

Типы коллагена в метатуберкулезных рубцах легкого

Тип коллагена	Метатуберкулезный пневмосклероз		Метатуберкулезный рубец в ПРЛ	
	абс.	%	абс.	%
I	0,289±0,045	11,18	0,325±0,078	14,15
II	0,159±0,028	6,15	0,073±0,034	3,78
III	0,507±0,052	19,61	0,413±0,094	17,98
IV	0,795±0,057	30,75	0,648±0,097	28,21
V	0,835±0,06	32,31	0,838±0,113	36,48

Во всех изученных иммуногистохимически случаях выявлены пролиферативные и диспластические изменения бронхиального (рис. 1, в) и альвеолярного эпителия (рис. 1, г), находившегося как вблизи гранулематозного воспаления, так и на территории метатуберкулезного пневмофиброза. Среди различных пролиферативных изменений эпителия в случаях с активным туберкулезным процессом доминировали плоскоклеточная метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия. В фокусах фиброза наиболее характерно развитие метапластических и диспластических изменений бронхиального и альвеолярного эпителия в овальных и шелевидных структурах на его территории.

В результате проведенного исследования нами получены дополнительные доказательства о значении туберкулеза как фонового заболевания в развитии периферического рака легкого.

Как известно из исследований по эмбриогенезу легкого, коллаген III типа является доминирующим типом коллагена эмбрионального легкого и, вероятно, наиболее благоприятным стромальным компонентом для роста и формирования легочной ткани. Коллагены же IV, V типов относятся к группе трудно деградируемых белков и могут расщепляться только коллагеназой IV типа, не обнаруживаемой в легочной ткани и в клетках воспалительного инфильтрата. Данный фермент продуцируется клетками трансформированного бронхиального эпителия. Полученные данные показывают, что при туберкулезе в легочной ткани, с одной стороны, формируются рубцовые изменения, вероятно, не подвергающиеся обратному развитию, а с другой — они являются удобной подложкой для пролиферирующих клеток. Кроме того, метатуберкулезные рубцы содержат в себе массу пылевых частиц, продуктов перекисного окисления липидов, активные формы кислорода и другие канцерогенные агенты [3,13].

Новые данные были получены нами при изучении вопроса о возможном влиянии туберкулезного гранулематозного воспаления на трансформацию легочного эпителия. Как показано при исследовании культур клеток, инсулиноподобный фактор роста-2 может связываться рецепторами, расположенными на поверхности эпителиальных клеток легкого, и стимулировать их пролиферацию [10]. Можно предположить, что

секретируя данный фактор роста туберкулезная гранулема осуществляет паракринную стимуляцию пролиферации легочного эпителия. Сами же клетки гранулемы, вероятно, также стимулируются данным фактором роста по аутокринному механизму.

Наиболее типичными предраковыми изменениями эпителия, развившимися на фоне метатуберкулезных склеротических изменений, являются выраженная дисплазия бронхиального эпителия, очаги аденоматоза с атипией эпителиальных клеток и дисплазия эпителия в овальных и шелевидных структурах в рубце.

Важным является также вопрос о том, какой период времени требуется для развития рака легкого у больных легочным туберкулезом. Судя по средней разности в возрасте между пациентами с ПРЛ и легочным туберкулезом, этот период может составить примерно 15 лет, что совпадает также и с данными литературы [1,12]. Из этого следует важный практический вывод. При лечении легочного туберкулеза очень опасно сохранять в организме тлеющие активные и старые зажившие очаги. Вероятно, настало время обсудить вопрос о таких методах лечения, которые не только подавляют инфекционный туберкулезный процесс в легких и устраняют гранулематозное воспаление. Возможно, у ряда больных метатуберкулезные очаги целесообразно удалять.

Заключение

Хроническое гранулематозное воспаление с продукцией инсулиноподобного фактора роста и недеградируемые рубцовые изменения являются фоном, способствующим молекулярно-генетической перестройке и трансформации легочного эпителия. В этих условиях у больных туберкулезом возникают предпосылки для развития рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жингель И.П., Фрейдина Б.А., Циммерин И.Е. // Пробл. туб. — 1987. — № 1. — С.46—50.
2. Как остановить туберкулез в самом источнике. Отчет ВОЗ об эпидемиях туберкулеза. — М., 1995. — 67 с.
3. Коган Е.А., Кодолова И.М. // Итоги науки и техники. Патологическая анатомия. — М., 1989. — Т.7. — С.84—116.
4. Пятночка И.Е. // Пробл. туб. — 1985. — № 9. — С.64—67.
5. Соловьева И.П. (Ред.) Патологическая диагностика и трактовка основных форм туберкулеза: Метод. рекомендации. — М., 1993. — 21 с.
6. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
7. Хоменко А.Г. // Пробл. туб. — 1993. — № 2. — С.3—9.
8. Шилова М.В. // Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза. — М., 1996. — С.9—11.
8. Control of Tuberculosis in the United States. American Review of Respiratory Diseases. 1993, Medical Section of the American Lung Association. — Atlanta. 1993. — 11 p.
9. Haupt R. Narbenkrebs der Lunge. — Leipzig: Barth, 1973. — 240 s.
10. Jagues G., Havemann K. // Molecular and Cellular Biology of Inulin-like Growth Factors and their Receptors / Ed. D. leRoith, M. K. Raizada. — New York: Plenum Publ. Corp., 1989. — P.247—260.
11. Konietzko N. // Off. Gesundh. — Wes. — 1986. — Bd 48, № 49. — S.488—491.
12. Polak J. // Cas. Lek. Ces. — 1986. — Vol.124, № 31. — P.977—981.
13. Ura H., Bonfil R.D., Reich R. et al. // Cancer Res. — 1989. — Vol.49, № 16. — P.4615—4621.

О.В.Дудина, Пань Лю Лан

О НЕКОТОРЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ИНТАЛА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

ABOUT SOME THERAPEUTIC EFFECTS OF INTAL

O.V.Dudina, Pan Lyu Lan

Summary

93 patients suffering from bronchial asthma and taking intal were examined. The phenomenon of decreasing the need in glucocorticosteroid hormones injected *in vitro* was studied. In order to estimate the tissue sensitivity to the glucocorticosteroid hormones the cortisole-absorption of lymphocytes (CAL) and erythrocytes (CAE) was determined together with its modification for preincubation with 0.2 ml of 5×10^{-4} g/l intal solution. For two-week intal course the number of asphyxia and cough attacks reduced. We managed to reduce the dose of injected glucocorticosteroid hormones for 62.5 percent of patients. However the level of 11-OКС blood plasma did not changed. The CAL and CAE indices for patients suffering from bronchial asthma was authentically lower than those for healthy people. After preincubation of blood cells with intal solution the CAL increased for sick patients, but for healthy people this phenomenon was not observed. The maximum CAL and CAE increment was observed for patients suffering from bronchial asthma with the main infection-dependent disease, on the background of steroid therapy (mainly by inhalation) and for initially reduced CAL indices. On the contrary for the patients with the normal sensitivity to cortisole the preincubation of cells with intal did not significantly influenced on CAL. Thus the *in vitro* preincubation of blood cells with intal promotes the increase of blood cells sensitivity to cortisole. Bronchial asthma patients with lymphocyte and erythrocyte low sensitivity to cortisole should be given chromoglycate sodium preparations in order to decrease tissue cortisole resistance level.

Резюме

С целью изучения феномена уменьшения потребности в экзогенно вводимых глюкокортикостероидных гормонах у больных БА на фоне применения интала было обследовано 93 пациента, страдающих бронхиальной астмой (БА). Для оценки чувствительности тканей к воздействию глюкокортикостероидных гормонов определяли кортизолпоглощение лимфоцитов (КПЛ) и эритроцитов (КПЭ) и его модификацию при преинкубации с 0,2 мл раствора, содержащего 5×10^{-4} г/л интала. На фоне курсового (двухнедельного) применения интала уменьшилось количество приступов удушья и приступов кашля, у 62,5% пациентов удалось снизить дозу вводимых ГК; однако изменений уровня 11-ОКС плазмы крови не зафиксировано. КПЛ и КПЭ у больных БА оказались достоверно ниже, чем аналогичные показатели у здоровых лиц. После преинкубации клеток крови с раствором интала КПЛ у больных БА достоверно повышалось, у здоровых лиц подобного феномена не выявлено. Максимальный прирост КПЛ и КПЭ у больных БА наблюдался при ведущем инфекционно-зависимом варианте заболевания, на фоне стероидной терапии (преимущественно ингаляционной), при исходно сниженных показателях КПЛ, тогда как у больных с нормальной чувствительностью клеток к кортизолу преинкубация клеток с инталом не оказывала сколько-либо значащего влияния на КПЛ. Таким образом, преинкубация клеток крови с инталом *in vitro* способствует повышению чувствительности клеток крови к кортизолу, особенно при ее низких значениях; больным БА с низкой чувствительностью лимфоцитов и эритроцитов к кортизолу для уменьшения степени тканевой кортизолрезистентности следует назначать препараты хромогликата натрия.

В настоящее время большинство зарубежных врачей и исследователей относят глюкокортикостероидные гормоны (ГК) к препаратам первого ряда в терапии больных бронхиальной астмой (БА) в связи с их противовоспалительным эффектом [15,17,18]. Широкое применение ГК, в том числе и ингаляционных, лимитируется их многочисленными побочными эффектами. Поэтому вполне естественны поиски различных путей реально-

го снижения доз и длительности терапии ГК. Предлагаются различные схемы терапии ГК [3], нетрадиционные способы введения препаратов, в частности интрапульмонально [9]. Появились обнадеживающие сообщения о возможности снижения доз ГК на фоне терапии препаратами хромогликата натрия [5,7,21], однако механизмы подобного эффекта недостаточно ясны.

Влияние терапии инталом на функциональные и биохимические показатели у больных БА

Показатель	До начала терапии	После 2-недельного курса интала	Различия, <i>p</i>
ОФВ ₁ , % должн.	52,90±9,32	70,21±8,36	>0,05
VE _{max} , % должн.	58,24±6,35	62,31±5,97	>0,05
VE ₅₀ , % должн.	34,54±3,89	35,45±3,99	>0,05
VE ₇₅ , % должн.	31,81±1,94	28,70±1,23	>0,05
SGaw	0,0889±0,0149	0,0992±0,0132	>0,05
Изменение ОФВ ₁ после инг. беротека, %	37,16±9,90	35,53±5,42	>0,05
Изменение VE _{max} после инг. беротека, %	-48,51±10,03	48,38±14,07	<0,02
Изменение VE ₅₀ после инг. беротека, %	71,86±17,22	144,33±60,51	>0,05
Изменение VE ₇₅ после инг. беротека, %	47,52±14,53	100,98±33,72	>0,05
Эозинофилы крови, %	5,83±1,85	6,82±1,46	>0,05
Эозинофилы мокроты, %	18,10±3,94	16,80±1,60	>0,05
11-ОКС плазмы крови, нмоль/л	274,84±17,93	258,31±13,88	>0,05

скорости, SGaw, что соответствует данным литературы [14]. В то же время следует отметить прирост более чем в 2 раза ответа показателей скоростных потоков при ингаляции симпатомиметика после проведенного курса терапии, причем для VE_{max} — достоверно ($p < 0,02$). Данные факты свидетельствуют о стимулирующем влиянии терапии инталом на бронходилатирующие эффекты симпатомиметиков и могут быть связаны со способностью интала повышать чувствительность бета-рецепторов бронхов за счет стабилизации мембран клеток [20], повышения синтеза ц-АМФ благодаря угнетению фосфодиэстеразы [16] и прямого противовоспалительного действия. Существенного влияния курса терапии инталом на уровень эозинофильного воспаления не было получено, можно лишь отметить тенденцию к снижению содержания эозинофилов в мокроте (см. табл. 1).

Содержание 11-ОКС в плазме крови до начала лечения составило 274,84±17,93 нмоль/л и было достоверно ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя у здоровых лиц (418,62±51,75 нмоль/л). После проведенного курса терапии инталом уровень 11-ОКС плазмы крови существенно не изменился (258,31±13,88 нмоль/л, $p > 0,05$), оставаясь значительно ниже нормального. Следовательно, терапия инталом не стимулирует активности коры надпочечников, а в реализации лечебного эффекта применения препарата кромогликата натрия лежат иные механизмы. При анализе асимметрии корреляционных связей между двумя на-

С целью изучения феномена уменьшения потребности в экзогенно вводимых ГК у больных БА нами было обследовано 93 пациента, страдающих БА, в возрасте от 17 до 79 лет (43,3±1,62 года) с давностью заболевания от нескольких месяцев до 50 лет (средняя длительность заболевания составила 8,15±0,71 года). По классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова в модификации Г.Б.Федосеева у 33 больных был диагностирован ведущий атопический клинико-патогенетический вариант заболевания (АБА), у 34 — инфекционнозависимый (ИЗБА) и у 26 — дизгормональный (ДГБА). БА легкого течения наблюдалась у 16 больных, средней тяжести — у 58 и тяжелого течения — у 19 человек. Все больные были обследованы в фазу обострения или затихающего обострения. 58 больных БА получали глюкокортикостероидную терапию — ГКТ (из них 18 — ингаляционно, 14 — внутривенно и 26 — перорально); в терапии 35 больных ГК не применялись. 14 больных БА получали двухнедельный курс терапии инталом на фоне обычной бронходилатирующей терапии, причем в лечении 8 из них применялись ингаляционные ГК. Контрольную группу составили 24 практически здоровых лица в возрасте от 16 до 35 лет.

Для оценки чувствительности тканей к воздействию глюкокортикостероидных гормонов определяли кортизолпоглощение лимфоцитов (КПЛ) и эритроцитов (КПЭ).

Адекватность и правомочность модельной системы как лимфоцитов, так и эритроцитов, доказана [1,6,12]. Выбор лимфоцитов в качестве модели обусловлен обладанием ими специфичностью к ГК и возможностью реализации эффектов ГК в полном объеме, а также центральным местом лимфоцитов в иммунологических реакциях. Эритроциты как безъядерные клетки были избраны в качестве сравнительной модели с целью вычленения мембранного компонента исследуемых процессов.

Мы определяли чувствительность клеток крови (лимфоцитов и эритроцитов) в кортизолу и ее модификацию при преинкубации с 0,2 мл раствора, содержащего 5×10^{-4} г/л интала путем установления КПЛ и КПЭ по методу В.И.Пыцкого и др. (1980) в модификации В.И.Трофимова и соавт. (1989) *in vitro*. Уровень суммарных 11-ОКС плазмы крови определяли флюориметрическим методом по De-Moor (1962) в модификации Л.В.Павлихиной и др. (1967). У пациентов, получавших курсовое лечение инталом, в динамике исследовались уровни 11-ОКС, показатели функции внешнего дыхания, степень эозинофильного воспаления (по гемограмме и цитограмме мокроты).

В результате проведенных исследований установлено, что на фоне курсового (двухнедельного) применения интала количество приступов удушья в сутки в среднем уменьшилось на 29,3% ($p < 0,01$), количество приступов кашля в сутки уменьшилось в среднем на 33,6% ($p < 0,05$), количество отделяемой мокроты уменьшилось в среднем на 35,5% ($p > 0,05$), у 62,5% пациентов удалось снизить дозу вводимых ГК, что подтверждает ранее полученные данные. Мало изменялись базовые показатели ФВД (табл. 1): ОФВ₁, потоковые

борами признаков, первый из которых (Ах) состоит из показателей эозинофильного воспаления (уровни эозинофилии крови и мокроты), скоростных и интегральных показателей ФВД (VE_{max} , VE_{50} , VE_{75} , $ОФВ_1$), а также их изменений под влиянием однократной ингаляции симпатомиметика, второй (Ау) — уровня 11-ОКС плазмы крови, выявлено, что до начала лечения больных БА препаратами кромогликата натрия эти наборы признаков равнозначно влияли друг на друга. После окончания лечения соотношение стало иным: именно уровни 11-ОКС определяли как степень эозинофильного воспаления, так и показатели ФВД ($Ax=0,818$, $Ay=0,805$, $Ax/Ay=1,016$). Следовательно, терапия инталом способствует восстановлению регуляторной активности стероидных гормонов.

Для исследования возможного влияния интала на функциональное состояние клеток как одного из вероятных механизмов уменьшения потребности больных БА в ГК-препаратах нами было проанализировано изменение чувствительности клеток крови к кортизолу под воздействием их преинкубации с 0,2 мл 5×10^{-4} г/л раствора интала *in vitro*.

КПЛ у больных БА оказалось достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$); под влиянием преинкубации клеток с инталом чувствительность лимфоцитов к кортизолу у пациентов, страдающих БА, достоверно повышалась ($0,211 \pm 0,030$ и $0,288 \pm 0,039 \times 10^{-4}$ мкг/1000 кл. соответственно, $p < 0,02$), тогда как КПЛ у здоровых лиц не менялось ($0,511 \pm 0,043$ и $0,518 \pm 0,065 \times 10^{-4}$ мкг/1000 кл. соответственно, $p > 0,05$).

Чувствительность эритроцитов крови к кортизолу после преинкубации последних с инталом возросла как у здоровых лиц (на $107,30 \pm 92,62\%$), так и больных БА (на $54,02 \pm 32,14\%$), однако достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Процент прироста КПЛ и КПЭ после преинкубации клеток крови с инталом у больных БА положительно и достоверно коррелировали ($r_n=0,729$, $p < 0,0001$, $n=22$), тогда как у здоровых лиц эта связь была недостоверна ($r_n=0,317$, $p > 0,05$, $n=5$).

При анализе влияния преинкубации клеток с инталом на КПЛ у больных БА в зависимости от ведущего клинико-патогенетического варианта выявлено, что только при инфекционно-зависимой БА КПЛ после преинкубации с инталом было достоверно выше его исходного уровня (табл.2); при исходно нормальном уровне КПЛ его значение после преинкубации с инталом не менялось в отличие от пациентов, чувствительность лимфоцитов к кортизолу которых изначально была снижена ($0,477 \pm 0,036$ и $0,506 \pm 0,059 \times 10^{-4}$ мкг/1000 кл., $p > 0,05$; $0,039 \pm 0,023$ и $0,146 \pm 0,041 \times 10^{-4}$ мкг/1000 кл., $p < 0,02$ соответственно). На фоне ГКТ у больных БА КПЛ после преинкубации с инталом было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем исходное, у пациентов без ГКТ наблюдалась сходная тенденция, но различия были не достоверны. При анализе исследуемых показателей в зависимости от способа введения ГК-препаратов выявлено, что только при ингаляционном применении ГК обнаруживается достоверно более высокая ($p < 0,01$) чувствительность лимфоцитов

Таблица 2

Изменение КПЛ у больных БА под влиянием преинкубации лимфоцитов с 0,2 мл 5×10^{-4} г/л интала

	КПЛ исходное $\times 10^{-4}$ мкг/1000 кл	КПЛ после преинкубации с 0,2 мл 5×10^{-4} г/л интала, $\times 10^{-4}$ мкг/1000 кл	Достоверность различий, p
АБА	0,274±0,067	0,378±0,089	>0,05
ИЗБА	0,131±0,036	0,246±0,044	<0,05
ДГБА	0,233±0,044	0,228±0,053	>0,05
БА без ГКТ	0,278±0,062	0,370±0,081	>0,05
БА с ГКТ	0,170±0,030	0,239±0,037	<0,05
ингаляционно	0,093±0,060	0,336±0,075	<0,01
в/в	0,151±0,040	0,133±0,062	>0,05
<i>per os</i>	0,233±0,044	0,228±0,053	>0,05
КПЛ нормальное	0,477±0,036	0,506±0,059	>0,05
КПЛ низкое	0,039±0,023	0,146±0,041	<0,02

к кортизолу, модулированная преинкубацией с инталом, по сравнению с исходной величиной; при внутривенном и пероральном способе введения ГК такого не наблюдалось.

Анализ процента прироста КПЛ и КПЭ после предварительной инкубации клеток крови с раствором интала показал относительную однородность этих показателей (табл.3). Можно отметить, что процент прироста КПЛ у больных с ИЗБА был выше, чем для значений, расположенных выше медианы, достоверно ($p < 0,02$), чем у пациентов с преимущественно атопическим, а также и дизгормональным вариантом. Для прироста КПЭ эти закономерности также оказались характерными. Прирост как КПЛ (по "верхней" средней), так и КПЭ у больных БА с исходно низким КПЛ оказался достоверно выше, чем у пациентов, чувствительность лимфоцитов к кортизолу которых была сохранена ($p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно). Прирост КПЛ после преинкубации клеток с инталом у

Таблица 3

Изменение КПЛ и КПЭ у больных БА после преинкубации лимфоцитов и эритроцитов с 0,2 мл 5×10^{-4} г/л интала

	Изменение КПЛ, %	Изменение КПЭ, %
АБА	38,04±46,59	-3,30±12,70
ИЗБА	202,65±116,28	132,12±71,47
ДГБА	13,56±12,27	53,42±36,70
БА без ГКТ	41,02±44,71	41,13±35,26
БА с ГКТ в том числе	121,76±68,94	85,16±49,32
ингаляционно	319,64±173,51	163,17±115,53
в/в	68,30±171,54	7,82±38,64
<i>per os</i>	13,56±12,27	53,42±36,76
КПЛ нормальное	4,19±7,53	-0,88±14,59
КПЛ низкое	146,48±74,49	103,10±49,42

больных БА с ГКТ был в 3 раза, а КПЭ — в 2 раза выше, чем у пациентов без ГКТ (см. табл. 3). У больных, в терапии которых использовались ингаляционные стероидные гормоны, прирост КПЛ после преинкубации с инталом был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных БА без ГКТ, и достоверно выше по “верхним” критериям Стьюдента ($p < 0,05$) и Вилкинсона ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с пероральной ГКТ. У больных БА с ГКТ значительно чаще, чем у пациентов без ГКТ, встречался положительный прирост КПЛ (0,60 и 0,49 соответственно).

Результаты проведенных исследований изменения чувствительности клеток крови к кортизолу под влиянием преинкубации их с инталом у различных групп больных позволяют сказать, что достоверный прирост КПЛ у больных БА происходит благодаря влиянию именно на измененный мембранорецепторный аппарат (так как ни у практически здоровых лиц, ни у больных БА с исходно нормальным уровнем КПЛ такого прироста нет). Достоверная положительная корреляционная связь между приростом КПЛ и КПЭ после преинкубации клеток крови с инталом свидетельствует об одностороннем воздействии препарата, то есть несомненным влиянием на проникновение ГК в клетки при помощи диффузии, в то же время больший прирост КПЛ по сравнению с КПЭ позволяет предположить влияние интала и на активность глюкокортикостероидных рецепторов (ГКР). Таким образом, способность препаратов кромогликата натрия стимулировать проникновение ГК в клетки является предпосылкой возможности снижения дозы ГК при сочетании их применении с препаратами кромогликата натрия. Достоверное и значительное повышение чувствительности клеток крови к кортизолу под влиянием преинкубации с инталом у больных ИЗБА, пациентов с ГКТ (преимущественно ингаляционной) обусловлено, как нам представляется, именно низким исходным уровнем КПЛ у этих пациентов, а не их клиническими и терапевтическими особенностями; причем эритроцитарная модель в точности повторяет лимфоцитарную.

Каким же образом оказывает влияние интал на чувствительность клеток крови к кортизолу? Во-первых, благодаря своему широко известному мембраностабилизирующему эффекту и антиоксидантному действию [1], что облегчает диффузию стероида в клетку. Во-вторых, благодаря инактивации фосфодиэстеразы [4], тем самым способствуя фосфорилированию белков [16], в том числе, видимо, и ГКР, а именно фосфорилирование переводит эти рецепторы в активное состояние [13,19].

Таким образом, возможность снижения дозы глюкокортикостероидных гормонов у больных БА на фоне терапии инталом обусловлена прежде всего способностью последнего уменьшать степень глюкокортикоидной недостаточности на клеточном уровне, восстанавливать регуляторные влияния собственных 11-ОКС, а не со стимулирующим влиянием на стероидогенез.

Восстановление регуляторных влияний собственных 11-ОКС под влиянием курсового применения интала без сколько-нибудь существенного увеличения

их продукции, учитывая повышение КПЛ под влиянием преинкубации с инталом *in vitro*, может быть обусловлено прежде всего ликвидацией и/или уменьшением глюкокортикоидной недостаточности на клеточном уровне, выявляемой достоверным увеличением КПЛ, что и приводит к более полной реализации всех основных эффектов ГК благодаря применению препарата кромогликата натрия.

Выводы

1. Двухнедельный курс терапии инталом не стимулирует стероидогенез в коре надпочечников.
2. Преинкубация клеток крови с инталом *in vitro* способствует повышению чувствительности клеток крови к кортизолу, особенно при ее низких значениях.
3. Больным БА с низкой чувствительностью лимфоцитов и эритроцитов к кортизолу для уменьшения степени тканевой кортизолрезистентности следует назначать препараты кромогликата натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аматуни В.Г., Карагезян К.Г., Сафарян М.Д. Роль перекисного окисления липидов мембран и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1980.— № 3.— С.96—100.
2. Аматуни В.Г., Малаян К.Л., Захарян А.К. Влияние однократного приема нифедипина, интала и эссенциале на содержание в крови кальция, гидроперекисей и простагландинов у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1992.— № 3.— С.61—64.
3. Беспяткина М.Ю. Клинические особенности кортикозависимой бронхиальной астмы и разработка принципов кортикостероидной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.— 24 с.
4. Биохимическая фармакология / Под ред. П.В. Сергеева.— М.: Высшая школа, 1982.— 263 с.
5. Дурантэ Т.О., Алекса В.И. Интал в лечении бронхиальной астмы // Сов. мед.— 1980.— № 6.— С.60—64.
6. Жихарев С.С., Перцева М.И., Кузнецова Л.А. и др. Уровень специфического связывания β -адренергических лигандов и некоторые морфофункциональные свойства эритроцитов при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.89—93.
7. Кахновский И.М., Маринин В.Ф. Применение препарата “Дитек” при хронических обструктивных заболеваниях легких // Сов. мед.— 1991.— № 6.— С.53—54.
8. Павлихина Л.В., Усватова И.Я., Бунатян А.Ф. Флюориметрический метод отдельного определения свободных и связанных с белком 11-ОКС в плазме периферической крови // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции.— М., 1967.— С.50—59.
9. Поворотов В.М., Кузнецов С.И. Лечение бронхиальной астмы интрапульмональным введением стероидных гормонов // Сов. мед.— 1990.— № 11.— С.70—73.
10. Пыцкий В.И., Гулый Ю.Л., Балякин Ю.В. и др. Изменение величины кортизолрезистентной популяции лимфоцитов при различных иммунологических механизмах повреждения тканей // Иммунология.— 1980.— № 6.— С.54—56.
11. Трофимов В.И., Вишневская Н.Л. О некоторых нарушениях механизмов гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 5.— С.89—91.
12. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.13—16.
13. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Маврашаев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения) // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.142—150.

14. *Fan Chung K., Barnes P.I.* Drugs for respiratory disease. β -adrenoreceptor agonists // *Med. Int.*— 1988.— № 60.— P.2469—2473.
15. *Feddersen C.O., Wichert P.* Glukokortikoide bei Erkrankungen der Lunge und der Bronchien // *Prax. Klin. Pneumol.*— 1987.— Bd 41, № 6.— S.197—210.
16. *Garland L.G.* Pharmacology of prophylactic anti-asthma drugs // *Pharmacology of Asthma* / Ed. C.C. Page, P.I. Barnes.— Berlin, 1991.— P.261—317.
17. *Kaliner M.A.* How the current understanding of the pathophysiology of asthma influences our approach to therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92, № 1.— P.144—147.
18. *Lurie A., Vlastos F.G., Dusser P.D. et al.* Long-term management of reversible obstructive airways disease in adults // *Lung.*— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.154—167.
19. *Okret S., Donge Y., Tinaka H.* The mechanism for glucocorticoid-resistance in a rat hepatoma cell variant that contains functional glucocorticoid receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 1991.— Vol.40, № 1—3.— P.353—361.
20. *Petty T.L., Rollens D.R., Christopher R. et al.* Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139, № 3.— P.694—701.
21. *Sakoi H., Shimada T., Fujiwara T., Matsuse H.* High-dose inhalation therapy of sodium chromogluccate is effective in steroid-dependent asthma patients // *Allergy Clin. Immunol. News.*— 1994.— Suppl.2.— P.S.383.

Поступила 04.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-067-616.131-008.331.1-085

Н.Н.Макарьянц, Е.И.Шмелев, А.Э.Эргешов

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

LUNG HYPERTENSION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION FOR PATIENTS SUFFERING FROM SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.N.Makariyants, Ye.I.Shmeliov, A.E.Ergeshov

S u m m a r y

The study was aimed at the analysis of a possibility of the lung hypertension correction for patients suffering from a severe bronchial asthma with due consideration to various treatment.

48 patients with bronchial asthma were examined. Four clinical groups were specified. The first group (14 patients) took angiotenzin-transforming enzyme inhibitor (iATE) — enalapril with an average dose of 20 mg/day. The second group (14 patients) took enalapri in combination with the plasmapheresis. The third group (8 people) took plasmapheresis only. The fourths group (12 patients) was a control group. These patients took basic therapy preparations only. These preparations were used for treating patients of all clinical groups.

The basic therapy preparations were cholinolytics, methylxanthines, β -agonists and corticosteroids (by indication). The clinical parameters (number of asphyxia attacks and/or coughing, dyspnea, rales in lungs — cumulative indices), indices of the external respiration function and diastolic pressure in the lung artery were assessed weekly. The latter parameter was determined by the impulse Doppler echocardiography technique on the basis of the flow shape at the lung artery's valve. The 6-stage Ali-Sadec-Ali scale (1988) was used for the assessment of diastolic pressure in the lung artery.

