

141197

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'97



2
1149904

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 пудры со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует форсированного вдоха и координации дыхания).

GlaxoWellcome

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'97

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

Редакционная коллегия журнала

П 49904

ЛЯК,

,

В,

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Адрес редакции:

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

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 12.08.97. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000 (1 завод 1—1500). Заказ 207.

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

© Пульмонология, 1997

Гос. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства здравоохранения СССР

П49904

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких.

7

Оригинальные исследования

- Пальман А.Д., Елигулашвили Т.С., Даниляк И.Г., Погромов А.П., Кузнецова Л.М., Ройтман Е.В. Влияние лечения методом дыхания с постоянным положительным давлением воздуха на артериальное давление в малом и большом круге кровообращения у больных с синдромом апноэ во сне.
- Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности на фоне ХОЗЛ.
- Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Этиологический спектр пневмонии у детей.
- Богдельникова И.В., Калинина М.В., Балта Н.Г., Грачева М.П., Шестерина М.В., Перельман М.И. Индивидуализация лечебной тактики при инфильтративном туберкулезе легких.
- Можокина Г.Н., Смирнова Н.С., Левченко Т.Н. Влияние максакина на ультраструктуру микобактерий туберкулеза.
- Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А. Видеоэндоскопическая регистрация реакций структур гортаноглотки на ингаляции порошковых лекарственных средств.
- Стрельцов И.М., Акельев С.И., Халанский А.Н. Лечение детей с инородными фрагментированными телами бронхов.
- Логвиненко И.И. Хронические неспецифические заболевания легких — биологический индикатор экологического благополучия крайнего Севера.
- Якушин С.С., Свирина В.И. Выявление вентиляционных нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.
- Берестецкий А.Б., Леценко И.В., Кардашина И.А. Изменение свойств эозинофилов под влиянием сыворотки больных бронхиальной астмой.
- Пыжева Е.С., Чучалин А.Г. Опыт пятилетнего клинического применения препарата РУЗАМ в комплексной терапии больных бронхиальной астмой.
- Невзорова В.А., Протопопова М.Ю., Елисеева Е.В., Баранов В.Ф., Гельцер Б.И. НАДФН-диафоразная активность эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме.
- Баскаков М.Б., Каплевич Л.В., Медведев М.А., Ковалев И.В., Петров Е.Ю., Анфиногенова Я.Д. Внутриклеточные сигнальные системы в эпителии и гладких мышцах воздухоносных путей.
- Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Кеменова В.А., Павлов В.М., Ермаков В.С. Подходы к современной фармакотерапии бронхиальной астмы в России.

Обзоры

- Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемодициркуляция легких.
- Бабак С.Л., Белов А.М., Бузунов Р.В., Григорьянц Р.А., Козлова Л.И., Стеблецов С.В., Чучалин А.Г. Лечение синдрома апноэ во сне постоянным положительным давлением в воздухоносных путях.

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Nepomnyashchikh G.I., Nepomnyashchikh L.M.* Morphogenesis and pathomorphological diagnosis of chronic pathologic processes in lungs during patients' lifetime

Original studies

- Palman A.D., Eligulashvili T.S., Danilyak I.G., Pogromov A.P., Kuznetsova L.M., Roitman E.V.* Effect of treating patients with an apnea syndrome in sleep by breathing under a stable positive pressure on the arterial pressure in the systemic and pulmonary circulation
- Avdeev S.N., Tretiyakov A.V., Grigoriyants R.A., Chuchalin A.G.* Non-invasive lung ventilation for an acute pulmonary insufficiency against the chronic obstructive lung disease background
- Tatochenko V.K., Katosova L.K., Fiodorov A.M.* Etiological spectrum of children pneumonia
- Bogadelnikova I.V., Kalinina M.V., Balta N.G., Grachiova M.P., Shesterina M.V., Perelman M.I.* Individual treatment tactics for the pulmonary infiltrative tuberculosis
- Mozhokina G.N., Smirnova N.S., Levchenko T.N.* Influence of maxaquin on ultrastructure of mycobacterium tuberculosis
- Fiodorov S.Yu., Khadartsev A.A., Nikanorov B.A.* Video endoscopy registration of the laryngopharynx reaction against inhalation with powder medicines
- Streltsov I.M., Akeliev S.I., Khalansky A.N.* Treatment of children with foreign fragments in bronchi
- Logvinenko I.I.* Chronic pulmonary pathology is a biological indicator of ecological well-being in the north
- Yakushin S.S., Svirina V.I.* Revealing of pulmonary ventilation disturbances for failure eliminators at the Chernobyl atomic power station
- Berestetsky A.B., Leshchenko I.V., Kardashina I.A.* Changes in eosinophile properties due to the influence of serum of the patients with bronchial asthma
- Pyjova E.S., Chuchalin A.G.* Five-year experience in the ruzam complex clinical therapy for patients with the bronchial asthma
- Nevzorova V.A., Protopopova M.Yu., Eliseeva E.V., Baranov V.F., Geltser B.I.* Nadphn-diaphorase activity of the respiratory epithelium during bronchial asthma
- Baskakov M.B., Kapilevich L.V., Medvedev M.A., Kovaliov I.V., Petrov E.Yu., Anfinogenova Ya.D.* Intracellular signal systems in epithelium and smooth muscles of respiratory tracts
- Sokolov A.S., Skachilova S.Ya., Babarskov E.V., Kemenova V.A., Pavlov V.M., Ermakov V.S.* Approaches to the contemporary pharmacotherapy of the bronchial asthma in Russia

Reviews

- Nevzorova V.A., Geltser B.I.* Nitric oxide and lung hemocirculation
- Babak S.L., Belov A.M., Buzunov R.V., Grigoriants R.A., Kozlova L.I., Stebletsov S.V., Chuchalin A.G.* Treatment for a sleep apnea syndrome with the constant positive pressure in respiratory tracts

- Мартыненко Т.И.* Клиническое наблюдение крайне-тяжелой пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом 93

Martynenko T.I. Clinical observation of extremely severe pneumonia complicated with respiratory distress syndrome

Хроника

Current events

- Оптимальные пути решения проблемы внутриклеточных возбудителей в пульмонологии по материалам Симпозиума, организованного фирмой "RHONE-POULENC RORER" в рамках 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания; Новосибирск 1—4 июля 1996 г. 95

Optimal ways for solving the problem of intracellular pathogens in pulmonology. By the materials of Symposium organized by "RHONE POULENC RORER" within the framework of 6-th National congress on respiratory diseases, Novosibirsk, July 1—4, 1996

НА ОБЛОЖКЕ:

БОГОМАТЕРЬ НЕОПАЛИМАЯ КУПИНА

Начало XVII века (1604/1605 гг.), село Кишерть 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 — объятим 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 утрени 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".

Редакционная колонка

Уважаемый читатель! У Вас в руках очередной номер журнала "Пульмонология" за 1997 год. Хотелось бы отметить что редколлегия видит свою задачу в том, чтобы на страницах журнала сохранить разумный баланс между работами, имеющими чисто практическую направленность, и публикациями, содержащими информацию теоретического, фундаментального характера.

Среди клинических работ хотелось бы привлечь внимание к двум оригинальным статьям (*Пальман А.Д. и соавт. и Бабак С.Л. и соавт.*), посвященным весьма актуальной и малоосвещенной в отечественной литературе проблеме — диагностике и лечению больных с синдромом апноэ во время сна. Актуальность проблемы обусловлена тем, что данный синдром является фактором высокого риска развития как легочной, так и артериальной гипертензии, сердечных аритмий, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, случаев внезапной кардиальной смерти и ряда других заболеваний. Несмотря на широкое распространение, синдром ночного апноэ диагностируется очень редко и лишь ничтожная часть больных получает адекватную терапию. В публикуемых работах убедительно показана высокая эффективность метода лечения с использованием аппарата, обеспечивающего дыхание с постоянным положительным давлением воздуха во время сна. Установлено положительное влияние данного метода лечения на повышенное давление в малом и большом круге кровообращения.

Две статьи данного номера (*Богадельникова И.В. и соавт.; Можокина Г.Н. и соавт.*) посвящены еще одной важной для настоящего времени проблеме — терапии туберкулеза. Несомненный интерес у клинициста вызовет статья *Пыжевой Е.С. и Чучалина А.Г.*, в которой обобщен опыт применения в комплексной терапии больных бронхиальной астмой препарата РУЗАМ.

Теоретический "блок" публикаций представлен статьей *Баскакова М.Б. и соавт.*, посвященной изучению внутриклеточных сигнальных систем в эпителии и гладких мышцах воздухоносных путей, статьей *Невзоровой В.А. и соавт.* о НАДФН-диафоразной активности эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме и обзором *Невзоровой В.А. и Гельцер Б.И.* о роли окиси азота в гемоциркуляции легких. Несомненно, и другие материалы данного номера найдут заинтересованного читателя.

*Зам. главного редактора
журнала "Пульмонология"
профессор Н.А.Дидковский*

Открытая миру и ориентированная на будущее компания

ЛЕНДАЦИН®



lek

Lek Pharmaceutical and
Chemical Company d.d.

Ljubljana, Slovenia

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-036.12-091

Г.И.Непомнящих, Л.М.Непомнящих

МОРФОГЕНЕЗ И ПРИЖИЗНЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ

НИИ региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Разработке проблемы хронических патологических процессов в легких посвящено большое число исследований [2,5,9,10,16,17,22,23], в которых анализируются различные аспекты этиопатогенеза и морфогенеза этой группы заболеваний. Тем не менее эта проблема постоянно находится в центре внимания специалистов-пульмонологов, поскольку изменения в окружающей среде, интродукция большого числа чужеродных соединений в организм человека, прежде всего через легкие, способствуют возникновению новых форм хронической патологии, диагностика и терапевтическая коррекция которых в настоящее время затруднены. В этом плане поиск новых методологических и методических подходов к изучению структурно-функциональных основ хронических процессов в легких, так же как и новое концептуальное осмысление полученных фактов, приобретают особую актуальность.

Современный этап развития исследований по проблеме хронических патологических процессов в легких немыслим без комплексного применения клинко-эндоскопических, функциональных, биохимических и морфологических методов. Но не только это позволило в последние годы получить принципиально новые результаты в этой области. Существенную роль сыграло начатое нами в начале 60-х годов изучение бронхоскопических биопсий [4], которое проводилось не только в целях диагностики опухолевого или туберкулезного процесса, но и для оценки стадии структурной перестройки бронхиальной стенки, определения прогноза хронических заболеваний легких, а также коррекции терапии [5,6,9—11]. В дальнейшем в комплексное бронхологическое исследование был включен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), что давало возможность по количественным и качественным сдвигам в составе клеточных популяций оценить состояние респираторного компартмента легких [3].

Следует особо отметить, что одним из основополагающих моментов в развитии пульмонологических исследований стало внедрение новой методологии, а именно использование бронхоскопических биопсий и бронхоальвеолярного лаважа для оценки структурно-

функционального состояния и взаимосвязи воздухоносного и респираторного компартментов легких.

Используя этот методологический подход, мы провели клинко-бронхологический и патоморфологический (операционный и биопсийный материал) анализ 1072 наблюдений с различными хроническими воспалительными заболеваниями легких и туберкулезом; всего изучено 923 бронхиальных биоптата и 364 образца БАЛ.

Методическую основу исследования составил комплексный морфологический анализ, включающий световую и электронную микроскопию, а также радиоавтографию *in vitro* с предшественниками синтеза ДНК и РНК. Радиоавтография имела ключевое значение, так как позволила придать исследованию структурно-функциональный характер.

Обобщая результаты 35-летних исследований, мы сочли возможным сформулировать несколько общих положений, касающихся закономерностей структурных реакций легкого в условиях хронических патологических процессов. Во-первых, это стереотипность тканевых и клеточных изменений при патологических процессах различного генеза; во-вторых, особая резистентность крупных бронхов к действию патологических факторов; в-третьих, взаимосвязь воздухоносного и респираторного отделов легких в компенсации нарушенных в патологии функций. Излагая наши данные, попытаемся проиллюстрировать эти положения на конкретном материале.

Стереотипность структурно-функциональных реакций легкого состоит в том, что многие патологические процессы в своем морфологическом выражении (а также и клиническом течении, в связи с чем бывают так трудны вопросы дифференциальной диагностики) имеют не только специфические, но и стереотипные проявления. Так, при различных патологических процессах основу поражения респираторного отдела легких составляет альтерация аэрогематического барьера (повреждение альвеолоцитов, эндотелиоцитов капилляров, их базальных мембран) и развитие склероза интерстиция. Для воздухоносного компартмента ха-

актерно повреждение бронхиального эпителия, нарушение процессов его регенерации и дифференцировки, а также синхронно развивающийся склероз слизистой оболочки бронхов.

Бронхиальный эпителий человека и животных отвечает стереотипными реакциями на различные воздействия, включая механические повреждения, нарушения питания (дефицит витамина А), радиационные повреждения, раздражающие газы, инфекционные агенты и канцерогены. Эта реакция содержит серию превращений: гиперплазию бокаловидных клеток, стратификацию, ороговевающую и неороговевающую эпидермоидную метаплазию, которые несмотря на морфологические различия представляют собой широкий спектр фенотипической экспрессии слизистых клеток [22].

Резистентность крупных бронхов как особое свойство выделено нами в результате комплексного бронхоскопического и морфологического исследования бронхобиопсий при различных хронических патологических процессах бронхолегочной системы и сопоставлении этих данных с результатами исследования операционного материала. Установлено, что в крупных бронхах при хронических воспалительных заболеваниях преобладают склеротические изменения слизистой оболочки без выраженной воспалительно-клеточной инфильтрации и при отсутствии некротически-язвенных изменений.

При изучении состояния бронхов от места операционного сечения до периферии прослеживается определенная закономерность: степень поражения крупных бронхов наименьшая, по направлению к дистальным отделам она усиливается и достигает наибольшей выраженности в мелких бронхах и бронхиолах. Независимо от генеза воспалительного процесса в легких, в крупных бронхах развивается комплекс стереотипных неспецифических изменений, включающий полиморфно-клеточную, как правило, нерезко выраженную инфильтрацию стенки с последующим склерозированием, редукцию микроциркуляторного русла и синхронно происходящую перестройку бронхиального эпителия.

При различных хронических воспалительных процессах в легких поражение крупных бронхов начинается с катаральной формы воспаления, затем переходит в катарально-склерозирующую и завершается склерозирующим типом бронхита. Прогноз патологического процесса в легких в значительной степени связан с состоянием покровного бронхиального эпителия. Учитывая прогностическую ценность определения состояния покровного бронхиального эпителия, мы выделили четыре последовательные стадии его структурных изменений, каждая из которых связана с определенной степенью нарушения функции [5]. Первая стадия характеризуется незначительным изменением строения эпителия, во второй стадии обнаруживается выраженная альтерация эпителиоцитов. В последующие стадии возникают нарушения процессов пролиферации и дифференцировки. Наиболее существенными моментами в структурной реорганизации бронхиального эпителия являются деструкция реснитчатого ап-

парата и появление от базального слоя "отростчатых" клеток, имеющих полигональную форму и электронно-плотную цитоплазму. Появление "отростчатых" клеток — признак начинающейся плоскоклеточной метаплазии.

В эпителии крупных бронхов при длительных повреждающих воздействиях выделены два наиболее типичных варианта структурно-функциональной перестройки: первый характеризуется снижением метаболической и пролиферативной активности эпителиоцитов и последующей атрофией эпителия, второй — снижением метаболической функции эпителиоцитов, но сохранением высокого уровня пролиферации базальных клеток, что в дальнейшем сопровождается метаплазией покровного бронхиального эпителия в многослойный плоский (рис.1, а, б). Выявленная закономерность в гетерогенности эпителиоцитов по синтезу ДНК позволяет прогнозировать перестройку бронхиального эпителия и определять в значительном числе случаев тактику терапии.

В целом изучение биоптатов крупных бронхов при хронических воспалительных процессах легких методом радиоавтографии *in vitro* [10] показало высокую метаболическую активность клеток бронхиального эпителия при хроническом катаральном бронхите: 78—80% эпителиоцитов имели радиоавтографы с ³Н-уридином (рис.1, в). Наибольшая метаболическая активность выявлена в реснитчатых и бокаловидных клетках, более 90% этих клеток содержали зерна серебра. При переходе хронического катарального бронхита в склерозирующий индекс меченных ³Н-уридином эпителиоцитов снижался на 6,5%, уменьшалась также плотность метки.

В собственной пластинке слизистой оболочки крупных бронхов наибольшей метаболической активностью обладали эндотелиоциты кровеносных капилляров (рис.1, г). При хроническом катаральном бронхите более 80% этих клеток включали ³Н-уридин. В процессе хронизации (при склерозирующем бронхите) синтез РНК в эндотелиоцитах снижался, особенно существенной была разница в период обострения процесса — на 14%. В метаболических реакциях эпителия и клеток соединительной ткани слизистой оболочки бронхов выявлена паренхиматозно-стромальная корреляция; усиление метаболической активности в эндотелиоцитах и перикапиллярных клетках сопровождалось усилением метаболизма эпителиоцитов.

Полученные результаты расширяют наши представления о морфогенезе хронических патологических изменений бронхов человека. По-видимому, в условиях длительного "раздражения" бронхиальной стенки многие клеточные элементы переходят на режим повышенного метаболизма, что одновременно с пролиферативными реакциями компенсирует дефицит клеток в результате их гибели.

Однако через определенное время наступает истощение структурно-метаболических резервов клеток, снижается их белоксинтезирующая функция и происходит изменение направленности структурно-функциональной дифференцировки — многорядный цилинд-

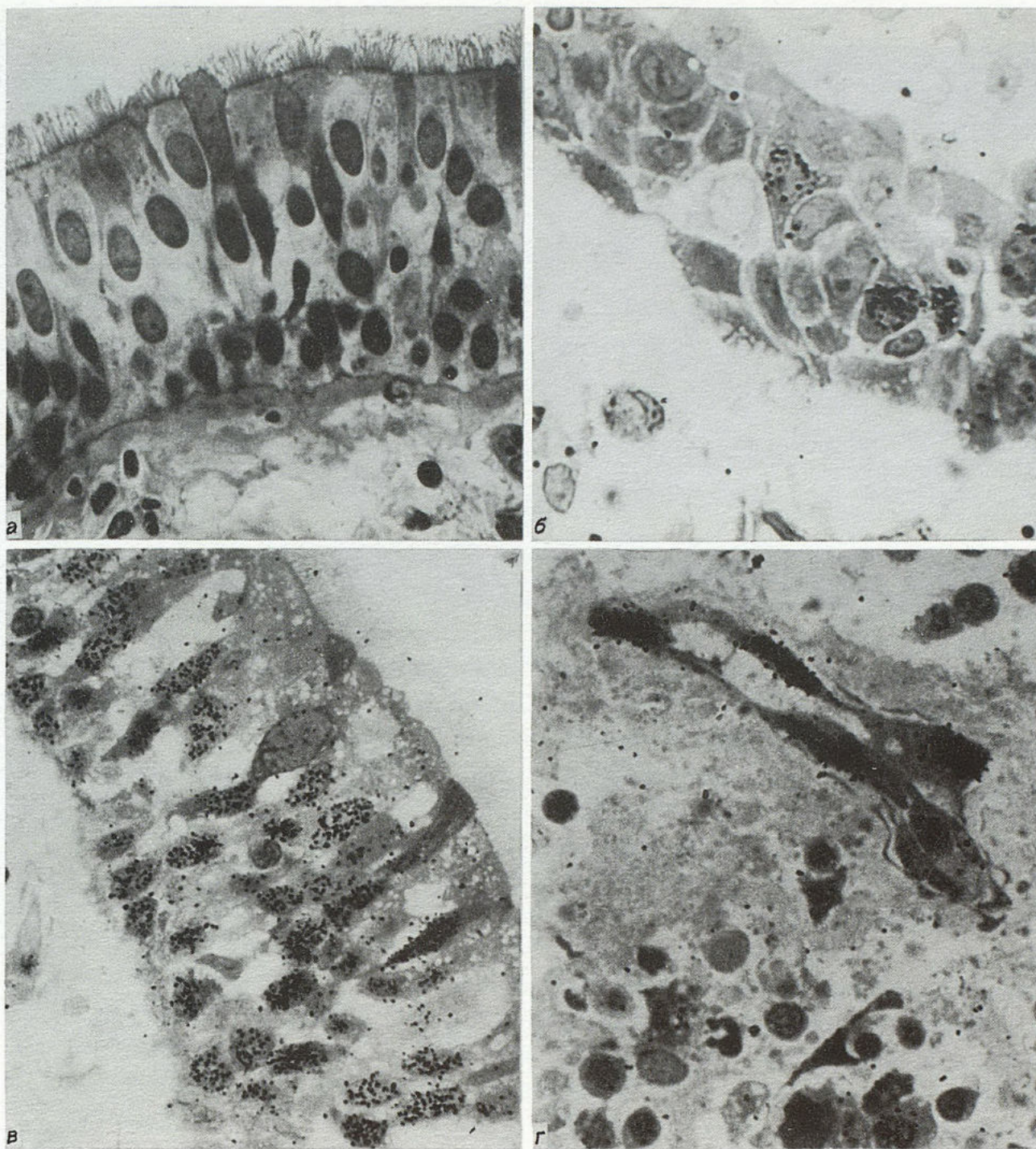


Рис. 1. Светомикроскопическая и радиоавтографическая характеристика бронхиальных биопсий при хронических воспалительных процессах в легких.

а — бронхиальный эпителий нормального строения; б — метаплазия бронхиального эпителия в многослойный плоский. Радиоавтографы с ^3H -тимидином в нескольких эпителиоцитах. Инкубация с ^3H -тимидином; в — высокий уровень синтеза РНК в бронхиальных эпителиоцитах. Инкубация с ^3H -уридином; г — интенсивный синтез РНК в эндотелиоцитах кровеносных сосудов. Инкубация с ^3H -уридином. Полутонкие срезы, окраска азуром II. а — ув. 630; б, в, г, — ув. 1000.

рический реснитчатый эпителий заменяется многослойным плоским или однослойным уплощенным.

Возникновение гетеротопной дифференцировки предположительно происходит двумя путями: (1) базальные клетки трансформируются и дают начало новой популяции клеток, или (2) под действием индуцирующего стимула в систему входят новые клетки- предше-

ственники, которые колонизируют систему и дают начало новой дифференцировке. Для такой трактовки есть все основания, потому что любой участок ткани внутренней среды у млекопитающих представляет собой в высокой степени открытую систему.

В этом аспекте особый смысл приобретает высокая метаболическая и пролиферативная активность эндо-

телиоцитов и клеток перикапиллярной зоны. Динамика функциональной активности васкулярных клеток синхронизирована с метаболизмом и морфогенезом эпителиальных клеток. Это подтверждает идею о том, что во взаимоотношениях паренхимы и стромы на территории тканевого микрорайона капилляру принадлежит ключевая роль.

Обратимость плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия у человека постоянно привлекает внимание исследователей. Интересные и важные данные получены нами при изучении бронхиальных биоптатов 76 пациентов, в лечении которых была применена эндобронхиальная лазерная терапия [12]. Количество сеансов варьировало от 2 до 6 при экспозиции 3—5 мин. Бронхиобиопсию и БАЛ производили перед каждым сеансом лазеротерапии. 32 человека с аналогичными патологическими процессами в легких получали традиционную терапию без лазерного воздействия. Бронхиобиопсию и БАЛ у этих больных исследовали до и после окончания курса лечения.

Основной характеристикой полученного под действием лазера феномена является гиперпластическая трансформация бронхиального эпителия, последующее изменение его дифференцировки и восстановление естественного морфологического фенотипа. Другими словами, происходила реверсия многослойного плоского или атрофированного бронхиального эпителия в многоядный цилиндрический, что представляет собой уникальный феномен. Позитивные изменения в респираторном отделе легких, оцениваемые по данным БАЛ [13], состояли в снижении цитоза, уменьшении числа нейтрофилов и главное в активации системы мононуклеарных фагоцитов.