Initially all the patients had high diastolic pressure in lung artery ($31 \pm 2, 1$) Mercury and low FEV_1 ($49, 4 \pm 5, 1$). After the treatment a reliable diastolic pressure decrease together with the FEV_1 increase was marked for the patients of the first and second groups. The breathing insufficiency has decreased also. These first two parameters did not change for the third and fourths groups however clinical indices authentically improved.

Taking into consideration the results of the fulfilled analysis it is possible to draw a conclusion that in order to reduce the diastolic pressure in lung artery when treating severe bronchial asthma complicated with the lung hypertension, it is possible to use the isolated enalapril treatment or its combination with the plasmapheresis.

Р е з ю м е

Цель работы: изучить возможности коррекции легочной гипертензии у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА) в условиях разных режимов лечения.

Обследовано 48 больных БА. Выделено 4 клинические группы: 1 группа (14 человек) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл в средней дозе 20 мг/сутки; 2 группа (14 человек) получали эналаприл в сочетании с плазмаферезом (ПА), 3 группа (8 человек) — ПА; 4

контрольная группа (12 человек) получали только средства базисной терапии, которые использовались также при лечении больных всех клинических групп.

Средства базисной терапии включали в себя холинолитики, метилксантины, β -агонисты и кортикостероиды (по показаниям). Ежедневно оценивались клинические параметры (количество приступов удушья и/или кашель, одышка, наличие хрипов в легких — кумулятивный индекс), показатели ФВД и диастолическое давление в легочной артерии (ДЛА). ДЛА определяли методом импульсной доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) по форме потока на клапане легочной артерии. В оценке ДЛА использовалась 6-ступенчатая шкала Али-Садек-Али (1988).

Исходно все больные имели повышенное ДЛА ($31 \pm 2,1$) мм.рт.ст. и сниженный ОФВ₁ ($49,4 \pm 5,1$). После лечения в 1-й и 2-й группе отмечено достоверное снижение ДЛА, повышение ОФВ₁, а так же уменьшение выраженности дыхательной недостаточности. В 3-й и 4-й группах ДЛА и ОФВ₁ не изменились, а клинические показатели достоверно улучшились.

Исходя из результатов проведенного исследования можно сделать вывод о том, что изолированное применение эналаприла или сочетание его с плазмаферезом может быть использовано для снижения уровня ДЛА при лечении больных с тяжелой формой БА, осложненной легочной гипертензией.

Одной из главных причин инвалидизации и смертности больных обструктивными болезнями легких является хроническое легочное сердце.

Основной признак хронического легочного сердца, определяющий содержание этого термина, — гипертрофия правого желудочка. Патогенез гипертрофии правого желудочка сложен и включает много факторов, ведущих к повышению легочного сосудистого сопротивления и гипертензии малого круга. На уровень легочной гипертензии влияет не только степень бронхиальной обструкции, но и многие другие факторы, например, соотношение эндотелина-1 и “эндотелиального релаксирующего фактора” [6], которое в значительной мере зависит от выраженности гипоксии.

Среди множества методических подходов, направленных на нормализацию давления в легочной артерии, особое место принадлежит ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые наряду с гипотензивным действием [2,6] уменьшают потребность миокарда в кислороде [2,7], пред- и постнагрузку на миокард [1] и даже способны вести к обратному развитию желудочковую гипертрофию [7,8]. Несмотря на очевидные достоинства препаратов этой группы, использование их у больных с тяжелой формой брон-

хиальной астмы (БА) возможно лишь после соответствующего клинического испытания препарата.

Цель исследования: изучение давления в легочной артерии (ДЛА) и функции внешнего дыхания (ФВД) в условиях разных методов лечения больных с тяжелой формой БА с явлениями легочной гипертензии.

В соответствии с целью исследования изучены изменения ДЛА, ФВД и клинические показатели у 48 больных с тяжелой формой БА.

Все больные получали общепринятую базисную терапию: глюкокортикоиды, β -агонисты, метилксантины и холинолитики (по показаниям). Наряду со средствами базисной терапии 14 человек (1-я клиническая группа) получали иАПФ—эналаприл (Энам, фирма “Д-р Реддис Лабораторис Лтд.”, Индия) в средней дозе 20 мг/сутки. 2-я клиническая группа (14 человек) представлена больными, в лечении которых наряду со средствами базисной терапии, эналаприлом использован плазмаферез (ПА). 3-я клиническая группа — 8 человек, в лечении которых средства базисной терапии сочетались с ПА. ПА проводился в изоволемическом режиме с изъятием от 800 до 1000 мл плазмы. 4-я группа — 12 больных, в лечении которых использованы только средства базисной терапии.

Результаты клинического мониторинга оценивались по балльной шкале: одышка (1 — одышка отсутствует, 2 — возникает при сильной физической нагрузке, ранее хорошо переносимой, 3 — возникает при незначительной физической нагрузке, 4 — одышка в покое), кашель (1 — отсутствует, 2 — периодический, слабой интенсивности, 3 — сильный, приступообразный), наличие хрипов в легких по данным аускультации (1 — отсутствуют, 2 — выслушиваются), количество приступов удушья, и рассчитывался кумулятивный индекс, являющийся интегральной цифровой индексацией выраженности клинических симптомов.

Помимо общепринятых методов обследования всем больным проводилось динамическое наблюдение за показателями ФВД: ОФВ₁, ЖЕЛ, МСВ_{75,50,25}, (Пневмоскрин 2, “Эрих Егер”) и гемодинамическими показателями, которые определялись с помощью эхоплеркардиографии (ЭхоДКГ, “Пикер Интернешнл”, LSC-7000) из стандартного парастернального доступа. ДЛА оценивали косвенным методом по форме потока

Таблица 1

Исходные данные о состоянии ФВД, ДЛА в разных клинических группах

Показатели	Клинические группы			
	Э (1 гр.)	Э + ПА (2 гр.)	ПА (3 гр.)	К (4 гр.)
Кумулятивный индекс, балл	7±0,4	7±0,3	7±0,2	7±0,3
ДЛА, мм рт.ст.	30±2,6	30±2,7	30±3,0	28,8±0,4
ЖЕЛ, % должн.	59±7,2	64,5±5,9	81±7,9	79,6±6,0
ОФВ ₁ , % должн.	46±7,0	42±6,7	53±8,5	65,5±6,0
МСВ ₇₅ , % должн.	35,5±10,6	31,5±8,2	48±11,7	32,6±10,2
МСВ ₅₀ , % должн.	21±7,7	30±6,1	38,5±10,0	37,1±8,9
МСВ ₂₅ , % должн.	18,5±7,4	15,5±7,5	36±8,0	29,4±9,1

Изменение клинических и функциональных показателей у больных по группам

Показатели	До лечения $m \pm \Delta$	1-я неделя	P_{1-2}	2-я неделя	P_{1-3}	3-я неделя	p_{1-4}	4-я неделя	P_{1-5}
	1	2		3		4		5	
1 - я группа									
Кумулятивный индекс	7±0,4	6±0,3	>0,05	5±0,2	<0,05	4±0,2	<0,05	5±0,2	<0,05
ДЛА	34,3±2,6	31,4±2,5	>0,05	26,5±1,5	<0,05	26±1,4	<0,05	25±1,4	<0,05
ОФВ ₁	54,6±7,0	61,6±7,6	>0,05	69,7±6,9	>0,05	63±8,1	>0,05	70,1±7,1	<0,05
ЖЕЛ	65,4±7,2	67,2±7,3	>0,05	75,5±6,1	>0,05	74,1±7,0	>0,05	74,5±5,9	<0,05
МСВ ₇₅	48,6±10,6	49,1±7,8	>0,05	58,2±9,7	>0,05	55,5±11,5	>0,05	56,1±8,8	>0,05
МСВ ₅₀	29±7,7	32,6±6,6	>0,05	38±7,0	>0,05	36,4±9,6	>0,05	35,4±6,9	>0,05
МСВ ₂₅	26,5±7,4	28,1±6,2	>0,05	31,8±6,5	>0,05	34,3±8,1	>0,05	31,4±6,2	>0,05
2 - я группа									
Кумулятивный индекс	6,6±0,4	6,2±0,3	>0,05	5,1±0,3	<0,05	4,5±0,2	<0,05	4,7±0,3	<0,05
ДЛА	33,9±2,7	32,8±2,3	>0,05	32,8±2,3	>0,05	25,9±1,5	<0,05	27,1±1,4	<0,05
ОФВ ₁	42,4±6,7	53,9±6,4	>0,05	60,1±6,5	>0,05	55,3±6,9	<0,05	58,1±5,9	<0,05
ЖЕЛ	55,2±5,9	55,4±6,1	>0,05	56,8±5,7	>0,05	59,7±7,8	>0,05	59,9±6,2	>0,05
МСВ ₇₅	43,9±8,2	49,7±7,3	>0,05	54,9±7,4	>0,05	62,5±8,9	>0,05	58,6±7,2	>0,05
МСВ ₅₀	35,4±6,1	35,9±5,3	>0,05	36,6±4,9	>0,05	48,2±6,5	>0,05	39,7±4,9	>0,05
МСВ ₂₅	29,5±7,5	36,6±7,9	>0,05	37,4±7,2	>0,05	39,8±8,5	>0,05	42,9±7,9	=0,05
3 - я группа									
Кумулятивный индекс	7,1±0,2	6±0,5	>0,05	5±0,4	<0,05	5,3±1,2	<0,05	5,3±0,6	<0,05
ДЛА	30±3,0	30±3,0	>0,05	27±3,5	>0,05	27±1,0	>0,05	27±3,1	>0,05
ОФВ ₁	53±8,5	58,5±8,4	>0,05	74±7,1	>0,05	65±11,3	>0,05	71±10,8	>0,05
ЖЕЛ	81±7,9	77,5±7,5	>0,05	80±7,3	>0,05	80±10,3	>0,05	81±7,0	>0,05
МСВ ₇₅	48±11,7	37,5±11,7	>0,05	44±11,5	>0,05	71±18,6	>0,05	38±10,7	>0,05
МСВ ₅₀	38,5±10,0	27±10,9	>0,05	27±11,4	>0,05	70±19,2	>0,05	28±9,7	>0,05
МСВ ₂₅	36±8,0	29,5±7,2	>0,05	43±8,3	>0,05	60±14,5	>0,05	35,5±8,1	>0,05
4 - я группа									
Кумулятивный индекс	6,6±0,4	5,4±0,5	<0,05	5±0,5	<0,05	5,8±1,1	>0,05	4,9±0,4	<0,05
ДЛА	28,9±0,5	28,9±0,5	>0,05	29±0,5	>0,05	29±1,0	>0,05	28,6±0,5	>0,05
ОФВ ₁	77,4±6,6	79,8±6,2	>0,05	79,8±7,3	>0,05	54±8,0	>0,05	82,0±5,9	>0,05
ЖЕЛ	80,5±6,2	85±5,0	>0,05	86,5±6,1	>0,05	64,7±3,8	>0,05	88,5±4,8	>0,05
МСВ ₇₅	67,8±7,0	71,7±7,7	>0,05	72,1±8,9	>0,05	56±11,2	>0,05	78,3±6,1	>0,05
МСВ ₅₀	53,5±8,0	57,2±7,1	>0,05	53,3±7,3	>0,05	38,3±11,1	>0,05	58,1±6,7	>0,05
МСВ ₂₅	46,8±0,4	48,1±7,5	>0,05	41,9±6,8	>0,05	34,3±11,1	>0,05	46,7±7,1	>0,05

на клапане легочной артерии (приведенные в работе цифры соответствуют диастолическому ДЛА). В оценке данных использовалась 6-ступенчатая шкала, введенная Али-Садек-Али и соавт. в 1988 г. [1].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью компьютерной программы *Stat graf* и методов вариационной статистики.

Переносимость препарата у всех больных была хорошая. Результаты клинического и функционального исследования на этапе разделения на 4 основных группы представлены в табл.1

Исходя из показаний кумулятивного индекса, выраженность клинической симптоматики в разных клинических группах была идентичной. Функциональные показатели свидетельствуют об одновременном повы-

шении ДЛА (больше чем в 2 раза) и выраженной бронхиальной обструкции, что характерно для больных тяжелой формой БА.

Результаты 4-недельного клинического и функционального исследования больных 1-й группы (базисная терапия и эналаприл) представлены в табл.2. Ко 2-й неделе лечения произошло достоверное уменьшение симптоматики (по выраженности кумулятивного индекса). К этому же сроку уменьшилась выраженность легочной гипертензии. Статистически значимое улучшение бронхиальной проходимости (ОФВ₁, МСВ₇₅) в этой группе произошло на 2 недели позже.

Сочетание средств базисной терапии, эналаприла и ПА (2-я клиническая группа) показало существенное клиническое улучшение на 2-й неделе, что аналогично

Таблица 3

Изменение ДЛА и ДФПЖ до и после проведения ПА

Пациенты	До ПА		Сразу после ПА		Через час после ПА	
	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ
1-й больной А	52	<1	52	>1	52	<1
2-й больной М.	52	<1	52	>1	52	<1

результатам, полученным в 1-й группе. Однако выраженность легочной гипертензии уменьшилась на 1 неделю позже (к 3-й неделе). При этом существенное улучшение бронхиальной проходимости (по ОФВ₁) произошло на 1 неделю раньше, чем в 1-й группе, то есть одновременно со снижением уровня ДЛА.

Сочетание средств базисной терапии с ПА (3-я клиническая группа) вело лишь к уменьшению выраженности клинической симптоматики, не влияя существенно на показатели ФВД и ДЛА.

В 4-й группе, где применялись только средства базисной терапии, уровень легочной гипертензии остался прежним, а изменения со стороны ФВД также не были достоверными. Тем не менее клинические характеристики больных улучшились, в основном за счет использования системных кортикостероидов.

Как следует из вышеизложенного, только иАПФ — эналаприл стабильно и существенно снижает ДЛА. Однако по клиническим параметрам БА не выявлено различий между пациентами, принимавшими эналаприл, и теми, в лечении которых он не использовался.

Полученные данные ставят под сомнение влияние ПА на ДЛА, в то время как по клиническим показателям и по технологии использования ПА должен действовать на уровень ДЛА. Для ответа на этот вопрос нами был выполнен “острый клинический опыт” у двух больных, в лечении которых использовался ПА. Здесь нами исследовался дополнительный показатель — диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ), которая измеряется отношением систолического потока к диастолическому на трикуспидальном клапане методом ЭхоДКГ. В норме ДФПЖ

всегда больше 1. Результаты “острого опыта” показаны в табл. 3, из которой видно, что ПА кратковременно (на 1 час) улучшает ДФПЖ, вероятно, вследствие разгрузки малого круга кровообращения, однако не снижает уровень ДЛА.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использовать эналаприл в терапии больных тяжелой формой БА с легочной гипертензией. Следует подчеркнуть, что даже при успешном применении базисной терапии тяжелой формы БА легочная гипертензия сохраняется.

Выводы

Эналаприл хорошо переносится больными с тяжелой формой БА. Он снижает ДЛА у больных с тяжелой формой.

Наблюдаемое улучшение бронхиальной проходимости у больных БА, в лечении которых не использовался эналаприл, происходит при сохраняющейся легочной гипертензии.

Плазмаферез показывает кратковременное корригирующее действие на центральную гемодинамику у больных БА — улучшение диастолической функции правого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Али-Садек-Али. Диагностика легочной гипертензии с помощью доплерэхокардиографии: Дис... д-ра мед. наук.— М., 1988.
2. Белова Е.В. Применение эналаприла в клинике внутренних болезней.— М., 1995.
3. Кудинова Л.И. Изменения миокарда и центральной гемодинамики: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1993.
4. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце.— М.: Медицина, 1973.
5. Павлицук С.А., Кокарев Ю.С. Изменения центральной гемодинамики на ранних этапах легочного сердца // Кардиология.— 1987.— № 12.— С.48—51.
6. Higenbottan T., Rodriguez-Roisin R. Highlights on pulmonary hypertension: a commentary // Eur. Respir.— 1993.— Vol.6, № 7.— P.932—934.
7. Pouler H. Angiotenzin-converting enzyme inhibitors in the treatment of clinical heart failure // Basic Res. Cardiol.— 1993.— Vol.88, Suppl.1.— P.203—211.
8. Stoll M., Kambery V., Goheke P. Capillary growth induced by ACE inhibitors: *in vivo in vitro* studies // ACE Inhibitors, Endotelial Function and Atherosclerosis.— Amsterdam, 1993.— P.27—43.

Поступила 18.02.97.

А.Л.Зашихин, Ю.В.Агафонов, Л.А.Заостровская, А.Л.Черняев, В.П.Быков

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЛАДКОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ БРОНХОВ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРАЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Архангельской государственной медицинской академии, Архангельск; лаборатория патоморфологии НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL STRUCTURE OF SMOOTH MUSCULAR TISSUE FOR HUMAN BRONCHI OF
DIFFERENT GENERATIONS

A.L.Zashikhin, Yu.V.Agafonov, L.A.Zaostrovskaya, A.L.Cherniayev, V.P.Bykov

Summary

Human bronchial smooth muscular cells isolated by the alkaline dissociation technique were studied. Morphometric indices of myocytes were specified. In addition the contents of both DNU in nuclei and total cytoplasm protein were determined using scanning cytospectrophotometer. Subpopulations of small, mid and large leiomyocytes were also distinguished. It was shown that the mid volume of smooth muscular cells in large, mid and small bronchi differ reliably. With the bronchus diameter to decrease, the share of small myocytes increases and the subpopulation of large myocytes decreases in the structure of the muscular tissue population. Small myocytes are the most dynamic component of the cell's muscular tissue population. Their prevalence is considered relevant to the high adaptation and functional ability of small bronchi.

Резюме

Исследовали изолированные методом щелочной диссоциации гладкие мышечные клетки бронхов человека. Определяли морфометрические показатели миоцитов и, с помощью сканирующего цитоспектрофотометра, содержание ДНК в ядрах и общего белка цитоплазмы. Выделены субпопуляции малых, средних и больших лейомиоцитов. Показано, что средний объем гладких мышечных клеток в крупных, средних и мелких бронхах достоверно различается. По мере уменьшения диаметра бронхов в структуре популяции мышечной ткани последовательно возрастает доля малых миоцитов и сокращается субпопуляция больших. Превалирование малых миоцитов как наиболее динамичного компонента клеточной популяции мышечной ткани рассматривается в контексте высокой адаптационно-функциональной способности мелких бронхов.

Гладкая мускулатура является одним из ведущих структурно-функциональных компонентов воздухоносных путей легкого, играющего важную роль как в обеспечении физиологических функций органов дыхания, так и в формировании патогенетических механизмов при различных заболеваниях этой системы [4]. Известно, что бронхи различных генераций различаются по анатомическому строению, соотношению тканевых компонентов и уровню функциональной активности [2,10]. Неоднородный характер контрактильной реакции гладкой мускулатуры бронхов различных генераций описан в ряде работ [5,6]. Исследователями [7,13,11] также приводятся данные о различных механизмах нейромышечной регуляции и уровне реактивности гладкой мышцы при действии антигенных факторов в бронхах различных порядков. Все вышесказанное предполагает существование морфофункционального субстрата, определяющего особенности гладкой мускулатуры бронхов различных генераций. Целью настоящей работы явилось выявление структур-

но-метаболических параметров гладких миоцитов воздухоносных путей легкого и структуры популяции лейомиоцитов в составе стенки бронхов.

Исследован материал 16 пациентов в возрасте 40—60 лет, полученный из интактных участков легких, резецированных по поводу онкологической патологии. Для исключения сопутствующих заболеваний дыхательных путей у пациентов при заборе материала учитывали данные анамнеза. Из полученного материала отбирали 5—6 фрагментов бронхов, которые затем фиксировали при +5°C в растворе 10% формалина на фосфатном буфере при pH 7,4 в течение 14—20 дней. Для идентификации крупных, мелких и средних бронхов использовали морфологические критерии классификации Вейбеля [1]. Бронхи с внутренним диаметром более 5 мм, соответствующие 1—5 порядку по классификации, считали крупными, 6—10 порядка — средними, бронхи 11—15 порядка с внутренним диаметром 2 мм и менее — мелкими. С помощью оригинальной технологии [3] из стенки бронхов выделялась

гладкая мышечная ткань, которая затем обрабатывалась методом щелочной диссоциации. Выявление ДНК в ядрах гладких миоцитов проводили по методу Фельгена в строго идентичных условиях с последующей цитоспектрофотометрией на сканирующем цитофотометре МФТХ-2М при длине волны 546 нм. Контролем служили мазки, не подвергшиеся гидролизу в растворе соляной кислоты. Анализ содержания суммарного белка в цитоплазме проводили при окраске амидо-черным. Препараты сканировали при длине волны 580 нм. Окулярным микрометром измеряли длину и ширину клеток, малый и большой диаметры ядер. Объемы рассчитывали по формуле эллипсоида. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую, дисперсию, коэффициент вариации, показатели асимметрии и эксцесса с их стандартными отклонениями. Обработка результатов проводилась с помощью программы *Statistica*. Степень вероятности отличий (p) измеряемых величин определяли с помощью t -критерия Стьюдента при $p=0,05$.

Вопрос об изменении клеточной популяции мышечной ткани бронхов при развитии некоторых заболеваний органов дыхания в последние годы рассматривался в ряде работ [8,14,15]. Одной из основных задач настоящего исследования явилось установление четких структурно-метаболических и линейных параметров гладких мышечных клеток бронхов различных генераций у человека в норме. Анализ распределения лейомиоцитов по объему цитоплазмы выявил отсутствие значимой корреляционной связи между данным параметром и другими изучаемыми характеристиками. Это позволило выбрать его в качестве основного классифицирующего признака для оценки популяции.

Математический анализ распределения лейомиоцитов в мышечной ткани изучаемых бронхов выявил значительные отклонения от нормы показателей асимметрии и эксцесса, что свидетельствует о неоднородности данной клеточной группы (табл.1). Последующий анализ гистограммы распределения лейомиоцитов бронхов позволил выявить три типа лейомиоцитов — малые, средние и большие, различающиеся по объемным показателям (рис.1). Все выделенные группы клеток характеризуются нормальным характером



Рис.1. Типы гладких миоцитов бронхов человека. а — малый миоцит; б — средний миоцит; в — большой миоцит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 280$.

распределения, о чем свидетельствуют показатели асимметрии, эксцесса, и являются представительными, поскольку соответствующие ошибки репрезентативности не превышают 5% (см.табл.1).

Исследование соотношения выделенных типов в структуре популяции показало, что доминирующей является группа средних миоцитов, малые и большие клетки составляют соответственно 39 и 9,4%. Это не противоречит данным, полученным при исследовании гладкой мышцы бронхов у различных лабораторных животных [3,15].

Характер распределения лейомиоцитов бронхов по показателю оптической плотности ядер отражает наличие ди-, три- и тетраплоидных клеток в ее составе. Основная часть популяции представлена диплоидными клетками, которые составляют 77%. Триплоидные и тетраплоидные клетки представлены в меньшем количестве и составляют соответственно 18 и 5%. Это миоциты, находящиеся в митотическом цикле.

Таблица 1

Показатели объема разных типов миоцитов бронхов человека

Типы миоцитов	Средний объем миоцитов ($\bar{X} \pm S_x$) мкм ³	Эксцесс	Асимметрия	Ошибка репрезентативности, %
Вся популяция	1914,0 \pm 68,4	17,0	3,2	3,6
Малые	717,0 \pm 15,9	-0,6	0,18	1,8
Средние	2122,7 \pm 42,2	-0,4	0,70	1,9
Большие	5728,7 \pm 319,8	-0,6	0,79	4,9

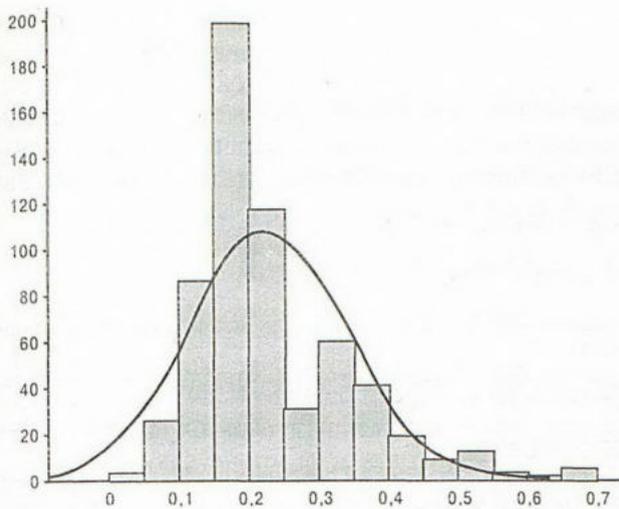


Рис.2. Гистограмма распределения лейомиоцитов бронхов человека по показателю оптической плотности цитоплазмы. По оси абсцисс — оптическая плотность цитоплазмы в усл. ед.; по оси ординат — количество наблюдений.

Анализ плоидности ядер показал, что среди малых миоцитов количество ДНК-синтезирующих клеток наибольшее — 34,5%, в сравнении со средними и большими. Вся субпопуляция больших миоцитов представлена диплоидными клетками. В группе средних миоцитов количество ДНК-синтезирующих элементов составляет 19,2%.

Распределение лейомиоцитов по показателю оптической плотности цитоплазмы, отражающему количество суммарного клеточного белка, имеет бимодальный характер (рис.2). Это позволило выделить в субпопуляциях клетки с низким и высоким его содержанием. Исследование этого показателя в различных типах миоцитов показало, что наибольшее количество клеток с высокой плотностью имеется среди малых миоцитов — 30,5%, меньшее среди средних — 21,2% и больших — 10,7%.

Дальнейший анализ оптической плотности ядер малых миоцитов, с учетом уровня содержания цитоплазматического белка, выявил наличие достоверных различий этого показателя в ядрах миоцитов с высоким и низким содержанием белка ($p < 0,00001$). Изучение характера распределения клеток по плоидности

Таблица 2

Морфометрические, цитохимические показатели и структура плоидности малых миоцитов бронхов с различным содержанием цитоплазматического белка

Показатели	Миоциты с высоким содержанием белка	Миоциты с низким содержанием белка
Оптическая плотность ядра, у.е.	0,911±0,032	0,682±0,017
Ядерно-цитоплазмальный индекс	0,076±0,005	0,110±0,005
Плоидность, %		
2n	43	75
3n	29	22
4n	26	2

в этих группах показало, что пролиферирующий пул малых лейомиоцитов с большим содержанием цитоплазматического белка выше, чем в клетках с низким уровнем, о чем свидетельствует более высокое содержание триплоидных клеток в этой группе. Сравнение групп малых лейомиоцитов с высоким и низким уровнем цитоплазматического белка по показателю ядерно-цитоплазмального индекса выявило, что у клеток с низким содержанием белка он достоверно выше ($p < 0,00007$), чем у малых миоцитов с высоким уровнем этого показателя (табл.2). Регрессионный анализ зависимости ядерно-цитоплазматического отношения от содержания клеточного белка в популяции малых миоцитов бронхов свидетельствует о наличии высокодостоверной обратной зависимости (коэффициент корреляции = -0,3), что говорит об уменьшении содержания цитоплазматического белка по мере увеличения ядерно-цитоплазматического отношения. Полученные результаты позволяют предположить, что клеточные элементы в субпопуляции малых миоцитов, характеризующиеся высоким ядерно-цитоплазматическим индексом и низким содержанием внутриклеточного белка, представляют собой камбиальный компонент гладкой мускулатуры бронхов у человека.

Существенной задачей настоящего исследования было дифференцированное изучение структуры кле-

Таблица 3

Морфометрические показатели и структура плоидности различных типов миоцитов бронхов разных генераций

Тип миоцитов	Крупный бронх						Средний бронх						Мелкий бронх					
	Объем миоцитов, мкм ³ (X±Sx)	Объем ядра, мкм ³ (X±Sx)	Плоидность ядер, %			Объем миоцитов, мкм ³ (X±Sx)	Объем ядра, мкм ³ (X±Sx)	Плоидность ядер, %			Объем миоцитов, мкм ³ (X±Sx)	Объем ядра, мкм ³ (X±Sx)	Плоидность ядер, %					
			2n	3n	4n			2n	3n	4n			2n	3n	4n			
Вся популяция	2543,90±143,1	90,3±4,1	90	7	3	1803,32±103,61	79,5±3,5	80	16	4	1302,20±64,24	67,8±2,7	53	31	16			
Малые	808,09±30,3	76,7±10,2	84	12	4	729,97±25,88	64,7±4,4	68	23	9	670,71±25,39	62,3±3,1	50	32	18			
Средние	2155,63±67,7	86,6±4,8	90	7	3	2207,36±75,90	89,7±5,5	85	14	1	1994,72±75,41	75,3±4,5	56	30	14			
Большие	5834,96±410,6	118,9±8,9	100			5537,22±401,72	95,9±7,7	100			4646,97±154,33	40,4±14,7	100					



Рис.3. Структура популяции лейомиоцитов бронхов различных генераций человека.

точной популяции мышечной ткани в составе бронхов различных генераций. Количественный анализ средних объемных показателей гладких миоцитов в крупных, средних и мелких бронхах позволил выявить наличие достоверных различий между ними ($p < 0,0001$). Поэтому в дальнейшем нами было проведено раздельное изучение популяций лейомиоцитов бронхов различных генераций. Установлено уменьшение среднего показателя объема клетки по мере увеличения порядка бронха (табл.3). Это обусловлено различиями структуры популяции гладких миоцитов в крупных, средних и мелких бронхах (рис.3). В крупных бронхах средние миоциты составляют 58,4%, крупные 19% и малые 22,6%. В средних и мелких бронхах отмечается уменьшение доли больших и средних миоцитов за счет возрастания доли малых, которые доминируют над остальными клеточными типами. Учитывая характер изменения структуры клеточных популяций крупных, средних и мелких бронхов, закономерна динамика изменения показателя плоидности ядер. Наибольшее количество клеток, находящихся в митотическом цикле, отмечено в мелких, меньшее в средних и крупных бронхах, что свидетельствует о более высоком пролиферативном статусе мускулатуры мелких бронхов (см. табл.3).