Радиоавтографическое исследование в динамике лазерной терапии выявило значительное увеличение метаболической и пролиферативной активности клеточных элементов легкого: индекс метки с ^3H -уридином в эпителии бронхов возрастал с 49,1 до 90,8%, в альвеолярных макрофагах — с 53,9 до 75%; синтез ДНК в бронхиальном эпителии в некоторых случаях увеличивался на 5—8-е сутки в два раза.

Общая картина структурных изменений в легких при лазерной терапии, несмотря на стереотипность, варьировала по степени выраженности и во времени, что зависело от характера патологического процесса в легких, возраста пациента и количества сеансов лазеротерапии.

Сопоставление структурно-метаболических изменений в воздухоносных и респираторных отделах легких в условиях эндобронхиальной лазерной терапии показало, что в основе клинического эффекта лазерной терапии хронических воспалительных заболеваний легких лежит стимуляция регенераторных процессов.

Переходя к результатам изучения легкого с помощью бронхоальвеолярных смывов, считаем необходимым отметить, что в настоящее время имеется большое число работ по цитологическому изучению БАЛ при различных заболеваниях легких [2,15,16,20,23—25], актуальны исследования, касающиеся радиационных поражений легких [1,14,18,19], особенно в аспек-

те включения БАЛ в лечебную программу радионуклидных пневмопатий [17]. С 1982 г. мы стали широко применять БАЛ в составе комплексного бронхологического исследования больных с хроническими заболеваниями легких [7,8,13].

Изучение клеток бронхоальвеолярных смывов при хронических воспалительных заболеваниях легких и туберкулезе показало, что наиболее значительные изменения цитогаммы зависят не от формы воспаления, а от фазы процесса и возникают, как правило, при его обострении [8], особенно в связи с нагноением и деструкцией легочной паренхимы. Самыми важными из этих изменений можно считать высокий цитоз, лейкоцитоз и уменьшение числа макрофагов (рис.2, а).

В зависимости от фазы хронического воспаления легких изменяется не только количественное соотношение различных клеточных популяций в лаважной жидкости, но и качественный состав каждой популяции. Наиболее отчетливо это удалось проследить на макрофаге, являющемся существенным показателем состояния компенсаторных реакций легкого в условиях патологии. Комплексный структурный анализ выявил значительную гетерогенность макрофагов. По ультраструктурной характеристике и уровню синтеза РНК мы классифицировали макрофаги бронхоальвеолярных смывов на пять форм (рис.2, б), являющихся последовательными стадиями развития популяции мононуклеарных фагоцитов, — от клеток-предшественников к клеткам с полностью развернутым лизосомальным циклом и последующим фагоцитозом [8].

В динамике хронических воспалительных заболеваний легких происходят активация популяции макрофагов, появление молодых форм, усиление в них белкового синтеза, стимуляция фагоцитарной функции с последующей дегенерацией части клеток. Наличие в легком большого количества молодых и активно функционирующих макрофагов свидетельствует о выраженности компенсаторно-приспособительных реакций легкого. В этом аспекте большое значение имеет обнаруженная при инкубации клеток лаважной жидкости с ^3H -тимидином возможность пополнения популяции макрофагов в легком за счет пролиферации *in situ* [7].

Радиоавтографическое исследование клеток лаважной жидкости с ^3H -тимидином показало, что в респираторных отделах легкого небольшое число макрофагов (среди них макрофаги, имеющие строение, близкое к моноцитам крови, и реже — клетки, относящиеся к зрелым формам альвеолярных макрофагов) накапливают метку [7]. Это накопление представляет собой, вероятно, результат синтеза ДНК, а не ее репарацию. В пользу такой интерпретации свидетельствуют высокая интенсивность метки при ее низком индексе (рис.2, в), обнаруживаемые иногда фигуры митозов макрофагов [15], а также результаты блокирующих экспериментов с цитозинарабинозидом или гидроксимочевинной [21]. Такой широкий спектр фенотипической экспрессии макрофагальных клеток соответствует концепции о серии связанных между собой компартментов, участвующих в образовании, транспорте и адаптивном ответе макрофагов.

БИОПАРОКС®

ФУЗАФУНЖИН

ИНФЕКЦИИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Уникальный ингаляционный препарат,
обладающий антимикробными
и противовоспалительными свойствами*

4 пероральные ингаляции и
4 ингаляции через каждый
носовой ход
4 раза в день

7 основных
показаний
к применению

синусит

ринит

фарингит

тонзиллит

ларингит

трахеит

бронхит

МЕСТНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА ВСЕХ УРОВНЯХ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА



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

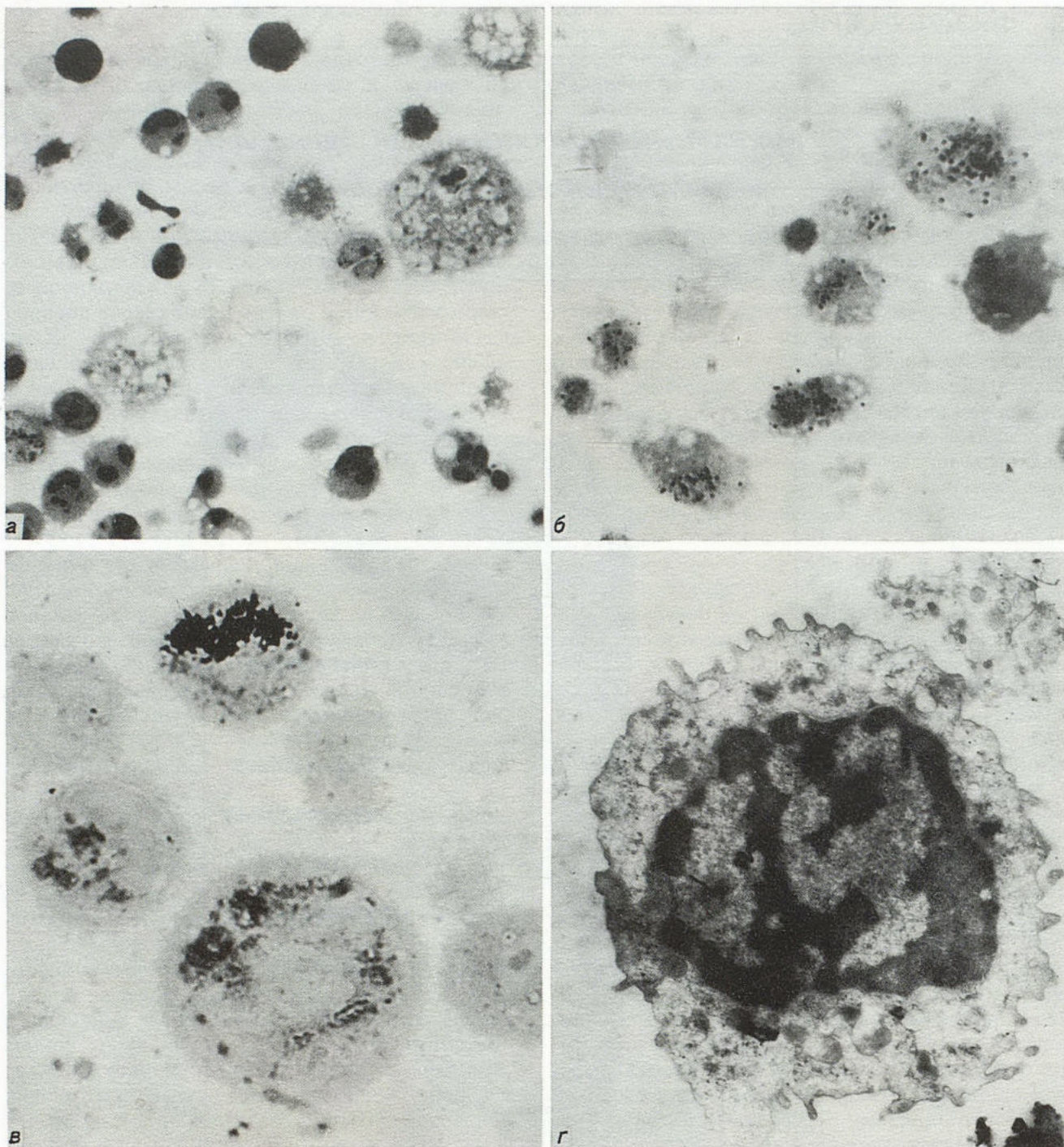


Рис.2. Цитологический и радиоавтографический анализ клеток БАЛ при хронических воспалительных процессах в легких.

а — гетерогенные макрофаги и большое число лейкоцитов в бронхоальвеолярном смыве; б — альвеолярные макрофаги с различным уровнем синтеза РНК. Инкубация с ^3H -уридином; в — синтез ДНК в альвеолярном макрофаге. Инкубация с ^3H -тимидином; г — радиоавтографы с ^3H -уридином в лимфоците бронхоальвеолярного смыва. а, б, в — полутонкие срезы, окраска азуром II. Ув. 1000; г — электронограмма. Ув. 10 000.

Данные литературы и полученные нами факты дают возможность предположить существование по крайней мере двух путей количественного пополнения популяции легочных макрофагов у человека. Главный из них — миграция клеток-предшественников из костного мозга, другой — репликация *in situ*. Вклад каждого из них в общее увеличение популяции клеток, по-видимому,

определяется конкретной ситуацией. Пролиферация *in situ* включается, вероятно, при длительных "раздражениях", при определенной степени декомпенсации первого, аварийного, пути и является важным звеном в течении хронических патологических процессов в легких.

Одна из основных задач нашего исследования состояла в сопоставлении реакций воздухоносного и

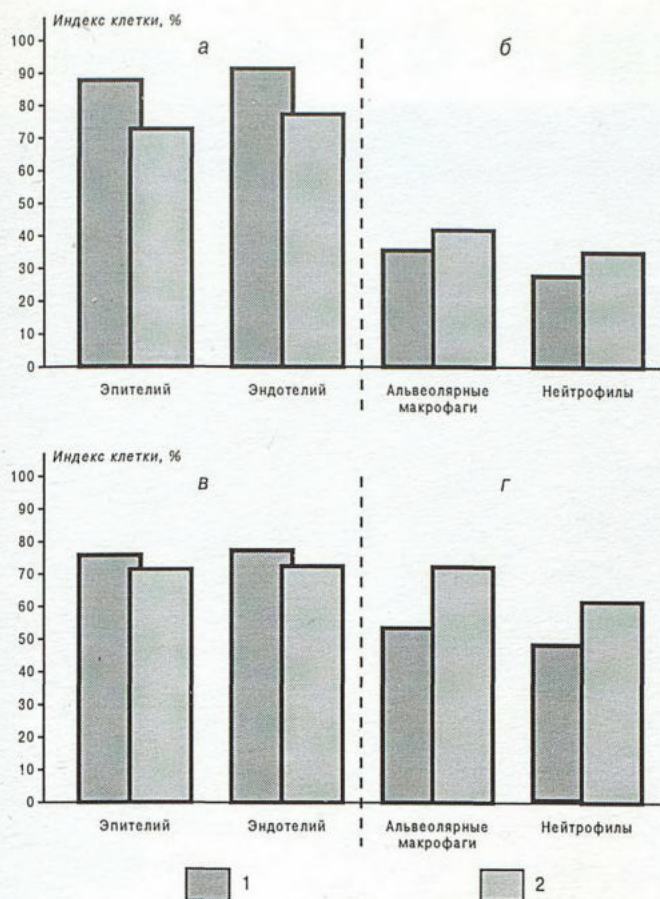


Рис.3. Результаты радиоавтографического анализа синтеза РНК в биоптатах крупных бронхов и лаважных клетках у больных с хроническими воспалительными процессами в легких.

а, б — фаза обострения процесса; в, г — фаза ремиссии; а, в — исследование бронхиальных биоптатов; б, г — исследование бронхоальвеолярных смывов; 1 — хронический катаральный бронхит, 2 — склерозирующий бронхит.

респираторного отделов легких при хронических воспалительных процессах в легких [10]. В этом аспекте функциональная оценка состояния клеток с помощью метода радиоавтографии дала возможность получить новые данные. Так, установлено, что метаболическая активность клеток бронхоальвеолярных смывов коррелирует с метаболической активностью клеток покровного эпителия бронхов (рис.3). При переходе хронического катарального бронхита в склерозирующий отмечено снижение метаболических процессов в эпителиоцитах и эндотелиоцитах бронхиальной стенки (уменьшается индекс меченых клеток и плотность метки), но возрастает метаболическая активность альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, полученных при БАЛ (рис.2, г).

В целом анализ данных по морфологическому исследованию воздухоносного (по бронхоскопии с биопсией) и респираторного отделов легких (по бронхоальвеолярным смывам) свидетельствует о взаимосвязи этих двух отделов в компенсации нарушенных в результате патологического процесса функций органа. Наши данные позволяют сделать вывод о том, что на начальных этапах большую нагрузку несут воздухоносные отделы, что отражается в многообразии про-

исходящих в них перестроек. По мере развития склерозирующего бронхита и метаплазии покровного бронхиального эпителия в многослойный плоский или его атрофии в значительной степени активируются клеточные популяции в респираторной ткани, что находит отражение в высоком цитозе лаважной жидкости и качественных изменениях клеточного состава, в том числе индукции метаболических и пролиферативных реакций в клетках макрофагальной системы.

Полученные в исследованиях данные по динамике структурных изменений воздухоносных и респираторных отделов легких могут быть использованы в клинической пульмонологии как критерий стадий компенсаторно-приспособительной перестройки легких, для определения прогноза болезни и при выборе тактики лечения. К наиболее важным критериям относятся стадия структурно-метаболической перестройки бронхиального эпителия, а также качественная и количественная характеристика популяций клеток респираторных отделов легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грובהва О.М., Чучалин А.Г., Черников В.П. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки (первое сообщение) // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.51—55.
2. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Николаева Г.М. Особенности макрофагальной реакции при некоторых гранулематозных заболеваниях легких // Там же. — 1992. — № 4. — С.39—46.
3. Комплексная диагностика бронхиальной астмы и предастматических состояний (на основе бронхологического, аллергологического, цитологического и прижизненного патологоанатомического исследования): Метод. рекомендации / Непомнящих Г.И., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. — М., 1983.
4. Мухин Е.П., Слепцова А.И., Непомнящих Г.И. Сравнительная оценка двух методов бронхоскопии в диагностике туберкулезного эндобронхита // Вопросы организации, диагностики и лечения больных туберкулезом. — Челябинск, 1966. — С.56—58.
5. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов. — Новосибирск: Наука, 1979.
6. Непомнящих Г.И., Ефремов В.Н., Непомнящих Л.М., Туманов В.П. Электронно-радиографическое исследование стенки крупных бронхов при хронических воспалительных процессах в легких // Бюл. экспер. биол. — 1985. — № 12. — С.744—748.
7. Непомнящих Г.И., Ефремов В.Н., Непомнящих Л.М., Туманов В.П. Радиоавтографическое исследование синтеза ДНК в макрофагах бронхоальвеолярного лаважа при хронических воспалительных процессах в легких // Там же. — 1986. — № 8. — С.236—240.
8. Непомнящих Г.И., Ефремов В.Н., Туманов В.П., Непомнящих Л.М. Электронно-микроскопическое и радиоавтографическое исследование клеток бронхоальвеолярного лаважа при неспецифическом воспалении легких // Там же. — № 1. — С.105—109.
9. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз хронических воспалительных процессов в легких // Арх. пат. — 1990. — № 2. — С.30—35.
10. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Хронические воспалительные процессы в легких: Прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз // Там же. — № 6. — С.16—19.
11. Непомнящих Г.И., Филишина Е.Е., Егунова С.М. Ультраструктурная характеристика бронхиального эпителия при туберкулезе легких (по материалам биопсий) // Там же. — 1975. — № 11. — С.44—49.



Чем раньше,
тем лучше

- ▲ Эффективная противовоспалительная терапия, воздействующая на основу заболевания.
- ▲ Рекомендован российским консенсусом педиатров в качестве базисного препарата у детей начиная с 2-летнего возраста.
- ▲ Лучший, по сравнению с бронходилататорами, контроль симптомов астмы.
- ▲ Уменьшение потребности в бронходилататорах.



*Рр: Тайлед
2 ингаляции 2-4 раза в день*



FISON'S



КестинTM

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

12. Непомнящих Л.М., Полосухин В.В., Непомнящих Г.И., Ту-манов В.П. Электронно-микроскопическое и радиоавтографическое исследование бронхов при хроническом воспалении в условиях воздействия гелий-неонового лазера // Бюл. exper. биол.— 1987.— № 12.— С.743—749.
13. Непомнящих Л.М., Полосухин В.В., Непомнящих Г.И. Электронно-микроскопическое и радиоавтографическое исследование бронхоальвеолярного лаважа при хроническом воспалении легких в условиях воздействия гелий-неонового лазера // Там же.— 1989.— № 7.— С.117—121.
14. Рева Ю.П., Портянко Н.М., Иванов А.С., Чучалин А.Г. Выявление методами растровой электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа локализации в легких человека "горячих частиц", образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.56—59.
15. Романова Л.К., Младковская Т.Б., Покровская М.С. и др. Митотическая активность альвеолярных макрофагов при неспецифической диффузной легочной патологии // Бюл. exper. биол.— 1988.— № 1.— С.74—77.
16. Романова Л.К., Москалева Е.Ю., Овчаренко С.И. и др. // Иммунорегуляторные и цитотоксические свойства бронхоальвеолярного смыва при обострении бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 4.— С.30—34.
17. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии // Там же.— 1993.— № 4.— С.6—9.
18. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Байдер Л.М. и др. Выявление радиационно-индуцированных биохимических изменений в клетках крови и бронхоальвеолярного смыва у людей, подвергшихся облучению с малой мощностью метода электронного парамагнитного резонанса // Там же.— С.32—50.
19. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черников В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Там же.— С.27—31.
20. Bowden D.H. Macrophages, dust and pulmonary diseases // Exp. Lung Res.— 1987.— Vol.12.— P.89—107.
21. Golde D.W., Byers L.D., Finley T.N. Proliferative capacity of the human alveolar macrophage // Nature.— 1974.— Vol.247.— P.373—375.
22. Mc Dowell E.M., Beals T.F. Biopsy Pathology of the Bronchi.— London, 1986.
23. Reynolds H.Y. Bronchoalveolar lavage // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.250—263.
24. Thomassen M.J., Barna B.P., Wiedemann H.P. et al. Human alveolar function: Differences between smokers and nonsmokers // J. Leucocyte Biol.— 1988.— Vol.44.— P.313—318.
25. Voisin C., Wallaert B. Empoussierage professionnel et bronchopneumopathie chronique obstructive (de l'approche etiopathologique au probleme de reparation en milieu minier) // Bull. Acad. Natl. Med.— 1992.— Vol.176, № 2.— P.243—252.

Поступила 19.11.96.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-008.444-085-07:616.12-008.331

*А.Д.Пальман, Т.С.Елигулашвили, И.Г.Даниляк, А.П.Погромов, Л.М.Кузнецова,
Е.В.Ройтман*

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ДЫХАНИЯ С ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ВОЗДУХА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В МАЛОМ И БОЛЬШОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АПНОЭ ВО СНЕ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета и отдел патологии вегетативной
нервной системы НИЦ ММА им. И.М.Сеченова; отдел клинической физиологии и
функциональной диагностики и лаборатория экспресс-диагностики НЦХ РАМН

EFFECT OF TREATING PATIENTS WITH AN APNEA SYNDROME IN SLEEP BY BREATHING UNDER A STABLE
POSITIVE PRESSURE ON THE ARTERIAL PRESSURE IN THE SYSTEMIC AND PULMONARY CIRCULATION

A.D.Palman, T.S.Elighulashvili, I.G.Danilyak, A.P.Pogromov, L.M.Kuznetsova, E.V.Roitman

Summary

Twenty one patient with an apnea syndrome in a sleep were observed. The treatment consisted in breathing with an air stable positive pressure. The cure was efficacious in 18 cases. The treatment was terminated for 3 patients because of unbearable. The arterial pressure authentically decreased from $154 \pm 24 / 130 \pm 18$ mm Hg to $134 \pm 17 / 91 \pm 6$ mm Hg for 7 patients suffering from arterial hypertension and remained the same for 8 patients. 14 patients were examined for the pulmonary artery pressure dynamics. The pressure authentically decreased from 30.9 ± 9.0 mm Hg to 23.8 ± 7.2 mm Hg for 10 patients, increased from 21.7 ± 2.4 mm Hg up to 29.6 ± 2.0 mm Hg for 3 patients and remained unchanged for one patient. In the course of treating patients with hypoxemia the pCO_2

decreased and the pO_2 increased. However pulmonary ventilation indices changed negligibly. The technique of breathing under a stable positive pressure is recommended for a wide hospital cure of patients with an apnea syndrome in sleep.

Резюме

Авторы наблюдали 21 пациента с синдромом апноэ во сне, получавших терапию методом дыхания с постоянным положительным давлением воздуха. В 18 случаях лечение было эффективным, а у 3 пациентов было прекращено из-за его непереносимости. У больных с артериальной гипертензией в 7 случаях артериальное давление достоверно снизилось с $154 \pm 24 / 130 \pm 18$ мм рт. ст. до $134 \pm 17 / 91 \pm 6$ мм рт.ст., а у 8 осталось без изменений. Давление в легочной артерии исследовалось в динамике у 14 пациентов. Оно достоверно снизилось у 10 больных с $30,9 \pm 9,0$ мм рт. ст. до $23,8 \pm 7,2$ мм рт. ст., достоверно повысилось у 3 с $21,7 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $29,6 \pm 2,0$ мм рт. ст. и не изменилось у 1 пациента. В процессе лечения отмечено снижение pCO_2 , а также повышение pO_2 у пациентов с исходной гипоксемией. При этом показатели вентилиционной функции легких изменились незначительно. Рекомендовано широкое применение метода дыхания с постоянным положительным давлением воздуха для лечения больных с синдромом апноэ во сне в условиях терапевтического стационара.

Большая распространенность синдрома апноэ во сне (САС) [1,2,4,5,11,28,30,41,46], являющегося фактором риска развития артериальной (АГ) и легочной (ЛГ) гипертензии, нарушений сердечного ритма, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и внезапной кардиальной смерти [1,2,4,5,6,14,28,37,41], высокая смертность от этой патологии [5,19,30] делают САС одной из актуальных проблем современной клинической медицины.

АГ встречается более чем у половины больных с САС и наблюдается в этой группе в два раза чаще, чем в популяции в целом [11,13,30,36]. По данным эпидемиологических исследований, до 30% больных с АГ имеют САС той или иной степени тяжести [5,12,15,25,36]. Обусловленная САС типичная АГ "утренняя", преимущественно диастолическая и плохо поддается коррекции обычными гипотензивными препаратами [4,5,41].

ЛГ также является достаточно частым осложнением САС [2,5,41,44]. Повышенное давление в легочной артерии (ДЛА) в состоянии бодрствования встречается приблизительно у 20% таких пациентов [20,21,23,31,43], хотя в отдельных группах больных может наблюдаться в 41—59% случаев [24,32,33]. Клинически значимая правосторонняя недостаточность (ПСН) встречается у 12% больных с САС [8]. Частоту дисфункции правого желудочка диагностируют значительно чаще, по данным некоторых авторов она достигает 60% [35,42].

На сегодняшний день наиболее эффективным способом лечения САС является метод дыхания через нос с постоянным положительным давлением воздуха во время сна (ДППДВ) [2—6,9,39].

У части больных нормализация дыхания во время сна сопровождается снижением АД без дополнительной гипотензивной терапии [4,5,45].

Терапия ДППДВ у больных с гипоксемией и гиперкапнией приводит к улучшению показателей газового состава крови в состоянии бодрствования [22,34], что объясняется увеличением альвеолярной вентиляции в результате повышения хемочувствительности к CO_2 [18]. Достоверного влияния длительного лечения ДППДВ

на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не отмечено [47]. *E.Sforza et al.* (1990) выявили лишь незначительное, но достоверное уменьшение $ОФВ_1$, что авторы объяснили продолжавшимся курением этих пациентов [34].

Данные о влиянии режима ДППДВ на легочную гемодинамику у больных с САС немногочисленны и зачастую противоречивы. Показано, что лечение методом ДППДВ у пациентов с САС предотвращает повышение ДЛА в течение ночи [27,40]. На фоне этой терапии может улучшаться сократительная функция правого желудочка [7,42], что в случае ПСН иногда ведет к быстрому увеличению диуреза и исчезновению периферических отеков [39].