Таким образом, в составе стенки бронхов разных генераций у человека имеет место не только различный уровень представительства гладкой мышечной ткани, но и четкие различия структуры популяции лейомиоцитов. Выявление нескольких типов гладких мышечных клеток бронхов соответствует современным представлениям об их возможной фенотипической модуляции [9] и изменению соотношения разных типов лейомиоцитов бронхиального дерева при развитии ряда патологических процессов в органах дыхания [8]. Проведенный анализ позволяет констатировать, что мышечный компонент воздухоносных путей легкого представлен гетероморфной популяцией лейомиоцитов, при этом ее структура меняется в зависимости от уровня бронхов, что, вероятно, обусловлено гистофунк-

циональными особенностями различных отделов бронхиального дерева. Полученные результаты позволяют дать цитоморфологическое обоснование новейшим сведениям [12] о функциональной гетерогенности гладкой мускулатуры бронхиального дерева, являющейся одним из основных компонентов патогенеза ряда заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека — М.: Медицина, 1970.
2. Есипова И.К., Алексеевских Ю.Г. Структурно-функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакций // Арх. пат.— 1994.— № 4.— С.6.
3. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. Динамика популяции мышечных клеток воздухоносных путей при изменении функциональной нагрузки легких // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.34—41.
4. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких.— Новосибирск: Наука, 1979.— 294 с.
5. Brown R.H., Herold C.J., Hirshman C.A., Zerhouni E.A., Mitzner W. Individual airway constriction response heterogeneity to histamine assessed by high-resolution computed tomography // J. Appl. Physiol.— 1993.— Vol.74.— P.2615—2620.
6. Chitano P., Sigurdsson S.B., Halayko A.J., Stephens N.L. Relevance of classification by size to topographical differences in bronchial smooth muscle response // Ibid.— Vol.75.— P.2013—2021.
7. Ebina M., Yaegashi H., Takahashi T., Motomiya M., Taneruma M. Distribution of smooth muscle along the bronchial tree. A morphometric study of ordinary autopsy lungs // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.1322—1326.
8. Ebina M., Takahashi T., Chiba T., Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study // Ibid.— 1993.— Vol.148.— P.720—726.
9. Halayko A.J., Salari Y., Ma X., Stephens N.L. Markers of airways smooth muscle cell phenotype // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.— 1996.— Vol.270.— P.L1040—L1051.
10. Horsfield K. The Structure of the Tracheobronchial Tree / Ed. J.G.Scadding. G.Cumming, W.M.Thurlbeck.— London: Heinemann, 1981.— P.54—70.
11. James A.L., Pare P.D., Hogg J.C. The mechanics of airway narrowing in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.242—246.
12. Ma Xuefei, Li W., Stephens N.L. Detection of two clusters of mechanical properties of smooth muscle along the airway tree // J. Appl. Physiol.— 1996.— Vol.80, № 3.— P.857—861.
13. Mitchell R.W., Kelly E., Leff A.R. Reduced acetylcholinesterase in canine tracheal smooth muscle homogenates after active immune-sensitization // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.— 1991.— Vol.5.— P.56—62.
14. Ohta K., Mortenson R.L., Clark R.A.F., Hirose N., King T.E.Jr. Immunohistochemical identification and characterization of smooth muscle — like cells in idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.1659—1665.
15. Zashikin A., Agafonov Y. Allergen-induced airway Hyperresponsiveness in guinea pigs: the characteristic feature of smooth muscle cell population // Allergy.— 1996.— Vol.51, № 32.— P.194.

Поступила 03.03.97.

В.С.Ермаков, А.С.Соколов, В.П.Корчагин, А.Г.Чучалин

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

PHARMACOLOGICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF THE RUSSIAN ANTI-ASTHMATIC AGENTS

V.S.Ermakov, A.S.Sokolov, V.P.Korchagin, A.G.Chuchalin

Summary

The problems of the clinical and economic efficiency of the bronchial asthma treatment with salben, saltos and benacort are considered. It is shown that the Russian anti-asthmatic preparations are not inferior to the foreign analogs as for the therapy efficiency. Introduction of these preparations into a large-scale clinical practice can provide for a considerable economic and social effect.

Резюме

В статье рассмотрены вопросы, касающиеся клинической и экономической эффективности применения сальбена, сальтоса и бенакорта у больных бронхиальной астмой. Показано, что по клинической эффективности отечественные противоастматические препараты не уступают зарубежным аналогам. Внедрение этих препаратов в широкую клиническую практику может дать значительный экономический и социальный эффект.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) превратилась в серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В развитых странах мира до 5% взрослого населения страдает этим заболеванием [1]. Современный подход к бронхиальной астме изложен в совместном докладе Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) и Всемирной организации здравоохранения — “Бронхиальная астма. Глобальная стратегия”. При разработке Национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой в России рекомендации этого доклада учтены и адаптированы к местным условиям. Важную роль в этой программе занимает разработка современной базисной фармакотерапии на основе отечественных противоастматических препаратов [4].

Созданная в последнее десятилетие современная отечественная генерация противоастматических средств включает в себя практически весь основной спектр препаратов различных фармакологических групп для базисной терапии БА [3]. Ингаляционные глюкокортикостероиды представлены Бенакортом, короткодействующие β_2 -агонисты адренергических рецепторов — Сальбеном, β_2 -агонисты пролонгированного действия — Сальтосом, пролонгированные ксантины — Теопэком.

Целью нашей работы явилось изучение сравнительной клинической и экономической эффективности применения отечественных и зарубежных противоастматических препаратов при современном подходе к лечению больных бронхиальной астмой.

Исследование было проведено на базе пульмонологического отделения Калужской областной больницы в 1994—1996 гг.

Сравнительная клиническая эффективность применения противоастматических средств при базисной терапии изучена на 50 больных бронхиальной астмой со средней и тяжелой степенью заболевания. Время наблюдения каждого больного составляло 1 год. 25 больных с бронхиальной астмой средней тяжести течения (1-я группа) и 25 больных с бронхиальной астмой тяжелого течения (2-я группа) получали базисную терапию импортными препаратами в течение 6 месяцев, а затем продолжали ее до 12 месяцев с помощью отечественных аналогов. В 1-й группе было 10 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 57 лет, средний возраст $42,3 \pm 6,5$ года, длительность заболевания от 3 до 22 лет. Во 2-й группе было 9 мужчин и 16 женщин в возрасте от 24 до 66 лет, длительность заболевания от 3 до 29 лет.

Все больные поступали в пульмонологическое отделение в период обострения болезни и получали необходимое лечение с использованием глюкокортикостероидов, бронхолитиков, муколитиков, физиопроцедур и др. После купирования приступов удушья и стабилизации состояния, улучшения функции внешнего дыхания (ФВД) больным назначалась соответствующая базисная терапия. В первые 6 месяцев больные использовали импортные препараты: из ингаляционных глюкокортикоидов — пульмикорт, из пролонгированных β_2 -агонистов — вольмакс, из ингаляционных

Динамика клинических симптомов БА до и на фоне базисной терапии (1-я группа, n=25)

Показатель	Исходно	Через полгода после приема импортных препаратов	Через полгода после приема отечественных препаратов
Уровень ночных симптомов (0—5), балл	3,2	0,9	0,6
Уровень дневных симптомов (0—5), балл	2,85	0,7	0,4
Оценка больным эффективности терапии (0—5), балл	4	1,2	0,7
Потребность в других противоастматических препаратах	Преднизолон 60 мг в/в, зуфиллин 2,4% 10 мл в/в, теопэк, бромгексин	Теопэк, зуфиллин тб, бромгексин	Теопэк, зуфиллин тб, бромгексин редкими приемами

короткодействующих β_2 -агонистов — вентолин, затем импортные препараты заменялись отечественными аналогами. Пульмикорт — бенакортом, вольмакс — сальтосом, вентолин — сальбенон.

Клиническая эффективность препаратов оценивалась с помощью клинической картины на основе балльной оценки дневных и ночных симптомов, ФВД, исследования бронхоальвеолярных смывов (БАС), клинических и биохимических анализов крови и мочи, а также субъективной оценки терапии самим больным.

Экономическая эффективность базисной терапии при бронхиальной астме изучена на архивном и текущем материале медицинских учреждений г.Калуги и Калужской области.

Материалом для исследования служили:

- амбулаторные карты 450 больных с диагностированной БА за 1994—1996 гг.,
- истории болезни 450 пациентов с диагностированной БА за 1994—1996 гг.,
- истории болезни 50 больных, получавших базисную терапию по вышеописанной методике,
- ценники по медицинским услугам и обследованиям, ценники лекарственных средств,
- журналы вызовов неотложной медицинской помощи,
- дневники самонаблюдения,
- опрос больных БА.

Полученные данные были сгруппированы и подвергнуты статистической обработке по видам медицинской помощи, затраты на которые образуют прямые расходы при лечении БА:

- госпитальную помощь,
- неотложную медицинскую помощь,
- амбулаторное лечение,
- поддерживающую терапию.

Расчет прямых затрат по всем видам лечения больных бронхиальной астмой проводился с учетом инфляции и представлен как средний за год. В данной работе определены расходы на лечение больных с легкой, средней и тяжелой степенью течения заболевания в зависимости от вида лечения — стационарно-

го, амбулаторного, а также расходы на вызовы скорой помощи и стоимость поддерживающей терапии.

Экономическая эффективность базисной терапии проанализирована также по методике “стоимость — минимизация”, сущность которой состоит в сопоставлении стоимости нескольких видов лечения, имеющих равный терапевтический эффект [2].

Результаты, полученные в 1-й группе больных

После выписки из стационара больные 1-й группы получали в течение 6 месяцев в качестве базисной терапии пульмикорт по 200 мкг два раза в день, вольмакс по 8 мг два раза в сутки и вентолин по 200 мкг два раза в день. Больным разрешалось использовать при необходимости дополнительно ингаляции короткодействующего β_2 -агониста, под контролем врача — метилксантины и муколитики короткими курсами. Анализ данных, полученных в течение всего периода лечения больных, показал, что переход на терапию в соответствии с принципами Национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой значительно улучшает качество жизни пациентов. В течение года наблюдения в 1-й группе больных количество обострений, требующих стационарного лечения, уменьшилось в 7 раз. Количество и тяжесть дневных и ночных симптомов, оцениваемых по 5-балльной шкале, значительно уменьшилось. Данные приведены в табл.1.

Как следует из табл.1, сразу после выписки из стационара состояние больных оставалось достаточно лабильным. Симптомы бронхиальной астмы — приступы затрудненного дыхания, кашель, мокрота — беспокоили больных и днем, и ночью. Рекомендованная терапия казалась больным недостаточной, что приводило к дополнительному приему других противоастматических средств. Через месяц состояние больных этой группы стабилизировалось, и прием дополнительных препаратов происходил только эпизодически. Замена импортных препаратов отечественными не ухудшала контроля за течением бронхиальной астмы. Состояние больных оставалось стабильным, а уровень дневных и ночных симптомов БА снижался по сравнению с исходным в 5—7 раз.

Таблица 2

Изменение параметров ФВД больных БА на фоне базисной терапии (1-я группа, n=25)

Параметр (% от должного)	Исходно	Через полгода приема импортных препаратов	Через полгода приема отече- ственных препаратов
FVC	96,3±3,9	106,3±3,8*	112,1±2,7*
FEV ₁	74,0±2,9	100,0±4,6*	103,6±4,8*
FEF ₂₅	72,1±8,7	99,0±6,7*	102,0±5,8*
FEF ₅₀	47,6±3,2	75,3±3,9*	79,5±2,9*
FEF ₇₅	60,3±4,6	90,5±4,4*	93,3±3,5*

Примечание: * — $p < 0,05$

Улучшение состояния больных подтверждалось объективными методами исследования. Динамика изменений ФВД в течение года представлена в табл.2.

Оценка изменений показателей ФВД и их анализ показывают, что на фоне базисной терапии происходит значительное их улучшение. Так, после 6 месяцев лечения показатель FEV₁ увеличился на 26% от должного. А FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅ — на 27—30%. Стабильность показателей ФВД сохранялась и после замены импортных препаратов на отечественные. FEV₁ стабилизировался с увеличением на 30% от должного по сравнению с началом лечения, а FEF₂₅ — FEF₇₅ на 30—33% соответственно.

Оценка местной противовоспалительной активности препаратов проводилась по цитограмме БАС. Данные представлены в табл.3.

Как следует из таблицы, исходно у больных имелись признаки высокой степени воспалительного процесса, что выражалось в нарушении соотношения клеток в БАС; увеличением нейтрофилов и эозинофилов и уменьшением альвеолярных макрофагов и лимфоцитов. Через 6 месяцев лечения результаты анализа цитограмм БАС показали значительное уменьшение степени воспаления в дыхательных путях с практически нормальной картиной цитограммы БАС к 12 месяцам лечения.

За весь период наблюдения за больными не было отмечено развития каких-либо отрицательных реакций, которые требовали бы отмены препаратов базисной терапии. Нами также не отмечалось каких-либо отрицательных влияний препаратов в применяемых дозах на функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы, что подтверждается отсутствием патологических отклонений в анализах крови, мочи и ЭКГ.

Результаты, полученные во 2-й группе больных

Все пациенты с тяжелой степенью течения бронхиальной астмы до поступления в стационар получали постоянно системные глюкокортикоиды (СГК) в дозе 5—15 мг в день. Поэтому после купирования обострения базисная терапия включала в себя пероральные

глюкокортикоиды в дозе, предшествующей обострению заболевания.

Вольмакс применялся по 8 мг два раза в сутки, вентолин по 200 мкг два раза в сутки, пульмикорт по 400 мкг два раза в сутки.

Через 6 месяцев импортные препараты заменяли на отечественные, при этом сальтос применяли по 6 мг два раза в день, сальбен по 200 мкг два раза в день, бенакорт по 400 мкг два раза в день.

На фоне проводимой терапии состояние больных улучшилось. Стабилизировались показатели ФВД, уменьшилось число и тяжесть симптомов заболевания. Это позволило (обычно через две недели после выписки из стационара) начать постепенную отмену перорально принимаемых гормональных препаратов. Уменьшение дозы составляло в среднем по 1,25 мг через каждые две недели.

К шестому месяцу лечения у половины больных СГК были полностью отменены, а у оставшихся поддерживающая доза была снижена до 5,3 мг в сутки в среднем. К 12-му месяцу лечения пероральные глюкокортикоиды были отменены у всех больных. Динамика клинических симптомов представлена в табл.4.

Как следует из табл.4, в результате 12-месячной терапии симптомы БА претерпели значительную эволюцию, произошло снижение одышки, прекращение кашля, уменьшение количества мокроты, исчезновение приступов удушья.

Анализ показателей ФВД (табл.5) показывает, что через шесть месяцев улучшилась бронхиальная проходимость на всех уровнях бронхов. Однако прирост показателей ниже, чем в первой группе. После замены препаратов существенного изменения в функции внешнего дыхания не отмечено, что указывает на снижение функциональных резервов у лиц с тяжелой степенью течения астмы.

Динамика показателей цитограмм БАС представлена в табл.6. Приведенные в таблице данные показывают, что исходно у больных этой группы имела высокая степень воспаления. По мере лечения степень воспаления уменьшилась и к 12-му месяцу лечения стала минимальной.

Таблица 3

Динамика показателей цитограммы БАС (1-я группа, n=25)

Показатель (%)	Исходно	Через полгода приема импортных препаратов	Через полгода приема отече- ственных препаратов
Альвеолярные макрофаги	50,8±2,3	76,2±3,8*	85,6±2,7*
Нейтрофилы	36,3±2,9	15,3±0,4*	9,1±3,8*
Лимфоциты	5,4±1,2	4,2±1,5*	4,1±1,2*
Эозинофилы	7,5±0,2	4,3±1,2*	1,2±0,9*

Примечание: * — $p < 0,05$

Динамика клинических симптомов БА до и на фоне базисной терапии (2-я группа $n=25$)

Показатель	Исходно	Через полгода после приема импортных препаратов	Через полгода после приема отечественных препаратов
Уровень ночных симптомов (0—5), балл	4	1,4	1,2
Уровень дневных симптомов (0—5), балл	3,6	1,5	1,3
Оценка больным эффективности терапии (0—5), балл	4,5	2,5	1,8
Потребность в других противоастматических препаратах	Преднизолон 90 мг в/в, 7,4 мг преднизолона, зуфиллин 2,4% 10 мл в/в, теопэк, бромгексин	Теопэк, зуфиллин тб, бромгексин, преднизолон 2,1 мг	Теопэк, зуфиллин тб, бромгексин редкими приемами, 0,75 мг преднизолона

Все больные отмечали хорошую переносимость препаратов. Клинически значимых побочных реакций не было отмечено во время всего периода наблюдения за больными.

Результаты экономического анализа

Данные, полученные в результате статистической обработки материала для экономического анализа, приведены в табл.7—9.

Зависимость структуры медицинской помощи от степени тяжести течения бронхиальной астмы представлена в табл.7. Как следует из таблицы, на одного больного с тяжелым течением БА за трехлетний период в среднем приходится 2,6 госпитализации в год. Больные с этой степенью тяжести течения пользуются стационарной помощью в 5 раз чаще, чем при легкой степени. Количество амбулаторных курсов у больных тяжелой БА составляет 3,8 раза в год, что превышает количество таковых у больных со средней степенью БА в 1,9 раз, а легкой в 2,7.

Больные тяжелой степенью БА вызывают скорую медицинскую помощь для купирования приступов удушья в среднем 2 раза в месяц. Больные со средней степенью тяжести значительно реже вызывают ско-

рую помощь, а с легкой степенью в 40 раз реже, чем больные с тяжелой астмой.

Данные о расходах на лечение больных БА представлены в табл. 8. Анализ показывает, что основной статьей расходов у больных легкой астмой являются расходы на амбулаторное лечение и поддерживающую терапию. Прямые расходы на лечение легкой степени астмы составляют в среднем 412 долл. США.

Структура затрат у лиц со средней и тяжелой степенью не совпадает со структурой затрат больных легкой степени. У лиц со средней степенью тяжести основные расходы приходятся на стационарное и амбулаторное лечение, причем стоимость стационарного лечения у лиц со средней степенью тяжести выше в 5,8 раза, по сравнению с больными легкой степенью тяжести БА. У лиц с тяжелой степенью тяжести основные затраты падают на стационарное лечение и вызовы скорой помощи, при этом стоимость стационарного лечения этих больных в 10 раз выше стоимости лечения больных с легкой степенью болезни. Стоимость прямых затрат на лечение больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени превышает прямые затраты на лечение лиц с астмой легкого течения в 2,7 и 6,1 раза соответственно.

Таблица 5

Изменение параметров ФВД больных БА на фоне базисной терапии (2-я группа, $n=25$)

Параметр (% от должного)	Исходно	Через полгода приема импортных препаратов	Через полгода приема отечественных препаратов
FVC	81,3±3,9	92,3±3,8*	94,1±2,7*
FEV ₁	64,0±2,9	76,0±4,6*	78,6±4,8*
FEF ₂₅	77,1±8,7	88,0±6,7*	89,0±5,8*
FEF ₅₀	43,6±3,2	47,3±3,9*	51,5±2,9*
FEF ₇₅	43,2±4,6	44,5±4,4*	65,3±3,5*

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 6

Динамика показателей цитограммы БАС (2-я группа, $n=25$)

Показатель (%)	Исходно	Через полгода приема импортных препаратов	Через полгода приема отечественных препаратов
Альвеолярные макрофаги	48,4±2,3	66,2±3,8*	80,6±3,7*
Нейтрофилы	40,3±3,9	16,3±1,4*	11,1±3,4*
Лимфоциты	4,4±0,8	5,2±1,5*	4,8±1,2*
Эозинофилы	11,6±1,2	6,3±2,2*	2,2±0,9*

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 7

Зависимость структуры медицинской помощи от степени тяжести течения бронхиальной астмы

Тяжесть течения БА	Количество госпитализаций	Количество амбулаторных курсов	Количество вызовов скорой медицинской помощи
Легкая	0,5	1,4	0,5
Средняя	2	2	5
Тяжелая	2,6	3,8	20,5

Экономическая эффективность применения отечественных противоастматических средств представлена в табл. 9. Анализ данных, приведенных в таблице, указывает, что наиболее дорогими лекарственными средствами являются глюкокортикостероиды, затем следуют пролонгированные β_2 -агонисты и наконец короткодействующие β_2 -агонисты адренергических рецепторов. Стоимость отечественных препаратов значительно ниже стоимости импортных. Экономия на одного больного БА средней тяжести течения может составлять около 100 долл., а у больных тяжелой степени более 300 долл. США.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что базисная терапия у больных бронхиальной астмой, основанная на современных принципах, позволяет надежно контролировать течение этого заболевания.

Анализ полученных данных говорит о том, что для стойкой стабилизации состояния больным со средней степенью тяжести заболевания необходимо непрерывное лечение не менее шести, а при тяжелой степени заболевания на менее 12 месяцев. Клиническая эффективность отечественных противоастматических средств сопоставима с клинической эффективностью импортных противоастматических препаратов ведущих фармацевтических фирм мира ("Глаксо" и "Астра"). При этом следует отметить, что специфическая активность использовавшихся препаратов достаточно высока. Использование даже средних доз препаратов позволило отменить пероральный прием гормональных средств у больных с тяжелой степенью течения БА. Кроме вышеизложенного, необходимо подчеркнуть безопасность и хорошую переносимость (в примененных дозах) больными вышеуказанных средств: во время всего периода их использования не было отмечено каких-либо побочных реакций или нежелательных явлений.

Результаты экономического анализа показали, что прямые расходы на лечение больных с легкой, средней

Таблица 8

Прямые расходы на лечение больных БА за год

Наименование направлений прямых расходов	Стоимость лечения		
	Количество госпитализаций, курсов, вызовов в течение года	Стоимость госпитализации, курса, вызова	Общая сумма
Легкое течение			
Стационарное лечение	0,5	799 251р.	399 626р. (80 \$)
Амбулаторное лечение	1,4	579 598р.	811 437р. (162 \$)
Вызовы скорой медпомощи	0,5	196 000р.	98 000р. (20 \$)
Поддерживающая терапия		747 744р.	747 744р. (150 \$)
Итого...			2 056 807р. (412 \$)
Среднетяжелое течение			
Стационарное лечение	2	1 152 294р.	2 304 588р. (461 \$)
Амбулаторное лечение	2	663 863р.	1 327 726р. (266 \$)
Вызовы скорой медпомощи	5	196 000р.	980 000р. (196 \$)
Поддерживающая терапия		864 513р.	864 513р. (173 \$)
Итого...			5 476 827р. (1095 \$)
Тяжелое течение			
Стационарное лечение	2,6	1 629 502р.	4 236 705р. (847 \$)
Амбулаторное лечение	3,8	752 092р.	2 857 950р. (572 \$)
Вызовы скорой медпомощи	20,5	196 000р.	4 018 000р. (804 \$)
Поддерживающая терапия		1 458 645р.	1 458 645р. (292 \$)
Итого...			12 571 300р. (2514 \$)

Примечание. Расчеты проведены на 01.02.96. на одного больного. Один доллар США равен 5 000 р.

Стоимость отечественных и зарубежных препаратов при базисной терапии БА

Препарат	Доза	Длительность	Цена (\$)	Общая стоимость отечественных препаратов (\$)	Общая стоимость импортных препаратов (\$)
Легкое течение					
Сальтос	6 мг 2 р в день	12 месяцев	15	37	145
Сальбен	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	6		
Бенакорт	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	16		
Вольмакс	8 мг 2 р в день	12 месяцев	27		
Вентолин	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	10		
Пульмикорт	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	108		
Среднее течение					
Сальтос	6 мг 2 р в день	12 месяцев	40	96	193
Сальбен	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	18		
Бенакорт	400 мкг 2 р в день	12 месяцев	38		
Вольмакс	8 мг 2 р в день	12 месяцев	72		
Вентолин	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	25		
Пульмикорт	400 мкг 2 р в день	12 месяцев	96		
Тяжелое течение					
Сальтос	6 мг 2 р в день	12 месяцев	58,4	128,8	438
Сальбен	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	12		
Бенакорт	400 мкг 2 р в день	12 месяцев	58,4		
Вольмакс	8 мг 2 р в день	12 месяцев	109,5		
Вентолин	200 мкг 2 р в день	12 месяцев	36,5		
Пульмикорт	400 мкг 2 р в день	12 месяцев	292		

и тяжелой степенью бронхиальной астмы в год составляют 26, 68, 157 минимальных зарплат соответственно. Замена дорогостоящих импортных лекарственных средств на более дешевые отечественные дает существенное снижение прямых расходов на лечение больных БА.

В заключение следует отметить, что переход к новой стратегии лечения больных бронхиальной астмой на основе рекомендаций Национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой дает значительный клинический и экономический, а также социальный эффект, позволяя значительно повысить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. — 1996. — Приложение.
2. Виноградов А.В. Методы фармакоэкономического анализа // Фарматека. — 1994. — № 2. — С.14—23.
3. Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Павлов В.М. Некоторые особенности отечественных лекарственных форм β_2 -агонистов // Пульмонология. — 1996. — № 3. — С.34—41.
4. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Бронхиальная астма: Новый отечественный консенсус — новое понимание проблемы? // Аптека и больница. — 1996. — № 1. — С.4—9.

Поступила 24.06.97.

А.Н.Цой

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Ингаляционная терапия преследует две цели: достичь максимально выраженного местного эффекта и незначительных проявлений системного побочного действия лекарственных средств. В первую очередь это относится к антиастматическим препаратам, когда в зависимости от механизма их действия проявляется быстрое начало эффекта. Например, у бета-2-адреностимуляторов (2АС) короткого действия бронхолитический эффект наступает в первые минуты после ингаляции, а системные побочные эффекты в виде мышечного тремора, сердцебиения минимальны. Поэтому их рекомендуют применять для купирования острых приступов удушья на всех ступенях лечения бронхиальной астмы [1,2,3]. В ингаляционной терапии фармакокинетические аспекты имеют фундаментальное значение потому, что если препарат плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта или если он подвергается выраженному эффекту первого прохождения через печень, то альтернативным путем его введения является ингаляционный [4].

Различными исследованиями показано, что только 5—10% ингалируемой дозы с размерами аэрозольных частиц < 10 мкм в диаметре откладывается в легких [5,6]. Основная же часть дозы остается в ротовой полости или в спейсере, частично препарат поступает в желудочно-кишечный тракт. Проглатываемая часть в зависимости от степени липофильности и гидрофильности в той или иной мере подвергается процессам абсорбции и метаболизма в стенке кишечника или печени с образованием активных или неактивных метаболитов. Следовательно, при разработке молекул лекарственных средств учитываются не только вышеуказанные сведения, но и возможность внесения в структуру препарата функциональных групп, например эфирных, гидроксильных, метильных и др., и позиции для окисления (уменьшение или отсутствие), подходящие для воздействия ферментов. В полной мере это продемонстрировано при разработке ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), обладающих выраженным местным противовоспалительным эффектом, быстро инактивирующихся и лишенных серьезных побочных действий [7]. В соответствии с

национальными и международными рекомендациями им определена первичная роль в профилактическом лечении бронхиальной астмы [1,2,3].

Особенностью ингаляционной терапии является то, что не столь важна общая однократная доза препарата, как та часть, которая доставляется в дыхательные пути, особенно в периферические отделы. И если у β_2 АС короткого действия в результате немедленно наступающего бронхолитического эффекта даже больные могут самостоятельно определить адекватность каждой ингалируемой дозы, то при использовании ИГКС, не оказывающих быстрого терапевтического эффекта, это недоступно даже врачу. К тому же, если доза, доставляемая из приспособления для ингаляции, переменна, то существует возможность "недозировки" или "передозировки", что повлечет за собой или неэффективность, или риск развития побочных эффектов [7].

С этих позиций в ингаляционной терапии чрезвычайно важная роль придается приспособлениям для доставки лекарственных средств в дыхательные пути. Впервые дозированные ингаляторы с β АС были внедрены в 1956 году сначала с изопреналином, а затем с селективными β_2 АС, однако они и сегодня являются наиболее популярными в лечении больных астмой [8,9], так как из 400 млн. ежегодно выпускаемых ингаляторов на их долю приходится 85%. Это объясняется тем, что дозированный ингалятор имеет небольшой размер, удобен и прост в употреблении, у него благоприятно соотношение стоимость/эффективность, он предоставляет возможность подачи всех групп общепринятых антиастматических препаратов [8,9], за исключением теофиллина.