У больных с ЛГ терапия ДППДВ, по данным *T.D.Bradley* (1992), часто сопровождается уменьшением ДЛА. *P.Sliwinski et al.* (1996), напротив, отметили повышение ДЛА через 25 минут после начала терапии.

F.Issa et al. (1987), наблюдая пациентов, длительно лечившихся ДППДВ, сделали заключение о том, что очевидное улучшение состояния сердечно-сосудистой системы у этих больных частично связано со снижением ДЛА вследствие устранения ночной гипоксемии.

J.A.Leech et al. (1991), *I.Hawrylkiewicz et al.* (1996) и *A.Chaouat et al.* (1996) не отметили динамики ДЛА в состоянии бодрствования при длительном лечении ДППДВ у больных с САС. *E.Sforza et al.* (1990) также не выявили достоверных изменений величины ДЛА в результате длительной терапии САС методом ДППДВ. В подгруппе больных, имевших до начала лечения ЛГ, у 2 ДЛА не изменилось, у 2 повысилось и у 4 снизилось.

Цель настоящего исследования — уточнить влияние лечения больных с САС методом ДППДВ на системное и легочное артериальное давление, показатели ФВД и газовый состав крови.

Мы наблюдали 21 пациента (18 мужчин и 3 женщины, в возрасте $50,3 \pm 9,3$ года) с САС (индекс десатурации — ИД 40 ± 20 эпизодов в час), получавших терапию методом ДППДВ. У 10 больных имелись сопутствующие хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) и у 10 — ишемическая

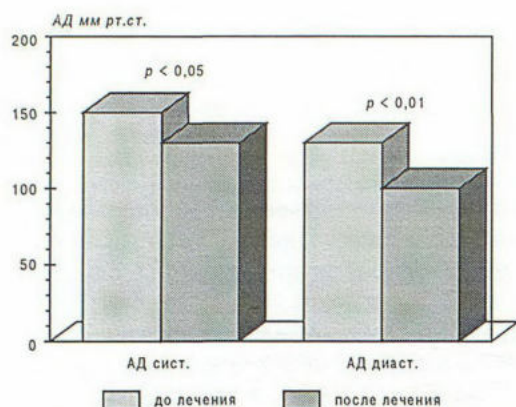


Рис. 1. Динамика АД при лечении ДППДВ у больных с САС.

болезнь сердца. ЛГ диагностирована у 18, АГ — у 17 больных. У 10 пациентов было выявлено хроническое легочное сердце (ХЛС), в 4 случаях с признаками ПСН.

Всем больным проводились общее клиническое и лабораторное обследование. АД измерялось в утренние часы в положении сидя по общепринятой методике. Больные считались имеющими АГ при величине диастолического АД более 95 мм рт. ст. Показатели ФВД определяли на спирометре "Microlab-3300" ("Sensor Medics", Великобритания) и выражали в процентах от должного. Газотранспортная функция крови исследовалась на анализаторе ABL-3 ("Radiometer", Дания). ДЛА измерялось методом эхоплеркардиографического исследования по A. Kitabatake et al. (1983) на аппарате "Aloka" SSD-870 (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц. Больные считались имеющими ЛГ при ДЛА более 20 мм рт. ст. Для диагностики нарушений дыхания во время сна использовали монитор "MESAM-4" ("Madaus Medizin Elektronik", ФРГ) с регистрацией сатурации кислорода и автоматической компьютерной обработкой данных. Диагноз САС ставился при ИД более 10 эпизодов за час сна.

Для лечения пациентов использовался индивидуальный аппарат для создания постоянного положительного давления воздуха REMStarChoice (Respironics, Inc., США). У больных с ПСН до начала терапии методом ДППДВ достигалась первичная стабилизация медикаментозными средствами. Контрольное обследование проводилось через 7 дней от начала лечения.

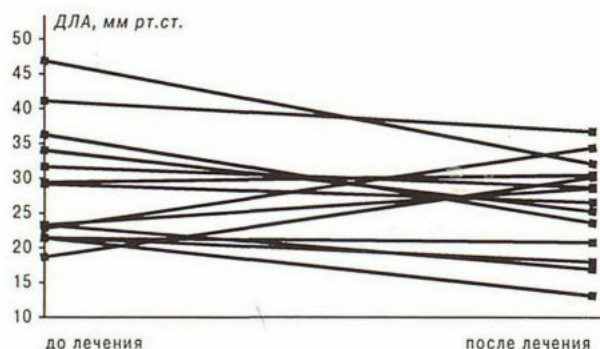


Рис. 2. Влияние лечения САС методом ДППДВ на ДЛА.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета прикладных программ для персонального компьютера "STATISTICA" (StatSoft, Inc., США), версия 4.3 (1993).

Трое больных отказались от лечения: 2 женщины из-за невротической реакции на маску и 1 мужчина с тяжелым хроническим обструктивным бронхитом из-за ухудшения отхождения мокроты. У остальных 18 больных лечение было эффективным, что выражалось в прекращении храпа и нормализации сна, исчезновении утренних головных болей и дневной сонливости. Из побочных эффектов, кроме указанных выше, в первые дни наблюдались потертость переносицы в 4, аэрофагия в 2, сухость в горле в 2 и баротравма в 1 случае. Все эти явления носили проходящий характер и не потребовали отмены лечения.

У больных с АГ в 7 (47%) случаях АД достоверно снизилось с $154 \pm 24 / 130 \pm 18$ до $134 \pm 17 / 91 \pm 6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ для систолического и $p < 0,01$ для диастолического АД) — рис. 1, а у 8 (53%) осталось без изменений. Снижение диастолического давления было более выраженным, чем систолического (на $18,3 \pm 9,6$ и $11,8 \pm 9,6\%$ соответственно), хотя это различие и не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

У 2 пациентов с "утренней" АГ АД снизилось в большей степени, чем у остальных 5 больных — систолическое на $23,5 \pm 6,4\%$ по сравнению с $9,2 \pm 7,0\%$, а диастолическое на $27,0 \pm 5,6\%$ по сравнению с $13,4 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$). Эти пациенты не различались по тяжести САС (ИД 41 ± 21 и 43 ± 25 эпизода в час; $p > 0,05$). Больные со снизившимся АД были моложе тех, у которых давление осталось без изменений ($44,3 \pm 11,0$ и $52,2 \pm 6,1$ года), но эта разница не была статистически достоверной ($p > 0,05$).

ДЛА, ФВД и газовый состав крови исследовали в динамике у 14 пациентов.

ДЛА достоверно снизилось у 10 (72%) больных с $30,9 \pm 9,0$ до $23,8 \pm 7,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), достоверно повысилось у 3 (21%) с $21,7 \pm 2,4$ до $29,6 \pm 2,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и не изменилось у 1 (7%) пациента (рис. 2).

Из 4 больных с повысившимся и неизменившимся ДЛА 3 имели ХЛС, в одном случае с ПСН.

Как в группе в целом, так и в подгруппе с ХНЗЛ ($n=6$) не отмечалось статистически значимых изменений pO_2 (от $68,9 \pm 6,8$ до $70,6 \pm 4,3$ мм рт.ст. и от $67,2 \pm 8,2$ до $69,9 \pm 4,4$ мм рт. ст. соответственно; $p > 0,05$). У пациентов, имевших исходное $pO_2 < 70$ мм рт. ст. ($n=8$), его уровень достоверно повысился с $64,2 \pm 4,0$ до $68,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В целом в группе pCO_2 достоверно снизилось с $38,1 \pm 6,5$ до $35,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В результате лечения как в группе в целом, так и в подгруппе с ХНЗЛ величина ЖЕЛ практически не изменилась (от 66 ± 19 до $67 \pm 16\%$ и от 59 ± 21 до $62 \pm 18\%$ соответственно; $p > 0,05$). ОФВ₁ в группе в целом также значимо не изменился (с 68 ± 18 до $71 \pm 16\%$; $p > 0,05$), а в подгруппе с ХНЗЛ недостоверно увеличился (от 59 ± 22 до $64 \pm 19\%$; $p > 0,05$).

Таким образом, метод ДППДВ при условии его переносимости является эффективным способом кор-

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



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул. Покровка, д. 45

Тел: (095) 926-57-03, 926-57-11, 926-57-12, 926-57-13, 926-57-14

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, бронхопневмологии, 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.

рекции САС. Наряду с исчезновением клинической симптоматики приблизительно у половины больных с исходной АГ лечение приводит к снижению АД. Это в большей степени характерно для пациентов более молодого возраста и с "утренней" гипертензией, то есть когда высока вероятность того, что САС является ведущей причиной формирования АГ. Коррекция САС методом ДППДВ у большинства больных приводит к снижению ДЛА. Однако у части пациентов оно может не измениться или даже повыситься, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за его величиной. В процессе лечения также улучшается обмен газов, что выражается в снижении $p\text{CO}_2$ и повышении $p\text{O}_2$ у пациентов с исходной гипоксемией. При этом показатели вентиляционной функции легких изменяются незначительно.

Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать широкое применение метода ДППДВ для лечения больных с синдромом апноэ во сне в условиях терапевтического стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Медицина сна // Тер. арх.— 1992.— № 10.— С.4—6.
2. Гуниус П. Синдром ночного апноэ // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.65—69.
3. Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г., Вейн А.М. Использование метода продолжительного положительного давления воздуха для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне // Журн. невропатол. и психиатр.— 1994.— № 2.— С.76—78.
4. Елигулашвили Т.С. Синдром апноэ во сне: патогенез, клиника и современные методы лечения // Расстройства сна / Под ред. Ю.А.Александровского, А.М.Вейна.— Спб.: Мед. информ. агентство, 1995.— С.30—37.
5. Зильбер А.П. Синдромы апноэ во сне.— Петрозаводск: изд-во Петрозаводск. ун-та, 1994.
6. Муртазаев М.С. Вегетативные нарушения во время сна // Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М.Вейна.— М.: Медицина, 1991.— С.571—586.
7. Bradley T.D. Right and left ventricular impairment and sleep apnea // Clin. Chest Med.— 1992.— Vol.13, № 3.— P.459—479.
8. Bradley T.D., Rutherford R., Grossman R.F. et al. Role of day—time hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131, № 6.— P.835—839.
9. Becker H., Fett I., Riess M. et al. Mechanical ventilation in the treatment of sleep—related breathing disorders // Sleep and Health Risk.— Berlin: Springer, 1991.— P.220—228.
10. Chaouat A., Kessler R., Oswald M. et al. Five-year effects of nasal CPAP on day-time lung function and pulmonary hemodynamics in OSAS // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.465.
11. Cirignotta F., Coccagna G., Partinen M. et al. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea syndrome // Sleep and Health Risk.— Berlin: Springer, 1991.— P.84—91.
12. Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S., Gorin A.B. Undiagnosed sleep apnea among patients with essential hypertension // Ann. Intern. Med.— 1985.— Vol.103, № 2.— P.190—194.
13. Guilleminault C., Hoed J., Mitler M.M. Clinical overview of sleep apnea syndromes // Sleep Apnea Syndromes.— New York: Alan R. Liss, 1978.— P.1—12.
14. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine. 2-nd Ed.— Philadelphia: Harcourt Brace & Company, 1994.— P.667—677.
15. Guilleminault C., Motta J., Mihm K., Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index // Chest.— 1986.— Vol.89, № 3.— P.331—334.
16. Hawrylkiewicz I., Cieslicki J., Sliwinski P. et al. Pulmonary haemodynamics in patients with obstructive sleep apnea (OSA) before and after one year of CPAP treatment // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, Suppl. 23.— P.21.
17. Issa F., Grunstein R., Brudner J. et al. Five years experience with home nasal continuous positive airway pressure therapy for the obstructive sleep apnea syndrome // Sleep Related Disorders and Internal Diseases.— Berlin: Springer, 1987.— P.360—365.
18. Jones B.M., Sullivan C.E. Time course of change in ventilatory response to CO_2 with long—term CPAP therapy for obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.135.— P.144—147.
19. Kaplan J., Staats B.A. Obstructive sleep apnea syndrome // Mayo. Clin. Proc.— 1990.— Vol.65, № 8.— P.1087—1094.
20. Krieger J., Sforza E., Aprill M. et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients // Chest.— 1989.— Vol.96, № 4.— P.729—737.
21. Krieger J., Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome // Sleep and Health Risk.— Berlin: Springer, 1991.— P.356—370.
22. Kryger M.H. Management of obstructive sleep apnea: overview // Principles and Practice of Sleep Medicine. 2-nd Ed.— Philadelphia: Harcourt Brace & Company, 1994.— P.736—747.
23. Kurashina K., Akashiba T., Horie T. Pulmonary function and pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.— 1992.— Vol.30, № 11.— P.1923—1930.
24. Laks L., Lehrhaft B., Grunstein R.R., Sullivan C.E. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8, № 4.— P.537—541.
25. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // Am. Heart J.— 1984.— Vol.108, № 2.— P.373—376.
26. Leech J.A., Asch K.J. Hemodynamic effects of nasal CPAP examined by doppler echocardiography // Chest.— 1991.— Vol.99, № 2.— P.323—326.
27. Marrone O., Ferrara G., Macaluso C. et al. Hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome patients treated by continuous positive airway pressure // Sleep Related Disorders and Internal Diseases.— Berlin: Springer, 1987.— P.375—379.
28. Nasser S., Rees P.J. Sleep apnea: cause, consequences and treatment // Br. J. Clin. Pract.— 1992.— Vol.46, № 1.— P.39—43.
29. Partinen M., Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome // Sleep.— 1992.— Vol.15, № 6.— Suppl.— P.1—4.
30. Partinen M., Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven—year follow—up in obstructive sleep apnea patients // Chest.— 1990.— Vol.97, № 1.— P.27—32.
31. Podszus T., Mayer J., Penzel T. et al. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea // Eur. J. Respir. Dis.— 1986.— Vol.69, Suppl.149.— P.435—442.
32. Sajkov D., Cowie R.J., Thornton A.T. et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome // J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 2.— Pt 1.— P.416—422.
33. Schroeder J.S., Motta J., Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea // Sleep Apnea Syndromes.— New York: Alan R. Liss, 1978.— P.177—196.
34. Sforza E., Krieger J., Weitzenblum E. et al. Long—term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141, № 4.— Pt 1.— P.866—870.
35. Shepard J.W. Hemodynamics in obstructive sleep apnea // Abnormalities of Respiration During Sleep.— Orlando: Grune and Stratton, 1986.— P.39—62.
36. Shepard J.W. Cardiopulmonary disorders during sleep: diagnosis and management // Geriatrics.— 1987.— Vol.42, № 2.— P.51—58.
37. Shepard J.W. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea // Mayo Clin. Proc.— 1990.— Vol.65, № 9.— P.1250—1259.
38. Sliwinski P., Palasiewicz G., Hawrylkiewicz I. et al. The effect of CPAP and BiPAP breathing on pulmonary haemodynamics in patients with OSAS // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.154.
39. Sullivan C.E., Grunstein R.R. Continuous positive airway pressure in sleepdisordered breathing // Principles and Practice of

- Sleep Medicine. 2-nd Ed.— Philadelphia: Harcourt Brace & Company, 1994.— P.694—705.
40. *Thalhofer S., Kaufmann U., Dorow P.* Veränderung der Hamodynamik mit und ohne CPAP-Beatmung bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom // *Pneumologie*.— 1991.— Bd 45, Suppl.1.— S.293—295.
 41. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual.— Kansas: Allen Press Inc., 1990.— P.52—58.
 42. *Valera Sanchez A., Capote Gil F., Ramos Ruiz A. et al.* Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz sobre la función ventricular derecha en el síndrome de apnea obstructiva del sueño // *Med. Clin. Barc.*— 1993.— Vol.101, № 4.— P.128—131.
 43. *Weitzenblum E., Krieger J., Aprill M. et al.* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 2.— P.345—349.
 44. *Wiegand L., Zwillich C.W.* Obstructive sleep apnea // *Dis. Month*.— 1994.— Vol.40, № 4.— P.197—252.
 45. *Wilcox I., Hedner J.A., Grunstein R.R. et al.* Non-Pharmacological reduction of blood pressure in sleep apnea patients by treatment with nasal continuous positive airway pressure // *Circulation*.— 1991.— Vol.84, Suppl.2.— P.136.
 46. *Young T.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol.328, № 17.— P.1230—1235.
 47. *Young I.H., Mihalyka M., Costas L., Sullivan C.E.* Long term lung function changes in patients with obstructive sleep apnea during treatment with nasal continuous positive airway pressure // *Thorax*.— 1987.— Vol.42.— P.722.

Поступила 13.10.96.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-008.4-036.11-085.816

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

НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ХОЗЛ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

NON-INVASIVE LUNG VENTILATION FOR AN ACUTE PULMONARY INSUFFICIENCY AGAINST THE CHRONICLE OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE BACKGROUND

S.N.Avdeev, A.V.Tretiyakov, R.A.Grigoriyants, A.G.Chuchalin

Summary

Non-invasive lung ventilation with a BiPAP respirator was given for 16 patients with an acute pulmonary insufficiency against the chronicle obstructive lung disease background. The aim was to investigate a possibility of the non-invasive pulmonary ventilation therapy as well as its advantages and disadvantages. When admitted to a hospital all patients had gas exchange disorder (PaO_2 was 53.9 ± 18.3 mm Hg, $PaCO_2$ — 61.0 ± 12.2 mm Hg and pH — 7.28 ± 0.09) together with the respiratory mechanics failure ($FEV_1 > 1$ l). The non-invasive lung ventilation therapy was efficient for 13 of 16 patients (3 patients refused as they badly endured mask ventilation). The average ventilation time was 13 hours a day for 2.5 days. Complications were rare and required no ventilation canceling. In the group of patients refused the non-invasive lung ventilation one patient died of septic shock after intubation and subsequent invasive pulmonary ventilation, one patient died of a gastrointestinal hemorrhage and one more patient was discharged from the hospital after the acute pulmonary insufficiency resolution. The gas exchange parameters began to improve in an hour after starting noninvasive lung ventilation: pH increased up to 7.36 ± 0.11 , PaO_2 up to 80.1 ± 17.7 , PaO_2/FiO_2 up to 289.7 ± 40.00 and $PaCO_2$ decreased to 48.7 ± 9.2 mm Hg. Thus patients with an acute pulmonary insufficiency against a chronic obstructive lung disease background are successfully cured due to noninvasive lung ventilation.

Резюме

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) при помощи респиратора BiPAP проводилась у 16 пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне хронической обструктивной болезни легких. Целью данного исследования было определение возможности применения НВЛ, изучение преимуществ и недостатков этого метода. Все пациенты при поступлении имели выраженные нарушения газообмена (PaO_2 $53,9 \pm 18,3$ мм рт.ст.; $PaCO_2$ $61,0 \pm 12,2$ мм рт.ст.; pH $7,28 \pm 0,09$) и нарушения механики дыхания ($FEV_1 < 1$ л). Успешный результат при проведении НВЛ был достигнут у 13 из 16 пациентов (3 больных отказались от НВЛ, т.к. плохо переносили масочную вентиляцию). Среднее время вентиляции составило 13 часов / сутки в течение 2,5 сут. Осложнения при НВЛ возникали нечасто и не требовали отмены вентиляции. Из группы больных, отказавшихся от НВЛ, один пациент умер от желудочно-кишечного кровотечения и один пациент был

выписан из стационара после разрешения ОДН. Уже через 1 час от начала НВЛ отмечалось улучшение показателей газообмена: повышение рН до $7,36 \pm 0,11$; PaO_2 до $80,1 \pm 17,7$ мм рт.ст.; PaO_2/FiO_2 до $289,7 \pm 40,0$ и снижение $PaCO_2$ до $48,7 \pm 9,2$ мм рт.ст. Таким образом, НВЛ может с успехом применяться у больных с ОДН на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является самым грозным осложнением хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) [8]. С другой стороны, ХОЗЛ является одной из самых частых причин всех случаев ОДН. Летальность при этой патологии, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 40% [1]. Такой широкий разброс показателей, возможно, отражает отсутствие унифицированной программы лечения пациентов данной группы.

Сложность ведения таких пациентов определяет наличие различных патофизиологических расстройств: выраженных нарушений механики дыхания — тяжелых обструктивных нарушений, сочетающихся с расстройствами эластичности и податливости легких и грудной клетки, наличие динамической гиперинфляции (auto-PEEP) [14]; повышение работы дыхания, развитие синдрома утомления дыхательной мускулатуры [18]; нарушение газообмена — гипоксемия, гиперкапния, респираторный ацидоз; нарушение центральной инспираторной активности [11] и др.

Традиционно пациентам с данной формой ОДН назначают кислородотерапию, бронхолитики, антибиотики, отхаркивающие, эуфиллин и др. [1]. Однако довольно часто оксигенотерапия не приносит ощутимого эффекта: во-первых, в большинстве случаев PaO_2 повышается не более чем на 20 мм рт. ст., во-вторых, кислородотерапия является причиной развития дальнейшего нарастания артериальной гиперкапнии, вплоть до развития гиперкапнической комы [8]. Следующим шагом лечебной программы при отсутствии эффекта от традиционных методов терапии является интубация трахеи и проведение принудительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), задачами которой являются: 1) выиграть время для разрешения причины, вызвавшей ОДН; 2) коррекция нарушенного газообмена; 3) разгрузка и восстановление функции дыхательной мускулатуры [8]. Обычно ИВЛ у этой группы больных позволяет довольно быстро достичь адекватной оксигенации, повысить альвеолярную вентиляцию, уменьшить одышку, однако летальность на фоне принудительной ИВЛ у больных ХОЗЛ составляет 20—46% [21]. Это связано с развитием таких осложнений ИВЛ, как нозокомиальные инфекции (пневмония, синуситы, сепсис), механические повреждения гортани и трахеи (изъязвления, отек, кровотечения). Другой сложной проблемой при успешной ИВЛ является “отлучение” больных ХОЗЛ от контролируемой вентиляции [9].

Альтернативой традиционной “инвазивной” (т.е. с созданием искусственных дыхательных путей — трахеостомы, интубационной трубки) ИВЛ является масочная неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) — относительно новый метод вентиляции, при котором связь пациента с респиратором осуществляется с помощью носовых и лицевых масок. Неинвазивная

вентиляция легких признана эффективным методом коррекции ночной гипоксемии у пациентов со стабильной дыхательной (вентиляционной) недостаточностью на фоне нейромышечных заболеваний и кифосколиоза [15]. Возникший в конце 80-х годов интерес к масочной НВЛ обусловлен появлением доступных, относительно недорогих, портативных респираторов, изначально предназначенных для лечения синдрома ночного апноэ, и специальных плотноподгоняемых масок типа *Sullivan* [21]. Одно из первых сообщений об успешном применении масочной НВЛ у больных с ОДН сделали *G.U. Meduri et al.* [16]. При использовании данного способа респираторной поддержки в группе, состоявшей из 10 пациентов (6 — с ХОЗЛ, 2 — с пневмонией, 2 — с отеком легких), успех был достигнут у 6 больных. Данные других работ, появившихся за последнее время, были довольно противоречивыми: некоторые исследователи не выявили никаких преимуществ НВЛ перед традиционными методами терапии [7,20], другие доказывали состоятельность и эффективность нового способа вентиляции [2,3,13,16,17].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности применения масочной НВЛ у больных с ОДН на фоне ХОЗЛ, оценка физиологических эффектов и осложнений этого метода терапии.