В контейнере дозированного ингалятора отдельно от активного вещества (лекарства) содержится пропеллент хлорфлуорокарбон для генерирования аэрозолей, ингалятор снабжен системой клапанов. При нажатии на головку ингалятора он заряжается, каждая ингаляционная доза строго дозируется. Имеются сведения, что в содержимом контейнера могут быть и другие примеси, способные вызывать раздражение дыхательных путей, вплоть до появления "парадок-

Классификация приспособлений для вдыхания сухой пудры антиастматических лекарственных средств

Название	Свойства приспособления	Препарат	Фирма
Ингалятор ингельхайм	Вкладывание каждой капсулы	фенотерол, ипратропиум бромид	Boehringer Ingelheim
1 - е поколение			
1. Спинхалер	Вкладывание каждой дозы	кромолин натрия	Fisons
2. Ротакхалер	Вкладывание каждой дозы	салбутамол, беклометазон	Glaxo Wellcome
3. Дискхалер	Вкладывание блистера с 8 запакованными дозами	— " —	— " —
2 - е поколение			
1. Турбухалер	Наличие резервуара- 200 доз	тербуталин, будесонид	Astra
2. Изихалер	Дозирование каждой дозы	беклометазон	Orion
3. Циклохалер	Дозирование каждой дозы, наличие резервуара-300 доз	салбутамол, будесонид	Пульмомед
3 - е поколение			
1. Дискус или аккухалер (мультидиск)	Мультидозированное, полоска-блистер с 60 запакованными дозами	салбутамол, салметерол, флютиказон пропионат	Glaxo Wellcome

сального" бронхоспазма, выявленные в ингаляционных токсикологических исследованиях в сопоставлении с плацебо [11].

Ингаляционная терапия β_2 АС и ИГКС с применением небулайзеров рекомендуется для лечения больных с острой тяжелой астмой и в педиатрической практике [1,2,3]. Струйные небулайзеры снабжены различной мощности генераторами, с помощью которых образуется и подается сжатый воздух. Под его влиянием из водного раствора препарата генерируется полидисперсный (негомогенный) аэрозоль, который затем поступает через маску или загубник к больному, и на вдохе, и на выдохе, или же только в фазу активного вдоха в зависимости от типа ингалятора [12]. При этом показано, что крупные частицы аэрозолей с размерами от 8 мкм и более откладываются в глотке и трахее, частицы с размерами в пределах 5—8 мкм — в крупных бронхах, а так называемые респираторные частицы с диаметром менее 5 мкм, которые оказывают терапевтический эффект, — в мелких дыхательных путях и альвеолах. Частицы с размерами 0,3 мкм и 0,5 мкм в диаметре не откладываются и выдыхаются, а имеющие размеры менее 0,3 мкм — больше откладываются в альвеолах [12].

Несмотря на кажущуюся простоту в использовании дозированных ингаляторов, не все больные, особенно дети и лица пожилого возраста, способны координировать вдох с вдыханием аэрозоля из ингалятора [13,14]. Более того, трудности испытывают большинство детей и с использованием спейсеров [15,16,17].

Поэтому как альтернатива дозированным ингаляторам разработаны и внедрены разнообразные приспособления для вдыхания сухой пудры (табл.1). Это касается в первую очередь детей, где большой выбор приспособлений для доставки препаратов в дыхательные пути исправит и улучшит "комплаинс" в терапии астмы [18,19].

Вдыхание сухой пудры основано на том, что при вдыхании препарата усилием большого создается воздушный поток, который должен выполнять две функции: 1) поток воздуха должен доставить ингаляционную дозу из приспособления в легкие больного; 2) аэрозоль сухой пудры должен содержать микроионизированные частицы, отделяющиеся одна от другой и от стенки носителя. Следовательно, большое значение должно придаваться стабильности порошка в условиях окружающей среды и скорости вдыхаемого воздушного потока. В гамма-стинциграфическом исследовании с использованием меченного технецием ^{99m}Tc тербуталина после его вдыхания в виде дозированного аэрозоля и сухого порошка через турбухалер был выявлен приблизительно одинаковый процент отложения препарата в легких, однако процент отложения в ротоглотке превышал при использовании дозированных аэрозолей [20] (табл.2), что может свидетельство-

Таблица 2

Процент отложения радиоактивных ингалированных частиц тербуталина в дыхательных путях [20]

Место отложения частиц	% отложения дозированного аэрозоля	% отложения сухой пудры
Загубник	13,4	30,0
Ротоглоточная область	68,3	47,2
Легкие:	16,7	21,4
центральные зоны	4,2	5,5
средние зоны	5,7	7,1
периферические зоны	6,8	8,8
коэф. перифер/центр.	1,71	1,62
Выдыхаемый воздух	1,7	1,4

вать о преимуществе использования сухой пудры тербуталина через турбухалер.

Первые приспособления для сухих порошков (спинхалер) предназначены для ингаляции однократной дозы, когда отмеренную и запакованную в заводских условиях дозу больной вкладывает в приспособление перед каждой ингаляцией. Позднее были разработаны и внедрены мультидозированные системы, содержащие лечебные дозы препарата на несколько дней (дискхалер), а в настоящее время — системы, предоставляющие лечение до одного месяца и более (турбухалер, изихалер, циклохалер). Последние приспособления представляют собой резервуар с содержанием 200 доз сухой пудры β_2 АС — тербуталина, салбутамола или ИГКС — будесонида, беклометазон дипропионата (циклохалер содержит 300 доз), причем каждая доза измеряется большим перед очередным вдыханием [21]. Заряжается система поворотом, выдвиганием или нажатием основания или головки устройства. Преимуществом изихалера может быть наличие цифрового счетчика, показывающего количество оставшихся в ингаляторе доз, в то время как турбухалер имеет окошко со сменой цвета на красный, если в резервуаре остается менее 20 доз препарата. Отсутствие цифрового счетчика воспринимается больными как недостаток турбухалера [22]. Кроме того, несмотря на данные о возможной биоэквивалентности различных лекарственных форм салбутамола и тербуталина, определенных по сравнительной фармакодинамике препаратов, принятых больными из дозированных ингаляторов, и сухих порошков из венто-дисков и турбухалера [23,24], высказывается предположение о возможной неэквивалентности каждой отдельной дозы из приспособлений с резервуаром [25].

При изучении эффективности и безопасности препаратов, принимаемых с использованием различных приспособлений, большая часть больных отдавали предпочтение ингаляции сухой пудры салбутамола и тербуталина по сравнению с ингаляциями из обычных дозированных ингаляторов [23,24], а при сравнении ингаляции сухой пудры салбутамола через дискхалер и ротахалер 85% детей предпочитали использование дискхалера, что несомненно поможет в "комплайсе" больных [26].

Недостатком мультидозированных резервуаров можно считать и возможность потери стабильности препарата за время его использования больным, например при увеличении влажности, так как лекарственное средство лишено защиты фольгой [25,27], а также снижение отложения тербуталина в легких при скорости вдыхаемого потока 30 л/мин [28,29,30].

Наиболее современным можно считать приспособление дискус (аккухалер), представляющий собой мультидозированное устройство с 60 лечебными дозами салбутамола, салметерола, флутиказона пропионата. Приспособление имеет низкое сопротивление потоку вдыхаемого воздуха, что позволяет эффективно использовать его у детей от 3-летнего возраста при скорости вдыхаемого потока 30 л/мин и ниже, при этом обеспечивается 100% отложение препарата в легких [31,32].

Из-за того, что каждая доза измерена в заводских условиях и запаена в фольгу, он сохраняет большую стабильность (до 8 недель и более) по сравнению с турбухалером [27], а образующиеся микроионизированные частицы при вдыхании сухой пудры имеют постоянный диаметр $<5,8$ мкм и это обеспечивает постоянство отложения (90% от дозы) при различной скорости вдыхаемого воздушного потока в пределах от 30 до 90 л/мин [27,28,33,34]. Несмотря на то, что в клинических исследованиях эффективность и безопасность салметерола и флутиказона пропионата, принятых через дискус, эквивалентны эффективности препаратов, принятых через дискхалер [32,33], несомненным преимуществом дискуса является то, что больные предпочитают его турбухалеру [34,35], а наличие цифрового счетчика, как в случае с изихалером, поможет улучшить комплаинс больных [31,36,37]. При опросе больных, пользующихся дозированными ингаляторами до включения в исследование с дискусом, 97% отметили, что управлять дозированными ингаляторами легко или очень легко, и только 3% больных имели трудности с координацией вдоха с вдыханием аэрозоля. В конце исследования 65% больных, включая больных, имевших проблему, отдали предпочтение дискусу, может быть, из-за возможности подсчета дозы, внешней привлекательности, гигиеничности, в связи с наличием интегральной крышки, малого веса и легкости пользования ингалятором [38].

Тем не менее вышеуказанное свидетельствует и о том, что имеются все основания для усовершенствования дозированных ингаляторов, например, замена пропеллента на безопасный для окружающей среды гидрофлуорокарбон, возможность активировать вдыхание препарата собственным вдохом [10].

Таким образом, для эффективной ингаляционной терапии больных бронхиальной астмой имеет значение не только адекватно выбранный препарат, но и приспособления, с помощью которых препарат доставляется в дыхательные пути, а эффективность использования последних зависит от усилия самих больных. Это и диктует необходимость информации, обучения больных и контроля за их использованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легкие, кровь США и ВОЗ. // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.1—154.
2. British Thoracic Society (BTS) and others. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48, Suppl.— P.1—24.
3. National Institute of Health NIH International Consensus Report on the Diagnosis and Management of asthma. Publ. 92-3091 // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
4. Ryrjedt A. Pharmacokinetic aspects of drugs for inhalation // A New Concept in Inhalation Therapy / Eds S.P. Newman, F. Morem, G.K. Crompton.— Bussum: Medicom, 1987.— P.49—64.
5. Davies D.S. Pharmacokinetics of inhaled substances // Postgrad. med J.— 1975.— Vol.51, Suppl.7.— P.69—75.
6. Newman S.P. Aerosol deposition consideration in inhalation therapy // Chest.— 1985. Vol.88, Suppl.2.— P.152—160.
7. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология.— 1996.— № 2.— С.85—90.

8. Woodcock A. Continuing patient care with metered-dose inhalers // *J. Aerosol. Med.*— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.5—10.
9. Boyd G. The continued need for metered-dose inhalers // *Ibid.*— Suppl.1.— P.9—12.
10. Woodcock A. CFCs and inhalers // *Lancet.*— 1994.— Vol.344.— P.182—183.
11. Cocchetto D.M., Synes R.S., Spector S. Paradoxal bronchospasm at ter use of inhalation aerosols: a review of the literature // *J. Clin. Asthma.*— 1991.— Vol.28.— P.49—53.
12. Jackson W.F. Nebulised Budesonid Therapy in Asthma. A scientific and Practical Review.— Oxford, 1995.— P.1—64.
13. Hilton S. An audit of inhaler technique among patients of 34 general practitioners // *Brit. J. Gen. Pract.*— 1990.— Vol.40.— P.505—506.
14. Levison H., Reilly P.A., Worsley G.H. Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma // *Paediatrics.*— 1985.— Vol.107.— P.662—668.
15. Keeley D. Large volume plastic spacers in asthma — should be used more // *Br. Med. J.*— 1992.— Vol.304.— P.598—599.
16. Lee H., Evans H.E. Evaluation of inhalation aids of metered-dose inhalers in asthmatic children // *Chest.*— 1987.— Vol.31. № 3.— P.366—369.
17. Canny G.J., Levison H. Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma // *Ann. Allergy.*— 1988.— Vol.60.— P.11—19.
18. Hurrell F. Choosing inhalers devices for children with asthma // *Paediatr. Nurs.*— 1993.— Vol.5, № 7.— P.22—24.
19. Fong P.M., Sinclair D.E. Inhalation devices for asthma. Choosing the right one could make the difference // *Can. Fam. Physician.*— 1993.— Vol.39.— P.2377—2381.
20. Borgstrom L., Newnan S. Total and regional lung desposition of terbutaline sulfate inhaled via a pressurised MDI via Turbuhaler // *Methodogical Studies on Lung Desposition. Evaluation of Inhalation Devices and Absorbition Mechanisms* // Ed. L. Borgstrom.— Uppsala, 1993.— P.36—37.
21. Wetterlin K. Turbuhaler inhaler: a new powder inhalers for administration of drugs to the airways // *Pharmacol. Res.*— 1988.— Vol.5.— P.506—508.
22. O'Gorman P.L., Dawson K.P., Mogridge N. Dry powder inhalation devices: consumer perceptuion of two new devices // *N.Z. Fam. Physician.*— 1990.— Vol.41.— P.182—183.
23. Цой А.Н., Семенова Л.Г., Титова Е.В. Вентодиски — новая лекарственная форма салбутамола // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й: Тезисы.— М., 1992.— № 469.
24. Tsoi A., Bulgakov B., Titova E. The comparison of bronchodilative effects of single doses powder (turbuhaler) and aerosol (inhaler) of terbutaline in patients with reversible airflow obstruction // *Congress of Slovac and Czech. Pneomologic Phtisiologic Societies with Intern Participa*, 8-th: Abstracts.— Martin, 1994.— P.118.
25. Persson G., Gruvstad E., Stahl E. A new multiple dose powder inhaler, (terbuhaler), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics // *Eur. Respir. J.*— 1988.— Vol.1.— P.681—684.
26. Berg T., Engstrom I., Graff-Lonnevig V. et al. A multi-centre comparison of a new inhalation device, the Diskhaler with Rotahaler in the treatment of childhood asthma // *Annual Meeting of the SEPCR, 23-rd: Proceedings.*— Athens, 1988.— P.156s.
27. Fuller R. The Diskus: A new multi-dose Powder Device-Efficacy and comparison with Turbuhaler // *J. Aerosol Med.*— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.11—17.
28. Bisgaard H., Iversen M.F., Klug B. et al. Inspiratory flow rate through the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma // *Ibid.*— № 8.— P.100—126.
29. Malton A., Pharm B., Sumbly B.S., Smiths I.J. A comparison of *in vitro* drug delivery from two multidose powder inhalation devices // *Eur. Clin. Res.*— 1995.— Vol.7.— P.177—193.
30. Olsson B., Asking L. Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers // *J. Aerosol Med.*— 1994.— Vol.7, Suppl.1.— P.43—47.
31. Brindley A., Sumbly B.S., Smith I. et al. Desing, manufacture and dose consistency of the Serevent diskus inhaler // *Pharm. Techn. Eur.*— 1995.— Vol.7. № 1.— P.14—22.
32. Gunawardena K.A., Clay M.M., Jenkins M.M. The Discus/Accuhaler multidose powder inhaler for the delivery of salmeterol in adult asthmatics // *Br. J. Clin. Res.*— 1995.— Vol.6.— P.57—61.
33. Clarke A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers-implications for *in vitro* testing // *J. Aerosol. Med.*— 1993.— Vol.6.— P.99—110.
34. Sparma R.K., Edwards K., Hallet C., Fuller R.W. Perception among paediatric patients of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // *Clin. Drug. Invest.*— 1996.— Vol.11, № 3.— P.145—153.
35. Repper J.A. A cross-over study comparing accuracy of patients drug usage records when using salbutamol via diskhaler and terbutaline via the turbuhaler inhaler on an "as required"basis // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.352.
36. Thomas H.L. An open-label, parallel group, randomised study comparing patients compliance with regular inhaled corticosteroid therapy taken from either the turbuhaler inhaler (budesonide) // *Ibid.*— P.12—27.
37. Schlaeppi M., Edwards K., Fuller R.W. et al. Patient perception fo the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // *Br. J. Clin. Pract.*— 1996.— Vol.50.— P.14—19.

Поступила 17.06.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-092:612.017.1-091

М.П.Потанин, Д.В.Печковский

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ гематологии и переливания крови МЗ РБ, НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ,
Минск, Беларусь

В совместном докладе Национального института Здоровья (США) и ВОЗ "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (1993) [2] было подчеркнуто, что: 1) бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболеваний дыхательных

путей, в развитии которого принимают участие многие клетки, включая тучные клетки и эозинофилы; 2) все формы астмы связаны с воспалительной реакцией слизистой оболочки на антигены (аллергены) окружающей или эндогенной среды. Особенностью патологи-

Клетки и медиаторы аллергического воспаления

Тучные клетки	Эозинофилы
1. Метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины тромбоксаны простациклины лейкотриены	1. Биологически активные белки: большой основной белок (MBP) катионный белок (ЕСР) пероксидаза нейротоксин
2. Тромбоцитактивирующий фактор	2. Метаболиты арахидоновой кислоты: тромбоксаны лейкотриены
3. Компоненты комплемента: С3а, С5а	
4. Гистамин	3. Тромбоцитактивирующий фактор
5. Нейропептиды	4. Гистамин
6. Цитокины: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, ФНО- α	5. Цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-16, ГМ-КСФ, ФНО- α , RANTES, MIP-1 α , TRF- β 1

ческих изменений при БА является повышение количества эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева и его просвете, а также утолщение базальной мембраны. Это свидетельствует о том, что БА является болезнью, развитие которой связано с механизмами аллергии, Т-клеточного иммунитета и воспаления. В данном обзоре нами предпринята попытка осветить современные представления об иммунных механизмах формирования и развития различных типов воспалительной реакции при БА.

На сегодняшний день считается, что аллергия (**гиперчувствительность немедленного типа, ГНТ**) является одним из важнейших патогенетических механизмов, участвующих в формировании воспалительного процесса при БА. ГНТ наблюдается у 94% больных БА в возрасте до 30 лет [13]. В основе этого типа аллергии лежит взаимодействие аллергена с антигенспецифическим иммуноглобулином Е (IgE) посредством высокоаффинного Fc ϵ -рецептора на мембранах тучных клеток, постоянно присутствующих в подслизистом слое бронхов. В результате этого тучные клетки высвобождают большой спектр биологически активных медиаторов, содержащихся в гранулах, которые оказывают влияние на гладкомышечную мускулатуру бронхов и сосудов, что проявляется бронхоспазмом и отеком слизистой. У взрослых процесс может протекать с участием IgE (при атопической БА) или без выявляемой роли сывороточного IgE (при неатопической БА) при обострениях. Кроме IgE в формировании ГНТ у больных БА могут также участвовать аллергенспецифические IgG₁ и IgG₃, вызывая дегрануляцию эозинофилов, базофилов и тучных клеток после контакта с аллергеном [26,45]. Роль IgE-опосредованных реакций с возрастом снижается, и у больных БА старше 60 лет они встречаются только в 30% случаев [13].

Одновременно тучные клетки, эозинофилы и часть лейкоцитов, локализованных в месте воздействия аллергена, секретируют другие медиаторы, формирующие в дальнейшем воспалительную реакцию в бронхиальной стенке (табл.1). Среди них в настоящее время большое внимание уделяется хемотаксическим факторам (хемокинам), под воздействием которых происходит активная миграция лейкоцитов из кровеносного русла [42]. **Хемокины** разделяются на два основных семейства: α -хемокины и β -хемокины. К последнему относятся RANTES, MCP-3, MIP-1 α и недавно открытый эозинофильный хемоаттрактант — хемокин β 10 (СК- β 10), вызывающие активную миграцию эозинофилов и лимфоцитов и имеющие наибольшее значение на начальных этапах развития воспаления при БА (табл.2). Необходимо отметить, что хемокины способны не только индуцировать миграцию, но и оказывать активационное воздействие как на привлекаемые клетки крови, так и на клетки бронхолегочной ткани, в частности, стимулировать высвобождение ими гистамина и других медиаторов, продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных рецепторов. Патогенетически наиболее важным является индуцированное хемокинами повышение количества эозино-

филов в слизистой бронхов при БА в 50 раз по сравнению с нормой [14]. Эозинофилы в свою очередь также способны под действием аллергенов через низкоаффинный Fc ϵ -рецептор (CD23) или в результате активации цитокинами (включая хемокины) высвободить из гранул биологически активные медиаторы (гистамин и др.), которые оказывают токсическое воздействие на окружающие ткани. У больных БА при "эозинофильном" воспалении в БАЛЖ обнаруживаются в повышенном количестве такие хемокины, как RANTES, MCP-1, MCP-3 [8,30]. Другой важной особенностью активированных эозинофилов является их способность синтезировать и секретировать цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ГМ-КСФ), вовлекающие в воспалительный процесс другие клетки крови и слизистой оболочки бронхов (см.табл.1).

В зависимости от сопутствующей инфекции, аллергического статуса, степени инфильтрации бронхиальной ткани тучными клетками и эозинофилами, спектра вовлекаемых цитокинов формируются различные типы воспаления, выявляемые при анализе биопсийного материала или бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Первым и наиболее ярким признаком любого воспалительного процесса в легких является значительное возрастание (в 5—10 раз) количества обнаруживаемых в БАЛЖ лейкоцитов крови [54]. Доминирующим при БА является "эозинофильный" тип воспаления. Для него характерно повышение в БАЛЖ количества эозинофилов как в межприступном периоде (5—15%), так и в момент астматических приступов (25—80%), а в биопсийном материале — дегранулированных тучных клеток и эозинофилов [25,46]. Кроме этого в БАЛЖ обнаруживают повышение количества нейтрофилов, эпителиальных клеток [25,42] при одновременном снижении количества макрофагов и практически не изменяющемся количестве лимфоцитов, включая Т-, В- и ЕК-клетки [54].

Важным для миграции лейкоцитов крови в подслизистую и слизистую оболочки бронхов является их тесное мембранное взаимодействие как с эндотелием капилляров, так и между собой, которое опосредуется специфическими поверхностными молекулами — интегринами (относящимися к адгезинам), количество

Таблица 2

**Основные хемотаксические факторы в патогенезе
бронхиальной астмы [30, с дополнениями]**

Семейства хемокинов	Клетки, мигрирующие под действием хемокинов				
	нейтро- филы	моноциты	Т-лимфо- циты	базофилы	эозино- филы
α-хемокины					
ФТ4/PF4	+	+			
ИЛ-8	+		+		
НАП-2/NAP-2	+				
β-хемокины					
МХБ-1/MCP-1		+		+	
МХБ-2/MCP-2		+		+	
МХБ-3/MCP-3		+		+	+
RANTES		+	+(CD4 ⁺)	+	+
МВП-1α/MIP-1α	+	+	+(CD8 ⁺)	+	+
МВП-1β/MIP-1β	+	+	+(CD4 ⁺)	+	
ХК-β10/СК-β10					+
другие цитокины					
ИЛ-2			+		
ИЛ-16			++(CD4 ⁺)		
ФНО-α	+	+			

Примечание. ФТ4/PF4 — 4-й фактор тромбоцитов (*platelet factor 4*); НАП-2/NAP-2 — нейтрофилактирующий протеин-2 (*Neutrophil activating protein-2*); МХБ-1/MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*); RANTES — *Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* — (фактор), регулирующий активацию, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками; МВП-1α/MIP-1α — макрофагальный воспалительный пептид — 1α (*Macrophage Inflammatory Peptide 1α*); ХК-β10/СК-β10 — хемокин β10 (*chemokine β10*).

которых на поверхности активированных клеток резко возрастает. У больных БА на мембранах эозинофилов, мигрирующих из кровотока или находящихся в тканях, повышается экспрессия выявляемых фенотипических молекул HLA-DR, CD11b, CD11c, CD54, (ICAM-1), CD49d (VLA-4), CD63, CD67, CD69 [29,34,39], а на мембранах эндотелия капилляров наблюдается повышенная экспрессия VCAM-1 [17].

Т-клетки при бронхиальной астме. Как уже отмечалось выше, в бронхиальной стенке при БА постоянно обнаруживаются лимфоциты, основная часть которых представлена Т-лимфоцитами. При обострении БА абсолютное количество лимфоцитов несколько повышается [35], хотя относительное — снижается за счет резкого возрастания количества других типов клеток в БАЛЖ [25]. При этом соотношение CD4⁺ и CD8⁺-субпопуляций Т-лимфоцитов в БАЛЖ и биопсийном материале практически не изменяется или снижается [27]. Интересно, что фенотипически среди Т-лимфоцитов при БА обнаруживают повышенное количество активированных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺),

которые способствуют образованию аллергенспецифических антител [43,54], а также Т-клеток, несущих поверхностный антиген CD23 (выполняющий роль низкоаффинного рецептора к IgE) [18]. На сегодняшний день Т-лимфоциты рассматриваются в качестве главного звена в прогрессировании БА у взрослых как на местном, так и на системном уровнях. Формирование нового взгляда на роль Т-клеток в иммунопатологии БА началось в 1991 г., когда теория о функциональном разделении популяции Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) на 2 субпопуляции — Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2), впервые описанном у мышей, была перенесена на человека и получила экспериментальное подтверждение [44]. Суть этой теории заключается в том, что в процессе воздействия патогена иммунная система функционально изменяется, формируя две основные популяции Т-лимфоцитов [15]. Первая из них — Th1, отвечает за реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), связанную с активностью макрофагов и проявляющуюся усилением цитотоксической и микробоцидной активности естественных киллеров (ЕК) и моноцитов, формированием цитотоксических CD8⁺ Т-клеток-киллеров, эффекторов АЗКЦ. Вторая популяция — Th2, осуществляет контроль за реакциями гуморального иммунитета (продукцией В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в частности — Ig классов G, A и E). При различных видах патологии (в том числе и при БА) у человека выявляется третья популяция Т-лимфоцитов — Т-хелперов 0 типа (Th0), занимающая промежуточное звено между Th1 и Th2. С учетом наличия функционально неактивных CD4⁺ Т-клеток-предшественников (Thp), из которых под действием патогенетических факторов образуются остальные популяции Т-клеток-хелперов, вся архитектура Т-лимфоцитов и связанных с ними патогенетически важных лейкоцитов крови, мигрирующих из крови в бронхолегочную ткань, при БА выглядит следующим образом (рис.). Следует отметить, что характеристика этих популяций лимфоцитов у больных основана не на определении фенотипических признаков, а на определении спектра растворимых медиаторов — цитокинов, секретируемых данными популяциями клеток при активации или внутриклеточного пула мРНК этих цитокинов (табл.3). В

Таблица 3

**Специфические цитокины, секретируемые CD4⁺
Т-хелперами человека**

Популяции	Цитокины
Thp	ИЛ-2 (слабо)
Th1	ИЛ-2, ИНФ-α, ФНО-β
Th2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13
Th0	ИЛ-4, ИНФ-γ

Примечание. ИЛ — интерлейкин(ы), ИНФ-γ — интерферон гамма, ФНО-β — фактор некроза опухолей- бета (лимфотоксин).

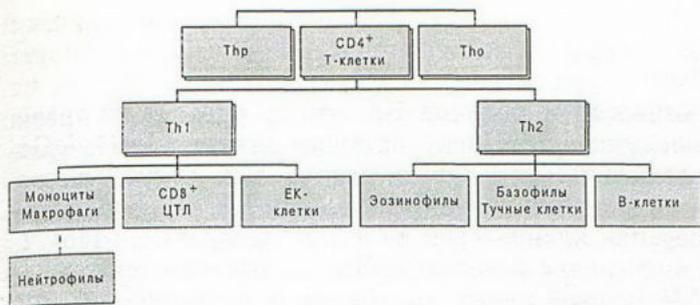


Рис. Функциональное разделение $CD4^+$ Т-хелперов и связанных с ними

последние годы показано, что $CD8^+$ Т-лимфоциты по профилю секретируемых цитокинов также могут быть разделены на две основные популяции, соответствующие Th1 и Th2 [15]. Таким образом, Т-лимфоциты участвуют в развитии и поддержании воспаления при БА преимущественно путем образования и секреции цитокинов. Роль ИЛ-5 заключается в стимуляции созревания в костном мозге и активации в очагах воспаления эозинофилов. ИЛ-3 является гемопоэтическим медиатором, способствующим образованию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и других типов лейкоцитов. ИЛ-4 выступает локально как фактор созревания Th2, обеспечивающих продукцию В-лимфоцитами специфических антител к аллергену (класса IgE), а также как фактор локальной активации Т- и В-лимфоцитов, эпителиальных клеток, макрофагов и экспрессии на их поверхности низкоаффинного рецептора (CD23) к IgE [4,18,57]. Отмечено повышение выживаемости эозинофилов в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-13 вследствие угнетения процессов апоптоза клеток [28]. Совсем недавно были получены интересные данные о том, что при “эозинофильном” воспалении Т-клетки в основном продуцируют ИЛ-5, а не ИЛ-4 [19]. По-видимому, основными продуцентами ИЛ-4 при atopической БА являются эозинофилы, тучные клетки, часть $CD8^+$ Т-клеток и выявляемые при патологических условиях $CD4^+NK1.1^+$ Т-лимфоциты, приобретающие черты ЕК-клеток [15,52]. Еще одной особенностью “эозинофильного” воспаления при БА является то, что обнаруживаемые в БАЛЖ цитокины воспаления “первой волны” (ИЛ-1 β , ФНО- α) и “второй волны” (ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8) секретируются прежде всего эозинофилами и тучными клетками (при обычном гнойном воспалении — макрофагами и нейтрофилами) [10,24,54]. Представляется интересным, что проявление клинических симптомов аллергии по времени совпадает с кривыми нарастания уровня цитокинов в носовом секрете (ранняя фаза и поздняя фаза реакции) [47]. Поддержание “эозинофильного” воспаления в бронхиальном дереве у больных с atopической БА связано преимущественно с локально выделяемыми (и обнаруживаемыми в БАЛЖ и периферической крови) ИЛ-4 и ИЛ-5 [55], а при неатопической БА — с ИЛ-2 и ГМ-КСФ [6]. Исследования баланса Т-хелперов у больных с atopической пыльцевой аллергией показали, что во время ремиссии среди Т-клеток крови доминируют Th1 и Thp клетки,

а при обострении заболевания возрастает в 2 раза количество Th2 за счет уменьшения содержания Thp-клеток [49]. Формирование локального иммунного ответа при “эозинофильном” типе воспаления при БА происходит атипично, так как в качестве антигенпредставляющих клеток для Т-лимфоцитов выступают эозинофилы (наряду с В-лимфоцитами), что и имеет значение для преимущественного формирования Th2-клеток при прогрессии заболевания [15,36,52,57]. Следовательно, именно Th2 ответственны за образование и активацию эозинофилов и базофилов, играющих решающую роль в развитии БА [1].