Материалы и методы

Представленное исследование было проведено в НИИ пульмонологии на базе 57 ГКБ в период с октября 1995 по май 1996 г. В исследование были включены 16 пациентов (13 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 51 до 71 года. Все больные имели ХОЗЛ (хронический обструктивный бронхит, эмфизему), диагноз был поставлен на основании данных анамнеза, клинических данных, данных функциональных методов исследования [1]. Характеристика пациентов представлена в таблице. От всех больных получено согласие на участие в лечебной программе, включающей масочную НВЛ. Все пациенты в любое время могли выйти из исследования. Критериями включения больных в лечебную программу НВЛ явились модифицированные критерии, предложенные *G.U. Meduri* [16], *N. Kramer* [13]: 1) выраженная одышка в покое, ЧДД > 25; 2) участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры (абдоминальный парадокс, альтернирующий ритм — чередование грудного и брюшного типов дыхания); 3) гиперкапния $PaCO_2 > 60$ мм рт.ст. и/или прогрессивное нарастание $PaCO_2$; 4) рН < 7,35 и/или прогрессивное снижение рН; 5) гипоксемия $PaO_2 < 60$ мм рт.ст., несмотря на проводимую оксигенотерапию ($FiO_2 > 0,60$). Критериями исключения больных для неинвазивной вентиляции легких были: 1) остановка дыхания; 2) гипотония (систолическое АД < 90 мм рт.ст.); 3) неконтролируемая аритмия,

Целестон (бетаметазон)

инъекции и таблетки

Когда показаны стероиды — целестон наиболее предпочтителен!

Сегодня самый активный системный кортикостероид, эффективный у пациентов, резистентных к другим стероидам.

Редкие побочные эффекты, наибольшая безопасность, подтвержденная мировой и отечественной практикой.



Шеринг-Плау/США

Россия, 121019, г. Москва,
Хлебный пер., 19.
Телефон: (095) 291-74-30.
Факс: (095) 291-50-60.

Тел. в С.-Петербурге: (812) 327-88-87
Тел. в Алматы: (327-2) 30-18-22
Тел. в Киеве: (044) 216-24-13
Тел. в Минске: (017-2) 23-85-49
Тел. в Ташкенте: (371-2) 68-17-11

Тел. в Пензе: (841-2) 33-21-26
Тел. в Новосибирске: (3832) 26-26-21
Тел. в Екатеринбурге: (3432) 35-75-30
Тел. в Владивостоке: (4232) 22-37-62
Тел. в Воронеже: (0732) 55-59-02

недавний инфаркт миокарда (до 2 месяцев со дня развития); 4) обструкция верхних дыхательных путей; 5) невозможность обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева; 6) неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

Неинвазивная вентиляция легких проводилась при помощи респиратора BiPAP S/T-D (*Respironics, Inc. Murrysville, PA*) в режимах S-spontaneous (аналог pressure support — “поддержка давлением”) и S/T — spontaneous/timed (аналог assisted/controlled — вспомогательно-контролируемый режим, регулируемый по давлению). Взаимодействие пациент-респиратор осуществляли при помощи носовых масок (*Respiro-nics, Inc. Murrysville, PA*) — аналог маски Sullivan и лицевых масок (*SealFlex, King System, США*), плотность подгонки маски осуществлялась по контролю показателя *V leak* (“утечка”) на панели настройки респиратора.

Функция внешнего дыхания оценивалась до начала НВЛ по данным показателей кривой поток-объем, показателей бодиплетизмографии на аппаратуре комплекса *Masterlab* фирмы “*Erich Jaeger*” (ФРГ). Газовый анализ артериальной крови и состава вдыхаемой воздушной смеси проводили на автоматических анализаторах ABL3 и ABL 330 (*Radiometer, Copenhagen*). Постоянное мониторирование SATaO₂ (насыщение артериальной крови кислородом) осуществляли при помощи пульс-оксиметра *OxyShuttle* (*Sensor Medics, США*). Достоверность изменения показателей газообмена до и после НВЛ анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок.

Результаты

Причинами обострения ХОЗЛ, приведшими к развитию ОДН, наиболее часто являлись бронхолегочные инфекции: грипп — 3, бактериальная инфекция трахеобронхиального дерева — 3, пневмонии — 3; декомпенсация сердечной недостаточности — 2; аспирация на фоне рефлюкс-эзофагита — 1; ингаляции токсичных веществ (кислотные пары) — 1; санационная бронхоскопия — 1; тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии — 2. У всех пациентов отмечалась гиперкапническая дыхательная недостаточность (рН<7,35; РаСО₂>45 мм рт. ст.), у 13 больных — гипоксемия (РаО₂<60 мм рт. ст.).

Маски. Исходно всем пациентам накладывалась носовая маска. Утечка была снижена до минимума после предварительного подбора маски нужного размера. После первой попытки дыхания через маску 6 пациентов восприняли присутствие маски как неудобную и обременительную процедуру. У этих больных несколько раз через каждые 15—20 минут проводились повторные попытки наложения маски. У 3 больных удалось добиться успешной адаптации к маске, впоследствии они успешно проходили терапию НВЛ; 3 пациента так и не смогли привыкнуть к маске, несмотря на то, что смогли “перенести” проводимые в течение 1,5—2 часов сеансы вентиляции и решили отказаться от процедуры (один из них в последующем был выписан, двое умерли в стационаре). У двух

больных возникли проблемы герметизации — неспособность держать рот закрытым во время аппаратного вдоха (у одного отсутствовали передние зубы, у второго была стойкая многолетняя привычка выдыхать через сжатые губы). Этим пациентам после неудачных попыток НВЛ была наложена лицевая маска, которая помогла решить проблемы герметизации.

Режимы НВЛ. Вентиляцию проводили в режимах *spontaneous* (S) и *spontaneous/timed* (S/T). Изначально у всех пациентов вентиляцию начинали в S-режиме, однако 3 пациента предпочли режим S/T, как более комфортный для дыхания. Оба этих режима триггерные (триггер — поток 40 мл/с в течение 30 м/с), т.е. ЧДД, дыхательный объем, инспираторный поток регулируются самим пациентом. Исходно инспираторное давление на входе (*inspiratory positive airway pressure* — IPAP) устанавливали на 8 см вод. ст. После адаптации пациента к первоначальному уровню давления IPAP повышали на 1—2 см вод. ст. каждые 15—30 мин. Оптимальным уровнем IPAP считалась такая величина, при которой дыхательный объем (ДО) достигал значения 10—15 мл/кг веса (уровень ДО, оптимальный для разгрузки и отдыха дыхательной мускулатуры [5] и восстановления альвеолярной вентиляции) и в то же время хорошо переносилась пациентом. IPAP в нашей группе больных составляло от 7,5 до 18 см вод. ст. в среднем 13 см вод.ст.. Уровень положительного давления на выдохе (*expiratory positive airway pressure* — EPAP) исходно устанавливали на 1 см вод. ст., в дальнейшем EPAP увеличивали до уровня, при котором достигался оптимальный показатель оксигенации (значение РаО₂ / FiO₂), не проявлялись нарушения гемодинамики; в среднем величина EPAP составила 4 см вод. ст. Следует отметить, что в условиях вентиляции, контролируемой по давлению, дыхательный объем зависит от характеристик импеданса респираторной системы пациента (сопротивление и податливость бронхолегочного аппарата) и от разницы между инспираторным и экспираторным давлением во время дыхательного цикла. Поэтому необходимо поддерживать определенный градиент между IPAP и EPAP — не менее 8 см вод. ст., по нашему опыту. Всем пациентам дополнительно подавался кислород через порт носовой маски или через дополнительный порт контура при применении лицевой маски (уровень FiO₂ от 0,24 до 0,36). Контроль кислородотерапии осуществлялся по данным

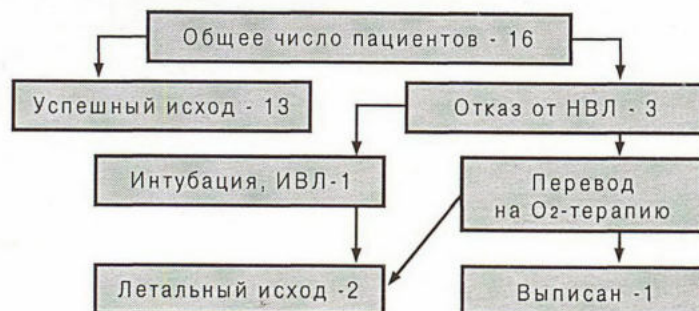


Рис. 1. Исходы неинвазивной вентиляции легких.

пульс-оксиметрии — поддерживался уровень SATAO_2 крови выше 90%.

Продолжительность вентиляции. НВЛ проводили сеансами по 2—3 часа с перерывами на 0,5—1,5 часа для ингаляции бронхолитиков, откашливания мокроты, принятия пищи, “отдыха” и др. Общая продолжительность вентиляции от 1 до 8 суток по 8—17 часов ежедневно (в среднем — 13 часов в группе пациентов с благоприятным исходом). НВЛ проводили до достижения стабилизации состояния пациента (субъективное облегчение одышки, $\text{ЧДД} < 22$ в мин, $\text{ЧСС} < 110$ в мин, $\text{pH} > 7,35$, $\text{SATAO}_2 > 90\%$). Все пациенты после окончания НВЛ были переведены на оксигенотерапию (1,0—2,5 л/мин), а пациенты № 5 и 16 — после выписки на длительную оксигенотерапию в домашних условиях. Практически не отмечалось проблем при переводе пациентов на самостоятельное дыхание, только у двух пациентов (пациенты № 7 и 12) потребовались повторные сеансы возобновления НВЛ с последующим удлинением периодов самостоятельного дыхания, а затем и с полным прекращением респираторной поддержки (в обоих случаях потребовалось менее суток для прекращения НВЛ).

Исход НВЛ. Из 16 пациентов трое больных отказались от процедуры НВЛ. Из них 1 пациент (пациент № 8) был переведен на кислородотерапию (1 литр/мин через носовые канюли). Несмотря на умеренное повышение PaCO_2 на фоне оксигенотерапии (до 63,4 мм рт. ст.), состояние его оставалось стабильным, в дальнейшем больной был выписан домой при уровнях PaO_2 69,8 мм рт. ст., PaCO_2 46,1 мм рт.ст. Состояние пациента № 9, несмотря на улучшение физиологических параметров на фоне вентиляции, ухудшилось после отказа от НВЛ. На фоне нарастания артериальной гиперкапнии, появления ажитации, сменившейся угнетением сознания, больной был интубирован и переведен на управляемую ИВЛ. Впоследствии пациент умер от развившегося сепсиса и инфекционно-токсического шока на 5-е сутки ИВЛ. Пациент № 13 после отказа от НВЛ был переведен на кислородотерапию (2 л/мин), умер от внезапно развившегося желудочного кровотечения (рис.1).

Осложнения НВЛ. На фоне НВЛ были отмечены следующие осложнения: аэрофагия — 1 (пациент № 4); раздражение глаз — 1 (пациент № 3); ощущение заложенности в ушах — 1 (пациент № 16); сухость в носу — 1 (пациент № 14); аррозия мостика носа — 2 (пациенты № 5 и 10). Ни одно из перечисленных осложнений не потребовало отмены НВЛ, у пациентов с аррозией в области переносицы накладывали мазь “Солкосерил”.

Влияние НВЛ на параметры газообмена. У всех пациентов до начала вентиляции, через 1, 6, 24, 48 часов после начала НВЛ и после окончания вентиляции определялись функциональные показатели газообмена. Отмечены значительные положительные сдвиги уже через 1 час после начала НВЛ практически у всех пациентов; улучшение оксигенации (рост PaO_2 с $53,9 \pm 18,3$ до $80,1 \pm 17,7$ мм рт. ст.), повышение элиминации углекислоты (снижение PaCO_2 с $61,0 \pm 12,2$

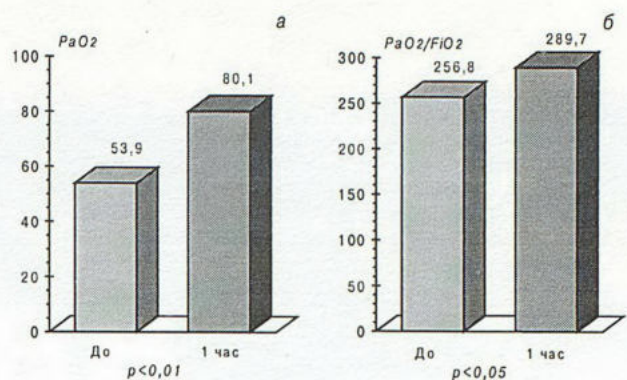


Рис.2. Влияние НВЛ на параметры газообмена (через 1 час после начала НВЛ)

до $48,7 \pm 9,2$ мм рт. ст.), повышение pH (с $7,28 \pm 0,09$ до $7,36 \pm 0,11$), улучшение эффективности газообмена (повышение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ от $256,8 \pm 32,1$ до $289,7 \pm 40,2$). Показатель $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ является удобным и широко употребляемым индексом эффективности обмена O_2 , наиболее часто используется для оценки оксигенации при ОДН, где доминирующим механизмом является дисбаланс вентиляции и перфузии (обострение ХОЗЛ, муковисцидоза и др.) — рис.2—5.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало возможность успешного применения НВЛ в группе больных ОДН на фоне ХОЗЛ. Нам удалось добиться успеха при проведении НВЛ у 13 (81%) из 16 пациентов. Данный показатель сравним с результатами ранее проведенных исследований — от 67% [16] до 92% [3]. К настоящему времени осуществлено три контролируемых исследования, в которых проводилась сравнительная оценка НВЛ и традиционных методов терапии ОДН. Одна из первых работ была выполнена *L.Brochard et al.* [3]. Сравнивались две группы больных ОДН, имевших сходные показатели газового состава артериальной крови, тяжести общего состояния (оцененного по шкале SAPS), группой сравнения служил “исторический” контроль. Только одному пациенту из основной группы (13 человек) после проведения НВЛ потребовалась интубация трахеи и проведение механической вентиляции легких по сравнению с контрольной группой, где инвазивная венти-

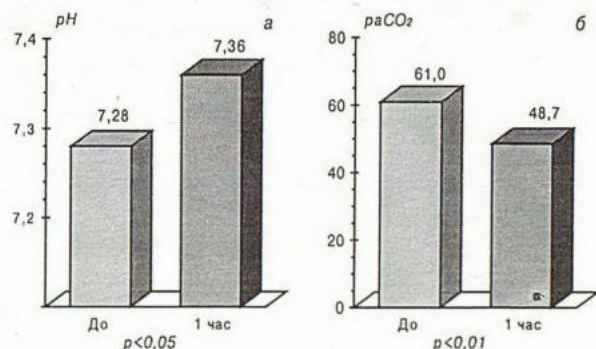


Рис.3. Влияние НВЛ на параметры газообмена (через 1 час после начала НВЛ).

Характеристика пациентов, режимы и исходы неинвазивной вентиляции легких

№	Возраст, пол	До вентиляции				После вентиляции				FEV ₁ , л	Маска, режим	IPAP/EPAP	FiO ₂	Время вентиляции, час/сут	Осложнения	Исход
		PaO ₂ , мм рт.ст.	Pa CO ₂ , мм рт.ст.	pH	paO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ , мм рт.ст	Pa CO ₂ , мм рт.ст.	pH	PaO ₂ /FiO ₂							
1	62/М	55,5	65,5	7,27	260	85,9	46,9	7,29	357	1,09	Н S/T	14/3	0,24	13/4	—	выпис.
2	65/М	55,4	62,3	7,29	264	64,0	49,2	7,42	266	0,50	Н S	13/3	0,24	14—16/4	—	выпис.
3	68/М	51,2	76,2	7,13	244	73,8	58,4	7,31	263	0,72	Н S	16/4	0,28	10/3	раздр. глаз	выпис.
4	67/М	62,4	50,5	7,30	297	94,3	44,6	7,36	336	0,92	Л S	12/1	0,28	12/2	аэрофагия	выпис&
5	54/М	46,7	52,4	7,19	222	92,0	44,0	7,39	294	0,64	Н S	13,5/3,5	0,32	12—16/5	аррозия носа	выпис. длт.О2
6	66/М	64,4	52,0	7,33	306	91,2	49,0	7,38	326	0,70	Н S/T	16/5	0,28	8—12/3	—	выпис.
7	63/Ж	48,9	87,8	7,33	232	103,0	53,0	7,35	274	0,64	Н S	13/3	0,32	16—17/8	—	выпис.
8	55/М	62,5	56,4	7,23	297	90,7	51,4	7,34	323	0,92	Н S	11/5	0,28	4/2	—	отказ, выпис.
9	64/Ж	43,4	52,9	7,35	206	68,0	51,8	7,38	188	0,61	Н,Л S/T	17/7	0,36	12/1	—	отказ, интуб., ИВЛ, умерла
10	51/М	52,4	64,7	7,27	250	95,3	39,5	7,39	250	0,62	Н S	8/3	0,30	8/2	аррозия носа	выпис.
11	66/М	52,5	58,8	7,35	250	80,2	59,5	7,34	251	0,64	Н S	18/8	0,32	16/5	—	выпис.
12	71/Ж	48,4	62,6	7,32	230	84,2	51,0	7,38	301	0,70	Н S	11/4	0,28	10—16/6	—	выпис.
13	69/М	56,4	62,9	7,25	268	71,2	40,6	7,36	297	0,76	Н S,S/T	7,5/2,5	0,24	3/3	—	отказ, умер
14	55/М	52,8	58,8	7,34	251	70,0	48,6	7,43	250	0,61	Н S	9/2	0,28	11—16/3	сухость в носу	выпис.
15	63/М	59,3	59,1	7,34	282	79,2	45,6	7,39	283	0,72	Л S	16/5	0,28	14—18/5	—	выпис.
16	67/М	52,6	52,0	7,25	250	71,8	50,8	7,28	299	0,64	Н S	11/2	0,24	6/3	заложен. в ушах	выпис. длт.О2

Примечание: Н — носовая маска, Л — лицевая маска, S — режим *Spontaneous*, S/T — режим *Spontaneous/Timed*, длт О₂ — длительная кислородотерапия.

ляция легких проводилась у 11 из 13 больных. Летальность была одинаковой в обеих группах — по 2 пациента. В основной группе также отмечены уменьшение продолжительности респираторной поддержки (3±1 против 12±11 дней), а также продолжительности пребывания в отделениях интенсивной терапии (7±3 против 19±13 дней).

Исследование *J.Bott et al.* [2], сравнивая две группы больных с ОДН на фоне ХОЗЛ, в каждую из которых было включено по 30 человек, продемонстрировало значительное снижение летальности на фоне НВЛ — 3 против 9 в контрольной группе. В работе *N.Kramer et al.* [13] отмечено уменьшение числа интубаций трахеи в группе пациентов, находившихся на НВЛ, — 31% против 67% в контрольной группе.

НВЛ имеет заметные преимущества перед традиционной, инвазивной вентиляцией легких — не требует применения седативных и деполяризирующих препаратов, значительно снижает риск развития инфекционных и механических осложнений, обеспечивает больший комфорт для пациента, возможность разговаривать и принимать пищу [12]. В нашем исследовании ни в одном случае не было отмечено развития вентиляционных пневмоний, в то время как при инвазивной

вентиляции это осложнение развивается в 9—27% [22] и является одним из важных факторов, определяющих исход заболевания. Масочная вентиляция позволяет сохранить защитный барьер верхних дыхательных путей, нормальный мукоцилиарный клиренс, препятствуя адгезии и колонизации микроорганизмов. Другим важным преимуществом НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость. При традиционной ИВЛ “отлучение” от респиратора больных ХОЗЛ является одной из самых сложных проблем, часто требующих применения специально разработанных программ и перевода больных в специализированные отделения [10]. Возможно, пациенты при НВЛ не имеют сложностей при “отлучении” от респиратора потому, что используемые, в основном триггерные, режимы позволяют сохранить центральную инспираторную активность больного [6].

В нашем исследовании мы наиболее часто применяли носовые маски. Такие маски имеют ряд преимуществ: обеспечивают больший комфорт, имеют меньший объем “мертвого пространства”, позволяют пациенту разговаривать, принимать пищу, они просты в использовании. *Z.Carrey et al.* [5] показали, что при

Открытая миру и ориентированная на будущее компания

Амоксиклав®



lek

*Lek Pharmaceutical and
Chemical Company d.d.*

Ljubljana, Slovenia

использовании носовой маски важнейшим фактором эффективности НВЛ является позиция рта. Закрытый рот является необходимым условием, однако у некоторых пациентов возникают проблемы "сдерживания" давления в полости рта, особенно во время сна. В таких случаях может успешно применяться лицевая маска. Несмотря на меньший комфорт, лицевые маски более эффективно предотвращают "утечку" части дыхательного объема [4].

Наиболее часто при НВЛ применяют режимы: поддержка давлением (*pressure support*) [3,13], объем-циклический, т.е. с переключением по объему (*volume-cycled*) [2,6,15,16], реже другие режимы — SIMV [17]. Оба режима являются одинаково эффективными, хотя имеют определенные особенности. Режимы, контролируемые по давлению, в т.ч. и *pressure support*, позволяют лучше компенсировать "утечку", а режимы, контролируемые по объему (*volume-cycled*) обеспечивают стабильную величину дыхательного объема, несмотря на изменения сопротивления и податливости бронхолегочной системы [12]. Использованный нами режим вентиляции с двумя уровнями положительного давления (BiPAP) совмещает в себе преимущества режимов *pressure support* и положительного давления во время фазы выдоха.

Как правило, у больных ХОЗЛ на фоне НВЛ удается достичь значительного повышения уровня оксигенации, вентиляции, элиминации углекислоты, повышения эффективности газообмена. Возможным механизмом более выраженного повышения PaO_2 по сравнению с оксигенотерапией является улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений за счет положительного давления на протяжении дыхательного цикла, открытия ателектазированных альвеол [12]. НВЛ позволяет значительно уменьшить работу дыхательной мускулатуры, особенно при использовании режима *pressure support* [3,4]. Дополнительное использование положительного давления на выдохе (EPAP) позволяет уменьшить усилие вдоха (*inspiratory effort*), создаваемое динамической гиперинфляцией (autoPEEP), что является частым событием у больных с тяжелым ХОЗЛ, и тем самым еще более снизить работу дыхательной мускулатуры [19]. Однако подбор EPAP у обструктивных больных требует сложной аппаратуры (система пищеводных и желудочных катетеров, индуктивная плетизмография и др.).

Отмечая преимущества и достоинства НВЛ, нельзя также забывать и о существующих ограничениях данного метода, то есть те ситуации, где традиционная, "инвазивная" ИВЛ по-прежнему является необходимым, жизненно спасающим мероприятием.

Выводы

1. Неинвазивная вентиляция легких с применением масок позволяет значительно снизить риск осложнений, уменьшить число интубаций и ИВЛ в группе больных ОДН на фоне ХОЗЛ.
2. НВЛ является эффективным методом улучшения газообмена, вентиляции, оксигенации тканей и элиминации углекислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.577—S120.
2. Bott J., Carrol M.P., Conway J.H., Keilty S.E. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.155—1557.
3. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1523—1529.
4. Brochard L. Noninvasive ventilation. Practical issues // *Intensive Care Med.*— 1993.— Vol.19.— P.431—432.
5. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation // *Chest.*— 1990.— Vol.97.— P.150—158.
6. Conway J.H., Hitchcock R.A., Godfrey R.C., Carrol M.P. Nasal intermittent positive pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a preliminary study // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87.— P.387—394.
7. Chevreton J.C., Joliet P., Ahaj'o B., Toussi A., Louis M. Nasal positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Difficult and time-consuming procedure for nurses // *Chest.*— 1991.— Vol.100.— P.775—782.
8. Derenne J.P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.1006—1033.
9. Goldstone J., Moxham J. Weaning from mechanical ventilation // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.56—62.
10. Grasey D.R., Viggiano R.M., Naessens J.M. et al. Outcomes of patients admitted to a chronic ventilation-dependent unit in an acute-care hospital // *Mayo Clin. Proc.*— 1992.— Vol.67.— P.131—136.
11. Herrera M., Blanco J., Venegas J. et al. Mouth occlusion pressure (p 0,1) in acute respiratory failure // *Intensive Care Med.*— 1985.— Vol.11.— P.134—139.
12. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.1050—1055.
13. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.1799—1806.
14. Kreit J.W., Eschenbacher W.L. The physiology of spontaneous and mechanical ventilation // *Clin. Chest Med.*— 1988.— Vol.9.— P.11—20.
15. Leger P., Jennequin R.R., Gerard M., Robert P. Home positive pressure ventilation via nasal mask for patients with neuromuscular weakness of restrictive lung chestwall disease // *Respir. Care.*— 1989.— Vol.34.— P.73—77.
16. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe Ph., Nair Sr. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // *Chest.*— 1989.— Vol.95.— P.865—870.
17. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.S. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Ibid.*— 1991.— Vol.100.— P.445—454.
18. Rochester D.F., Arora N.F. Respiratory muscle failure // *Med. Clin. North. Am.*— 1983.— Vol.67.— P.573—597.
19. Rossi H., Brandolese R., Milic-Emili J., Gottfried S.B. The role of PEEP in patients with chronic obstructive disease during assisted ventilation // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3.— P.818—822.
20. Soo Hoo G.W., Williams A.J. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest.*— 1993.— Vol.103.— P.303—304.
21. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoe by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet.*— 1981.— Vol.1.— P.862—865.
22. Torres A., Aznar R., Gatell J. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.142.— P.523—528.

В.К.Таточенко, Л.К.Катосова, А.М.Федоров

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

НИИ педиатрии РАМН, Москва

ETIOLOGICAL SPECTRUM OF CHILDREN PNEUMONIA

V.K.Tatochenko, L.K.Katosova, A.M.Fiodorov

Summary

The results of more than 15-year studying the acute pneumonia etiology are given. Significant differences between out-of-hospital and hospital pneumonia have been marked out on the basis of complex studies of the acute pneumonia etiological structures.

As it has been convincingly proved the pneumococcus played the leading role as an etiological factor for the acute pneumonia of children from 6 months up to 7 years. Considerable differences have been revealed for the acute pneumonia's etiology considering children younger than 6 months when chlamydia and gram-negative flora play the leading role. The increasing role of non-bacterial pathogenes (mykoplasma and TWAR chlamydia) is shown for the children of school age.

The data obtained make it possible to formulate the general recommendations for the choice of the starting antibacterial medicine depending on the sick child's age.

Резюме

В статье подводится итог более чем 15-летнего изучения этиологии острых пневмоний (ОП). На основании результатов комплексных исследований этиологической структуры острой пневмонии показаны существенные различия между внебольничными и внутрибольничными пневмониями.

Убедительно доказана ведущая роль пневмококка как этиологического фактора ОП у детей в возрасте от 6 мес до 7 лет. Выявлены существенные отличия в этиологии ОП у детей первого полугодия жизни, где ведущую роль играют хламидии и грамотрицательная флора. Показано нарастание роли небактериальных возбудителей (микоплазма и хламидия TWAR) у детей школьного возраста.

Полученные данные позволяют сформулировать общие рекомендации по выбору стартового антибактериального препарата в зависимости от возраста заболевшего ребенка.

В данной обзорной статье представлены итоги 15-летнего изучения этиологии острых пневмоний (ОП) у детей. Это чрезвычайно сложная проблема из-за множества бактериальных и небактериальных агентов, вызывающих ОП. Оценка этиологической роли того или иного возбудителя, особенно условно-патогенных обитателей верхних дыхательных путей, при широком распространении микст-инфекций (не обязательно с поражением легких) затруднена. К тому же распространенное носительство здоровыми детьми основных респираторных патогенов (пневмококки, стафилококки, гемофильная палочка, пневмоцисты) снижает информативность и значимость их обнаружения у больных пневмонией.

Обнаружение вирусного антигена в носовом секрете, как и нарастание титра антител к соответствующему вирусу, не позволяет говорить о вирусной этиологии пневмонии, так как в респираторном отделении с первых дней госпитализации регистрируется повышение частоты выявления респираторных вирусов у детей с ОП до 64,8%, тогда как обследование

детей в приемном отделении выявило вирусную инфекцию при ОП в 37,1% случаев [7]. Это указывает на высокий уровень перекрестной инфекции и снижает информативность вирусологического исследования.

Роль бактериального возбудителя доказывается лишь его высевом из внутренних сред организма или выявлением его антигена в этих средах (кровь, плевральный экссудат, пунктат легкого). Даже высев возбудителя из мокроты или трахеального аспирата в высоких титрах позволяет говорить о его роли лишь предположительно. Сопоставление результатов бактериологического анализа двух биоматериалов у одного и того же больного показало, что лишь высев пневмококка из трахеального аспирата в 92,5% совпадал с результатом исследования плеврального экссудата, тогда как высев других микроорганизмов из трахеального аспирата очень редко сопровождался высеком аналогичного микроорганизма из очага воспаления и потому не может считаться диагностически значимым (табл.1).

Нарастание титров антител к условно-патогенным возбудителям (пневмококки, стафилококки, *Haemo-*

Частота совпадения микрофлоры трахеального аспирата и плеврального экссудата у детей с плевропневмонией

Трахеальный аспират	n	Плевральный экссудат (высев и/или выявление антигена)									
		пневмококк		гемофилюс инфлюэнцы		стафилококк золотистый		стрептококк гемолитический		энтеробактерии	
		абс	%(*)	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Пневмококк	31	29	92,5	2		0		0		0	
Гемофилюс	29	21		4	13,8	3		1		0	
Стафилококк золотистый	9	7		0		2	22,2	0		0	
Энтеробактерии	10	6		2		2		0		0	

Примечание. * — частота выделения одного и того же возбудителя одновременно из двух биоматериалов у одного

philus influenzae) часто наблюдается при любой, даже вирусной инфекции [13], так что использовать этот тест как самостоятельный для этиологической диагностики вряд ли оправдано.

Все эти методы, однако, можно использовать в сопоставлении с клиническими данными и результатами лечения в разных группах больных.

Целью исследования явилось изучение роли широкого спектра бактериальных и небактериальных микроорганизмов в развитии острой пневмонии у детей за последние 15 лет.

Под наблюдением в респираторном отделении НИИ педиатрии РАМН за период с 1979 по 1993 г. находились более 1500 детей с острой пневмонией в возрасте от 1,5 мес. до 14 лет.

Диагноз ОП во всех случаях подтверждался рентгенологически (очаг, инфильтрация); отсутствие пневмонии у детей с ОРВИ (группа сравнения) подтверждалось также гладким течением заболевания в отсутствии антибактериального лечения.

Мониторинг преобладающей бактериальной флоры у детей с ОП проводился в течение всего периода времени бактериологическими (микроскопия, количественные посевы биоматериала) и иммунологическими (обнаружение бактериальных антигенов в сыворотке, моче и плевральном экссудате методом латекс-агглютинации и встречного иммуноэлектрофореза — ВИЭФ) [4]. Идентификация вирусов проводилась серологически и методом иммунофлюоресценции [7].

Диагноз хламидийной инфекции ставился по результатам серологического метода исследования — реакции непрямой микроиммунофлюоресценции. Диагностическими являются титры специфических хламидийных антител классов IgG — более 1:64 и IgM — более 1:8 [16]. В последние годы исследование проводилось с видоспецифическими сыворотками, что позволяло дифференцировать нарастание антител к *Chlamidia trachomatis* и *Chlamidia pneumoniae* [14].

Для этиологической диагностики микоплазмоза использовался комплекс современных лабораторных методов [3]: реакция агрегат-гемагглютинации для определения антигена *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови; реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)

для определения противомикоплазменных антител; реакция иммунофлюоресценции для определения антигена в носоглотке.

Обзорный характер статьи не позволяет подробно остановиться на использованных методиках, диагностических реагентах и группах обследованных больных; эта информация подробно изложена в диссертациях, выполненных под руководством авторов, многочисленных публикациях в периодических изданиях.

Внебольничные пневмонии

Пневмококк. У детей старше 1 года с ОП, осложненной плевритом, пневмококк является абсолютным лидером (табл.2). Этот возбудитель при исследовании плеврального экссудата определялся у 90% всех больных с расшифрованной бактериальной этиологией ОП.

У грудных детей пневмококк играет меньшую роль — 8% из всех бактериальных возбудителей в первые 6 мес. жизни и 48% во втором полугодии. Это связано с сохранением в этом возрасте противопневмококковых антител, полученных трансплацентарно и с груд-

Таблица 2

Частота (в%) обнаружения микрофлоры (высев и/или обнаружение бактериального антигена) в плевральном экссудате больных острой осложненной пневмонией

Период исследования, годы	n	S.pneumoniae	H.influenzae	S.aureus	S.haemolyticus	Не обнаружено
1980—1982	58	58,3	11,5	11,5	1,9	16,8
1983	25	72,0	—	—	—	28,0
1984	37	78,4	—	5,4	—	16,2
1985	34	82,3	—	—	2,9	14,8
1986	51	52,9	2,0	5,9	—	39,2
1987	74	74,3	1,3	1,4	—	23,0
1988—1989	81	45,7	2,5	1,2	—	50,6
1990—1993	40	37,5	0	0	5,0	57,5
Всего...	400	60,5	2,8	3,5	1,0	32,2

РУЛИД®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Р О К С И Т Р О М И Ц И Н

НОВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ



КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИЛА ЭФФЕКТИВНОГО МАКРОЛИДА



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

- ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

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

Хёхст Мэрион Руссель

Таблица 3

Частота выделения устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка в разные периоды наблюдения (метод диффузии из диска)

Период, годы	n	Умеренно-устойчивые *		Устойчивые **	
		абс.	%	абс.	%
1980—1981	53	3	5,7	1	1,7
1982—1984	104	7	6,7	4	3,7
1985—1986	69	0	—	2	2,9
1987—1988	62	0	—	1	1,6
1989—1991	168	2	1,2	4	2,4
Всего...	456	12	2,6	12	2,6

Примечание. * — МПК 0,12—2,0 мкг/мл; ** — МПК более 2 мкг/мл

ным молоком. Со второго полугодия жизни уровни антител быстро снижаются, оставаясь на низком уровне до возраста 3 лет, что совпадает с наибольшей заболеваемостью пневмококковой пневмонией. Титры антител достигают уровней взрослых в возрасте 7—8 лет и это сопровождается снижением заболеваемости пневмококковой ОП [13].

Различная частота обнаружения пневмококка в разные годы (74—82% — 38—52%), по-видимому, связана с периодическим повышением роли небактериальных возбудителей.

Частота высева пневмококка из трахеального аспирата в высоких титрах у больных с неосложненной ОП и нелеченных антибиотиками в течение всех этих лет составила 58%, на втором месте по частоте была некапсульная *H. influenzae* (38%) и значительно реже — стафилококк (10%), что также указывает на ведущую роль пневмококка.

Серотиповой пейзаж пневмококков, выделяемых от больных ОП, включает до 25 серотипов, отличающихся по иммуногенности и патогенности; частота отдельных серотипов сильно варьирует по годам и географическим регионам [12].

Ряд серотипов (1, 3, 5, 6, 14) более патогенны, они чаще вызывают ОП, осложненные плевритом или деструкцией легких [5]. Более тяжелое течение ОП, вызванных новым для данной местности серотипом, связано с меньшей прослойкой детей с антителами к этому серотипу. Удалось показать, что тяжелые, осложненные ОП чаще развиваются при первой встрече с этиологически значимым серотипом, о чем свидетельствует преобладание первичного IgM-иммунного ответа, тогда как при неосложненных ОП чаще всего наблюдается вторичный, IgG-ответ.

Как видно из табл.3, за период наблюдения устойчивость пневмококка к пенициллину в нашей стране не увеличилась, в отличие от многих стран Европы. Пневмококк оставался чувствителен также к линкомицину (97,6%), ампициллину (99,3%), рифампицину

(100%), препаратам цефалоспоринового ряда (93—100%), эритромицину (87%) и устойчив к гентамицину (26%) [4].

H. influenzae типа b в качестве этиологического фактора ОП встречалась существенно реже, особенно в последние годы (в среднем в 2,8%, обычно у детей в возрасте до 3 лет). Особенностью клинического течения гемофильных пневмоний была массивная очагово-сливная инфильтрация и токсические проявления при нормальной или незначительно измененной гемограмме [9]. Причина низкой частоты этого возбудителя в Москве неясна; столь же редко диагностируются и менингиты этой этиологии. В то же время проведенное в Ташкенте исследование [6] показало, что *H. influenzae* обуславливает 21% случаев осложненной плевритом ОП у детей раннего возраста.

Наши данные показывают относительно высокую чувствительность гемофильной палочки к эритромицину (табл.4). Обращает на себя внимание низкая чувствительность *H. influenzae* к оксациллину, линкомицину, а также к цефалоспорином 1-го поколения.

Стафилококк, которому в 70-е годы приписывали ведущую роль в развитии ОП, с наибольшей частотой (11,5%) обнаруживался в начале 80-х годов (см. табл.2), что отчасти подтверждает это мнение. Во все последующие периоды его доля не превышала 6%, причем в большинстве случаев он выявлялся у детей первого года жизни.

Стафилококки сохранили высокую чувствительность лишь к оксациллину, гентамицину, цефамизину и рифампицину.

Таблица 4

Чувствительность к антибиотикам штаммов *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных с острыми респираторными заболеваниями за период 1980—1994 гг.

Антибиотик	<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Число штаммов	% чувствительности	Число штаммов	% чувствительности
Ампициллин	193	95,3	99	7,1
Пенициллин	209	93,3	116	5,2
Оксациллин	50	16,0	157	95,5
Эритромицин	340	87,4	160	70,6
Линкомицин	132	15,9	125	91,7
Доксициклин	27	88,9	30	83,3
Канамицин	51	90,2	20	100,0
Гентамицин	360	98,6	160	98,1
Амикацин	25	88,0	8	100,0
Рифампицин	72	95,8	9	100,0
Цефамизин	87	57,5	45	95,6
Цефалотин	15	73,3	—	—
Цефтриаксон	15	100,0	5	100,0
Цефуроксим	18	100,0	15	100,0
Левомецетин	351	98,3	106	74,5

Mycoplasma pneumoniae обнаруживается у значительного числа детей с ОП, в том числе с установленной бактериальной этиологией. Поэтому ее этиологическая роль вряд ли может быть доказана полностью только на основании выделения антигена или нарастания титра антител без учета данных клиники и ответа на антибактериальный препарат.

Специфический антиген и/или антитела мы выявили у половины больных с ОП, однако о микоплазменной пневмонии с учетом всех данных можно было говорить лишь у 1/3 из них, главным образом в возрасте старше 6 лет с неомогенной инфильтрацией [3].

Чувствительность микоплазм к антибиотикам мы не изучали, но по результатам антибактериального лечения эффективность эритромицина была высокой.

***Chlamydia trachomatis*.** Изучение распространенности антител к хламидиям показало высокий уровень инфицированности беременных женщин, достигающий 16%. Практически все случаи хламидийной пневмонии были выявлены у детей в возрасте 1—6 мес, у которых они составили 25% всех случаев [14]. Полученные пассивно от матери и выработанные вследствие перенесенного хламидиоза антитела исчезают в возрасте 1—3 лет (частота серопозитивности — 0%), однако в возрасте 4—15 лет частота серопозитивности увеличивается до 4,9% [16].

***Chlamydia pneumoniae* (TWAR).** Увеличение с возрастом числа детей с противохламидийными антителами и открытие нового вида хламидий побудило нас заняться поиском этого возбудителя. Обследование 93 детей с ОРЗ выявило антитела к *Cl. pneumoniae* в диагностических титрах у 3 больных, у 1 из них с ОП. У 2 других была острая респираторная инфекция, в 1 случае осложненная лимфаденитом. Небольшую частоту выявления этой инфекции можно объяснить тем, что обследовались домашние дети, тогда как большинство случаев этой инфекции выявлялось во время вспышек респираторных заболеваний в закрытых коллективах [17].

Легионеллез. Мы не проводили систематического изучения этой инфекции. По данным Л.В. Феклисовой и соавт. [15], нарастание титра антител к *L. pneumophyla* имеет место у 17% детей с ОП, однако это не может считаться абсолютным доказательством роли этой инфекции. (В нашем исследовании роли микоплазмы в этиологии ОП нарастание титров противомикоплазменных антител часто определялось у детей с пневмококковой пневмонией).

Пневмоцистоз. ОП этой этиологии имеет характерную клинику, она наблюдалась нами эпизодически у детей, инфицированных ВИЧ, при первичном или лекарственном иммунодефиците и лишь у одного недоношенного ребенка в возрасте 3 мес. без указанной выше патологии.

Постановка этого диагноза только на основании выявления пневмоциста или антител к ним при отсутствии характерной клиники может привести к гипердиагностике из-за распространенного носительства пневмоциста и трансплацентарных материнских антител.

Цетомегаловирус. ОП этой этиологии (характерная клиника, IgM-антитела) мы наблюдали лишь у 2 детей за все годы выполнения работы.

Респираторные вирусы. Их провоцирующая роль в генезе ОП общепризнана, высказывались даже мнения о том, что они являются обязательным предшественником ОП [11]. Наши данные не подтверждают это мнение; при обследовании в приемном покое вирусные антигены (чаще гриппа) были выявлены всего у 37% детей с ОП, тогда как при бронхите — у 72% [7].

Вирусные антигены определяются чаще у грудных детей с ОП (9 из 16, то есть 56%), чем у более старших (14 из 46, то есть 30%), что указывает на роль вирусной иммуносупрессии в развитии ОП у детей этой возрастной группы.

Что касается собственно вирусных пневмоний, то за последние 15 лет мы наблюдали 14 детей первых 2 лет жизни с тяжелой ОП, у которых такой диагноз был вероятен. Пневмония начиналась на фоне катаральных явлений, температура и токсикоз нарастали параллельно усилению легочных изменений и внезапно прекращались на высоте последних. Лейкопения, отрицательные результаты бактериологических исследований, необычность рентгенологической динамики и резистентность к широкому спектру антибиотиков позволили нам думать о вирусном генезе ОП.

Другим вариантом вирусной пневмонии являются нетяжелые формы ОРЗ без признаков бактериальной инфекции (отсутствие лейкоцитоза, отрицательные СРБ и бактериологические исследования), сопровождающиеся небольшой неомогенной инфильтрацией легочной ткани. Нередко такое заболевание течет гладко без антибактериальной терапии; в какой степени диагноз ОП у них обоснован, остается неясным.

Внутрибольничные пневмонии

Внутрибольничные пневмонии, особенно частые у грудных детей, протекают тяжело, с летальностью 4—10%, обуславливая 50—75% всей пневмонической летальности [6,8]. Они развиваются у каждого десятого ребенка с внутрибольничной ОРВИ, особенно часто на фоне антибактериальной терапии.

Этиологический спектр ОП, развившихся в условиях стационара, зависит от предшествующей антибактериальной терапии. Наши исследования показали, что суперинфекционная пневмония у детей, не получавших накануне антибиотиков, имеет преимущественно пневмококковую этиологию. В тех случаях, когда внутрибольничная пневмония возникла на фоне лечения антибиотиками, которые значительно изменили биоценоз верхних дыхательных путей и способствовали заселению их грамотрицательной флорой, именно эта флора становится наиболее вероятным этиологическим фактором развития воспалительного процесса нижних дыхательных путей. Так, по нашим данным, интенсивная комбинированная антибактериальная терапия, а также синдром привычной аспирации пищи приводили к высокой частоте выделения грамотрицательной флоры, чаще всего *Klebsiella pneumoniae*.

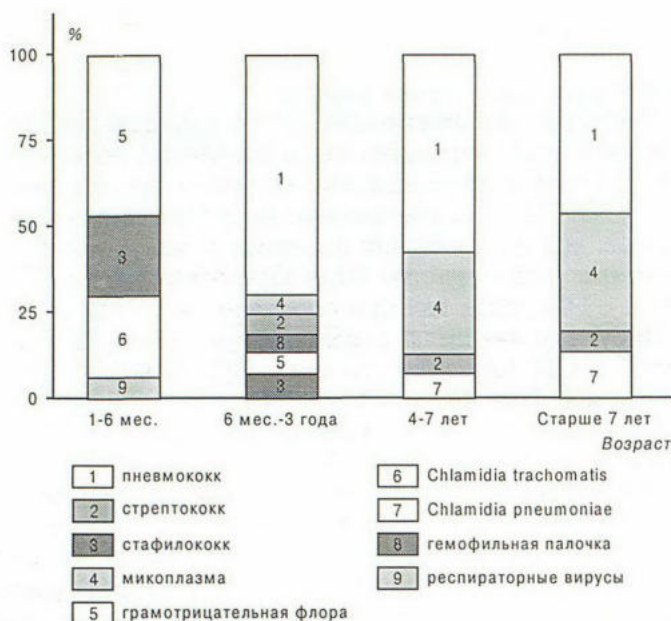


Рис. Этиологическая структура острых пневмоний у детей разного возраста.

Высев из трахеального аспирата кишечной флоры, естественно, не является абсолютным доказательством ее причастности к развитию ОП, однако совокупность клиничко-лабораторных данных и оценка эффективности лечения позволяют считать ее возбудителем заболевания [1].

Сопоставление лекарственной чувствительности пневмококков, выделенных от больных с вне- и внутрибольничными пневмониями, показало, что от последних чаще выделяются штаммы, которые резистентны к пенициллину, эритромицину, левомицетину, цефалоспорином и линкомицину и высоко чувствительны к рифампицину (100%) [4].

Анаэробную флору (во всех случаях в сочетании с гемолитическим стрептококком и, часто, стафилококком) мы смогли выделить у 4 из 74 детей с осложненной пневмонией, обычно подвергнутых манипуляциям (бронхоскопия, дренирование). Лишь у одного больного было выявлено "спонтанное" развитие анаэробной абсцедирующей пневмонии, развившейся на фоне некротической ангины, вызванной *Veilonella*. Анаэробные кокки и боктерии были чувствительны к линкомицину, клиндамицину, левомицетину, лечение таких больных метронидазолом в сочетании с антибиотиками, к которым была чувствительна аэробная флора, дало хороший терапевтический эффект.

Заключение

Приведенные данные позволили нам схематически изобразить вероятную этиологическую структуру внебольничных ОП у детей разного возраста (рисунок), что может помочь практическому врачу в выборе стартового антибактериального средства. Ведущая роль в генезе ОП у детей первого года жизни стафилококка и грамотрицательной кишечной флоры обосновывает применение препаратов, действующих на эти возбудители (ампиокс, цефалоспорин+аминогликозид). В

случаях, подозрительных на респираторный хламидиоз, высокоэффективны макролиды и бисептол.

Начиная со второго полугодия жизни предпочтительны противопневмококковые препараты — пенициллины, макролиды, бисептол. Повышение вероятности микоплазменной пневмонии у детей к школьному возрасту расширяет показания для применения макролидов, которые эффективны также в отношении пневмококка и *Cl.pneumoniae*. Однако и в этой возрастной группе при наличии клиники бактериальной пневмонии следует начинать лечение с препарата из группы пенициллинов или с линкомицина — антибиотика, обладающего как противокочковой, так и противомикоплазменной активностью. Стартовая терапия внебольничной ОП одним гентамицином в любом возрасте недопустима.

Неэффективность пенициллинов или макролидов (например, при гемофильной или стафилококковой ОП) требует их быстрой (через 24—48 часов) замены на комбинацию оксациллина (при стафилококковой этиологии) или цефалоспорином с одним из аминогликозидов. Стартовый препарат для лечения внутрибольничных пневмоний должен подбираться по возможности с учетом результатов бактериологического исследования и чувствительности полученной флоры к антибиотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Димирауи Ф., Катосова Л.К., Романенко А.И. Современная этиологическая структура внутрибольничных пневмоний и их лечение // Педиатрия. — 1988. — № 9. — С.31—35.
2. Арова А.А. Эффективность терапии острых осложненных пневмоний аэробной и анаэробной этиологии у детей: Автореф. дис. ... канд. — М., 1988. — 20 с.
3. Зайнутдинова Р.М. Клиническая оценка выявления микоплазменных маркеров при острых респираторных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. — М., 1994. — 21 с.
4. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей: Автореф. дис. ... д-ра. — М., 1990. — 47 с.
5. Кешикбаева А.А. Клинико-микробиологическая характеристика острых пневмококковых пневмоний у детей: Автореф. дис. ... канд. — М., 1986. — 24 с.
6. Кузнецова Т.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика острой пневмонии у детей раннего возраста в условиях УзССР: Автореф. дис. ... канд. — Ташкент, 1984. — 24 с.
7. Курбанов С. О роли респираторных вирусных инфекций в развитии острых бактериальных пневмоний у детей: Автореф. дис. ... канд. — М., 1986. — 21 с.
8. Манеров Ф.К., Согрина В.И., Ипатова З.А., Домиенко Ю.К. Этиология синпневмонического плеврита и развитие легочной деструкции // Педиатрия. — 1987. — № 1. — С.13—17.
9. Наймушина Н.Б. Клиническая оценка роли гемофильной палочки в развитии острых заболеваний дыхательных путей у детей: Автореф. дис. ... канд. — М., 1986. — 19 с.
10. Снегирева И.И. Факторы неблагоприятного прогноза острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. — Алта-Ата, 1993. — 24 с.
11. Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А. Острые заболевания органов дыхания у детей. — М.: Медицина, 1981. — 207 с.
12. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Уланова М.А. Периодические и региональные особенности серотипового спектра пневмококков у детей с респираторными заболеваниями и здоровых носителей // Журн. микробиол. — 1994. — № 3. — С.3—10.
13. Уланова М.А., Падюков Л.Н., Таточенко В.К. и др. Особенности гуморально иммунного ответа на пневмококк у

- детей: определение антител в сыворотке крови, плевральной жидкости и слюне // Там же.— 1990.— № 2.— С.17—21.
14. Федоров А.М. Щадящие методы диагностики и лечения острых пневмоний у детей: Автореф. дис. ... д-ра.— М., 1992.— 36 с.
15. Феклисова Л.В., Новокишова В.А., Шебекова В.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения легионеллезных, хламидийных, микоплазменных и пневмоцистных поражений респираторного тракта у детей // Педиатрия.— 1995.— № 1.— С.23—27.
16. Шамансурова Э.А. Респираторный хламидиоз у детей: Автореф. дис. ... канд.— М., 1988.— 21 с.