В последнее время появились данные о том, что эпителий дыхательных путей способен продуцировать и секретировать различные медиаторы воспаления, цитокины и хемокины, экспрессировать большое количество поверхностных рецепторов и молекул адгезии и, что очень важно, выполнять функцию аксессуарных и антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [12,32,38,56]. Таким образом, эпителий дыхательных путей активно участвует в процессах миграции, активации и повышения жизнеспособности различных типов клеток, формирующих воспалительную реакцию при БА.

Патоморфологической особенностью “эозинофильного” воспалительного процесса в стенке бронхов является меньшая степень деструкции и некроза ткани, чем при “нейтрофильном” воспалении, которое формирует гнойный очаг. **“Нейтрофильный” тип воспаления** в бронхолегочной ткани является характерным для хронических бронхитов и пневмоний [3,24]. При БА он имеет место в случае длительного течения заболевания, когда присоединяется бактериальная инфекция. Это проявляется резким повышением количества нейтрофилов (более 15% клеток) при низком содержании эозинофилов (0—5%) в БАЛЖ. Миграция нейтрофилов из кровотока в легочную ткань и просвет бронхов связана с действием хемокинов, выделяемых клетками в очаге воспаления [21,24], в том числе и активированными Т-клетками (фенотип $CD3^+CD25^+$ или $CD4^+CD25^+$) [43,54]. При бактериальном воспалении в легких повышенная продукция хемокина ИЛ-8, а не RANTES или MCP-1, является важнейшим фактором избирательного накопления в бронхолегочной ткани или бронхоальвеолярном пространстве нейтрофилов, а не эозинофилов [8,59]. ИЛ-8, выделяемый макрофагами, эозинофилами и другими типами клеток у больных БА, отдельно и вместе с другими цитокинами, повышает чувствительность бронхов к гистамину, тем самым индуцируя бронхоспазм [59]. “Нейтрофильное” воспаление сопровождается высоким уровнем содержания в тканях и бронхиальном секрете цитокинов воспаления ИЛ-1 и ФНО- α , что приводит к усилению локальных и системных признаков острого воспаления [20]. Одновременно резко усиливается местная антибактериальная защита в связи с трансудацией бактерицидных белков сыворотки крови и преобладанием в легочной ткани профессиональных фагоцитов — нейтрофилов. На разных этапах “нейтрофильного” воспаления меняется уровень и спектр

цитокинов, мобилизующих антибактериальную функцию основных клеток-эффекторов [5].

Положительная динамика заболевания характеризуется угасанием признаков острого воспаления у больных БА и сопровождается: а) падением уровня цитокинов и хемокинов в сыворотке и БАЛЖ (что связано как со снижением их продукции, так и с появлением их растворимых антагонистов), б) снижением абсолютного и относительного количества основных эффекторных клеток — эозинофилов и нейтрофилов, в) повышением содержания макрофагов. Напомним, что именно этот тип клеток является основным (80—90% от всех клеток) в норме в БАЛЖ [25]. Альвеолярные макрофаги (АМ) в норме выполняют важную функцию — подавление иммунного ответа на антигены (и аллергены), что обуславливает особенности его течения в легких по сравнению с другими органами человеческого организма [50]. У больных БА АМ подавляют пролиферацию лимфоцитов, вызванную поликлональным активатором фитогеммагглютинином, но значительно ее усиливают, когда в качестве стимулятора используется специфический активатор — аллерген [50]. Неактивированные АМ у больных БА вне обострения характеризуются сниженным уровнем спонтанного выделения цитокинов воспаления (ГМ-КСФ и ФНО- α) по сравнению со здоровыми лицами. Активация АМ больных БА с помощью липополисахарида (ЛПС) вызывает увеличение в 2—4 раза уровня продукции цитокинов воспаления (ГМ-КСФ, ИЛ-1 β и ФНО- α) в сравнении с АМ здоровых лиц [21]. Моноциты крови больных БА спонтанно выделяют больше цитокинов воспаления, чем АМ, при активации ЛПС уровень продукции цитокинов моноцитами крови и АМ практически не отличается [21]. Таким образом, АМ при БА играют регуляторную роль [53]. В период обострения заболевания они снижают свою супрессорную функцию, повышают антиген (аллерген)-представляющую функцию, приобретают поверхностные активационные маркеры (CD71, CD25) и адгезивные молекулы (CD11a/LFA-1, CD54/ICAM-1, CD23). Такие АМ характеризуются повышенной продукцией цитокинов и хемокинов, которые формируют локальный очаг воспаления с участием эозинофилов (MCP-1, MCP-3, RANTES, ГМ-КСФ), нейтрофилов (ИЛ-8, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), В-лимфоцитов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), Т-лимфоцитов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15), ЕК-клеток (ИНФ- γ , ИЛ-12), мигрирующих из кровотока моноцитов/макрофагов (MCP-1, MCP-3, MIP-1 α , ФНО- α , ГМ-КСФ). Положительная динамика заболевания сопровождается увеличением количества АМ, секрецией ими ИЛ-12 и ИНФ- γ , которые подавляют функцию Th2-лимфоцитов, поддерживающих эозинофильное воспаление в легких [22]. Секретируемые цитокины обеспечивают повышенную жизнеспособность АМ за счет снижения уровня естественно протекающей апоптотической их гибели [7].

Интересно, что при активационных процессах в очагах воспаления одновременно включаются и внутренние механизмы аутоугнетения. Так, было обнаружено, что гистамин способен угнетать продукцию

ФНО- α тучными клетками и являться аутокринным регулятором воспаления при БА [9]. ИЛ-5 ингибирует MIP²⁺-индуцированную активацию β_1 -интегринов на эозинофилах больных БА, что затрудняет их трансмиграцию [58]. Циркулирующие антитела IgG1, IgG4, специфические к IgE, функционально могут участвовать как в инициации обострения БА, так и в формировании клинической ремиссии заболевания [45]. Т-лимфоциты с фенотипом CD8⁺ являются второй после АМ мощной клеточной системой, подавляющей Th2-зависимый гуморальный иммунный ответ, который сопровождает обострение БА [15].

При сохранении активного воспалительного процесса происходит его хронизация и одновременно запускаются механизмы репарации поврежденной бронхиальной стенки по патологическому типу — отложение в ней коллагена, утолщение базальной мембраны и повышение количества миофибробластов в субэпителиальном слое. Однако патогенез этих структурных изменений на сегодняшний день не совсем ясен. Недавно роль Т-лимфоцитов в формировании фиброза при воспалительных бронхолегочных процессах была подтверждена на модели экспериментального воспаления, когда удаление CD4⁺ и CD8⁺-клеток у животных сдерживало развитие фиброза в легких [48]. Однако этот эффект мог быть прямо не связан с Т-клетками, а опосредован снижением активности других клеток-эффекторов, контролируемых Т-лимфоцитами. Так, например, показано, что выделяемый активированными АМ белок MIP-1 α вызывает пролиферацию фибробластов [48], а эозинофилы больных с тяжелыми клиническими формами БА синтезируют в значительном количестве трансформирующий ростовой фактор β_1 (TGF β_1), который играет важную роль в развитии бронхолегочного фиброза [40].

Таким образом, формирование и прогрессирование БА, включая отдаленную (в большей степени) и раннюю (в меньшей степени) реакции бронхоспазма под действием аллергена, зависит от аккумуляции и функциональной активности лейкоцитов крови, мигриру-

Таблица 4

Молекулярно-клеточные критерии воспаления при бронхиальной астме

Клетки	Растворимые медиаторы
Увеличение общего количества лейкоцитов, включая эозинофилы и тучные клетки	Белки эозинофилов большой основной белок (MBP) катионовый белок (ECP)
Эпителиальные клетки (ICAM-1 ⁺ , VCAM-1 ⁺ , HLA-DR ⁺)	Лейкотриены; тромбоцит-активирующий фактор (ТАФ)
Дегранулированные эозинофилы (MBP ⁺ , ECP ⁺ , LFA-1 ⁺)	Гистамин, нейропептиды, простагландины E2 и F2 α
Альвеолярные макрофаги (LFA-1 ⁺ , ICAM-1 ⁺ , VLA-4 ⁺)	ИЛ-3, ИЛ-8, ГМ-КСФ, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, RANTES, MIP-1 α , MCP
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ , CD4 ⁺ CD23 ⁺)	Растворимые ICAM-1, VCAM и ИЛ-2R

ющих из кровотока в стенку бронхов. Избирательная миграция определенного типа лейкоцитов зависит от локального накопления хемокинов. Активация лейкоцитов сопровождается появлением (или избыточной экспрессией) характерных фенотипических поверхностных маркеров и секрецией в значительном количестве цитокинов воспаления. Основные события при заболевании происходят в подслизистом и слизистом слоях бронхиальной стенки, и признаки воспаления, характерные для БА на разных стадиях развития, обнаруживаются в БАЛЖ и периферической крови (табл.4).

Появление в 90-х годах новых данных об участии иммунных механизмов в формировании и прогрессировании БА позволило более детально изучить эффекты уже применяемых и разрабатываемых новых лекарственных препаратов для лечения заболевания. Так, недавно были получены данные о способности широко используемых в лечении БА β -агонистов привлекать в дыхательные пути клетки воспаления за счет увеличения синтеза и секреции ИЛ-8 бронхиальным эпителием [31]. В целом ряде работ была показана способность синтетических кортикостероидов угнетать многие звенья воспаления при БА путем снижения продукции цитокинов, хемокинов [11]. Некоторые продукты иммунной системы рассматриваются как новая группа лекарственных препаратов для лечения БА. Регуляция баланса Th1- и Th2-клеток путем аэрозольного введения ИНФ- γ , подавляющего Th2 и стимулирующего образование Th1, вызывало у экспериментальных животных (мышей с аллергическим бронхитом) значительный клинический эффект, сопровождавшийся гистологически выявляемым снижением эозинофильной инфильтрации легких в ответ на введение аллергена [37]. Баланс Th1- и Th2-клеток можно регулировать и другим способом, что имеет отношение к известным схемам десенсибилизации при БА. Так, внутрикожное введение аллергенов экспериментальным животным (мышам) приводило к преобладанию в организме Th1-клеток, а через дыхательные пути — к преобладанию Th2-клеток, что связано с различным типом антигенпредставляющих клеток для Th1 (макрофагов и клеток Лангерганса, находящихся в значительном количестве в коже и подкожном слое) и Th2 (В-лимфоцитов и эозинофилов, обнаруживаемых преимущественно в легких) [23]. Снижение активности Th2-клеток и/или повышение активности Th1 с помощью различных методов вызывает положительный эффект при БА и других аллергических заболеваниях легких как у экспериментальных животных, так и пациентов [41]. Исследования, проведенные за последние годы в области применения цитостатиков, показали способность циклоспорина А снижать функциональную активность Т-клеток при БА (в первую очередь за счет подавления секреции цитокинов) и улучшать дыхательную функцию легких [16,33].

Таким образом, у больных БА наблюдаются различные типы клеточно-опосредованного воспаления. Достижением последних нескольких лет стало прояснение роли Т-лимфоцитов в "поздней реакции" на аллер-

ген и прогрессировании заболевания. Принципиально важным стало то, что с позиции Th1 и Th2 находит объяснение полигенная природа обострений при хронической БА. Именно перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь ответа, когда активация антигенспецифических Т-лимфоцитов может происходить при отсутствии антигена (аллергена) [51], является иммунопатологической основой заболевания. При этом возрастает роль химических и физических факторов окружающей среды, способных за счет раздражения клеток эпителия дыхательных путей и макрофагов, находящихся в просвете бронхов, вызвать продукцию цитокинов, выступающих в качестве эндогенных индукторов активации лейкоцитов, формирующих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани. Углубление знаний и поиск механизмов селективного управления различными типами воспаления при БА являются актуальными задачами пульмонологии и имеют большое значение для дальнейшего развития диагностики и методов лечения бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н.Д. Т-хелпер 2 — ключевая клетка противометаболического иммунитета и реакций аллергии немедленного типа // Иммунология.— 1995.— № 5.— С.4—9.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад НИЗ (США) и ВОЗ (1993) // Пульмонология.— 1996.— Приложение.— С.2—8.
3. Воспаление / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова.— М.: Медицина, 1995.— 640 с.
4. Медунин Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // Иммунология.— 1993.— № 5.— С.11—13.
5. Потанин М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Там же.— 1995.— № 4.— С.34—40.
6. Ackerman V., Marini M., Vittori E. et al. Detection of cytokines and their sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients. Relationship to atopic status, symptoms, and level of airway hyperresponsiveness // Chest.— 1994.— Vol.105, №3.— P.687—696.
7. Agostini C., Sancetta R., Cerutti A. et al. Alveolar macrophages as a cell source of cytokine hyperproduction in HIV-related lung disease // J. Leukoc. Biol.— 1995.— Vol.58, № 5.— P.495—500.
8. Alam R., York J., Boyars M. et al. Increased MCP-1, RANTES and MIP-1 α in bronchoalveolar fluid of allergic asthmatic patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153, № 4.— P.1398—1404.
9. Bissonnette E.Y. Histamine inhibits tumor necrosis factor α release by mast cells through H₂ and H₃ receptors // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1996.— Vol.14, № 6.— P.620—626.
10. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M. et al. Interleukin-4, -5 and -6 and tumor necrosis factor- α in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines // Ibid.— 1994.— Vol.10, № 5.— P.471—480.
11. Corticosteroid action and resistance in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.154, № 2.— Pt 2, Suppl.— P.s79.
12. Cox G., Gaudie J., Jordana M. Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils *in vitro* // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1992.— Vol.7, № 5.— P.507—513.
13. Czarny D. Asthma and allergy. What is the connection? // Aust. Fam. Physician.— 1993.— Vol.22, № 11.— P.1967—1970.
14. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. et al. Quantitation of mast cell and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142, № 4.— P.863—871.
15. Erb K.J., Le Gros G. The role of Th2 type CD4⁺ T cells and TH2 type CD8⁺ cells in asthma // Immunol. Cell. Biol.— 1996.— Vol.74, № 2.— P.206—208.

16. Fukuda T., Asakawa J., Motojima S., Makino S. Cyclosporine A reduces T lymphocyte activity and improves airway hyperresponsiveness in corticosteroid-dependent chronic severe asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1995.— Vol.75, № 1.— P.65—72.
17. Fukuda T., Fukushima Y., Numao T. et al. Role of IL-4 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in selective eosinophil migration into the airways in allergic asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.84—94.
18. Gagro A., Ratatic S. Allergen-induced CD23 on CD4⁺ T lymphocytes and CD21 in B lymphocytes in patients with allergic asthma: evidence and regulation // *Eur. J. Immunol.*— 1994.— Vol.24, № 5.— P.1109—1114.
19. Garlisi C.G., Falcone A., Billah M.M., Egan R.W., Umland S.P. N cell are the predominant source of interleukin-5 but not interleukin-4 mRNA expression in the lungs of antigen-challenged allergic mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1996.— Vol.15, № 3.— P.420—428.
20. Guidot D.M., Stevens E.E., Repine M.J. et al. Intratracheal but not intravascular interleukin-1 causes acute edematous injury in isolated neutrophil — perfused lung through an oxygen radical — mediated mechanism // *J. Lab. Clin. Med.*— 1994.— Vol.123, № 4.— P.605—609.
21. Hallsworth M.P., Soh C.P., Lane J.P. et al. Selective production of GM-CSF, TNF-alpha, IL-1 beta and IL-8 production by monocytes and macrophages of asthmatic subjects // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 6.— P.1096—1102.
22. Holt P. Developmental immunology and host defense. Kinetics of postnatal maturation of immune competence as a potential etiologic factor in early childhood asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 2.— Pt 2, Suppl.— P.s11—s13.
23. Hope J.C., Dearman R.J., Kimber I., Hopkins S.J. Differential kinetics of IL-4 production by draining lymph node cells following topical exposure of mice to contact and respiratory allergens // *Cytokine.*— 1995.— Vol.7, № 6.— P.629.
24. Hoshi H., Ohno I., Honma M. et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis // *Clin. exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, № 8.— P.720—728.
25. Huang S.-K., Xiao H.-Q., Kleine-Tebbe J. et al. IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma // *J. Immunol.*— 1995.— Vol.155, № 5.— P.2688—2694.
26. Kaneko M., Swanson M.C., Gleich G.J., Kita H. Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol.95, № 6.— P.2813—2821.
27. Kline J.N., Hunninghake G.W. T-lymphocyte dysregulation in asthma // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*— 1994.— Vol.207, № 3.— P.243—253.
28. Knochel B., Luttmann W., Forsster M., Matthys H., Virchow J.C., Kroegel C. Survival-enhancing activity of interleukin-13 in human eosinophils. Comparison to interleukin-4 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.450s (2792).
29. Kroegel C., Liu M.C., Hubbard W.C. et al. Blood and bronchoalveolar eosinophils in allergic subjects after segmental antigen challenge: surface phenotype, density heterogeneity, and prostanoic acid production // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.93, № 4.— P.725—734.
30. Kuna P. Chemokines in allergic inflammation. Progress in asthma and allergy // *Central and Eastern European Conference on Asthma, Allergy and Clinical Immunology* / Ed. M. Kowalski. Proceedings.— Lodz, 1996.— P.112—120.
31. Linden A. β -Adrenoreceptor agonists increase interleukin-8 production in human bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.124s (P0831).
32. Levine S.J. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation // *J. Invest. Med.*— 1995.— Vol.43.— P.241—249.
33. Lock S.H., Kay A.B., Barnes N.C. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 2.— P.509—514.
34. Mengelers H.J., Maikoe T., Brinkman L. et al. Immunophenotyping of eosinophils recovered from blood and BAL of allergic asthmatics // *Ibid.*— 1994.— Vol.149, № 2.— Pt 1.— P.345—351.
35. Montefort S., Gratziau C., Goulding D. et al. Bronchial biopsy evidence for leukocyte infiltration and upregulation of leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hours after local allergen challenge of sensitized asthmatic airways // *J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol.93, № 4.— P.1411—1421.
36. Mudde G.C., Reischl I.G., Corvaia N., Hren A., Poellabauer E.-M. Antigen presentation in allergic sensitization // *Immunol. Cell Biol.*— 1996.— Vol.74, № 2.— P.167—173.
37. Nakajima H., Iwamoto I., Yoshida S. Aerosolized recombinant interferon-gamma prevents antigen-induced eosinophil recruitment in mouse trachea // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148, № 4.— P.1102—1104.
38. Nonaka M., Nonaka R., Jordana M., Dolavich J. GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF α R and HLA-DR in nasal epithelial cell in allergic rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 5.— P.1675—1681.
39. Ohkawara Y., Yamauchi K., Maruyama N. et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1 / VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1995.— Vol.12, № 1.— P.4—12.
40. Ohno I., Nitta Y., Yamauchi K. et al. Transforming growth factor β (TGF β 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation // *Ibid.*— 1996.— Vol.15, № 3.— P.404—409.
41. Rak S. The mechanism of specific immunotherapy in allergic disease caused by inhaled allergen // *Central and Eastern European Conference on Asthma, Allergy and Clinical Immunology* / Ed. M. Kowalski. Proceedings.— Lodz, 1996.— P.179—184.
42. Reed C.E. The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease // *Ann. Allergy.*— 1994.— Vol.74, № 4.— P.376—380.
43. Renzi P.M., Yang J.P., Diamantstein T., Martin J.G. Effects of depletion of cells bearing the interleukin-2 receptor in immunoglobulin production and allergic airway responses in the rat // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 4.— P.1214—1221.
44. Romagnani S. Human TH1 and Th2 subsets: doubt no more // *Immunol. Today.*— 1991.— Vol.12, № 8.— P.256—257.
45. Shakib F., Smith S.J. *In vitro* basophil histamine-releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 autoanti-IgE antibodies from asthma patients and the demonstration that anti-IgE modulates allergen-induced basophil activation // *Clin. Exp. Allergy.*— 1994.— Vol.24, № 3.— P.270—275.
46. Shuaib Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 1.— P.90—96.
47. Sim T.C., Grant A., Hilsmeier K.A., Fukuda Y., Alam R. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge // *Ibid.*— 1994.— Vol.149, № 2.— P.339—344.
48. Smith R.E., Strieter R.M., Zhang K. et al. A role for C-C chemokines in fibrotic lung disease // *J. Leukoc. Biol.*— 1995.— Vol.57, № 5.— P.782—787.
49. Spiegelberg H.L., Beck L., Stevenson D.D., Ishioka G.Y. Recognition of T-cell epitopes and lymphokine secretion by rye grass allergen *Lolium perenne* I — specific human T cell clones // *J. Immunol.*— 1994.— Vol.152, № 9.— P.4706—4711.
50. Spiteri M.A., Knight R.A., Jeremy J.Y. et al. Alveolar macrophage-induced suppression of peripheral blood mononuclear responsiveness is reversed by *in vitro* allergen exposure in bronchial asthma // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 8.— P.1431—1438.
51. Swain S.L. CD4 T cell development and cytokine polarization: an overview // *J. Leukoc. Biol.*— 1995.— Vol.57, № 5.— P.795—798.
52. Till S., Li B., Durham S. et al. Secretion of the eosinophil-active cytokines interleukin-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 by bronchoalveolar lavage CD4⁺ and CD8⁺ T cell line in atopic asthmatics, and atopic and nonatopic controls // *Eur. J. Immunol.*— 1995.— Vol.25, № 10.— P.2727—2731.
53. Vignola A.M., Chanez P., Paul-Lacoste P. et al. Phenotypic and functional modulation of normal alveolar macrophages by histamine // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11, № 4.— P.456—463.

54. Virchow J.C., Walker C., Hafner D. et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151, № 4.— P.960—968.
55. Walker C., Bauer W., Braun R.K. et al. Activated T cell and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia // Ibid.— 1994.— Vol.150, № 4.— P.1038—1048.
56. Wang J.H., Devalia J.L., Xia L., Sapsford R.J., Daves R.J. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1996.— Vol.14, № 1.— P.27—35.
57. Wardlaw A.J. Eosinophils in the 1990-s: new perspectives in their role in the health and disease // Postgrad. Med. J.— 1994.— Vol.70, № 826.— P.536—552.
58. Werfel S.J., Yednock T.A., Matsumoto K. et al. Functional regulation of β_1 integrins on human eosinophils by divalent cations and cytokines // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1996.— Vol.14, № 1.— P.44—52.
59. Xiu Q., Fujimura M., Nomura M. et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effect of the thromboxane A2 antagonist S-1452 in guinea pigs // Clin. Exp. Allergy.— 1995.— Vol.25, № 1.— P.51—59.

Поступила 15.12.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [615.835.3:546.214].015:612.2

С.О.Алейников, А.Г.Чучалин

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЗОНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Создание экологически чистых гипоаллергенных помещений связано с проблемой определения пороговых доз воздушных поллютантов. Для здоровых людей принято использование значений предельно допустимых концентраций (ПДК). Для больных аллергическими бронхолегочными заболеваниями (АБЗ) величины ПДК в большинстве случаев не определены. Кроме того, следует иметь в виду достаточную условность данного понятия, рассчитанного в отношении среднего человека, без учета индивидуальных особенностей жизнедеятельности и функционирования организма.

Целью исследования является изучение состояния проблемы по определению пороговой дозы озона, являющегося одним из наиболее распространенных и агрессивных поллютантов.

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл ранее неизвестный газ, выделяющийся из воздуха при электрических разрядах. В 1840 г. швейцарский ученый Шейнбейн доказал, что при электролизе воды появляется новый газ, который он назвал озоном (в переводе с греческого языка — пахнущий) в связи с характерным запахом свежести. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андриуса Мариньяка и Дилярива, Фрелиса и Беккереля, которые показали возможность преобразования кислорода в озон. В 1863 г. Сорет ввел формулу O_3 .

В настоящее время доказано, что молекула озона включает три атома кислорода. Структура молекулы — равнобедренный треугольник с углом $116^{\circ}49'$. Согласно современным представлениям существует четыре изомерных формы озона. Третья и четвертая формы являются изомерами первой и второй соответственно.

Физические и химические свойства озона хорошо изучены. Среди них следует обратить внимание на высокую растворимость в воде (0,4 г/л), которая

значительно больше, чем у кислорода. Следовательно, значительная часть озона может транспортироваться в организме с плазмой крови. Отмечена также более высокая окислительная способность озона.

Озон образуется в атмосфере на высоте 20—30 км от поверхности земли под влиянием ультрафиолетового излучения и солнечной радиации. Вторжение озона в тропосферу происходит в результате перемещения воздушных слоев, которое наиболее выражено весной.

В тропосфере образованию озона способствуют терпины и изопрены, выделяемые деревьями, а также метан, являющийся продуктом естественного биогенного разложения органических веществ. Эффективными вкладчиками при образовании озона являются также продукты антропогенной деятельности, к которым относятся олефиновые углеводы, формальдегид и окиси азота. Пиковая концентрация озона зависит от соотношения в атмосфере реактивных органических газов и окисей азота [28].

Зарегистрированы сезонные и суточные колебания концентрации озона в тропосфере. Наибольшие концентрации зарегистрированы весной, в результате усиленного обмена воздушных слоев и поступления озона из стратосферы.

Суточные колебания содержания озона определяются соотношением между фотохимическим синтезом озона и поглощением его окисями азота и этиленом. Наиболее высокая концентрация отмечается в полдень, на высоте солнечной активности, наименьшая — в вечернее время. Возможно накопление озона в отдельных регионах. Наиболее высокие уровни озона зарегистрированы в городах с влажным жарким климатом (Калифорния, Лос-Анжелес). Высокая концентрация озона обнаружена на обширных областях и не является проблемой только городов, как принято считать.

Более половины населения США живет в областях с повышенным содержанием озона. Американский стандарт по озону 120 ррв в час периодически превышает.

Усилиями правительства и промышленности удалось снизить содержание в атмосфере углеводородов и выхлопных автомобильных газов, способствующих образованию озона. Американское общество по контролю за окружающей средой сообщило о снижении концентрации озона в последние годы на 16—29% [93].

Домашние концентрации озона всегда ниже уличных вследствие поглощения озона предметами интерьера. В зависимости от уровня вентиляции домашние концентрации составляют от 20 до 80% от уличных. Данный факт является важным в связи с тем, что 90% людей большую часть времени проводят в помещении и, следовательно, ингалируют меньшие дозы озона. Исключения составляют дети и спортсмены, проводящие много времени на открытом воздухе.

Источниками озона в помещениях являются лазерные принтеры, высоковольтные приборы, ультрафиолетовые излучатели, воздухоочистители и др. В связи с этим люди определенных профессий представляют собой группу риска.

Пиковые концентрации озона, зарегистрированные в атмосфере, периодически превышают ПДК по О₃, что может сопровождаться возникновением ряда респираторных симптомов и изменением функции внешнего дыхания.

Показано, что при 2-часовой экспозиции озона 120 ррв и тяжелой физической нагрузке у некоторых лиц возникает кашель, затрудненное дыхание и боль при глубоком вдохе в грудной клетке, хотя групповой ответ был достоверен лишь по кашлю. Выше 120 ррв озона возникали следующие симптомы: сухость в глотке, чувство комка в груди, субстернальная боль, кашель, чихание, боль в грудной клетке при глубоком вдохе [55, 56, 66, 70, 85, 90, 104, 105].

Экспозиция в течение 6,6 часа при 80—100 ррв озона вызывала достоверное возникновение таких симптомов, как кашель и боль при глубоком дыхании [82, 89].

Кратковременная экспозиция (16—28 мин) при 120—130 ррв озона и высокой минутной вентиляции легких сопровождалась появлением кашля и симптомами раздражения верхних дыхательных путей [86].

Наличие корреляционной взаимосвязи между концентрацией озона в воздухе более 100 ррв и такими симптомами, как першение в горле, дискомфорт в груди, кашель и головная боль, подтверждено при эпидемиологических исследованиях [67, 99]. Симптомы, возникающие при экспозиции к атмосферному и профильтрованному воздуху с повышенным содержанием озона, были идентичными. Данный факт свидетельствует о том, что они были вызваны именно озоном, а не примесью других газов. Раздражение глаз, наблюдавшееся у некоторых людей, было обусловлено примесью альдегидов и пероксиацетилнитратов [27, 124].

Описанные респираторные симптомы возникали при пиковых концентрациях озона в атмосферном воздухе у взрослых. Однако у детей они могут отсутствовать [30, 89]. На это указывают данные обследования детей,

отдыхавших в летнем лагере. У них не обнаружено никаких симптоматических реакций, несмотря на изменения функции внешнего дыхания (ФВД), пропорциональные концентрации озона в окружающем воздухе [120, 121]. Эти сведения соответствуют данным, полученным в условиях лаборатории. У детей в возрасте 8—11 лет, экспозированных в течение 2,5 часа при 180 ррв озона при переменной физической нагрузке (минутная вентиляция легких 39 л/мин), не получено респираторных симптомов, несмотря на достоверное снижение бронхиальной проходимости [103, 104]. Идентичные данные получены у подростков 12—15 лет, экспозированных к 144 ррв озона при физической нагрузке [30].

Многочисленными исследованиями установлено, что при ингаляции озона происходит зависимое от дозы снижение минутной вентиляции легких (МВЛ), дыхательного объема (ДО), проходимости дыхательных путей (ПДП), максимального транспульмонального давления (МТД) и повышение резистивности дыхательных путей. Минимальная концентрация озона, вызывающая такие изменения, составляла 0,08 ррв [69, 85, 104, 105].

Показано, что дети в летнем лагере, проводящие значительную часть времени на открытом воздухе, имели более выраженное снижение ФВД, чем дети, экспозированные при сопоставимых условиях в специальной камере [124]. По-видимому, имело значение присутствие других окислителей в атмосферном воздухе. Кумулятивные эффекты также были более выраженными у детей в летнем лагере, так как они большее время находились на воздухе. Установлено, что функциональная реакция на озон возрастает с увеличением физической активности и МВЛ. В связи с тем, что у детей в летнем лагере физическая нагрузка была меньше, чем у детей в лабораторных условиях, то данный фактор не мог оказать влияние на усиление реакции со стороны ФВД.

Кумулятивный эффект озона подтвержден исследованиями ФВД на 10 добровольцах, экспозированных в течение 6,6 часа к 120 ррв озона при прерывистой физической нагрузке. Функция внешнего дыхания прогрессивно снижалась после каждого часа экспозиции. По-видимому, это могло быть обусловлено возрастанием общей дозы озона, величина которой определяется концентрацией озона, временем экспозиции и МВЛ [55]. Моделирование этих данных с помощью множественной линейной регрессии показало, что время экспозиции к озону важно даже в том случае, если концентрация его находится в нормальном диапазоне [93].

Установлено, что при ингаляции различных доз озона повышается неспецифическая бронхиальная реактивность людей. Об этом свидетельствует усиление и увеличение продолжительности бронхоконстрикторной реакции, определяемой при проведении ингаляционных провокационных проб с биологически активными веществами [33, 55, 71, 81].

Тесты, включающие 6,6-часовые экспозиции к 80, 100, 120 ррв озона показали соответственно 56, 89,

121% увеличения бронхиальной реактивности на метахолин [74]. Повышение бронхиальной реактивности на метахолин наблюдалось также при одночасовой экспозиции к 350 ррв озона [54].

Возрастание реактивности дыхательных путей к гистамину описано при концентрации ингалируемого озона свыше 400 ррв [72, 118]. Повышение реакции на гистамин, зависимое от дозы озона, определялось у соревнующихся велосипедистов. При одночасовой экспозиции 120 ррв озона бронхиальная реактивность возрастала у одного из 17 соревнующихся спортсменов, при 200 ррв реактивность возрастала уже у 9 из 17 людей [61]. Описано также возрастание бронхиальной реактивности к гистамину у лиц с аллергическим ринитом после двухчасовой экспозиции к 180 ррв озона при физической нагрузке [102].

Повышение бронхиальной реактивности лабораторных животных зарегистрировано при электрической и медикаментозной холинергической стимуляции [77, 98, 101].

До настоящего времени механизмы влияния озона на ФВД полностью не изучены. Исследования, проведенные на 14 добровольцах, ингалировавших 500 ррв озона в течение двух часов с периодической физической нагрузкой, показали снижение ДО, общей емкости легких, повышение частоты дыхания, остаточного объема и резистентности дыхательных путей. Зарегистрировано также снижение транспульмонального давления при отсутствии уменьшения эластичности легких и силы дыхательной мускулатуры. Сопоставление указанных данных свидетельствует о том, что эластическая тяга легких не имеет существенного значения в механизме действия озона на ФВД.

Все параметры ФВД приходили к норме после ингаляции лидокаина, блокировавшего чувствительность рецепторов бронхов и верхних дыхательных путей. Это позволило сформулировать гипотезу, согласно которой озон раздражает рецепторы С волокон, находящихся в гладкой мускулатуре бронхов. Последние могут активироваться также субстанцией анафилаксии, простагландинами и рядом токсинов [39, 94, 100].

Посредством аксон- или спинальных рефлексов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к снижению транспульмонального давления, уменьшению объема вдоха, снижению общей емкости легких. Уменьшение МВЛ лишь частично компенсируется возрастанием частоты дыхания [68, 70].

Важным звеном является повышение реактивности дыхательных путей. Под влиянием озона усиливается высвобождение гистамина из тучных клеток [117] и снижается активность легочной холинэстеразы [62]. Бронхиальная констрикция, вызванная ингаляцией озона, может быть частично блокирована введением атропина. Однако при этом не зарегистрировано изменений в частоте возникновения респираторных симптомов и величине дыхательных объемов. Эти данные позволили сделать заключение о том, что возрастание резистивности бронхов при ингаляции озона опосредуются механизмами активации парасимпатического отдела нервной системы [78, 131]. Данное заключение под-

тверждается экспериментальными исследованиями на лабораторных животных. Респираторные реакции ослабляются охлаждением блуждающего нерва [114]. Вместе с тем имеются работы, демонстрирующие сохранение гиперчувствительности к гистамину после перерезки блуждающего нерва и введения ганглиоблокаторов [77].

Вклад β -адренергических механизмов в реакцию дыхательных путей на ингаляцию озона минимален. Об этом свидетельствует изучение респираторных симптомов и ФВД у 15 спортсменов, экспозированных в течение 60 мин при тяжелой физической нагрузке к 120 ррв озона. Предварительное введение альбутерола не предупреждало возникновения респираторных симптомов, угнетения ФВД и бронхиальной гиперреактивности [61].

Важные данные получены в экспериментальной работе на собаках. Озон (1000 ррв, 2 часа) подводился к отдельным сегментам легких с помощью бронхоскопа. В данных сегментах бронхиальное сопротивление увеличивалось в течение 25 мин и оставалось повышенным на 150% в течение двухчасовой экспозиции. Оно не возвращалось к исходному уровню даже спустя 15 часов. Определялась повышенная бронхиальная реактивность по отношению к ацетилхолину. В бронхоальвеолярной жидкости, полученной из сегментов, экспозированных к озону и воздуху, не было выявлено различий по количеству нейтрофилов, мононуклеарных и тучных клеток. Эти факты позволили сделать вывод о независимости повышения бронхиальной реактивности от наличия воспалительной реакции [34].

В механизме повышения бронхиальной реактивности при ингаляции озона, важное место отводится изменению метаболизма арахидоновой кислоты.

Показано увеличение в бронхоальвеолярной жидкости концентрации простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, которые стимулируют ряд реакций, характерных для острых экспозиций к озону [40, 110]. Данные изменения происходят на фоне стабильного уровня 15-гидрокси-ПГ-дегидрогеназы, что указывает на активацию цикла арахидоновой кислоты [63]. В пользу этого положения говорят также данные работы по обследованию студентов, экспозированных к 350 ррв озона при физической нагрузке. Показано, что введение индометацина предупреждало изменения ФВД [80, 115].

Клетками, участвующими в выделении циклооксигеназных продуктов, являются нейтрофилы. В ряде работ показана нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей после острой экспозиции к озону [72, 96]. Предварительное введение индометацина и истощение нейтрофилов ингибируют индуцированную озоном гиперреактивность дыхательных путей [95, 96]. Однако следует учитывать, что нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей является относительно поздней реакцией и развивается лишь спустя 6 часов после ингаляции озона. Вероятно, она не ответственна за немедленные респираторные реакции.

Интерес представляет гипотеза о выработке различных эйкозаноидов при травме окислителем эпителия дыхательных путей. Исследование влияния экспозиции к 100—1000 ррв озона эпителиальных клеток

трахеи быка показало увеличение циклооксигеназных и липоксигеназных продуктов с достоверным повышением уровня простагландинов E_2 , $F_{2\alpha}$, 6-кето- $F_{2\alpha}$ и лейкотриена B_4 [90]. Ингибция лейкотриена C_4 / D_4 и тромбксана A_2 препятствовала возникновению бронхиальной гиперреактивности [97]. Эти сведения указывают на усиление эйкозаноидного метаболизма в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Несмотря на неполную изученность механизма влияния озона на ФВД, приведенные выше данные позволяют проследить последовательность реакций, возникающих в легких при ингаляции озона. Озон стимулирует образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, которые повышают чувствительность ирритантных рецепторов дыхательных путей. Действие озона неврально опосредовано. С помощью аксон- или спинальных рефлексов тормозится действие дыхательной мускулатуры, приводящее к частичному подавлению вдоха, уменьшению дыхательного объема, жизненной емкости легких и снижению экспираторного потока. Повышается реактивность бронхов, возникает бронхоконстрикция. Важную роль в этом процессе играют холинергические рецепторы и волокна блуждающего нерва.

Выраженность воспалительной реакции определяется дозой ингалируемого озона. При повышении концентрации озона до 1,8 ppm возникала альтерация легочного эпителия, реснитчатых клеток трахеи и бронхов [111]. Отмечено повышение проницаемости азрогематического барьера [107, 108].

Экспонирование мышей к 380, 750, 1250 и 2000 ppm озона в течение 1, 2, 4 и 8 часов показало возрастание уровня протеина в бронхоальвеолярной жидкости [114]. Повышение концентрации протеина наблюдалось также у людей через 18 часов после экспозиции к 100 ppm озона в течение 6,6 часа [83].

Ингаляция 400 ppm в течение 2 часов при периодической физической нагрузке вызывала у некурящих молодых людей увеличение клиренса ДТПА с 0,59 до 1,7% мин. Данный процесс возникал на фоне типичных респираторных симптомов, снижения функциональной емкости легких на $14 \pm 2,8$ % и увеличения резистивности дыхательных путей на 71 ± 22 % [78].

В лабораторных исследованиях на крысах показано, что ингаляция 800 ppm озона увеличивала проницаемость трахеи и бронхов для ДТПА. Проницаемость трахеи оставалась повышенной в течение часа, а бронхиальная — в течение 24 часов. Физическая нагрузка во время ингаляции способствовала длительности повышения проницаемости как для трахеи, так и для бронхов [32].

Описано повышение легочной проницаемости для альбумина бычьей сыворотки при 400 ppm озона [64]. Повышенная проницаемость дыхательных путей у овцы определена после двухчасовой экспозиции к 500 ppm озона [26]. Аналогичные данные получены в экспериментах на крысах [64].

Экспозиция в течение двух часов к 400 ppm озона людей при периодической физической нагрузке показала, что спустя 18 часов в лаважной жидкости происходит

увеличение нейтрофилов в 8,2 раза, а также двухкратное увеличение протеина и альбумина [118].

На стимуляцию фиброгенных процессов указывало возрастание уровня фибронектина в 6,4 раза, тканевого фактора в 2,1 раза, фактора VII в 1,8 раза и активатора урокиназного плазминогена в 3,6 раза. Отмечено двухкратное увеличение уровня простагландина E_2 и $F_{2\alpha}$, компонента комплемента C_{3a} . Отсутствовало изменение уровней лейкотриенов C_4 и B_4 [84].

Имеются сообщения о значении циклооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в развитии воспалительной реакции бронхолегочного аппарата. Двухчасовая экспозиция к 400 ppm озона при периодической физической нагрузке, наряду с притоком нейтрофилов в дыхательные пути и бронхиальной гиперреактивностью, характеризовалась повышением концентрации простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, и тромбксана B_2 в лаважной жидкости спустя три часа после ингаляции озона [118].

Доза озона, необходимая для развития воспалительной реакции, в полной мере не уточнена в связи с тем, что легочные изменения могут кумулироваться и персистировать длительное время после окончания экспозиции [112].

Ингаляция озона вызывала скопление альвеолярных макрофагов (АМ) в просвете альвеол [38,46,59]. Превалировали молодые формы АМ, которые, вероятно, были более устойчивыми к действию озона [51,132].

В лаважной жидкости кроликов, ингалировавших озон (0,1 ppm, 2 часа), отмечалось возрастание числа АМ спустя 7 дней. При повторных ингаляциях (13 дней по 2 часа в день, 0,1 ppm) количество АМ увеличилось на 7-й и 14-й дни. Фагоцитарная активность АМ была снижена в течение 24 часов после одной ингаляции озона. Повторные ингаляции озона вызывали уменьшение фагоцитарной активности на 3-й и 7-й дни, с возвращением к исходному уровню на 14-й день [46]. Вместе с тем имеются сведения о том, что изолированные АМ, экспозированные в течение 3 часов к 0,42 — 1,2 ppm озона, не показали снижения фагоцитарной активности [113]. По-видимому, это было обусловлено непосредственным влиянием озона на метаболизм АМ.

Важные сведения о состоянии ферментативной системы АМ были получены в лабораторных условиях на крысах, экспозированных в течение 14 дней к 200 ppm озона [106].

В 1-й день возрастало количество преимущественно больших АМ, на 7-й день — малых. Содержание протеина в лаважной жидкости снижалось в 1-й день и увеличивалось к 3—5-му дню. В последующее время оно приближалось к исходному уровню. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД) и глутатионпероксидаза (ферменты пероксидазного пути) показали такую же динамику, что свидетельствовало об увеличении скорости пероксидазного метаболизма. Пируваткиназа (ПК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гексокиназа (ГК) повышались на 3—5-й день, затем постепенно снижались, но оставались выше исходного уровня до конца ингаляции озона.

Градации индивидуальной физиологической реакции при острой экспозиции к озону*

	Слабые	Средние	Тяжелые	Инвалидизирующие
Изменение спирометрических показателей, %	5—10	10—20	20—40	40
Продолжительность эффекта (полное восстановление)	<30 мин	<6 час	<24 час	<24 час
Симптомы	Слабый или сильный кашель	Слабый или средний кашель, боль при глубокой инспирации, одышка	Продолжительный кашель, боль при глубокой инспирации, одышка	Тяжелый кашель, боль при глубокой инспирации, выраженное утомление
Ограничение активности		Некоторые индивидуумы предпочитают ограничение активности	Небольшое число индивидуумов предпочитает ограничение активности	Большинство индивидуумов предпочитает ограничение активности

Известно, что ПК и ГК катализируют определенные этапы гликолиза. Следовательно, увеличение их уровня отражает возрастание скорости генерации энергии в АМ. Эти данные подтверждаются сообщениями об усилении пероксидазного метаболизма в легочной ткани [37,41]. Одновременно возрастает синтез ДНК. Таким образом, под влиянием озона происходила активация гликолиза, усиление генерации энергии и увеличение синтеза ДНК в АМ.

Описано изменение продукции супероксидного радикала (O_2^-) АМ. У мышей, экспозированных в течение 3 часов к 0,11 ppm озона, происходило снижение уровня O_2^- на 25 %. Повышение концентрации озона до 1 ppm сопровождалось полным ингибированием продукции O_2^- . Одновременно происходило снижение уровня цитохрома С [113].

При двухчасовой экспозиции к 0,3 и 1,2 ppm озона многослойной культуры АМ кроликов повышалась продукция факторов, стимулирующих миграцию моноцитов и нейтрофилов [45].

Имеются сообщения о важной роли Т-лимфоцитов в ответной реакции организма на воспалительный процесс в легких, вызванный ингаляцией высоких доз озона. На это указывают данные об инфильтрации очагов воспаления Т-лимфоцитами центроацинарной зоны легких мышей, экспозированных в течение 4 и 14 дней, по 20 часов в день, к 0,7 ppm озона. Присутствие В-лимфоцитов в очагах пневмонии было незначительным [35].

Т-лимфоциты играют важную роль в защите легких от токсического действия озона. У мутантных атимических мышей, экспозированных в течение 7 и 14 дней по 20 часов в день к 0,7 ppm озона, воспалительный процесс в легких был выражен более значительно, чем у эутимических мышей [48].

Вместе с тем отмечено отрицательное действие озона на Т-лимфоциты тимуса и селезенки у мышей, экспозированных в течение 1—3 недель к 0,3 ppm озона. Отмечено снижение количества обоих видов клеток [91].

В дальнейших работах показано снижение активности легочных натуральных киллеров у крыс, экспозированных в течение 1,5 и 7 дней по 23,5 часа в день к 1 ppm озона. Продолжение экспозиции до 10 дней сопровождалось приходом к исходному уровню, что указывает на развитие адаптационных процессов. Использование меньших доз озона (0,5 ppm) не оказывало существенного влияния на активность киллеров [36]. Аналогичные данные получены другими авторами [128].

В механизме защиты от повреждающего действия озона на легкие, наряду с активацией Т-лимфоцитов, имеет значение выработка интерферона. У мышей, экспозированных в течение 4 дней по 20 минут в день к 0,7 и 0,9 ppm озона, происходила активация Т-лимфоцитов медиастинальных лимфоузлов. Изменения В-лимфоцитов не происходило. Введение индуктора интерферона сопровождалось уменьшением пневмонита, ингибитора — обратным эффектом [47].

У крыс, экспозированных в течение 3 дней к 0,45 ppm озона, зарегистрировано повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 25%. S-аденозинметиониндекарбоксилазы на 86%, орнитиндекарбоксилазы на 147%. Уровень путресцина возрастал на 80%, спермидина — не менялся, спермина — снижался на 23%. Включение тимидина в ДНК легких увеличивалось на 155%, в то время как общее содержание ДНК легких оставалось неизменным. Сочетанное увеличение активности орнитиндекарбоксилазы (отражающее метаболизм полиаминов), включение тимидина в ДНК (отражающее синтез ДНК) указывает на ускорение клеточной регенерации на фоне повреждения легких озоном [50].

Изучение механизмов легочной регенерации показало, что в плазме и лаважной жидкости крыс, экспозированных в течение 2 недель к 1 ppm озона (1,96 мг/м³), присутствовал фактор, повышающий синтез ДНК в пневмоцитах. Он имел изоэлектрическую точку 6,45—6,75 и молекулярный вес 38,03 кДа. Эффек-

тивность действия данного фактора на культуру пневмоцитов была пропорциональна дозе озона [123].

Изучение эффекта двухчасовой экспозиции к 200 и 400 ррв озона у здоровых людей показало ускорение клиренса частиц в легких [57]. У кроликов, экспонированных в течение двух часов к 100 ррв озона, клиренс частиц был ускорен, а при 1200 ррв озона — снижен [58, 79].

Увеличение продолжительности экспозиции до 13 дней при 100 и 600 ррв озона приводило к ускорению клиренса в первые 10 дней, с наиболее выраженным эффектом при 600 ррв [44].

В механизме ускорения клиренса важная роль отводится гиперсекреции слизи в дыхательных путях. Об этом свидетельствовала гипертрофия субмукозных желез и повышение секреции гликопротеинов в трахее овец под влиянием озона (2 дня, по 2 часа в день при 500 ррв озона) [108].

Исследования с использованием моделей инфекционного процесса в легких показали, что экспозиция лабораторных животных к озону ведет к увеличению летальности после введения им патогенных бактерий. Это может быть следствием нарушения фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и уменьшения продукции супероксидного радикала O_2^- . Увеличение летальности определялось уже при уровне озона 0,08—0,35 ррм. Угнетение продукции O_2^- возникало при 0,11 ррм озона и коррелировало со снижением уровня цитохрома V_{558} [113].

Потенцирование бактериальной хронической легочной инфекции описано в опытах на крысах. Спустя 10 дней после инфицирования крысы подвергались четырехнедельной экспозиции к 0,64 ррм озона. Увеличение летальности авторы объясняют уменьшением продукции лизоцима в альвеолярных макрофагах [116].

Интерес представляет влияние озона на вирусную пневмонию. У мышей, экспонированных в течение пяти дней по три часа в день к 1 ррм озона с последующим инфицированием вируса гриппа, сохранялись высокие вирусные титры на фоне более значительных изменений легочной ткани [119].

У инфицированных гриппом мышей, непрерывно экспонированных к 0,5 ррм озона, наблюдалось уменьшение повреждения легочной ткани в первые 15 дней, несмотря на отсутствие изменений пролиферации вируса гриппа в легких. После 30 дня заболевания, ингаляции озона потенцировали развитие альвеолита. По-видимому, озон препятствовал репарации легких после окончания острой фазы заболевания [76].

Описано уменьшение воспалительной реакции в легких при гриппозной инфекции под влиянием экспозиции озона (0,5 ррм на протяжении болезни). Происходило торможение распространения вируса гриппа в легочной ткани. Данный процесс сопровождался снижением титра антивирусных антител в плазме крови и числа Т- и В-лимфоцитов [43].

Приведенные данные свидетельствуют о повреждающем действии озона как на вирусы, так и на легочную ткань. По-видимому, в острой фазе заболевания действие на вирусы гриппа более значительно.

Таким образом, эффект озона определяется схемой терапии, ориентированной на фазу воспалительного процесса.

С помощью эпидемиологических исследований показана способность озона оказывать влияние на базовые показатели ФВД. Жители Южной Калифорнии были более адаптированы к озону, чем жители Западной Канады [43]. Сравнение показателей ФВД в регионах с высоким (Глендора) и низким (Ланкастер) содержанием озона в атмосферном воздухе показало, что у жителей Глендоры дыхательные объемы и бронхиальная проходимость были более низкими [42]. В Ланкастере в 1985 г. было зарегистрировано 58 дней с одночасовой максимальной концентрацией озона в атмосферном воздухе более 120 ррв. В Азузе, расположенном рядом с Глендорой, зарегистрировано 117 дней с аналогичной концентрацией озона [49].

Описан пролонгированный эффект озона на ФВД. На это указывает изучение ФВД у детей, отдохнувших в летнем лагере. Четырехдневное повышение концентрации озона до 120—185 ррв сопровождалось снижением показателей ФВД, которые приходили к исходному уровню спустя неделю [92]. Аналогичные изменения ФВД зарегистрированы у детей после повышения концентрации озона до 143 ррв [109]. Однако дозы озона, вызывающие изменения ФВД, могли быть занижены в связи с присутствием посторонних загрязнителей воздуха. В связи с этим представляют интерес работы, в которых исследование ФВД проводилось при ингаляции озона, содержавшегося в профильтрованном воздухе.

Пороговая концентрация озона составляла 0,4 ррм при двухчасовой экспозиции. Повторные экспозиции к озону показали усиление изменений ФВД на 2-й день, с последующим снижением ответов на 3—4-й день и отсутствием изменений на 5-й день [52, 53, 65, 73]. Описанный адаптационный процесс исчезает спустя неделю после прекращения ингаляции озона.

Двухчасовая экспозиция к 0,4 ррм озона вызывала у взрослых людей повышение бронхиальной реактивности к гистамину. Однако после второй и третьей экспозиции происходило снижение данной реакции. Адаптация распространялась не только на реактивность бронхов, но и на все показатели ФВД [52, 53, 60, 70, 80, 126].

Работы с более низкими концентрациями озона дали противоречивые результаты. Обнаружено достоверное увеличение сопротивления дыхательных путей у четырех экспонированных в течение одного часа к 0,1 ррм озона [60, 129]. Однако другие работы показали отсутствие изменений ФВД у здоровых людей [31, 88] и у людей с бронхиальной астмой [87].

Механизм адаптации к озону не известен. В большей степени отдельные его звенья изучены в опытах на животных. Предварительная экспозиция собак к озону (5 мин 1 ррм) блокировала индуцированную антигеном бронхоконстрикцию [81, 125].

Предэкспозиция животных сублетальными дозами озона предотвращала развитие летального отека легких при последующей ингаляции более высоких доз озона [52].

Обратимый характер изменений со стороны ФВД позволил некоторым авторам сделать заключение о безопасности данных доз озона для здоровья населения. Однако последующие исследования на животных показали повреждение легочного эпителия даже при развитии адаптационных реакций. Экспонирование крыс в течение пяти дней по 2,25 часа ежедневно к 350, 500 и 1000 ррв озона показало развитие адаптации ФВД при первых двух концентрациях озона. Однако одновременно обнаружено повреждение легочного эпителия и воспалительный процесс в терминальных бронхиолах [122].

Экспозиция крыс в течение 7 дней к 800 ррв озона вызывала повреждение клеток и гипертрофию клеток Клара [127]. Поврежденные альвеолоциты I типа заменялись альвеолоцитами II типа, а поврежденные реснитчатые клетки — нереснитчатыми [51]. По-видимому, эти клетки были более устойчивыми к действию озона.

Недостатком лабораторных исследований является использование слишком высоких доз озона. В связи с различной чувствительностью к озону животных и человека вопрос о токсических дозах нельзя решить на основании лабораторных исследований. В связи с этим необходимо остановиться на проблеме современных стандартов озона.

ЕРА (Американское агентство по контролю за окружающей средой) считает, что стандарту соответствуют показатели, согласно которым одночасовая экспозиция озона 0,12 ррм не нарушается в течение четырех часов за три года. При этом исходили из данных об отсутствии изменений ФВД при 120 ррв в течение трехчасовой умеренной физической нагрузке, вызывающей повышение МВЛ до 40 л/мин. В данном случае доза озона, рассчитанная по методу доктора Лимпана (результат вентиляции лёгких и концентрации озона), составила 1,48 мг озона. То есть, можно переносить без нарушения ФВД в течение 3,96, 3,15 и 2,62 часа соответственно 0,08, 0,1 и 0,12 ррв озона. Однако это относится только к одномоментной экспозиции озона. В связи с кумулятивным эффектом на легкие, развитием адаптации, наличием загрязнителей в атмосферном воздухе токсическая доза при хронической экспозиции к озону точно не известна. Для ее определения нужны дополнительные исследования.

Для определения индивидуальной чувствительности к озону необходимо ориентироваться на появление симптомов раздражения дыхательных путей и изменений ФВД (табл.). Ответные реакции на ингаляцию озона категоризированы как слабые, умеренные, тяжелые и инвалидизирующие. 10% изменение ФВД позволяет отнести данную реакцию на озон к умеренной категории. Более одной реакции умеренной категории уже пересекает порог вредности для здоровья, за исключением детей, так как у них не возникает респираторных симптомов при дозах озона, вызывающих такие же изменения ФВД у здоровых взрослых людей, сопровождающихся характерной симптоматикой [93].

Таким образом, дозы озона, вызывающие реакции умеренной категории, являются пороговыми в отно-

шении здоровья. Однако это относится только к острой экспозиции. При хронической экспозиции они не определены.

В настоящее время накоплен экспериментальный и клинический материал по озонотерапии при различных заболеваниях. В лечебных целях используются дозы озона, не обладающие токсическими свойствами.

Используются различные методы введения озона в организм. При ингаляциях используются озono-кислородные и озono-воздушные газовые смеси, при парентеральном введении — насыщенные озонem растворы и кровь. Применяется экстракорпоральный метод насыщения крови озонem. Лечебные эффекты проявляются в широком диапазоне концентраций от 8 до 200 мкг/л. Токсические эффекты, как правило, возникают при концентрации озона более 200 мкг/л [18]. Оптимальная концентрация составляет 48 мкг/л [13,14].

Действие озона в данных концентрациях многопрофильное, что позволяет использовать его при различных заболеваниях. Плазматические мембраны являются основной мишенью озона. Под его влиянием модифицируются силы межмолекулярного взаимодействия, растёт гидрофильность, изменяется заряд на поверхности мембран. Изменение физического состояния мембран связано с окислительной деструкцией липидов и белков [11]. Происходит повышение резистивности эритроцитов и возрастание их деформальности, что способствует оптимизации микроциркуляции [4,10, 22,23]. Не менее важное значение имеет влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ). Под влиянием озона происходит умеренная активация ПОЛ с соответствующим усилением антиоксидантной системы (АОС) [12,14]. Описано также тормозящее действие озона на ПОЛ и стимулирующее действие на АОС [3]. Внутрибрюшинное введение лабораторным животным озонированного изотонического раствора хлорида натрия (6—10 мг/л) угнетало процессы ПОЛ. Происходило снижение диеновых конъюгатов малонового альдегида и оснований Шиффа в 3—5 раз. Одновременно повышалась активность каталазы и супероксидемутазы эритроцитов крови. Повышалась антиоксидантная активность плазмы, что можно объяснить возрастанием в ней концентрации β-липопротеидов, церуллоплазмина, альбумина и инсулина. Показано, что под влиянием озонированного изотонического раствора хлорида натрия возможна компенсаторная мобилизация эндогенных антиоксидантов из депо и активация дополнительных звеньев антиоксидантной защиты [11].

Описано эффективное действие озона в качестве антигипоксанта. Основными моментами действия озона являются: восстановление кислородотранспортной функции крови; влияние на метаболизм через озонлиз органических субстратов (реакции с аминокислотами, жирными кислотами, углеводами); умеренная инициация свободнорадикальных реакций ПОЛ с одновременным превалированием процессов АОС; оптимизация обменных процессов на уровне функционального элемента органа; активация ферментных систем и восстановление энергетического потенциала клеток

[1,2,3,19, 22—25]. Антигипоксические свойства озона позволили использовать его для защиты миокарда от ишемии при операциях на сердце, проводимых с искусственным кровообращением [5,16]. Имеются также сведения о том, что ингаляции озона при концентрации 2—4 мг/л и потоке газа 2 л/мин вызывают повышение PO_2 и улучшение КЩС у детей с острой дыхательной недостаточностью [7].

Не менее важны дезинтоксикационные свойства озона. Описано применение озонированных растворов при хронической почечной недостаточности. Под их влиянием возрастает интенсивность ПОЛ сыворотки и эритроцитов [21].

Санирующее действие озона связано с влиянием на бактерии, вирусы и грибки. Низкие дозы озона стимулируют Н-АТФазу и репродуктивную способность микробных клеток, высокие вызывают обратный эффект [12]. Введение озono-кислородной смеси (0,8 мг/л по 30 мин.) в туберкулезную каверну подопытных животных приводило к гибели микобактерий туберкулеза и не оказывало токсического влияния на организм [20]. Клетки, инфицированные вирусом СПИДа, при обработке озоном (10 мг/мл) утрачивали способность инициировать инфекцию при сокультивации их с незагрязненными клетками. При воздействии той же концентрации озона на внутриклеточный вирус, находящийся в ростовой среде с 15% телячьей сывороткой, удалось на 33% снизить его активность [15]. Следует учитывать, что антивирусное действие может быть обусловлено активацией иммунной системы. Под влиянием терапевтических доз озона возрастала пролиферация лимфоцитов [17].

Использование озона в более высоких концентрациях возможно при местных аппликациях. Обработка инфицированных ран раствором, содержащим 4 мг/л озона, сопровождалась подавлением роста стафилококков, кишечной и синегнойной палочек, протей и клебсиелл. Описан хороший эффект озонированных растворов при перитоните, холангите и сепсисе [6,9].