17. Kleemola M., Sailkku P., Visakorpi R. et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new Chlamidia organism in military trainees in Finland // J. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 157, № 2.— P.230—236.
18. Robbins J., Clancy R. Hemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae // Acute Respiratory Infections in Childhood: Proceedings of an International Workshop.— Sydney, 1989.— P.177—178.

Поступила 31.08.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.5-085

И.В.Богдельникова, М.В.Калинина, Н.Г.Балта, М.П.Грачева, М.В.Шестерина, М.И.Перельман

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ММА им.И.М.Сеченова, РНИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Москва

INDIVIDUAL TREATMENT TACTICS FOR THE PULMONARY INFILTRATIVE TUBERCULOSIS

I.V.Bogadelnikova, M.V.Kalinina, N.G.Balta, M.P.Grachiova, M.V.Shesterina, M.I.Perelman

Summary

Surgery is performed for treating the pulmonary tuberculosis only when long-term chemotherapy is ineffective. However this can be reconsidered for some patients with the infiltrative tuberculosis. The decision is grounded by the studied mechanism of the tuberculous inflammation development together with a common origin of a collagen and early pneumosclerosis around the caseous necrotic zones. This causes aggravation of the chemiospecimen penetration into tuberculous foci. At the same time bactericidal activity of alveolar macrophages reduces. Thus the process preserves activity but takes on flabby and torpid course. Its dynamics together with the pneumosclerosis origin are controlled by the examination of the sputum cytogram, the bactericidal activity of alveolar macrophages as well as the contents of the malonic dialdehyde, histamine and serotonin. By the 4th month of the treatment the high values of these indexes on the background of a corresponding X-ray picture can be considered an indication for a minor pneumonectomy. By December 1995 fifteen of the 72 examined patients had been successfully operated. The surgery at an early stage advances a more prompt and effective pulmonary tuberculosis treatment. Surgery can be a cure alternative to a long and continuous chemotherapy.

Резюме

В лечении туберкулеза легких хирургические методы применяются лишь при неэффективности длительной химиотерапии. Однако в отношении ряда больных инфильтративным туберкулезом такое положение может быть пересмотрено. Основанием для этого являются изученные закономерности течения туберкулезного воспаления с нередким образованием коллагена и ранним возникновением фиброза вокруг казеозно-некротических зон. В результате ухудшается проникновение химиопрепаратов в туберкулезные очаги и фокусы. Одновременно снижается бактерицидная активность альвеолярных макрофагов. Процесс сохраняет активность, но приобретает вялое, торпидное течение. Контроль за его динамикой и образованием фиброза осуществляется исследованием цитогаммы лаважной жидкости, бактерицидной активности альвеолярных макрофагов, а также малонового диальдегида, гистамина и серотонина крови. Их высокий уровень к 4-му мес лечения на фоне соответствующей рентгенологической картины может рассматриваться как показание к малой резекции легкого. К декабрю 1995 года из 72 обследованных больных успешно оперированы 15 человек. Хирургическое вмешательство на раннем этапе способствует более быстрому и эффективному лечению туберкулеза легких и может быть методом, альтернативным длительной и непрерывной химиотерапии.

Всемирная организация здравоохранения в своих многочисленных официальных документах проводит генеральную линию на стандартизацию лечебной тактики при туберкулезе легких. По-видимому, такая линия целесообразна для слаборазвитых и развивающихся стран. Однако наши клинические принципы часто вступают в противоречие с этим положением.

В настоящей статье мы делаем попытку подчеркнуть целесообразность не стандартной, а индивидуализированной лечебной тактики с использованием хирургических методов в лечении ряда больных туберкулезом легких.

До сих пор в лечении туберкулеза действуют определенные стереотипы, согласно которым хирургические вмешательства рекомендуются лишь в случаях, когда длительное применение терапевтических средств оказывается безуспешным. В связи с этим часто необоснованно увеличивается срок стационарного этапа лечения, развиваются осложнения, в связи с длительным комбинированным использованием противотуберкулезных химиопрепаратов, затрудняется психологическая и социальная адаптация пациентов, страдающих туберкулезом [2,4,5].

В 1989 г. *М.И.Перельманом и соавт.* были опубликованы результаты лечения 87 пациентов, у которых хирургические вмешательства по поводу туберкулеза легких в связи с ошибочным дооперационным диагнозом были выполнены в различных общехирургических учреждениях Москвы без предшествующей химиотерапии. Результаты оказались вполне удовлетворительными. Обострение туберкулеза наблюдалось только у 2 человек, уклонявшихся от проведения послеоперационной химиотерапии.

Отмеченные результаты явились основанием для дальнейшего изучения возможностей более раннего хирургического вмешательства у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

К настоящему времени проведено наблюдение, обследование и лечение группы из 72 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. У большинства из них процесс был односторонний. Протяженность поражения легких у 36 больных не превышала 1—2 сегментов. Деструкция легочной ткани выявлена у 55 человек, бактериовыделение — у 54.

Специальные исследования включали определение комплекса показателей, которые отражают активность туберкулезного процесса и динамику фиброобразования, а также бактерицидный потенциал альвеолярных макрофагов. Последний характеризует эффективность разрушения микобактерий туберкулеза и выраженность рассасывания специфических изменений. Одновременно исследовали клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). В крови определяли содержание малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов (метод *K.Saton*, 1978). Исследовали также концентрацию гаптоглобина — одного из белков острой фазы воспаления (метод *J.Korinac*, 1963), серотонина (метод *Г.Ф.Оксенкруга*, 1969) и гистамина (метод *Shore et al.*, 1959). Определение содержания

Таблица 1

Цитограмма БАЛЖ и бактерицидность АМ у больных инфильтративным туберкулезом легких

Группа	Клеточный состав, %		НСТ-тест, ЕД
	АМ	нейтрофилы	
1-я	60,1±5,8	26,2±5,8	133,6±19,8
2-я	83,5±6,6	4,4±1,7	69,1±17,9
p	>95%	>95%	>95%

малонового диальдегида, серотонина и гистамина проводили при поступлении в клинику, через 2 и 4 мес после начала лечения.

Бронхоальвеолярный лаваж, исследование клеточного состава бронхиального содержимого и определение бактерицидной активности макрофагов проводили однократно при поступлении больных в клинику. Полученную при бронхоскопии лаважную жидкость центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин, осадок разводили средой № 199, в камере Горяева подсчитывали общее число клеток, процентное содержание альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофилов. Бактерицидность АМ оценивали по НСТ-тесту спектрофотометрически и выражали в единицах оптической плотности [1].

Комплексное лечение больных проводили в условиях стационара (РНИИ ФП МЗ РФ). Основным методом лечения была комбинированная антибактериальная химиотерапия, в основном стрептомицином (1,0), изониазидом (0,6), рифампицином (0,45) и пиперазидом (1,5). При определенных показаниях использовали средства патогенетического воздействия — антиоксиданты, эндобронхиальное лазерное излучение, иммуномодуляторы. Хирургические методы лечения применены у 15 больных.

Выявлена зависимость между изученными диагностическими показателями и особенностями течения туберкулеза. По соотношению клеточных элементов в БАЛЖ установлено наличие двух групп больных. 1-ю группу составили больные с содержанием нейтрофилов более 10%, 2-ю — пациенты, имевшие в цитограмме БАЛЖ менее 10% нейтрофилов (табл.1). У больных 1-й группы на фоне консервативного лечения наблюдалось выраженное рассасывание инфильтративных изменений, уменьшение и в дальнейшем закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения. У больных 2-й группы, несмотря на комплексную консервативную терапию, рассасывание инфильтративных изменений было незначительным, преобладали процессы уплотнения, отмечалась тенденция к ранней инкапсуляции патологических образований. В последующем положительные результаты лечения у этих больных были получены только при использовании хирургических методов. По-видимому, высокое содержание нейтрофилов в БАЛЖ характерно для больных с истинно свежим инфильтративным процессом в легочной ткани, при котором перифокальная

Таблица 2

Содержание гаптоглобина, малонового диальдегида, гистамина, серотонина у больных инфильтративным туберкулезом легких в процессе лечения

Группа больных	До лечения	Через 2 мес.	Через 4 мес.
Гаптоглобин (г/л)			
1-я	2,83±0,13	1,61±0,43	1,50±0,17
2-я	2,83±0,13	1,66±0,30	1,44±1,15
p	<95%	<95%	<95%
Малоновый диальдегид (нмоль/л)			
1-я	7,22±0,25	5,05±0,35	4,08±0,46
2-я	7,22±0,25	6,64±0,38	8,57±0,58
p	<95%	<95%	>95%
Гистамин (мкмоль/л)			
1-я	0,55±0,02	0,42±0,04	0,44±0,04
2-я	0,55±0,02	0,53±0,08	0,57±0,03
p	<95%	<95%	>95%
Серотонин (мкмоль/л)			
1-я	1,19±0,05	1,15±0,06	1,03±0,17
2-я	1,19±0,05	1,19±0,12	1,34±0,14
p	<95%	<95%	<95%

зона неспецифического воспаления захватывает сегменты легкого, прилежащие к основной зоне поражения. В случае тенденции к отграничению и инкапсуляции очага воспаления, как это бывает при процессах большей давности, перифокальная воспалительная реакция выражена слабо и содержание нейтрофилов в БАЛЖ близко к нормальному.

Бактерицидная активность АМ у больных 1-й группы достоверно превышала бактерицидную активность макрофагов у больных 2-й группы, что, по-видимому, явилось одной из причин различной эффективности лечения больных.

Низкие показатели бактерицидной активности АМ мы склонны объяснять следствием истощения бактерицидного потенциала и функциональной "усталостью" клеток, что также соответствует значительной давности процесса и слабо выраженной тенденции к рассасыванию воспалительных изменений в процессе консервативной терапии.

Исследование содержания гаптоглобина, малонового диальдегида, гистамина и серотонина в начале лечения выявило высокий уровень биохимических показателей у всех больных инфильтративным туберкулезом легких. При следующих исследованиях их динамика оказалась различной. Уровень гаптоглобина через 2 мес. нормализовался и сохранялся в пределах нормальных значений (норма 1,84±0,13 г/л) к 4 мес. лечения у всех больных, независимо от выраженности рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани (табл.2).

Содержание малонового диальдегида, гистамина и серотонина в крови больных через 2 и 4 мес. лечения существенно различалось в зависимости от результа-

тов лечения. У больных с выраженной положительной динамикой (1-я группа) через 4 мес. лечения уровень малонового диальдегида был достоверно ниже, чем у больных со слабым рассасыванием воспалительных изменений и тенденцией к раннему отграничению патологических образований (2-я группа) — см. табл.2

У больных 1-й группы к 4 мес. лечения отмечалось достоверно более низкое содержание гистамина и одновременно тенденция к более низкому уровню серотонина в крови по сравнению с данными у больных 2-й группы (см. табл.2).

Результаты биохимических исследований позволяют объяснить недостаточную эффективность лечения избыточным образованием коллагена. Раннее отграничение и инкапсуляция патологических образований препятствуют проникновению лекарственных веществ в зону поражения и определяют малую эффективность консервативной терапии.

Высокое содержание малонового диальдегида, гистамина и серотонина после 2 мес. лечения является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о низкой эффективности проводимой терапии. В этих случаях целесообразно дополнительное использование антиоксидантов в качестве средств патогенетического воздействия. Сохранение этих показателей на высоком уровне к 4 мес. лечения может рассматриваться как показание к хирургическому лечению.

Выявленные биохимические закономерности использованы при определении показаний к хирургическому лечению у 15 больных инфильтративным туберкулезом легких. Всем больным произведены экономные (малые) резекции легких. Гистологические исследования подтвердили наклонность к отграничению и инкапсуляции патологических образований. При исследовании резектатов обнаружены ограниченные участки казеозно-ацинозной пневмонии, окруженные сливающимися казеозно-клеточными гранулемами и формирующейся фиброзной капсулой. Перифокальные экссудативные изменения отсутствовали или были слабо выражены. В окружающей легочной ткани имелись признаки пневмосклероза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Общая длительность стационарного лечения составила около 4,5 мес. Дальнейшее наблюдение в сроки от 1 года до 3 лет свидетельствует о достижении клинического эффекта у всех оперированных больных.

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности индивидуализации лечебной тактики при инфильтративном туберкулезе легких. Исследования клеточного состава БАЛЖ и бактерицидной активности альвеолярных макрофагов в определенной степени позволяют до начала лечения прогнозировать эффективность консервативной терапии. Если содержание нейтрофилов в цитограмме БАЛЖ меньше 10%, а бактерицидная активность макрофагов по данным НСТ-теста не превышает 70 ЕД, возможности консервативной противотуберкулезной терапии пред-

ставляются весьма ограниченными. В этой ситуации существенное значение приобретает изучение ряда биохимических показателей (малоновый диальдегид, серотонин и гистамин), позволяющих уточнить показания к хирургическому вмешательству и определить рациональные сроки для его проведения. У ряда больных инфильтративным туберкулезом использование хирургического вмешательства на ранних этапах лечения является методом, альтернативным длительной и непрерывной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева М.П. и др. Способ определения показаний к хирургическому лечению больных инфильтративным туберкулезом легких: А.с. 1668947 СССР.
2. Перельман М.И., Приймак А.А., Демидов Б.С. и др. // Пробл. туб.— 1987.— № 5.— С.3—5.
3. Перельман М.И., Кравцова И.В. // Там же.— 1989.— № 11.— С.19—22.
4. Раннее применение хирургических вмешательств у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких: Метод. рекомендации / Репин Ю.М. и др.— М., 1982.
5. Стрельцов В.П. // Пробл. туб.— 1987.— № 2.— С.3—5.

Поступила 14.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [615.281:579.873.21]—015.2

Г.Н.Можжюкина, Н.С.Смирнова, Т.Н.Левченко

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Российский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ, Москва

INFLUENCE OF MAXAQUIN (LOMEFLOXACIN) ON ULTRASTRUCTURE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

G.N.Mozhokina, N.S.Smirnova, T.N.Levchenko

Summary

The influence of Maxaquin (Lomefloxacin) on the structure of mycobacterium tuberculosis strain H37Rv was studied *in vitro*. At 0.5 mkg/ml concentration of maxaquin during 24 hours the disorders in lipid capsule covering the microorganisms and in intercellular cooperation were marked. At 10 mkg/ml concentration of maxaquin there were profound destructive alterations in colony architecture and cell ultrastructure. Under maxaquin influence there were destruction of cell membrane, desorganisation of cytoplasm and organoids of mycobacteriums and lost of their viability.

Резюме

In vitro изучено влияние максаквина в широком диапазоне терапевтических концентраций на анатомию микобактерий туберкулеза лабораторного штамма H37Rv. При воздействии максаквина в концентрации 0,5 мкг/мл в течение суток наблюдалось разрушение липидного капсульного покрова колоний и нарушение взаимодействия клеток. С увеличением концентрации препарата до 10 мкг/мл отмечались изменения в архитектонике колоний и ультраструктуре клеток. Под влиянием максаквина происходило разрушение цитоплазматической мембраны, дезорганизация цитоплазмы и органоидов микобактерий с потерей ими жизнеспособности.

Максаквин (ломефлоксацина гидрохлорид) — дифторированный препарат хинолонового ряда, обладающий активностью *in vitro* в отношении микобактерий туберкулеза [3,5]. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) максаквина колеблется в диапазоне 0,5—4,0 мкг/мл. Первый клинический опыт применения максаквина для лечения больных туберкулезом легких показал преимущества схем комплексной терапии с включением этого препарата, особенно в случаях лекарственной устойчивости возбудителя к основным противотуберкулезным средствам [4]. В связи с этим

представляет большой интерес изучение тонких механизмов действия максаквина на микобактерии. В литературе практически отсутствуют данные по морфологическим изменениям в клетках микобактерий туберкулеза под влиянием фторхинолонов и максаквина, в частности, большинство работ *in vitro* касаются только определения величины МПК и МБК.

Для выяснения механизма действия максаквина на микобактерии туберкулеза нами были использованы методы электронной микроскопии. Культуру микобактерий туберкулеза штамма H37Rv для этих исследо-

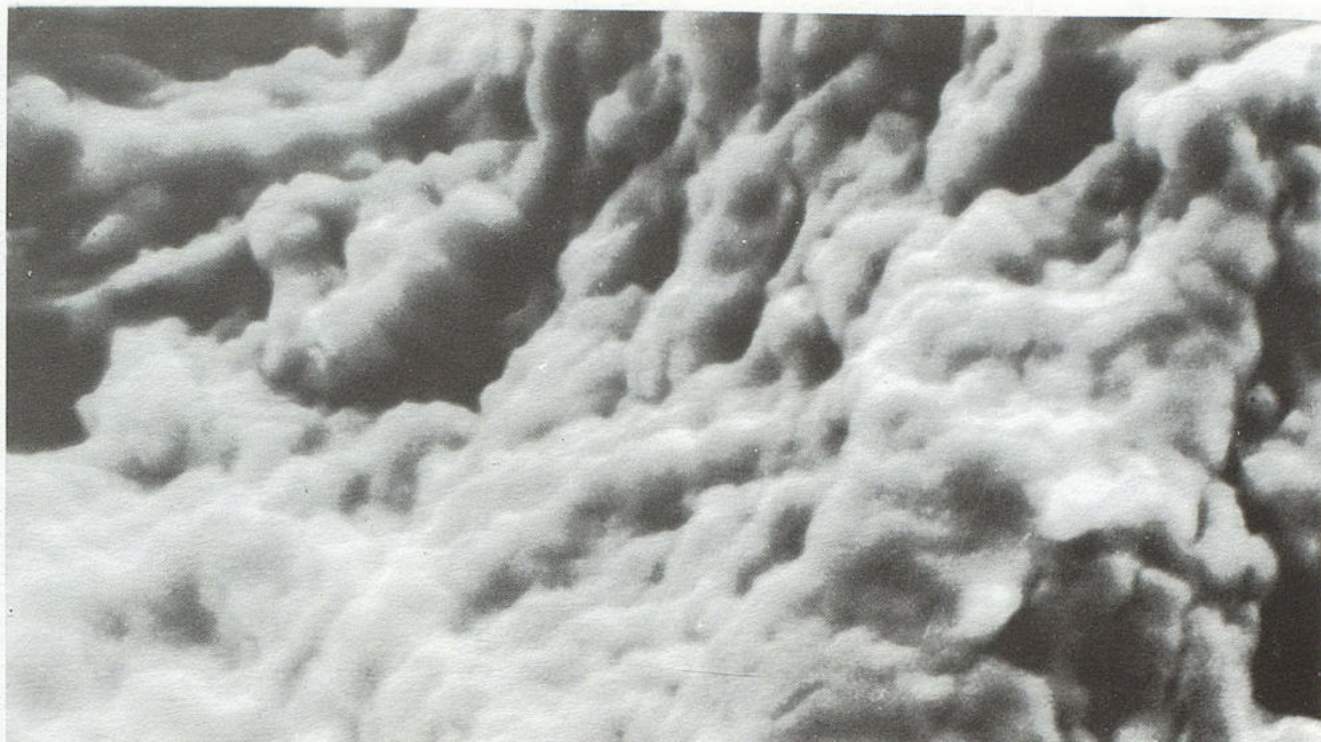


Рис. 1. Липидный капсульный покров на поверхности колоний микобактерий туберкулеза H37Rv. Контрольная культура (без воздействия препарата). Ув. $\times 20\ 000$.

ваний выращивали на плотной питательной среде Левенштейна—Йенсена на миллипоровом фильтре в течение 2 нед. Для изучения влияния препарата на архитектуру колоний микобактерии подвергали 24-

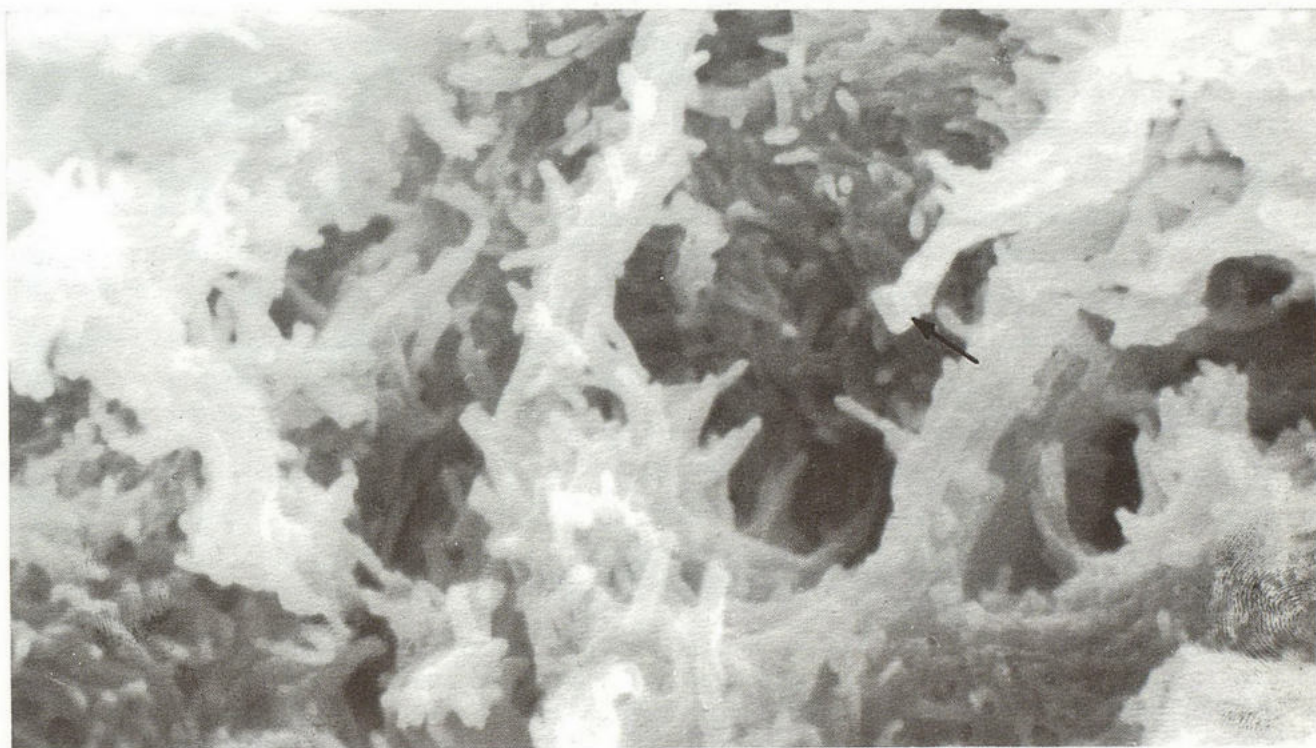


Рис. 2. Культура микобактерий туберкулеза после воздействия максаквина в концентрации 0,5 мкг/мл в течение 24 ч. Отсутствие липидного капсульного покрова, нарушение взаимодействия клеток и появление клеток с измененной структурой. Ув. $\times 15\ 000$.