Подводя итог вышеизложенному, можно выделить следующие положения:

1. Озон является постоянным компонентом воздуха, оказывающим уже при периодически повышающихся уровнях атмосферных концентраций многопрофильное влияние на систему органов дыхания человека.
2. Респираторные эффекты озона зависят от дозы, которая определяется концентрацией газа, продолжительностью ингаляции и величиной минутной вентиляции легких.
3. Озон оказывает отчетливое влияние на ФВД у здоровых лиц при дозе более 1,48 мг, то есть при экспозиции 3,96, 3,15 и 2,62 часа и соответственно концентрации 0,08, 0,1 и 0,12 ррв.
4. Превышение указанной дозы может сопровождаться появлением ряда симптомов: сухостью в глотке, чувством комка в груди, субстернальной болью, кашлем, чиханием, болью в грудной клетке при глубоком дыхании.

5. Воздействие озона на ФВД проявляется снижением максимального транспульмонального давления, дыхательного объема, минутной вентиляции легких, бронхиальной проходимости при увеличении частоты дыхания и неспецифической реактивности дыхательных путей.
6. Механизм действия озона на ФВД связан со стимуляцией образования продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, под влиянием которых повышается чувствительность ирритантных рецепторов дыхательных путей. При участии аксон- или спинальных рецепторов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к частичному подавлению вдоха. Под влиянием повышения уровня простагландинов, эйкосаноидов и высвобождения гистамина из тучных клеток возрастает неспецифическая реактивность дыхательных путей, сопровождающаяся снижением бронхиальной проходимости. Важную роль в этом процессе играют холинергические механизмы.
7. Под влиянием высоких доз озона повышается проницаемость трахей и бронхов для жидкости и белка, развивается воспалительный процесс в бронхолегочной системе.
8. Озон оказывает иммуномодулирующее действие в зависимости от дозы.
9. Озон оказывает подавляющее действие на размножение бактерий, вирусов и грибков. Влияние на течение инфекционного воспалительного процесса в легких наиболее выражено в острую фазу заболевания в связи с тем, что повреждающее действие на инфекционные агенты более значительно, чем на легкие.
10. Индивидуальная чувствительность к озону может варьировать в широком диапазоне в связи с кумулятивным эффектом и адаптационными процессами. 10 % изменение показателей ФВД и появление одного из респираторных симптомов у взрослых людей рассматривается как пороговый уровень в отношении здоровья индивидуума.
11. Пациенты с аллергическими бронхолегочными заболеваниями более чувствительны к влиянию озона, по сравнению со здоровыми людьми.
12. Пороговая концентрация озона для больных данной категории ниже общепринятого уровня ПДК и варьирует в широких пределах в зависимости от индивидуальной чувствительности.
13. Для определения индивидуальной чувствительности к озону необходимо проведение ингаляционных провокационных тестов.
14. Основными критериями индивидуальной физиологической реакции при острой экспозиции к озону являются клинические симптомы и показатели ФВД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Н., Перетягин С.П. Корректирующее действие экстракорпорального озонирования на спектр жирных кислот плазмы и миокарда в постгеморрагическом периоде // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине", 1-я: Тезисы докладов. — Нижний Новгород, 1991. — С.30.

2. Баландина М.В., Перетягин С.П., Сероглазова Т.С., Дергунова Т.В. Метаболизм миокарда при экстракорпоральном озонировании крови в постреанимационном периоде у экспериментальных животных // Там же.— С.29.
3. Бобков Ю.Б., Лебкова Н.П., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Гомеостаз лабораторных животных при введении озонированного физиологического раствора // Там же.— С.17.
4. Бояринов Г.А., Тарасова А.И., Зеленов Д.М., Смирнов В.П. Влияние озонированного кислорода на микрогемодиализацию и реологические свойства крови при искусственном кровообращении // Там же.— С.8.
5. Бояринов Г.А., Балькин В.А., Зеленов Д.М., Смирнов В.П. Влияние озонированного искусственного кровообращения на состояние эритроцитов и метаболические показатели крови у больных при коррекции приобретенных пороков сердца // Там же.— С.39.
6. Васильев И.Т. и др. Озонотерапия больных с различными формами перитонита // Там же.— С.21.
7. Горбунов С.Н. и др. Использование ионно-озоновых смесей для коррекции острой дыхательной недостаточности у детей с хирургической патологией // Там же.— С.40—41.
8. Зеленов Д.М., Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Монахов А.Н. Корригирующее действие озона на метаболизм и структуру печени и почек при искусственном кровообращении // Там же.— С.22.
9. Касумьян С.А., Леланов А.Д., Кочергина Е.Г. Озоно-кислородная смесь в лечении гнойной инфекции и эндотоксикоза // Там же.— С.41.
10. Кокиаров И.А., Перетягин С.П., Яхно В.Г. Вызываемые озоном изменения физических параметров эритроцитарных мембран. Дозозависимые эффекты // Там же.— С.15.
11. Конев С.В., Матус В.К. Озонобиология: молекулярно-мембранные основы // Там же.— С.3.
12. Колесова О.Е., Фролова Т.М., Зайцев В.А., Синегуб Г.А. Стимулирующий эффект озонированного физиологического раствора на антиоксидантную систему организма // Там же.— С.18.
13. Конторщикова К.Н., Андреева Н.Н., Сероглазова Г.С. Изменение белкового и липидного спектров плазмы крови под действием озона // Всероссийская конф. "Озон. Получение и применение", 2-я.— М., 1992.
14. Конторщикова Г.В. Озон и перекисное окисление липидов // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине", 1-я: Тезисы докладов.— Нижний Новгород, 1991.— С.6.
15. Корнилова Г.В., Карамов Э.В., Зайцев В.Я., Синегуб Г.А. Влияние озона на ВИЧ-инфекцию // Там же.— С. 32.
16. Королев Б.А. и др. Применение озона у кардиохирургических больных при коррекции пороков сердца, осложненных инфекционных эндокардитом // Там же.— С.38.
17. Папонов В.Д. и др. Влияние озона на лейкоциты человека // Там же.— С.13.
18. Перетягин С.П. Техника озонотерапии: Метод. рекомендации // Там же.— С.15.
19. Перетягин С.П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии // Там же.— С.4.
20. Приймак А.А., Киргинцев А.Г. Возможность применения озона для санации туберкулезных каверн легких // Там же.— С.33—34.
21. Шахов Е.Е. и др. Влияние озона на состояние перекисного окисления липидов и уровень "средних молекул" у больного с ХПН // Там же.— С.49.
22. Шепотинская В.И., Михашинович З.М. Молекулярные механизмы биологических эффектов действия озона на систему крови и перспективы его использования в медицине // Всероссийская конф. "Озон. Получение и применение", 2-я.— М., 1992.
23. Шепотинская В.И., Михашинович З.М., Шлык С.В., Терентьев В.П. Диагностическая информативность изменения метаболизма эритроцитов больных инфарктом миокарда при воздействии озоном // Там же.
24. Яковлева Е.И., Перетягин С.П. Повреждающее и реабилитирующее действие озона на систему крови и перспективы его использования в медицине // Там же.
25. Яковлева Е.И. и др. Влияние обработки крови озоном на метаболизм легкого при РДС // Всероссийская конф. по озону "Озон в биологии и медицине", 1-я: Тезисы докладов.— Нижний Новгород, 1991.— С.9.
26. Abraham W.M. et al. Changes in airway permeability & responsiveness after exposure to ozone // Environ. Res.— 1984.— Vol.34.— P.110.
27. Altshuller A.P. Eye irritation as an effect of photochemical air pollution // J. Air Pollut. Control. Assoc.— 1977.— Vol.27.— P.1125.
28. Altshuller A.P. Estimation of the natural background of ozone present at surface rural locations // Ibid.— 1987.— Vol.37.— P.1409.
29. Avol E.L. et al. Short-term respiratory effects of photochemical oxidant exposure in exercising children // Ibid.— P.158.
30. Avol E.L. et al. Respiratory effects of photochemical oxidant air pollution in exercising adolescents // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.132.— P.619.
31. Botes D.V., Bell G.M., Burnham C.D. Short-term effects of ozone on the lung // J. Appl. Physiol.— 1972.— Vol.32.— P.176—181.
32. Bhalla D.K. et al. Tracheal & bronchoalveolar permeability changes in rats inhaling oxidant atmospheres during rest of exercise // J. Toxicol. Environ. Health.— 1987.— Vol.22.— P.417.
33. Beckett W.S. et al. In vivo exposure to ozone causes increased in vitro responses of small airway // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, № 5.— P.1236—1238.
34. Beckett W.S. et al. Prolonged increased responsiveness of canine peripheral airways after exposure to ozone // J. Appl. Physiol.— 1988.— Vol.64, № 2.— P.605.
35. Bleavins M.R., Dziedric D. An immunofluorescence study of T & B lymphocytes in ozone-induced pulmonary lesions in the mouse // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1990.— Vol.105, № 1.— P.93—102.
36. Burlinson J.R., Keyes L.L., Stulzman J.D. Immunosuppressions of pulmonary natural killer activity by exposure to ozone // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 1989.— Vol.11, № 4.— P.715—735.
37. Chow C.K., Tappel A.L. Activities of pentose shunt & glycolytic enzymes in lungs of ozone — exposed rats // Arch. Environ. Health.— 1973.— Vol.26.— P.205—208.
38. Coffin D.L., Jardner D.E., Holzman R.S., Wolock J.I. Influence of ozone on pulmonary cell population // Ibid.— 1968.— Vol.16.— P.633—636.
39. Coleridge H.M. et al. Comparison of the effect of histamine & prostaglandin on afferent c-fiber endings & irritant receptors in the intrapulmonary airways // Adv. Exp. Med. Biol.— 1978.— Vol.99.— P.291—305.
40. Coleridge H.M. et al. Stimulation of "irritant" receptors & afferent c-fibres in the lungs of prostaglandins // Nature.— 1976.— Vol.264.— P.451.
41. De Lucia A.J., Hogue P.M., Mustafa M.J., Gross C.E. Ozone interaction with rodent lung: Effect of sulfhydryls & sulfhydryl-containing enzyme activities // J. Lab. Clin. Med.— 1972.— Vol.80.— P.559—566.
42. Detels R. et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. 9. Lung function changes associated with chronic exposure to photochemical oxidants; a cohort study among never-smokers // Chest.— 1989.— Vol.92.— P.594.
43. Dimeo M.J. et al. Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans & adaptation with repeated exposures // Am. Rev. Respir. Dis.— 1981.— Vol.124, № 3.— P.245—248.
44. Driscoll K.E., Vollmuth T.A., Schlesinger R.B. Early alveolar clearance of particles in rabbits undergoing acute & subchronic exposure to ozone // Fund. Appl. Toxicol.— 1986.— Vol.7.— P.264.
45. Driscoll K.E., Schlesinger R.B. Alveolar macrophage stimulated neutrophil & monocyte migration: effects of in vitro ozone exposure // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1988.— Vol.93, № 2.— P.312—318.
46. Driscoll K.E., Vollmuth T.A., Schlesinger R.B. Acute & subchronic ozone inhalation in the rabbit: Response of alveolar macrophages // J. Toxicol. Environ. Health.— 1987.— Vol.21.— P.27—43.
47. Dziedric D., White H.J. Quantitation of ozone-induced lung lesion density after treatment with an interferon inducer or an anti-interferon antibody // Toxicol. Lett.— 1987.— Vol.39, № 1.— P.51—62.

48. *Dziedric D., White H.J.* Response of T-celldeficient mice to ozone exposure // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1987.— Vol.21, № 1—2.— P.57—71.
49. Effects of Ozone on Health. Technical Support Document. Air Resources Board, Sacramento, CA 95812.— Sacramento, 1985.
50. *Elsayed N.M., Ellingson A.S., Tierney D.F., Mustafa M.G.* Effects of ozone inhalation on pjlaminein metabolism and tritiated thymidine incorporation into DNA of rat lungs // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1990.— Vol.102, № 1.— P.1—8.
51. *Evans M.J., Shami S.G., Cabral-Anderson L.G., Dekker N.P.* Role of nonciliated cells in renewal of the broncial epithelium of rats exposed to NO₂ // *Am. J. Pathol.*— 1986.— Vol.123.— P.126—133.
52. *Farrell B.P. et al.* Adaptaiton in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1979.— Vol.119.— P.725.
53. *Follinsbee L.J., Bedi J.F., Horvanth S.M.* Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone // *Ibid.*— 1980.— Vol.121.— P.431—439.
54. *Follinsbee L.J., Hazucha M.J.* Persistence of ozone-induced changes in lung function & airway responsiveness // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.483—492.
55. *Follinsbee L.J., Mo Donnell W.F., Horsman D.H.* Pulmonary function & symptom responses after 6.6, hower exposure to 0.12 ppm ozone mith moderate exerise // *J. Air Pollut. Control Assoc.*— 1988.— Vol.38.— P.28.
56. *Follinsbee L.J., Silverman F., Shephard R.* Exercise responses following ozone exposure // *J. Appl. Physiol.*— 1975.— Vol.38.— P.396.
57. *Foster W.M., Costa D.L., Langenback E.G.* Ozone exposure alters tracheobronchial mucociliary function in humans // *Ibid.*— 1987.— Vol.63.— P.996—1002.
58. *Frager N.B., Phalen R.F., Kenoyer J.L.* Adaptation to ozone in reference to mucociliary cleatence // *Arch. Environ. Health.*— 1979.— Vol.34.— P.51.
59. *Gardner D.E. et al.* The role of tolerance in pulmonary defence mechanisms // *Ibid.*— 1972.— Vol.25.— P.432—438.
60. *Goldsmith J.R., Nadel J.A.* Experimental exposure of human subjects to ozone // *J. Air. Pollut. Conrol Assoc.*— 1969.— Vol.19.— P.329—330.
61. *Gong H. et al.* Inhaled albuterol does non protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes // *Arch. Environ. Health.*— 1988.— Vol.43.— P.46.
62. *Gordon T., Taylor B.F., Amdur M.O.* Ozone inhibition of tissue cholinesterase in guinea pigs // *Ibid.*— 1981.— Vol.36.— P.284.
63. *Garrison A.F. et al.* Age-dependent effect of ozone on pulmonary eicosanoid metabolism in rabbits & rats // *Fundam. Appl. Toxicol.*— 1990.— Vol.15, № 4.— P.779—790.
64. *Guth D.J., Warren D.L., Last J.A.* Comparative sensitivity of measurements of lung damage made by bronchoalveolar lavage after short-term exposure of rats to ozone // *Toxicology.*— 1986.— Vol.40.— P.131.
65. *Hackney J.D., Linn W.S., Mohler J.G., Collier C.R.* Adaptation to short-term respiratory effects of ozone in men exposed repeatedly // *J. Appl. Physiol.*— 1977.— Vol.43.— P.82—85.
66. *Hackney J.D. et al.* Experimental studies on human health effects of air pollutants. III. Two-hour exposure to ozone alone & in combination with other pollutant gases // *Arch. Environ. Health.*— 1975.— Vol.30.— P.385—390.
67. *Hammer D.I., Hasselblad V V., Portnoy B., Wehrle P.F.* Los Angeles student nurse study: Daily symptom reporting & photochemical oxidants // *Ibid.*— 1974.— Vol.28.— P.255.
68. *Hazucha M.J. et al.* Mechanism of action of ozone on the human lung // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.67.— P.1535—1541.
69. *Nazucha M.J.* Relationship between ozone exposure & pulmonary function ohanges // *Ibid.*— 1987.— Vol.62.— P.1671.
70. *Hazucha M.J. et al.* Pulmonary function in man after short-term exposure O₃ // *Arch. Environ. Health.*— 1973.— Vol.27.— P.183—188.
71. *Holroyde M.C., Norris A.A.* The effect of ozone on reactivity of upper & hower airwaysin guinea-pigs // *Br. J. Pharmacol.*— 1988.— Vol.94, № 3.— P.938—946.
72. *Holtzman M.J. et al.* Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic & nonatopic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1979.— Vol.120.— P.1059.
73. *Horvath S.M., Geline J.A., Folinsee L.J.* Adaptation to ozone: Duration of effect // *Ibid.*— 1981.— Vol.123.— P.496.
74. *Horstman D. et al.* Changes in pulmonary function & airway reactivity due to prolonged exposure to typical ambient ozone levels // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.755—762.
75. *Jakab G.J., Bassett D.J.* Influenza virus infection, ozone exposure & fibrogenesis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141, № 5.— P.1307—1315.
76. *Jakab G.J., Hmieleski R.R.* Reduction of influenza virus pathogenesis by exposure to 0.5 ppm ozone // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1988.— Vol.23, № 4.— P.455—472.
77. *Jones G.L., Lane C.G., Manning P.G., O'Byrne P.M.* Role of the parasympathetic nervous system in airway hyperresponsiveness after ozone inhalation // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol.63, № 3.— P.1174—1179.
78. *Kehr H.R. et al.* Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.135.— P.1174.
79. *Kenoyer J.L., Phalen R.F., Davis J.R.* Particle clearance from the respiratory tract as a test of toxicity: Effect of ozone on short & long term clearance // *Exp. Lung Res.*— 1981.— Vol.2.— P.111.
80. *Kirby J.G. et al.* Effect of indomethacin on allergen-induced astmatic responses // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol.66, № 2.— P.578—583.
81. *Kleeberger S.R., Kolbe J., Turner C., Spannake E.W.* Exposure to 1 ppm ozone attenuates the immediate antigenic response of canine peripheral airways // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1989.— Vol.28, № 3.— P.349—362.
82. *Koenig I.Q. et al.* The effects of ozone end nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy & in asthmatic adolescents // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1152.
83. *Koren H.S., Devlin R.B., Garham D., Mann R., Mc Donnell W.F.* The inflammatory response in human lung exposed to ambient levels of ozone // *Atmospheric Ozone. Reaserch and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.745—753.
84. *Koren H.S. et al.* Ozone - induced inflammation in the lover airways of human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139.— P.407.
85. *Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel I.R., Chatham M.D.* Ozone response relationships in healthy nonsmokers // *Ibid.*— 1985.— Vol.132.— P.36—41.
86. *Linder J., Herren D., Monn C., Wanner H.U.* Die Wirkung von Ozon auf die körperliche Leistungsfähigkeit // *Schweiz. Z. Sportmed.*— 1988.— Bd 36.— S.5.
87. *Linn W.S. et al.* Health effects of ozone exposure in asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1978.— Vol.117.— P.835—843.
88. *Linn W.S., Jores M.P., Bachmayer E.A., Clarc K.W., Karuso S.K., Hackney J.D.* Effect of low level exposure to ozone on arterial oxygenation in human // *Ibid.*— 1979.— Vol.119.— P.731—740.
89. *Linn W.S. et al.* Short-term respiratory effects of polluted air: a laboratory study of volunteers in a hing-oxidant community // *Ibid.*— 1980.— Vol.121.— P.243.
90. *Leikauf G.D., Driscoll K.E., Wey H.E.* Ozone-induces angmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea // *Ibid.*— 1988.— Vol.137.— P.435.
91. *Li A.F., Richters A.* Ambients level ozone effects on subpopulations of thymocytes and spleen T-lymphocytes // *Arch. Environ. Health.*— 1991.— Vol.46, № 1.— P.37—63.
92. *Liroy P.J., Vollmuth T.A., Lipmann M.* Persistence of peak flow decrement in children following ozone exposures exceeding the national ambient air quality standard // *J. Air Pollut. Control. Assoc.*— 1985.— Vol.35.— P.1068.
93. *Lipmann M.* Health effects of ozone. A, Critical review // *Ibid.*— 1989.— Vol. 39, № 5.— P.672—695.
94. *Lundberg J.M., Saria A.* Capsaicin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical & chemical irritants // *Nature.*— 1983.— Vol.302.— P.251—253.
95. *O'Byrne P.M. et al.* Indometacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil induced by ozone in dogs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol.130.— P.220.
96. *O'Byrne P.M. et al.* Neutrofil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced bu ozone exposure // *Ibid.*— P.214.

97. *Okazawa A. et al.* The effect of leuckotriene C4/D4 receptor antagonist (OND-1078) & thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) on airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure in guinea pigs // *Nippon Kyoby Shikkan Gakkai Zasshi.*— 1990.— Vol.28, № 2.— P.293—299.
98. *Osebold J.W., Zee Y.C., Gershwin L.J.* Enhancement of allergic lung sensitization in mice by ozone inhalation // *Proc. Soc. Exp. Biol.*— 1988.— Vol.188, № 3.— P.259—264.
99. *Makino K., Mizogoshi I.* Symptoms caused by photochemical smog // *Nippon Koshu Eisei Zasshi.*— 1975.— Vol.2.— P.421.
100. *Martling C.R. et al.* Capsaicin pretreatment inhibits vagal cholinergic & non-cholinergic control of pulmonary mechanics in the guinea pig // *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*— 1984.— Bd 325.— S.343—348.
101. *Mc Bride R.K., Oberdoerster G., Marin M.G.* Effects of ozone on the cholinergic secretory responsiveness of fermal tracheal glands // *Environ. Res.*— 1991.— Vol.55, № 1.— P.79—90.
102. *Mc Donnell W.F. et al.* The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure & their relationship to nonspecific airway reactivity // *Toxicol. Induct. Health.*— 1987.— Vol.3.— P.507.
103. *Mc Donnell W.F. et al.* Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1985.— Vol.132.— P.619.
104. *Mc Donnell W.F. et al.* Reproducibility of individual responses to ozone exposure // *Ibid.*— Vol.131.— P.36—40.
105. *Mc Donnell W.F. et al.* Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics // *J. Appl. Physiol.*— 1983.— Vol.54.— P.1345—1352.
106. *Mochitate K., Miura T.* Metabolic Enhancement & increase of alveolar macrophages induced by ozone // *Environ. Res.*— 1989.— Vol.49.— P.79—92.
107. *Pickrell J.A. et al.* Effect of acute ozone exposure on the proteinase — antiproteinase balance in the rat lung // *Exp. Mol. Pathol.*— 1987.— Vol.42, № 2.— P.168—179.
108. *Philips R.J., Denas S.M., Siekzak M.W., Wanner A.* Effects of 0.5 ppm ozone on glycoprotein secretion, ion & water fluxes in sheep trachea // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.318.
109. *Raizenne M.E. et al.* Acute lung function responses to ambient acid aerosol exposure in children // *Environ. Health Perspect.*— 1989.— Vol.79.— P.179.
110. *Roberts A.M. et al.* Reflex tracheal contraction evoked in dogs by bronchodilator prostaglandins E2 and I2 // *J. Appl. Physiol.*— 1985.— Vol.58.— P.1823.
111. *Rombout P.J., Dormans J.A., Van Bree L., Marra M.* Structural & biochemical effects in lungs of Japanese quail following a 1-week exposure to ozone // *Environ. Res.*— 1991.— Vol.54.— P.39—51.
112. *Rombout P.J., Van Bree L., Heisterkamp S.H., Marra M.* The need for an eight hour standard // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.710.
113. *Ryer-Powder J.E. et al.* Inhalation of ozone produces a decrease in superoxide anion radical production in mouse alveolar macrophages // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 5.— P.1129—1137.
114. *Sasaki K., Nadel J.A., Hahn H.L.* Effect of ozone on breathing in dogs: vagal & nonvagal mechanisms // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol.62, № 1.— P.15—26.
115. *Schelegle E.S., Adams W.S., Siefkin A.D.* Indomethacin pretreatment reduces ozone-induced pulmonary function decrements in human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.1350.
116. *Sherwood R.L., Lippert W.E., Goldshtein E.* Effect of 0.64 ppm ozone on alveolar macrophage lysozyme levels in rats with chronic pulmonary bacterial infection // *Environ. Res.*— 1986.— Vol.41, № 2.— P.378—387.
117. *Shields K.L., Gold W.M.* Effect of inhaled ozone on lung histamine in conscious guinea pigs // *Ibid.*— 1987.— Vol.42, № 2.— P.435—445.
118. *Seltzer J. et al.* O3 - induced change in bronchial reactivity to methacholine & airway inflammation in humans // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.1321.
119. *Selgrade M.K. et al.* Evaluation of effects of ozone exposure on influenza infection in mice using several indicators of susceptibility // *Fundam. Appl. Toxicol.*— 1988.— Vol.11, № 1.— P.169—180.
120. *Spector D.M. et al.* Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.821.
121. *Spector D.M. et al.* Effects of ambient ozone on respiratory function in active normal children // *Ibid.*— Vol.137.— P.313.
122. *Tepper J. S. et al.* functional & organic changes in a rat model of ozone adaptation // *Ibid.*— 1987.— Vol.135.— P.283.
123. *Tanswell A.K., Fraher L.J., Grose E.C.* Circulating factors that modify lung cell DNA synthesis following exposure to inhaled oxidants. II. Effects of serum and lavage on lung pneumocytes following exposure of adult rat to 1 ppm ozone // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1990.— Vol.29, № 1.— P.131—144.
124. *Toxicology // Ozone and Other Photochemical Oxidants* (National Academy of Sciences, Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants) - Washington, 1977.— P.323—387.
125. *Turner C.R., Kleeberger S.P., Spannhaake E.W.* Preexposure to ozone blocks the oxygen-induced late asthmatic response of the canine peripheral airways // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1989.— Vol.28, № 3.— P.353—371.
126. *Young W.A., Show D.B., Bates D.V.* Effects of low concentration of ozone on pulmonary function on man // *J. Appl. Physiol.*— 1964.— Vol.19.— P.765—768.
127. *Van Bree L. et al.* Parahydrochemical effects in rat lung related to episodic ozone exposure // *Atmospheric Ozone Research and its Policy Implications* / Schneider T. et al.— Amsterdam, 1989.— P.723—732.
128. *Van Loveren H. et al.* Effects of ozone, hexachlorobenzene, & bis (tri-n-butyltin)oxide on natural killer activity in the rat lung // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1990.— Vol.102, № 1.— P.21—33.
129. *Van Niedinning G., Wagner M., Lollgen H., Krekeler H.* Acute effect of ozone on the pulmonary function of man // *VDI — Berichte.*— 1977.— Bd 270.— S.123—129.
130. *Weschler C.J., Shields H.C.* Indoor ozone exposure // *J. Air. Pollut. Control Assoc.*— 1989.— Vol.39.— P.1562—1568.
131. *Witschi H.* Ozone, nitrogen dioxide & lung cancer: A review of some recent issues & problems // *Toxicology.*— 1988.— Vol.48.— P.1.
132. *Wright E.S. et al.* DNA synthesis in pulmonary alveolar macrophages & type II cells: effects of ozone exposure & treatment with α -difluoromethylornithine // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1987.— Vol.21.— P.15—26.

Поступила 05.05.96.

О.А.Трусов, А.Л.Черняев, Н.Л.Лысова

АДЕНОКИСТОЗНЫЙ РАК ТРАХЕИ

Кафедра патологической анатомии лечебного факультета РГМУ, НИИ пульмонологии
Минздрава РФ, Москва

Аденокистозный рак — злокачественная эпителиальная опухоль характерного кривозного строения. Встречается только в трахее и крупных бронхах, составляя 20—35% от всех форм рака трахеи. Аденокистозный рак занимает 2-е место после плоскоклеточных форм рака [1,2]. По данным *H.Nomori et al.* [7] аденокистозный рак обнаружен в 9 случаях из 1988 аутопсий. *J.G.Gilbert et al.* [4] описали 546 опухолей трахеи (503 — 92% у взрослых и 43 — 8% у детей), из которых 49% были злокачественными.

Аденокистозный рак обнаруживается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин в возрасте от 18 до 82 лет, чаще в возрасте 45—47 лет. Макроскопически описан рост опухоли в виде полипа или кольца, плотной консистенции, белого или серо-розового цвета. Слизистая оболочка трахеи не изменена или изъязвлена, опухоль прорастает вдоль стенки и через хрящ в окружающую ткань.

Гистологически аденокистозный рак характеризуется инфильтративным радиальным ростом, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением в клетках опухоли, кривозными и микрокистозными структурами. Возможно метастазирование в легкие, кости, печень, головной мозг.

Клинические симптомы зависят от места расположения опухоли и гистологической структуры. При высоком расположении опухоли развиваются ларингеальные симптомы. Одним из первых клинических симптомов в 50—70% наблюдений является стридорозное дыхание за счет сужения просвета трахеи [3,6]. Эта симптоматика, по данным *H.C.Grillo* [5], появляется через 18 месяцев от начала развития опухоли. Для аденокистозного рака характерно наличие длительного продуктивного кашля, одышки, лихорадки: при длительной обструкции бывает кровохарканье за счет изъязвления опухоли и развивается кахексия [7].

Приводим собственное наблюдение аденокистозного рака трахеи.

Больная М., 74 лет, поступила в реанимационное отделение городской клинической больницы № 57 2 апреля 1997 года с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца, состояние после клинической смерти, синдром слабости синусового узла. Реанимационные мероприятия начаты в машине "скорой помощи" и продолжены в

реанимационном отделении больницы. Со слов сопровождающих родственников удалось выяснить, что последние несколько лет больная страдает бронхиальной астмой, последнее время спала сидя, нарастала одышка.

За два часа до поступления больная внезапно потеряла сознание, отмечено редкое дыхание, частота дыхания 1—2 в минуту, пульс не определялся, на ЭКГ частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 30 в минуту. Врачом скорой помощи внутривенно введено 4,0 мл норадреналина на 1 л физиологического раствора. На этом фоне возникла фибрилляция в течение 20—30 секунд. После введения 1,0 мл адреналина восстановился синусовый ритм, ЧСС стала 100 в минуту. Больной проводилась инфузионная терапия, были введены гормоны и вазопрессоры.

При поступлении в клинику больная без сознания, кома IV, состояние расценено как крайне тяжелое за счет отека головного мозга. В реанимационном отделении больная переводится на аппарат искусственной вентиляции легких. АД — 120/70 мм рт. ст. Проводится инфузионная терапия. Больная получала клафоран, ампиокс, гентамицин, эуфиллин, дигоксин, дексазон, MgSO₄. При осмотре — отеки нижних конечностей, в легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет, без сознания, кома III ст., температура тела 38,5°C, мочеиспускание непроизвольное. Анализ крови: Hb — 127—119 г/л, лейкоциты 10,6×10⁹/л, палочк. 8%, сегмент. 78%, лимфоциты 11%, моноциты 2%, СОЭ — 5 мм/час. Сахар крови 3,6 ммоль/л, общий белок 58,9 г/л, мочевины 8,6 ммоль/л, креатинин 124 мкмоль/л. Через сутки от поступления больная умерла.

Заключительный клинический диагноз: ИБС: коронарокардиосклероз, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Состояние после реанимационных мероприятий. Осложнения: отек головного мозга, отек легких. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, пневмосклероз, бронхиальная астма.

На аутопсии: труп женщины правильного телосложения, обычного питания. На коже передней брюшной стенки старый послеоперационный рубец длиной 15 см. В сосудах основания головного мозга единичные фиброзные бляшки. Вещество головного мозга на разрезе блестящее, в области подкорковых ядер с двух сторон очаги размягчения мозговой ткани, пестрого вида, размерами 2,5×2×1,5 см справа и 3×3×2,5 см слева. Серозные полости сухие. Сердце размерами 10×9×6 см, толщина миокарда левого желудочка 1,5 см, правого — 0,2 см. Миокард однородный во всех отделах, буровато-коричневый. На интима венечных артерий сердца и аорты единичные фиброзные бляшки. Поверхность почек мелкозернистая, с единичными рубцовыми западениями. В верхней доле левого легкого обнаружены выступающие над поверхностью разреза плотные безвоздушные очажки серовато-красного цвета, от 0,5 до 1,0 см в диаметре, располагающиеся в 2—5 сегментах. Слизистая оболочка трахеи бледно-розовая, на 4 см ниже голосовой щели определяется опухолевидное образование, выступающее в просвет трахеи и суживающее его на 70%, плотное на ощупь, сочного вида, беловато-розового цвета, размерами 3,5×2,0×2,0 см, прорастающее на всю толщу стенки трахеи (рис.1,а). Паратрахеальные лимфатические узлы увеличены в объеме до 0,5 см в диаметре, плотноватые, беловато-розовые на разрезе.

При микроскопическом исследовании опухоли трахеи обнаружена следующая картина: злокачественная эпителиальная опухоль характерного кривозного строения; клетки опухоли формируют

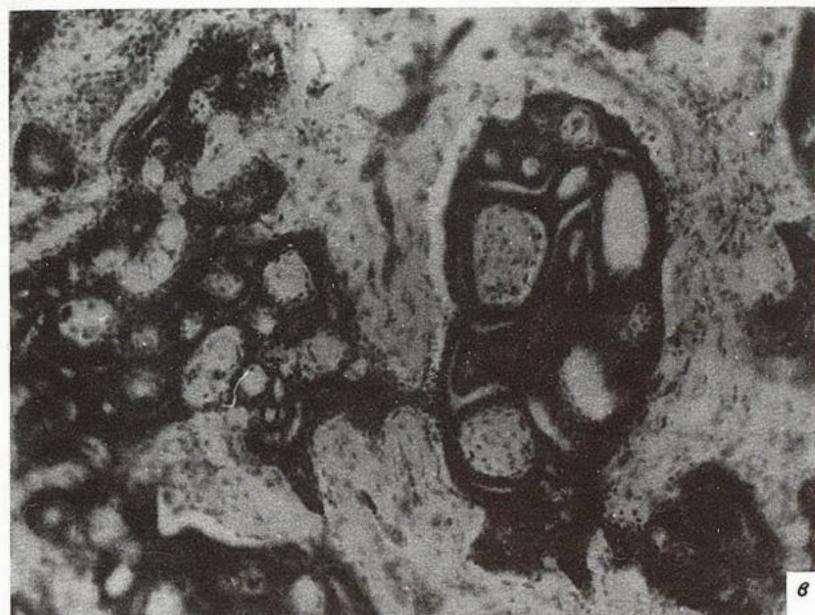
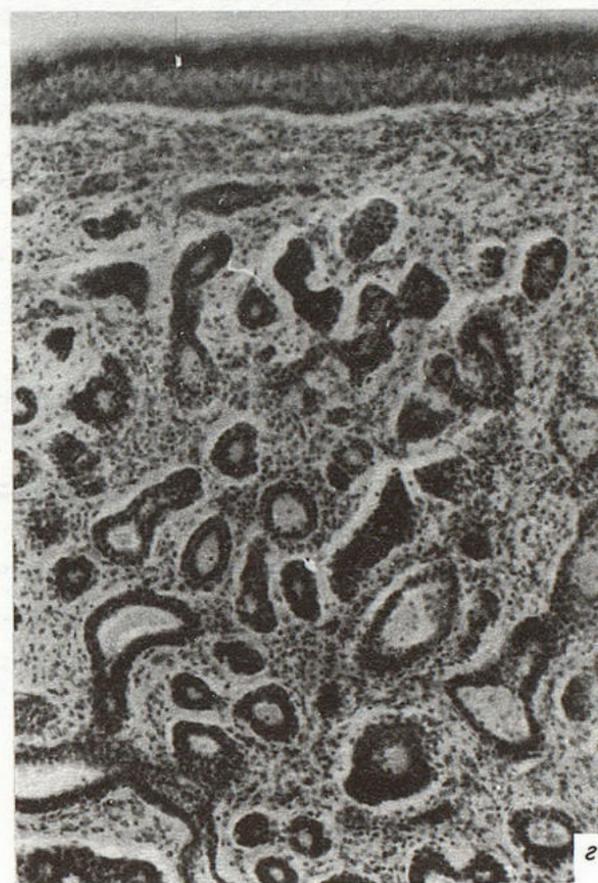
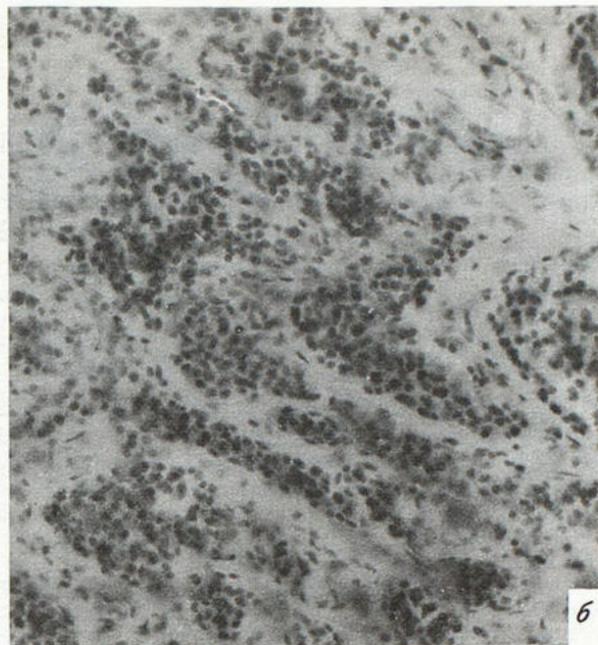
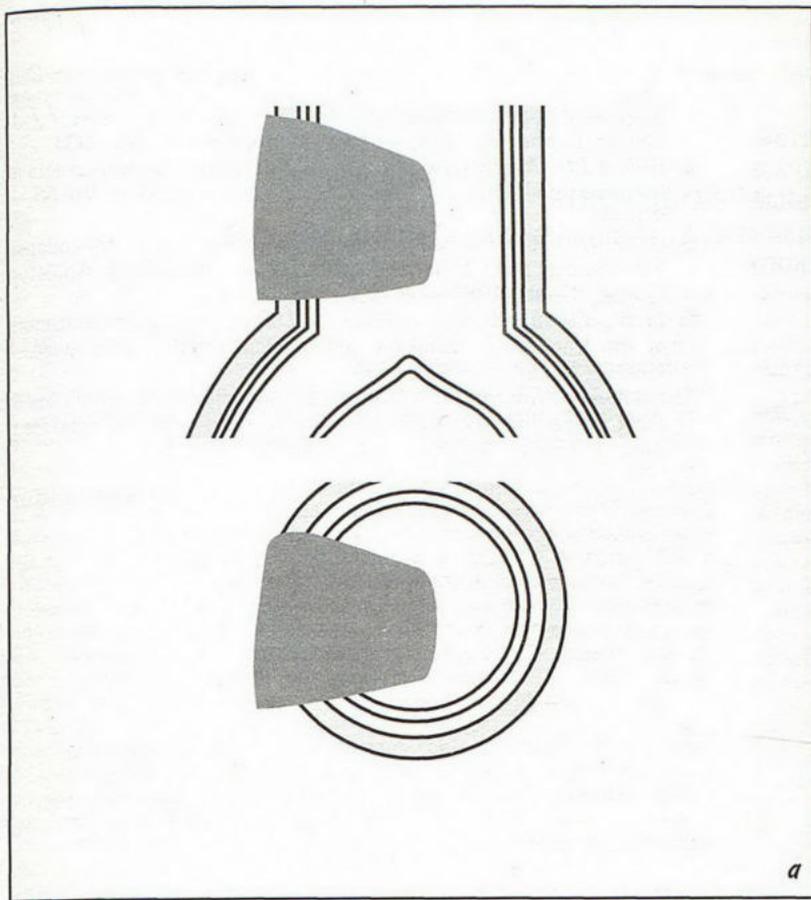


Рис. 1. Макро- и микроскопическая картина аденокистозного рака трахеи.

а) схема роста опухоли и сужения трахеи; б) аденокистозные структуры опухоли, $\times 200$; в) трабекулярное расположение клеток опухоли, $\times 200$; г) распространение аденокистозных структур в подслизистом слое при сохранном эпителиальном пласте, $\times 100$; б-г) окраска гематоксилином и эозином.

структуры, напоминающие небольшие протоки, или, располагаясь в виде сплошных полей, образуют мелкие кистозные пространства, придающие опухоли кружевной вид (рис. 1, б-г).

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание: Аденокистозный рак трахеи. Метастазы рака в паратрахеальные лимфатические узлы. Искусственная вентиляция легких. Осложнения: Ишемические инфаркты подкорковых ядер с обеих сторон, очаговая

пневмония верхней доли левого легкого, отек легких и головного мозга, дистрофия миокарда, печени. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь (гипертрофия миокарда левого желудочка, масса сердца 380 г.). Атеросклероз аорты, артерий сердца и головного мозга. Артерио-артериолонефросклероз. Старая операция холецистэктомии. Непосредственной причиной смерти явились отек головного мозга и пневмония.

Сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов выявило расхождение диагнозов по основному заболеванию (категория 1). Причина расхождения — объективная трудность диагностики редко встречающейся патологии.

Приведенное наблюдение, на наш взгляд, представляет интерес в силу своей редкости. Следует также помнить, что довольно часто симптомы при этом виде опухоли напоминают бронхиальную астму. У таких больных возможно возникновение синдрома ночного апноэ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова.— М.: Медицина, 1993.— Т.1.— С.489.

2. Харченко В.П., Галил-оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких.— М., 1994.— С.71—74.
3. Daniel T.M., Smith R.H., Faunce H. Transbronchoscopic versus surgical resection of tracheobronchial granular cell myoblastomas: Suggested approach based on follow-up of all treated cases // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1980.— Vol.80.— P.898—903.
4. Gilbert J.G., Mazarella L.A., Feit L.F. Primary tracheal tumors in the infant and adult // Arch. Otolaryngol.— 1953.— Vol.58.— P.1—9.
5. Grillo H.C. The trachea-tumors, structures and tracheal collapse // Thoracic and Cardiovascular Surgery.— New York: Appleton Century Crafts, 1983.— P.308—325.
6. Li W., Ellerbrock N.A., Libshitz H.I. Primary malignant tumors of the trachea. A radiologic and clinical study // Cancer.— 1990.— Vol.66.— P.894—896.
7. Nomori H., Kaseda S., Kobajashi K. Adenoid cystic carcinoma of the trachea and main-stem bronchus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1988.— Vol.96.— P.271—277.

Поступила 15.06.97.

**Учебно-методический центр
"ХИРУРГИЧЕСКАЯ ШКОЛА ПРОФЕССОРА Г.И.ЛУКОМСКОГО"**

проводит повышение квалификации и первичное обучение по следующим программам:

- Современные принципы диагностики и лечения гнойных заболеваний легких и плевры;
- Диагностическая и лечебная бронхоскопия;
- Видеоторакоскопия и торакоскопические операции с современными сшивающими аппаратами;
- Эндобронхиальная лазерная и электрохирургия.

По всем разделам имеются учебно-методические видеофильмы. Школа работает на коммерческой основе. По окончании цикла обучения выдается официальный сертификат

Телефоны: (095) 245-37-75, 245-52-28, Факс: (095) 245-37-75.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 15 АПРЕЛЯ 1997 ГОДА

1. Н. В. Семенова. Клинико-патогенетические аспекты сочетания бронхиальной астмы (БА) с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

В докладе представлены результаты работы по изучению иммунологического профиля больных бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. В качестве группы сравнения отобраны пациенты с бронхиальной астмой без клинических и лабораторных признаков поражения щитовидной железы. Диагноз аутоиммунного тиреоидита верифицирован согласно общепринятым диагностическим критериям (на основании результатов пункционной биопсии щитовидной железы, ультразвукового исследования, диагностически значимых титров антител и др.). У больных БА в сочетании с АИТ преобладала астма тяжелого и среднетяжелого течения. Антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе наблюдались в диагностически значимых титрах в период ремиссии БА, но могли снижаться вплоть до диагностически незначимых на фоне системного применения глюкокортикоидов, что может маскировать наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы у таких больных. На этом фоне особую диагностическую значимость приобретают показатели, сохраняющиеся в динамике. Так, у всех больных основной группы выявлено двух—трехкратное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, абсолютная и относительная Т-лимфопения по сравнению с контрольной группой; у 80% больных повышено содержание натуральных киллеров и HLA-DR⁺-клеток. Кроме того, у больных БА+АИТ индекс HLA-DR⁺/B, характеризующий перманентную активацию иммунной системы в ответ на хроническую антигенную стимуляцию, был в 2 раза выше, чем у больных группы сравнения. Такая специфичность иммунного профиля обуславливает необходимость длительной поэтапной иммунокоррекции. Выявленные особенности иммунного статуса легли в основу разработки подходов к лечению, в том числе с помощью экстракорпоральных методов с включением пульс-терапии глюкокортикоидами и/или иммунокорректоров, что позволяло добиться элиминации циркулирующих иммунных комплексов, снижения уровня антител к щитовидной железе и достичь клинической ремиссии заболевания.

Вопросы. Проф. Л. И. Дворецкий: Сохраняется ли повышенный уровень ЦИК у больных БА+АИТ после купирования обострения астмы?

Ответ. Именно сохранение повышенного уровня ЦИК в динамике является одним из возможных маркеров наличия у больных бронхиальной астмой аутоиммунного тиреоидита.

Вопрос. К. м. н. А. Г. Малавин: Получали ли больные БА в сочетании с АИТ одновременно с экстракорпоральной иммунокоррекцией базовую противовоспалительную терапию?

Ответ. В основной группе у большинства больных БА имела тяжелое течение, поэтому противовоспалительная терапия применялась во всех случаях.

2. К. м. н. А. Г. Малавин, Е. А. Псурова, Л. Д. Госн, Ю. В. Доронина. Клинико-физикальные аспекты применения синусоидальных модулированных токов по методу электросна у больных бронхиальной астмой в сочетании с патологией щитовидной железы.

В докладе подчеркнута необходимость специфического подхода к проблеме терапии больных бронхиальной астмой в сочетании с

поражением щитовидной железы, поиска эффективных немедикаментозных методов лечения с учетом отрицательного влияния симпатомиметиков на функцию щитовидной железы. Кратко рассмотрены возможные механизмы этиологии и взаимоотношений этих заболеваний. В качестве лечебного выбран метод электроимпульсной трансцеребральной терапии синусоидальными модулированными токами. Обследовано три группы больных: 1-ю группу составили больные БА без изменений щитовидной железы, 2-ю группу — больные БА с сопутствующим поражением щитовидной железы, 3-ю, контрольную, группу составили больные БА с изменениями щитовидной железы и без таковых. Больным всех трех групп на фоне симптоматической бронхолитической терапии проведено трансцеребральное воздействие синусоидальными модулированными токами в количестве 10 на курс лечения, больным контрольной группы без включения выходной мощности аппарата "Амплипульс-5" (плацебо). На фоне проведенного лечения наблюдалась выраженная положительная динамика клинических показателей, заключающаяся в уменьшении количества приступов экспираторного диспноэ (в первой группе в 8, во второй в 9,7, в контрольной группе в 1,9 раза), выраженности одышки. Это позволило снизить дозировку применяемых бронхолитиков соответственно в 14,3, 2,5 и 1,7 раза и, следовательно, значительно уменьшить лекарственную нагрузку на щитовидную железу. Наиболее выраженные изменения показателей ФВД, подтверждающие клинические результаты, отмечены в основных группах больных, однако степень достоверности была выше в группе с сочетанной патологией. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод об эффективности применения синусоидальных модулированных токов по методу электросна у больных БА, в том числе с сопутствующей патологией щитовидной железы. Выбранная методика в отличие от большинства физических факторов не оказывает отрицательного влияния на функцию щитовидной железы.

Вопрос. Проф. Дворецкий Л. И.: Какая патология щитовидной железы наблюдалась у ваших больных?

Ответ. Мы намеренно анализировали результаты, полученные у больных с различной патологией щитовидной железы, подтвержденной данными анализов, физикальных методов обследования, УЗИ и гормонального профиля.

Проф. Дидковский Н. А.: Были ли отмечены случаи ухудшения течения сопутствующей эндокринной патологии на фоне применяемой методики?

Ответ. Нет. Данный метод лечения является показанным именно у этой категории больных.

Вопрос. Врач Боярышников Е. Б.: Проводилась ли больным базисная терапия?

Ответ. Да. Однако применение трансцеребрального воздействия синусоидальных модулированных токов, методики, доступной для большинства лечебно-профилактических учреждений, позволило значительно снизить объем медикаментозной терапии без ухудшения состояния больных.

В заключительном слове проф. Л. И. Дворецкий отметил большое значение выявленных иммунологических маркеров у больных с сочетанием БА и АИТ как для диагностики, так и для контроля за эффективностью иммунокорригирующей терапии.

ОТЧЕТ О ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ СЕМИНАРАХ ПО ЦИТОЛОГИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ЛЕГКИХ

С декабря 1996 г. на базе патологоанатомической лаборатории (зав. профессор А.Л.Черняев) НИИ пульмонологии МЗ РФ каждый месяц проводятся семинары по актуальным вопросам патологии легких. В семинаре принимают участие ведущие специалисты в области цитологии и патоморфологии легких: профессор д.м.н. Е.А.Коган (кафедра патологической анатомии ММА им.И.М.Сеченова), профессор д.м.н. А.Л.Черняев (НИИ пульмонологии МЗ РФ), доктора медицинских наук Ю.А.Лошилов (НИИ медицины труда), Л.Н.Лепеха (ЦНИИТ РАМН), кандидаты медицинских наук О.В.Макарова (НИИ туберкулеза МЗ РФ), Л.М.Михайлова (НИИ туберкулеза МЗ РФ), М.В.Самсонова (НИИ пульмонологии МЗ РФ), Л.М.Николаева (ЦНИИТ РАМН), Г.В.Неклюдова (НИИ пульмонологии МЗ РФ), аспиранты и ординаторы перечисленных выше институтов.

Целью семинаров является обсуждение дискуссионных вопросов цитологии и патоморфологии органов дыхания, приобретение новых знаний (в дальнейшем предполагается привлечение к работе семинара ведущих специалистов по иммунологии, аллергологии, генетике, биохимии и биофизике), обсуждение научных исследований, проводимых в области морфологической пульмонологии, консультации цитологических и гистологических препаратов, полунотки срезов и электроннограмм, представляющих трудности в диагностике.

За истекший период были обсуждены доклады и лекции по следующим темам.

Л.Н.Лепеха и Л.М.Николаева. "Цитология альвеолярных макрофагов и использование макрофагальной цитограммы при диагностике туберкулеза и саркоидоза". Были продемонстрированы сопоставления цитологических особенностей альвеолярных макрофагов и электронно-микроскопической их структуры при различной легочной патологии. Была представлена разработанная авторами макрофагальная формула, позволяющая проводить дифференциальную диагностику туберкулеза и саркоидоза при изучении бронхоальвеолярных лаважей. В результате дискуссии участники семинара согласились с тем, что предложенная формула требует дальнейшей доработки и может быть рекомендована для диагностики других видов патологии. Было признано, что морфометрический анализ популяции перспективен при проведении дифференциальной диагностики патологии легких только в случае сочетания его с методами типирования альвеолярных макрофагов. Авторами была предложена оригинальная схема дифференцировки разных типов альвеолярных макрофагов.

На одном из следующих семинаров с докладом-лекцией "Клиническая морфология пневмокониозов" выступил Ю.А.Лошилов. Автор представил оригинальный подход к использованию морфометрии к изучению бронхиального дерева и легочной ткани при разных видах пневмокониозов. Была обсуждена концепция Ю.А.Лошилова о трех барьерах защиты легких при пневмокониозах, а также его взгляд на патогенез этих заболеваний, который во многом отличается от общепризнанного. Обсуждались взаимосвязи пневмокониозов с туберкулезом и злокачественными новообразованиями, а также оригинальная методика забора клинического материала и его полуколичественной оценки. В результате дискуссии автору предложили проанализировать корреляции между цитограммой БАЛ и морфометрическими показателями, полученными при бронхобиопсиях и трансбронхиальных биопсиях при различных видах пневмокониозов.

О.В.Макарова выступила с обзором литературы и собственными данными о нервной системе легких. Были показаны новые взгляды на строение нервной системы, обсуждена роль пептидергической нервной системы при бронхиальной астме, хроническом бронхите и ее изменениях при разных видах лечения. По новому была представлена патогенетическая роль гипоксической гипоксии при лечении бронхиальной астмы. Были предложены разработанные автором морфологические критерии при отборе больных с бронхиальной астмой для такого вида лечения. На следующем семинаре О.В.Макаровой были представлены литературные данные и собственные результаты о роли фактора активации тромбоцитов (ФАТ) в развитии патологии легких и гиперреактивности бронхов. С удовлетворением была отмечена перспективность и необходимость такого исследования. Обсуждены критерии бронхоспазма на гисто-

логическом материале при ингаляционном поступлении ФАТ в трахеобронхиальное дерево. Участники семинаров констатировали, что до сих пор не удается вычлнить признаки бронхоспазма на аутопсийном материале из-за позднего проведения вскрытий. Признана перспективность такого изучения на материале ранних вскрытий (от 30 мин. до 1 ч. после наступления смерти).

Е.А.Коган выступила на двух семинарах. Первый был посвящен патоморфологии фиброзирующего альвеолита. Участники семинара получили полезную информацию о состоянии данного вопроса в настоящее время. Был обсужден современный взгляд на фиброзирующий альвеолит как патологический процесс. Были подчеркнуты особенности фиброзирования при разных видах патологий и отсутствие специфических черт заболевания при интерстициальных фиброзах. Особого внимания заслуживают данные по классификации ИФА, вариантам его течения и стадиям развития. Продемонстрированы нозологические особенности альвеолитов, а также роль альвеолярных макрофагов и различных типов фибробластов в их развитии. Автор привела литературные данные и собственные результаты по иммуноморфологии фиброзирующих альвеолитов, об их взаимосвязи с периферическими раками легких. Обсуждался вопрос о том, является ли клетка Клара стволовой клеткой для альвеолоцитов I и II типов и какова роль альвеолоцитов II типа в развитии бронхоальвеолярного рака. Интересные данные были представлены о коллагенах разного типа при фиброзирующих альвеолитах. Был затронут вопрос о значении иммуногистохимии онкопротеинов, генов супрессоров, факторов роста и их рецепторов, адгезивных молекул в пато- и морфогенезе предрака и рака легких, в определении злокачественного потенциала опухоли и прогнозировании продолжительности жизни больных.

Следующий семинар был посвящен запрограммированной смерти клетки — апоптозу. С основным докладом выступила Е.А.Коган, которая дала обобщенную литературную справку о современном взгляде на апоптоз. Рассмотрены регуляторные механизмы апоптоза, его значение в норме и патологии, его взаимосвязь с действием онкогенов, в частности, с-мус, bcl-2, а также роль p53 при апоптозе. Кроме того, автор на собственном материале продемонстрировала возможность выявления апоптоза с помощью апотеста. Высказаны интересные взгляды Е.А.Коган на взаимосвязь апоптоза с атрофическими процессами слизистых оболочек, а также на апоптоз кератиноцитов. Всеми участниками семинара было признано, что новые данные об апоптозе способны изменить существующие представления о закономерностях патологических изменений при различных видах заболевания.

За этот период были представлены биопсии и аутопсии с саркоидной реакцией кожи при туберкулезе, аденокарциномной опухоли трахеи, сочетанного злокачественного карцинома легких и поджелудочной железы и аденоматоза при идиопатическом фиброзирующем альвеолите, с апоптозом нейтрофилов при антибактериальной терапии цефалоспоридами и тиенамом при муковисцидозе, саркоидозе легких.

Во время проведения семинаров были найдены взаимные интересы по изучению той или иной патологии. Участники семинара в этот период оказывали взаимную помощь в проведении тех или иных исследований, ведущихся в различных институтах Москвы, получили новые знания. Было признано, что такие семинары необходимо проводить в дальнейшем, они должны быть регулярными, открыты для всех исследователей. Признано целесообразным давать информацию о семинарах в журнале "Пульмонология". В дальнейшем участники семинара планируют рассмотреть вопросы полуколичественной оценки разных видов патологии, вопросы классификации obstructивных заболеваний легких, диагностики редких заболеваний легких, цитологические и гистологические особенности экологически обусловленных заболеваний легких и многие другие вопросы.

Участники семинара выражают искреннюю благодарность директору НИИ пульмонологии МЗ РФ академику РАМН А.Г.Чучалину за представленную возможность проведения семинаров на базе института.

проф. А.Л.Черняев

БЕКОТИД ВЕНТОЛИН

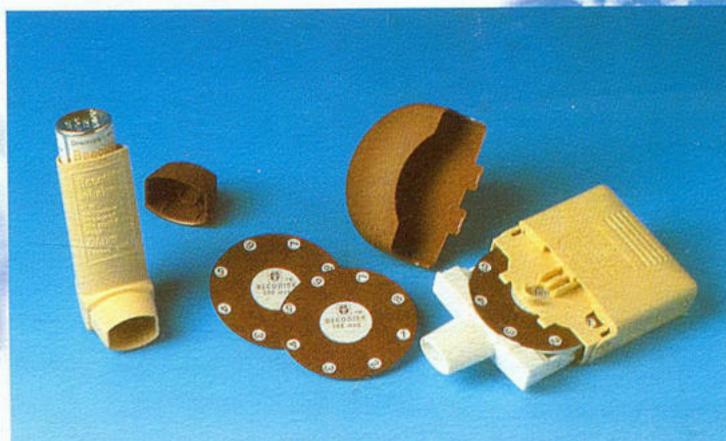
БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИНАТ

САЛЬБУТАМОЛ

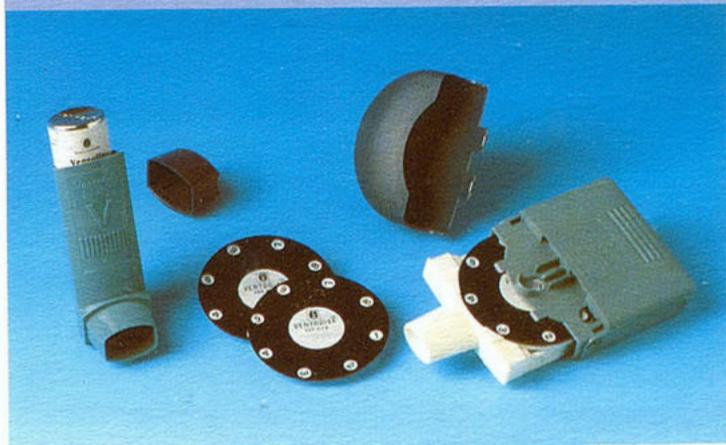
■ **УБЕДИТЕСЬ В
РАЗНИЦЕ МЕЖДУ
ПАЦИЕНТАМИ,
СТРАДАЮЩИМИ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ...**

...и живущими с ней

- оптимальный контроль астмы
- предотвращение прогрессирования заболевания
- нормальная ежедневная активность — качество жизни



**КОМБИНИРОВАННОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



GlaxoWellcome

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

ФЛИКСОНАЗЕ

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

ИДЕАЛЬНЫЙ ТОПИЧЕСКИЙ СТЕРОИД ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Быстро начинает действовать
- Эффективно уменьшает воспаление при аллергическом рините
- Эффективно устраняет основные симптомы круглогодичного и сезонного ринита как у детей, так и у взрослых
- Снижает частоту и выраженность симптомов аллергических ринитов
- Удобен для пациента – применяется один раз в день
- Не обладает побочными эффектами и системной биодоступностью в терапевтической дозе
- Предотвращает прогрессирование заболевания
- Улучшает качество жизни
- Позволяет пациенту забыть об аллергическом рините!

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ



GlaxoWellcome

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