Рис.3. Культура микобактерий туберкулеза после воздействия максаквина в концентрации 1,0 мкг/мл в течение 24 ч. Деструкция части клеток с образованием "оплавленных" тяжей и мелкоглобулярных структур. Ув. $\times 15\,000$.

часовому воздействию концентрации 0,5, 1, 2, 5, 10 мкг/мл при 37°C . Затем бактериальный осадок фиксировали в смеси формальдегида, глутарового альдегида и пикриновой кислоты на какодильном буфере (pH 7,2—7,4) в течение 1 ч при комнатной температуре и проводили дегидратацию в градиенте этанола и ацетона. Высушенный путем обхода критической точки материал напыляли серебром в ВУП-5 и просматривали в сканирующем электронном микроскопе BS 340 ("Tesla", Чехословакия). Для изучения ультраструктуры микобактериальных клеток культуру подвергали воздействию 10 мкг/мл максаквина в течение 24, 48 и 72 ч при температуре 37°C . Затем бактериальную массу фиксировали аналогичным образом с постфиксацией в водном 1% растворе четырехоксида осмия и дегидратацией в градиенте этанола и заливали в эпоксидную смолу аралдит М по стандартной методике. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-8800 (Швеция). Срезы контрастировали по стандартному методу *Reinolds* (1963) и просматривали в электронном микроскопе BS-500 ("Tesla") при ускоряющем напряжении 90 kV.

На сканограммах культуры микобактерий из контрольных проб (те же условия опыта, но без воздействия максаквина) отмечали наличие на поверхности микроколоний плотного липидного капсульного покрова, защищающего их от действия многих антибактериальных препаратов (рис. 1), под которым контурировались тесно упакованные клетки палочковидной формы. Ультратонкое строение микобактерий было аналогичным описанному Т.Н.Левченко [2].

При изучении в сканирующем электронном микроскопе колоний микобактерий при 24-часовом воздействии на них максаквина в концентрации 0,5 мкг/мл выявили почти полную деструкцию липидного капсульного покрова, что открывает доступ препарату непосредственно к бактериальным клеткам. При этом нарушались взаимосвязи клеток и появлялись в значительном количестве свободно лежащие особи (рис.2). Выявлялись единичные округлые клетки с ундулирующей поверхностью. Однако в микроколониях сохранялись клетки с нормальной структурой, а также особи в фазе деления.

Увеличение концентрации максаквина до 1,0 мкг/мл повлекло за собой дальнейшее усиление деструктивных изменений в колониях. Появились тяжи с "оплавленной" поверхностью, в которых сложно различить отдельные клетки. Очевидно, это обусловлено изменениями клеточной стенки микобактерий (рис.3). Увеличилось количество клеток в виде "барабанных палочек", укороченных и сферической формы. В тяжах выявлялись единичные образования, состоящие из мелких замкнутых структур, которые, вероятно, являются остатками мембран лизированных клеток (см. рис.3, указано стрелкой).

При действии препарата в концентрации 2,0 мкг/мл микроколонии как топографическая структура не определялись в большей своей массе. Выявлялись участки клеточной массы с общей "оплавленной" поверхностью, что, вероятно, обусловлено разрывами клеточной стенки и цитоплазматической мембраны и выходом содержимого в межклеточное пространство. Увеличилось

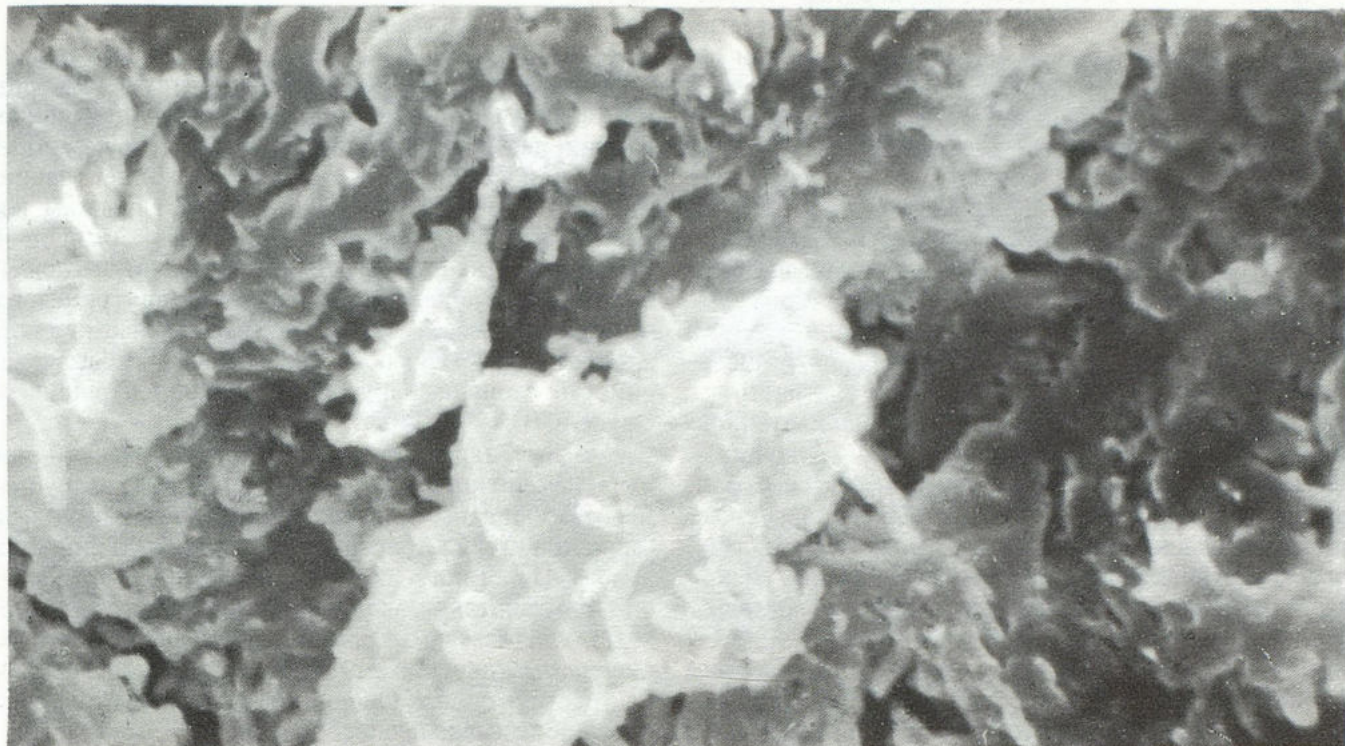


Рис.4. Культура микобактерий туберкулеза после воздействия максаквина в концентрации 5,0 мкг/мл в течение 24 ч. Полная деструкция практически всех клеточных элементов колоний микобактерий. Ув. $\times 15\,000$.

количество укороченных округлых отдельно лежащих клеток.

При увеличении концентрации максаквина до 5,0 мкг/мл наблюдалось расширение площади участков

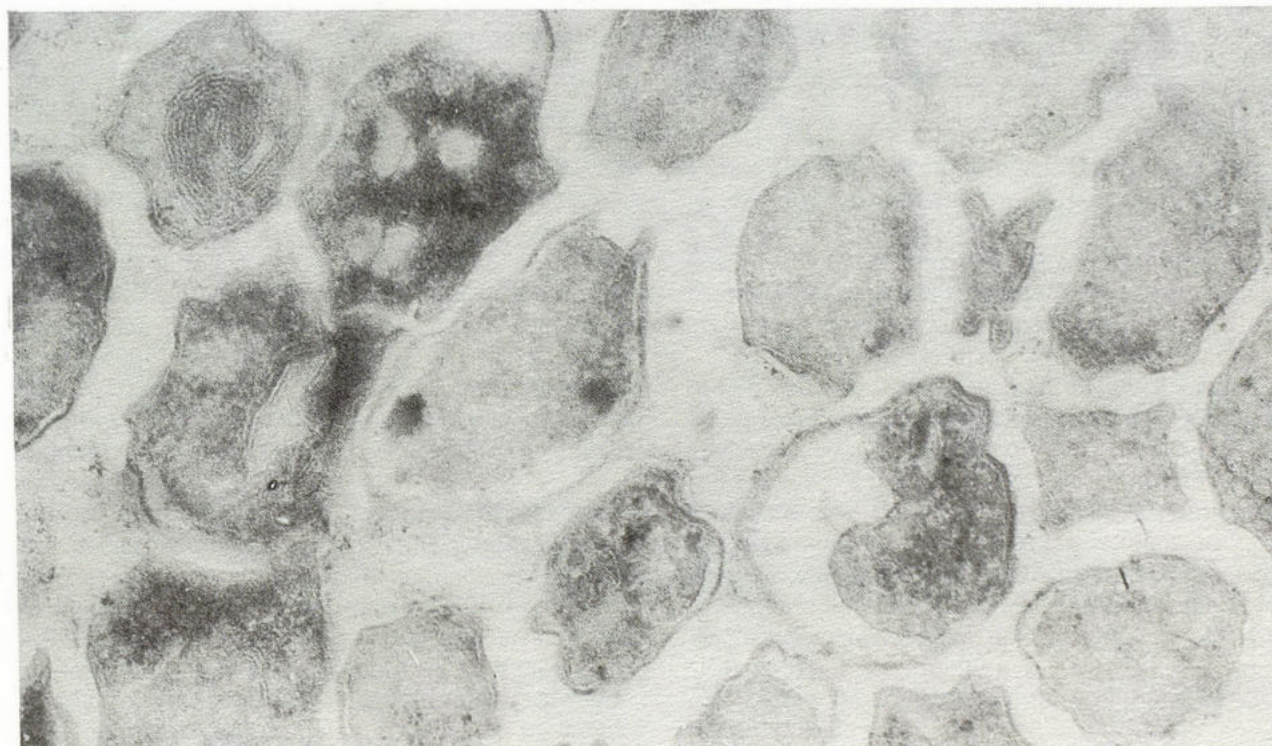


Рис.5. Деструктивные изменения в ультраструктуре клеток микобактерий туберкулеза после воздействия максаквина в концентрации 10,0 мкг/мл в течение 24 ч. Ув. $\times 65\,000$.

с "оплавленной" бесструктурной поверхностью. Однако еще встречались единичные микроколонии, которые частично сохраняли свою топографию и состояли из палочковидных клеток (рис.4).

При воздействии препарата в концентрации 10 мкг/мл на микобактерии отмечали дальнейшее прогрессирование деструктивных изменений в архитектонике колоний: липидный капсульный покров практически отсутствовал, тяжи были бесструктурны.

На ультратонких срезах у большинства микобактерий, подвергшихся 24-часовому воздействию 10 мкг/мл максаквина, выявлены глубокие изменения ультраструктуры. Клеточная стенка отслаивалась от цитоплазматической мембраны и теряла свою ультраструктурную организацию. В участках отслоения клеточной стенки отмечалось разрыхление и фрагментация цитоплазматической мембраны, что сопровождалось выходом части цитоплазмы в полости — карманы, образуемые в местах отслоения клеточной стенки. Изменялась ультраструктурная характеристика цитоплазмы: уменьшалась ее плотность, появлялись участки разрыхления и вакуолизации. У некоторых бактерий наблюдалась неравномерная конденсация цитоплазмы, наличие тонкостенных везикул с наполнением, которые, вероятно, являются продуктом деструкции внутрицитоплазматических мембран (мезосом). В некоторых клетках наблюдалось закручивание мезосом, которые принимали вид миелоноподобных структур, заполняющих почти весь объем цитоплазмы (рис.5).

После 48-часового воздействия этой концентрации препарата на микобактерии наблюдали и отслоение, и разрушение клеточной стенки, деструкцию плазмолеммы и цитоплазмы, фрагменты которой встречались между останками клеток, то есть микобактерии утрачивали свою ультраструктурную организацию.

Воздействие максаквина в течение 72 ч приводило к полному разрушению клеток микобактерий, которые

представляли собой массу клеточных фрагментов, не подлежащих идентификации.

Таким образом, максаквин уже в концентрации 0,5 мкг/мл вызывает существенные разрушения липидного капсульного покрова, а с увеличением концентрации и деструкцию топографической структуры микроколоний. Воздействие препарата в концентрации 10 мкг/мл в течение 24 ч приводит к глубоким изменениям ультраструктуры: отслоению и разрушению клеточной стенки, деструкции цитоплазматической мембраны, дезорганизации цитоплазмы и внутрицитоплазматических мембран. Данные изменения приводят к потере клетками жизнеспособности. Отмечена прямая зависимость степени нарушения от концентрации максаквина.

Сходные нарушения в цитоплазматической мембране, изменения структуры цитоплазмы и разрушение мезосом описаны в литературе при воздействии рифампицина на ультраструктуру микобактерий туберкулеза [1]. Таким образом, в механизме бактерицидного действия максаквина на микобактерии туберкулеза существенное значение имеет процесс деструкции цитоплазматической мембраны и развитие глубоких ультраструктурных изменений в клетке, что приводит к потере ими жизнеспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулевская С.А., Милованова Е.В. // Пробл. туб.— 1977.— № 5.— С.67—73.
2. Левченко Т.Н. Анатомия микобактерий туберкулеза в норме и в условиях применения новых методов патогенетической терапии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 1992.
3. Падейская Е.Н. // Пульмонология.— 1993.— Приложение.— С.71—73.
4. Соколова Г.Б., Корякин В.А., Куничан А.Д. и др. // Клин. фармакол. и тер.— 1995.— Т.4, № 1.— С.31—35.
5. Piersimoni C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146, № 6.— P.1145—1147.

С.Ю.Федоров, А.А.Хадарцев, Б.А.Никаноров

ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕГИСТРАЦИЯ РЕАКЦИЙ СТРУКТУР ГОРТАНОГЛОТКИ НА ИНГАЛЯЦИИ ПОРОШКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

НИИ новых медицинских технологий Минздрава РФ, объединенный с НИЦ медицинского факультета Тульского государственного университета

VIDEO ENDOSCOPY REGISTRATION OF THE LARYNGOPHARYNX REACTION AGAINST INHALATION WITH POWDER MEDICINES

S. Yu. Fiodorov, A. A. Khadartsev, B. A. Nikanorov

Summary

Video endoscopy technique is described for registration of the processes developing in a laryngopharynx when powder drugs are inhaled by various inhalers. The technique was tested for 47 patients with respiratory organ diseases. The efficacy of both the proposed inhalation technique with a resistive resistance to a breath and the inhaler, has been confirmed.

Резюме

Описывается способ видеоэндоскопической регистрации процессов, происходящих в гортаноглотке при ингаляции порошковых лекарственных средств через различные типы ингаляторов у 47 пациентов с заболеваниями органов дыхания. Подтверждена эффективность предложенного способа ингаляции с резистивным сопротивлением вдоху и устройства для его осуществления.

Распространенные в настоящее время распылители порошка работают в условиях форсированного вдоха, при котором скорость движения воздуха прямо пропорциональна скорости изменения объема. При этом условии доставка лекарственного средства (ЛС) через различные устройства к органу-мишени составляет 10—38%. 60—90% дозы седиментируется в верхних дыхательных путях [6,14,15]. В связи с актуальностью поиска эффективной доставки ЛС в дистальные отделы дыхательных путей нами теоретически и экспериментально был разработан новый способ ингаляции порошковых ЛС, реализованный конструктивно в лекарственной форме ИН-2 [3,4,7—12]. Кардинальным для решения поставленной задачи являлось определение условий седиментации порошка в зоне максимума — гортаноглотке.

Одним из наиболее информативных методов исследования респираторного тракта является бронхоскопия, посредством которой производится визуальная оценка состояния дыхательных путей [1,2,5,13]. Эндоскопическое исследование позволяет выявить не только морфологические изменения дыхательных путей, но также и определенные функциональные нарушения. Используемая местная анестезия позволяет сохранять с больным контакт, и помимо спонтанной вентиляции пациент может выполнять некоторые произвольные дыхательные маневры, что и обусловило

выбор метода для исследования реакций структур гортаноглотки на ингаляцию порошкового ЛС через различные устройства.

Данными теоретических и экспериментальных исследований была выявлена зона наибольшей седиментации ЛС при ингаляции — гортаноглотка, где осажается до 60% препарата. С целью выявления морфофункциональных изменений, происходящих в гортаноглотке при инспирации через различные ингаляторы, была разработана и применена у 47 человек методика видеоэндоскопической регистрации.

Группа обследуемых представлена больными с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом (без нарушений ФВД), осложненными вентиляционной недостаточностью обструктивного и обструктивно-рестриктивного характера от умеренно до значительно выраженных. Диагноз подтвержден данными анамнеза, клиники, лабораторных обследований, а также рентгенологического, спирографического и бронхологического исследований. Средний возраст составлял $39,7 \pm 1,8$ года, возрастной разброс от 16 до 65 лет. Обследовано 13 женщин и 34 мужчины, причем все они ранее не применяли ингаляционные ЛС с виде порошков.

Видеоэндоскопическая регистрация реакций структур гортаноглотки на ингаляцию осуществлялась аппаратом "Fujinon PC7-E07", EVE processor "EPX-

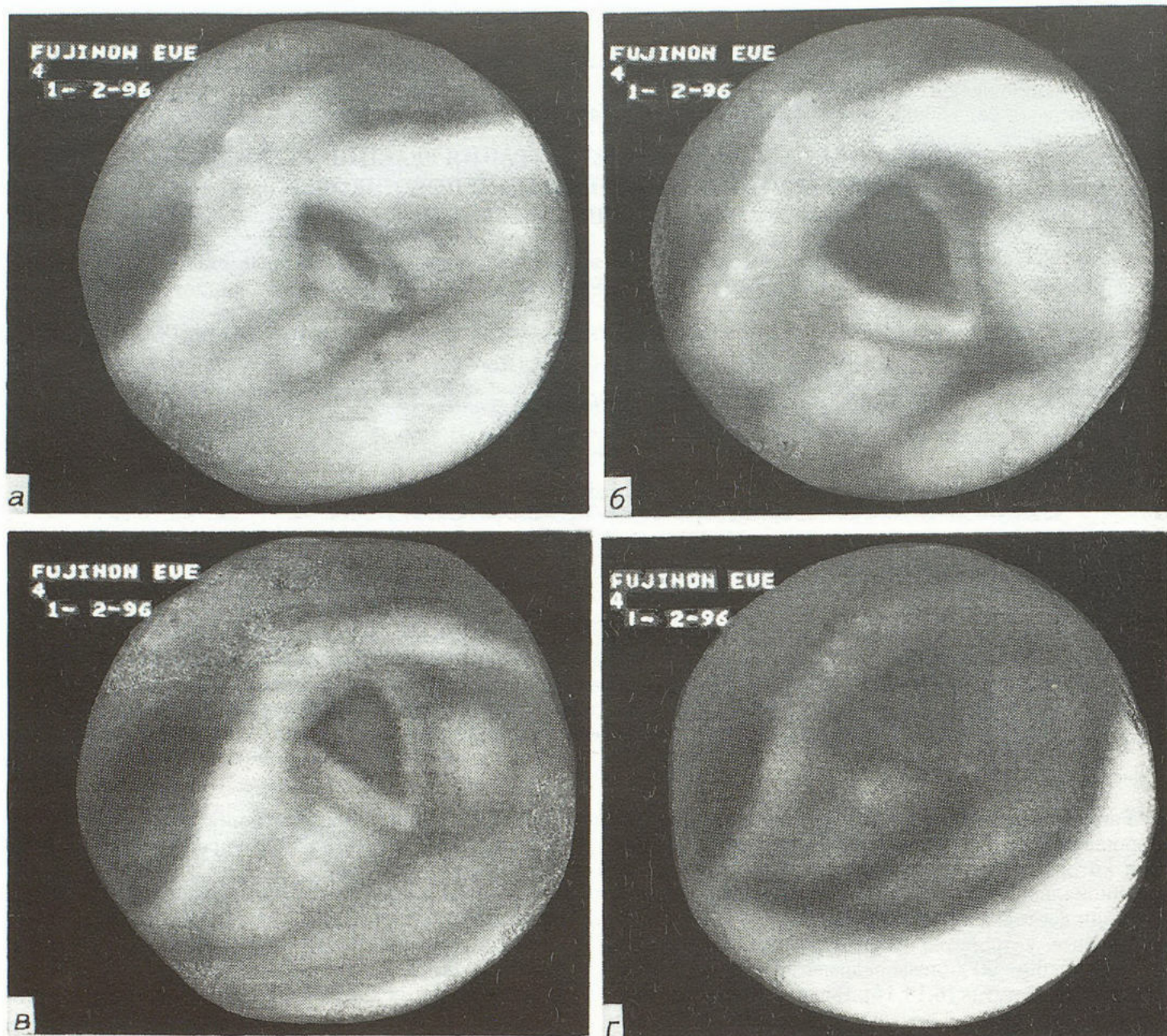


Рис.1. а — состояние просвета голосовой щели в момент форсированного выдоха перед инспирацией; б — момент вдоха через Дискхалер без порошкового ЛС; в — состояние просвета голосовой щели в момент форсированного выдоха перед инспирацией; г — момент вдоха через устройство Спинхалер без порошкового ЛС.

302". Бронхофиброскопия (БФС) проводилась в положении сидя в кресле. Инструмент вводился через один из носовых ходов.

В отличие от общепринятой методики премедикация транквилизаторами не проводилась с целью уменьшения угнетающего воздействия на рефлексы верхних дыхательных путей. За 30 минут до процедуры в рекомендуемых дозах вводили атропин и димедрол. Местная анестезия осуществлялась орошением носовых ходов 10% раствором аэрозоля лидокаина, а при выраженности рвотного и кашлевого рефлексов, затруднявших исследование, анестезии подвергалась задняя стенка глотки. Голосовые складки не анестезировали.

Эндоскоп устанавливался на уровне надгортанника. Исследования реакций гортаноглотки тонического и спастического характеров проводились при: спокойном и форсированном дыхании, кашле, ингаляции через различные устройства без ЛС, а впоследствии с порошком сальбутамола (АММ 330 297.7 фирмы "Glaxo") на лактозном носителе в дозе 200 мкг. Регистрация характера реакций осуществлялась визуально в момент исследования, параллельно производилась запись на видеопленку и ретроспективно подвергалась подробному анализу в режимах "slow" и "freeze" с последующей покадровой печатью на видеопринтере.

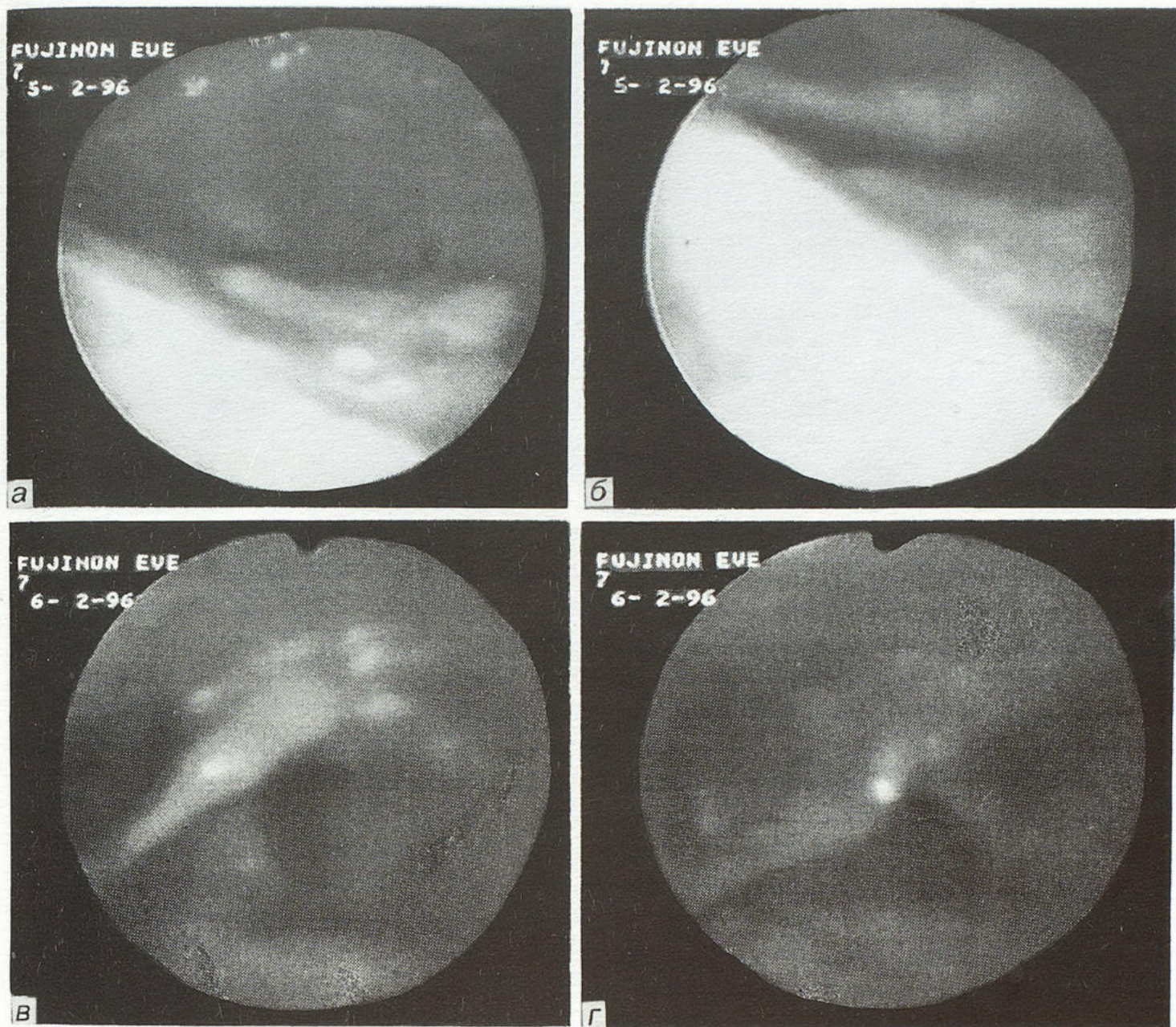


Рис.2. а — начало инспирации порошкового ЛС через Дискхалер; б — кашель, закрытие просвета голосовой щели надгортанником; в — начало вдоха через ИН-2 без порошкового ЛС; г — голосовая щель в момент срабатывания ИН-2 с высоким уровнем разрежения (практически полное смыкание голосовых складок).

Необходимый для осуществления ингаляции через разработанную лекарственную форму барометрический диапазон оптимального разрежения, создаваемого дыхательной мускулатурой, определялся мановакууметром МВПЗ-У (ТУ 25.02.180335-84).

Спокойное дыхание мало изменяло тонус мышц глотки и гортани, отчетливо определялось сближение черпаловидных хрящей в фазу выдоха. При форсированном дыхании отмечалось расширение голосовой щели на вдохе и напряжение голосовых складок с некоторым сужением просвета в фазу выдоха. Произвольный кашель характеризовался смыканием голосовых складок, напряжением *plica vocalis*, повышением

тонуса ряда групп мышц: *m.aryepiglottis*, *m.arytenoideus transversus*.

Реакции, подобные форсированному дыханию, наблюдались при инспирации через ингаляторы с небольшим внутренним сопротивлением потоку (Спинхалер, Дискхалер), то есть расширение голосовой щели на вдохе и некоторое ее сужение в период предваряющего инсuffляцию выдоха.

Особое место заняли исследования реакций гортаноглотки при работе с ингалятором, имеющим различное задаваемое пиковое сопротивление вдоху. Инспирация через лекарственную форму ИН-2 проводилась при различных уровнях разрежения, которое устанавли-

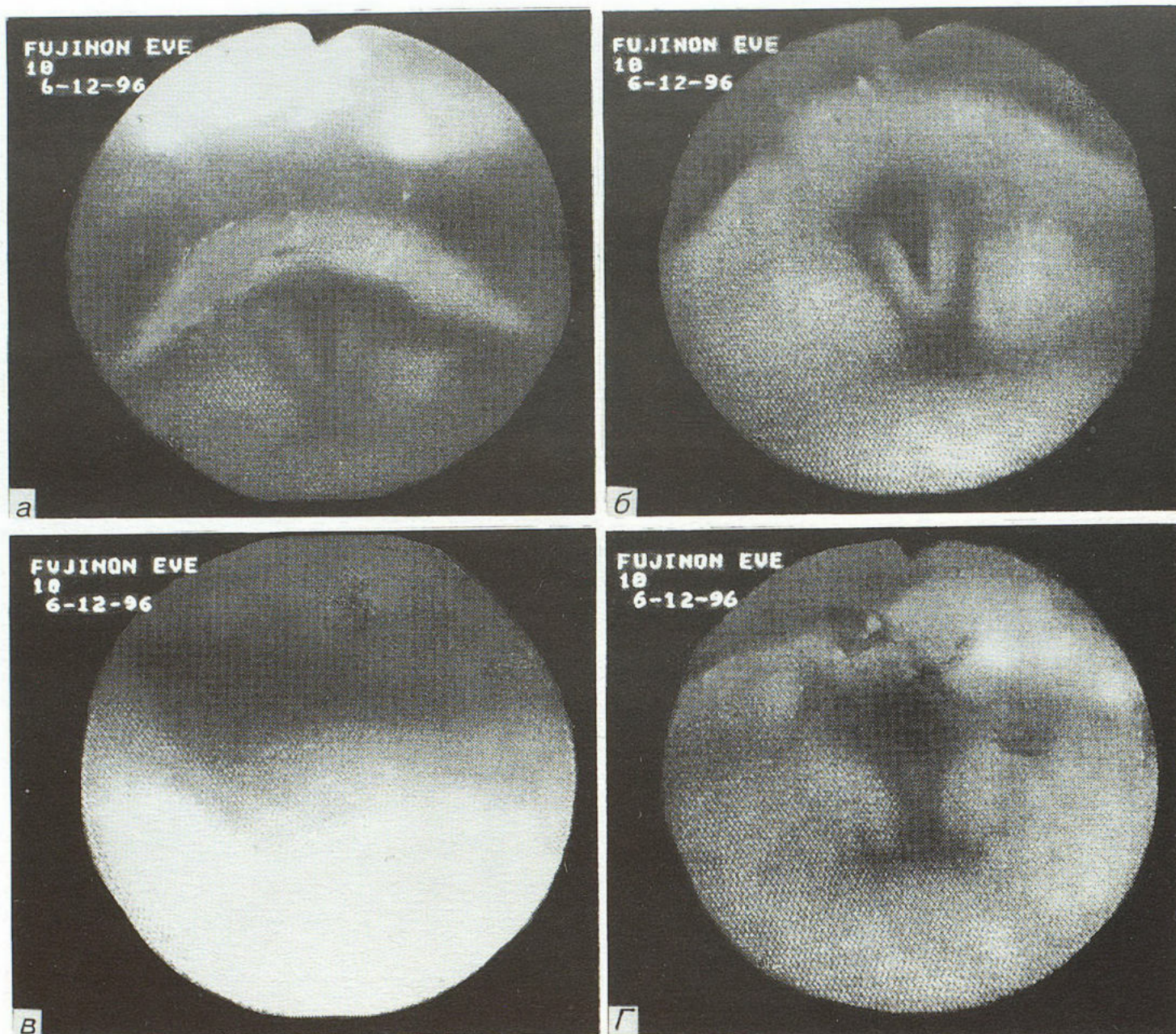


Рис.3. а — состояние просвета голосовой щели в момент разрежения в пределах $0,06 - 0,08 \text{ кг/см}^2$; б — сужение голосовой щели в момент срабатывания ингалятора ИН-2. в — состояние просвета голосовой щели в момент разрежения на уровне $0,12 \text{ кг/см}^2$; г — сужение голосовой щели в момент срабатывания ингалятора ИН-2.

ливалось регулировочным кольцом устройства. При высокой степени задаваемого отрицательного давления определялось тоническое напряжение гортани и голосовых складок, а в момент сброса сопротивления и залпового вдоха наблюдалось спастическое сокращение голосовых складок с полным закрытием голосовой щели. При малых и средних степенях разрежения документировалось меньшей степени выраженности напряжение мышечных структур гортани, напряжение голосовых складок с сужением просвета *rima vocalis* на $1/4 - 4/5$ в зависимости от уровня давления в момент срабатывания затвора ингалятора и одновременным началом инспирации.

Параллельно эндоскопическим исследованиям проводилось определение барометрического диапазона разрежения, создаваемого разработанным ингалятором. Оно осуществлялось созданием общего контура между мановакуумометром и соплом ингалятора с регистрацией показателей давления при последовательно изменяемых положениях регулировочного кольца. В большинстве случаев максимальный пороговый уровень разрежения, при котором закрытие голосовой щели приближалось к полному, составил $0,12 \text{ кг/см}^2$. Минимальный уровень, когда еще возможно было наблюдать характерные для разработанного способа реакции, составил $0,04 \text{ кг/см}^2$. Таким образом, был

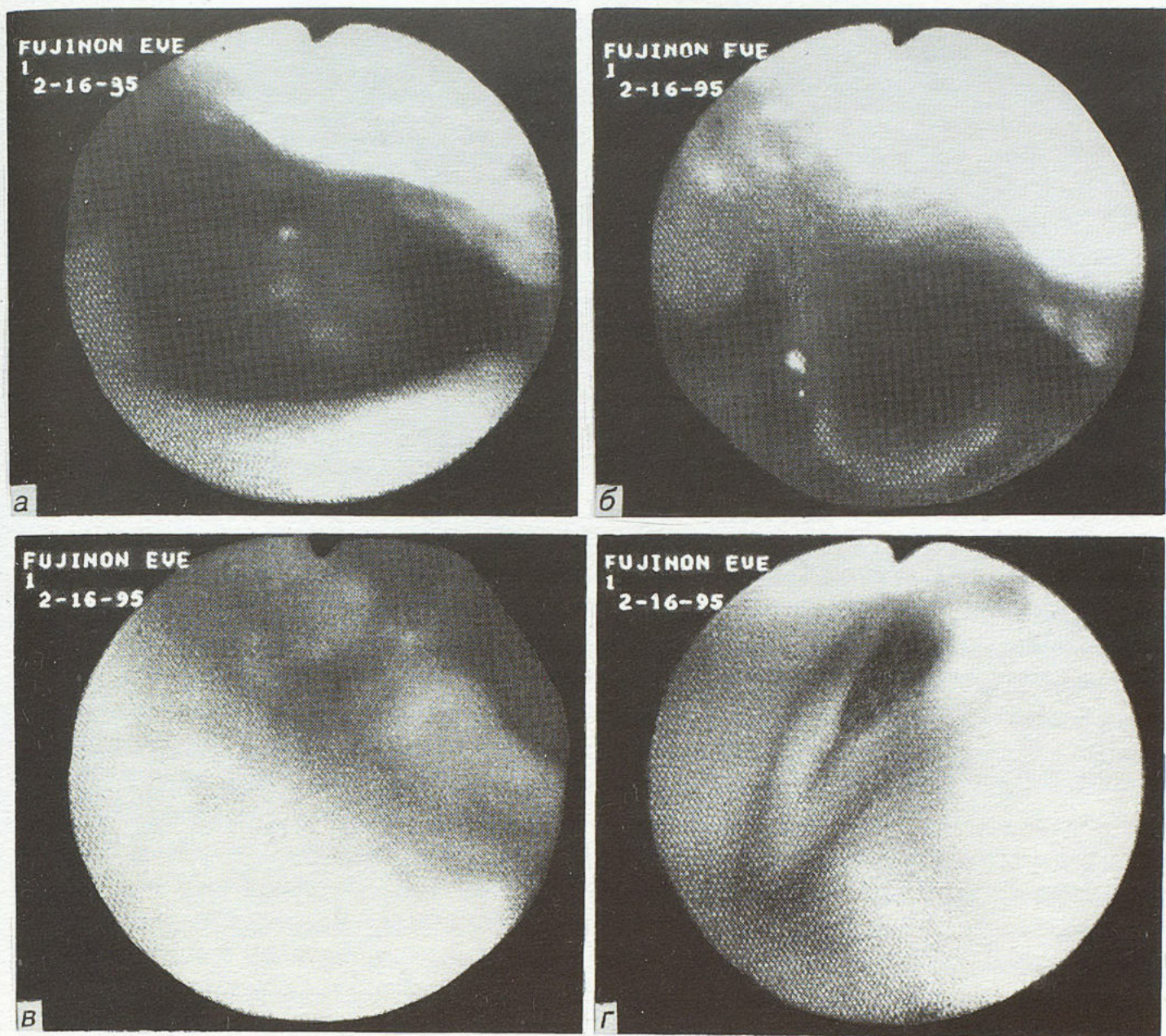


Рис.4. а — состояние структур гортани в период создания разрежения устройством ИН-2 в пределах $0,08 - 0,10 \text{ кг/см}^2$; б — состояние структур гортани в момент срабатывания ИН-2 при разрежении $0,08 - 0,10 \text{ кг/см}^2$ (без ЛС); в — состояние структур гортани в период создания разрежения устройством ИН-2 в пределах $0,10 - 0,12 \text{ кг/см}^2$; г — срабатывание ИН-2, состояние голосовой щели в момент прохождения ЛС при предшествующем разрежении $0,10 - 0,12 \text{ кг/см}^2$.

определен диапазон разрежения для оптимальной инсuffляции через разработанное устройство ИН-2.

В дальнейшем проводилось исследование реакций гортаноглотки на прохождение порошка. Во всех случаях визуализировалось прохождение в виде "облака" смеси воздух—препарат через голосовые складки при инспирации через устройство Дискхалер. В 17% отмечено при прохождении порошкового препарата полное смыкание голосовых складок с последующим пароксизмом кашля, разнообразными спастическими реакциями структур гортаноглотки и закрытием голосовой щели надгортанником. В остальных 83% случаев

в момент прохождения смеси воздух—препарат отмечалось тоническое напряжение голосовых складок с сужением просвета межскладочного пространства на $1/5 - 1/4$.

Ингаляции порошкового препарата через устройство ИН-2 проводили с задаваемым уровнем разрежения от $0,08$ до $0,12 \text{ кг/см}^2$, определенным ранее как оптимальный. Во всех случаях отмечено повышение мышечного тонуса структур гортаноглотки в фазу вдоха в период создания пикового сопротивления. В момент срабатывания затвора и открытия контура ингалятора воздушному потоку отмечалось тоничес-

кое напряжение голосовых складок с сужением голосовой щели от 1/3 до 4/5 просвета в зависимости от предварительно задаваемого разрежения. Смесь воздух-препарат практически мгновенно распространялась в дыхательные пути со сформированным потоком. Кашлевой рефлекс не отмечался (см. эндифото — рис.1—4).

Таким образом были определены оптимальные условия для повышения эффективности ингаляции порошковых ЛС.

Выводы

1. На основе разработанной методики видеоэндоскопической регистрации структур гортаноглотки исследованы изменения ее мышечного тонуса и возникновение спастических реакций при дыхании, кашле и ингаляции порошкового лекарственного средства через различные устройства.
2. Определены параметры барометрических оптимумов ингаляции и установлен диапазон пикового разрежения при срабатывании затвора ингалятора, реализующего новый способ, в пределах 0,08—0,12 кг/см².
3. В 17% случаев при ингаляции через Дискхалер наблюдался кашель с полным закрытием просвета голосовой щели.
4. При ингаляции через разработанный ингалятор ИН-2 в момент срабатывания затвора наблюдалось сужение голосовой щели на 1/3—4/5 просвета и повышение тонуса мышечных структур гортаноглотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Кизела А.П. Бронхофиброскопическая оценка воспалительных изменений и гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.15—19.
2. Лукомский Г.И., Шулушко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология.— М., 1982.— 400 с.

3. Никаноров Б.А., Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Тренажер дыхательной мускулатуры с резистивным сопротивлением вдоху и выдоху // Всероссийская науч.-техн. конф. "Конверсия, приборостроение, рынок": Материалы.— Владимир, 1995.— С.162—165.
4. Никаноров Б.А., Федоров С.Ю., Хадарцев А.А. К вопросу повышения эффективности ингаляции лекарственного порошка // Вестн. новых мед. технологий.— 1996.— № 1.— С.34—37.
5. Руководство по клинической эндоскопии.— М., 1985.— С.348—465.
6. Суточникова О.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1995.— № 4.— С.78—83.
7. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Новый способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Там же.— 1992.— № 4, приложение.— С.734.
8. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Евтеев К.П. Распылители лекарственных порошков нового поколения // Всероссийская конф. "Физиотерапевтическая аппаратура, применение и перспективы на современном этапе".— М.: ВНИИМТ, 1993.— С.42.
9. Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П. Эффективный способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме.— М., 1994.— № 610.
10. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А. Инсуфляторы и ингаляторы нового поколения // Всероссийская науч.-техн. конф. "Конверсия, приборостроение, рынок": Материалы.— Владимир, 1995.— С.157—159.
11. Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А. Новый принцип распыления и получения аэрозолей. Устройства для его реализации // Международная науч.-практ. конф. "Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых и нефтяных месторождений в арктических районах", 2-я.— Надым, 1995.— С.77.
12. Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П., Федоров С.Ю. Новый принцип тренировки дыхательной мускулатуры // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.16—20.
13. Шевелев В.И., Андросов В.В. Бронхологические методы в диагностике и лечении заболеваний легких.— Л., 1984.— С.50—54.
14. Thorsoo L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler (pMDI) // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.434.
15. Видерен М., Кярккяйнен А., Карриалайнен П., Паронен П., Нуутинен Дж. Влияние конструкции порошкового ингалятора на отложение лекарственного вещества в дыхательных путях // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.26—30.

И.М.Стрельцов, С.И.Акельев, А.Н.Халанский

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИНОРОДНЫМИ ФРАГМЕНТИРОВАННЫМИ ТЕЛАМИ БРОНХОВ

Кафедра детских болезней № 1 Волгоградской медицинской академии,
Волгоградская областная детская больница

TREATMENT OF CHILDREN WITH FOREIGN FRAGMENTS IN BRONCHI

I.M.Streltsov, S.I.Akeliev, A.N.Khalansky

Summary

The analysis has been fulfilled for 44 cases of the removal of foreign bodies consisted of several small fragments from children bronchi and subsequent treatment. Bronchoscopy was obligatory repeated when revealing a foreign body consisting of several fragments. For the case of a purulent endobronchitis not cupped off after two bronchoscopies and antibiotic therapy, a microtracheostomy with the bronchus' sore side catheterization was performed during the third bronchoscopy. Mucolitics, antibiotics and antiseptics were given through a catheter. A conclusion on this treatment high efficacy is drawn.

Резюме

Анализируются случаи удаления инородных тел бронхов, состоящих из нескольких мелких частичек, и лечения последствий у 44 детей. В случае выявления инородного тела, состоящего из нескольких фрагментов, обязательно выполнялись повторные бронхоскопии. При некупирующемся после двух бронхоскопий и лечения антибиотиками гнойном эндобронхите во время третьей бронхоскопии проводилась микротрахеостомия с катетеризацией бронха больной стороны. Через катетер вводились муколитики, антибиотики и антисептики. Делается вывод о высокой эффективности данного метода лечения.

Появление современного анестезиологического пособия для выполнения бронхоскопий значительно облегчило удаление инородных тел бронхов. В настоящее время удаление цельного инородного тела, как правило, не вызывает особых трудностей. Удаление инородных тел, состоящих из нескольких фрагментов, всегда связано с риском неполного его удаления и возможностью развития хронического заболевания. В педиатрической практике инородные тела бронхов являются причиной возникновения хронической пневмонии в 2,9—5,4% случаев [1,2].

С 1979 по 1994 г. в пульмонологическом отделении Волгоградской областной детской больницы находились на лечении 70 детей с диагнозом инородное тело нижних дыхательных путей. По локализации они распределились следующим образом: голосовые связки — 2, трахея — 7, бронхи правого легкого — 29, бронхи левого легкого — 32. Характер инородных тел приведен в таблице.

Большинство детей с инородными телами нижних дыхательных путей поступали в отделение в первые дни с момента аспирации. Через две недели после попадания инородного тела в дыхательные пути поступило 11,4% больных, а 5,7% — через месяц и более.

Наибольшие сложности при удалении инородных тел возникали у детей, аспирировавших жеванные

семечки и инородные тела, состоящие из нескольких мелких частей. В большинстве случаев у них имелись признаки нарушения бронхиальной проходимости, что регистрировалось на рентгенограммах легких.

При рентгенологическом обследовании 44 детей, аспирировавших инородные тела, состоявшие из нескольких мелких фрагментов, нарушение бронхиальной проходимости констатировано у 37 больных: первой степени у 19; второй — у 12 и третьей — у 6 детей. У 7 больных выраженных отклонений от нормы не выявлено.

Функция внешнего дыхания у этих больных не исследовалась по двум причинам: проведение бронхоскопии в первые же часы с момента поступления в клинику и средний возраст этих больных, который составил $21 \pm 1,9$ мес.

Всех детей с инородными телами бронхов, состоящих из нескольких фрагментов, мы разделили на три группы.

Первую группу составляли 22 ребенка, у которых на повторной бронхоскопии признаков наличия инородного тела в просвете бронхиального дерева не наблюдалось. Дети к этому моменту переставали кашлять и катаральные явления в легких у них не определялись.

У 13 детей, которые составили вторую группу, на повторной бронхоскопии отмечалась положительная

Таблица

Перечень инородных тел нижних дыхательных путей

Инородные тела	Количество	%
Семечка подсолнечника жеваная	28	40,0
Семечка арбуза цельная	9	12,9
Ядро ореха	8	11,4
Семечка арбуза жеваная	4	5,7
Мелкие пластмассовые предметы	4	5,7
Семечка тыквы жеваная	3	4,3
Скорлупа ореха	2	2,8
Кость рыбы	2	2,8
Семечка тыквы целая	1	1,4
Кусочки моркови	1	1,4
Кусочки яблока (сердцевина)	1	1,4
Кусочки редиски	1	1,4
Фасоль целая	1	1,4
Зерно кукурузы	1	1,4
Семя репейника	1	1,4
Кость курицы	1	1,4
Булавка	1	1,4
Кусочек жести	1	1,4
Итого...	70	100,0

динамика — восстанавливался просвет бронха, уменьшались отек и количество секрета, но сохранялись локальная гиперемия, единичные грануляции, в которых иногда отмечались вкрапления мелких частичек инородного тела (только кожуры семечек подсолнечника).

В этих случаях производилось удаление остатков инородного тела вместе с грануляционной тканью. Всем больным второй группы назначались антибиотики с учетом ранее проведенного бактериологического исследования промывных вод бронхов. Наиболее часто назначались гентамицин и антибиотики из группы

пенициллина, так как при бактериологическом исследовании промывных вод бронхов чаще всего выделяли грамотрицательную флору и пневмококк. Бактериологическое исследование содержимого бронхов проведено у 52 больных с инородными телами дыхательных путей. У 36 из них была выделена бактериальная флора. Грамотрицательная флора выделена в 23 случаях. У 10 больных выделили пневмококк и у 9 детей другие микроорганизмы, у 6 больных высевалась микст-инфекция.

Третья бронхоскопия у больных второй группы проводилась через 5—7 дней после второй и к этому моменту клинические и эндобронхиальные изменения полностью купировались. Больные второй группы планово осматривались через 1—1,5 мес. после выписки из стационара и ни у одного из них не было признаков заболевания органов дыхания.

У 9 больных третьей группы отмечалась картина локального гнойного эндобронхита, которая сохранялась и после удаления инородного тела. У всех больных этой группы в качестве инородного тела были жеванные семечки подсолнечника. У двух детей частички инородного тела удалялись и во время второй бронхоскопии. У семи других детей на второй бронхоскопии в просвете видимых бронхов инородного тела обнаружено не было, но сохранялись явления гнойного эндобронхита. У пяти детей как на первой, так и на последующих бронхоскопиях часть бронхов базальных сегментов не была доступна для осмотра из-за выраженного отека слизистой. Аналогичная картина отмечалась и во время третьей бронхоскопии, что являлось поводом для проведения микротрахеостомии с катетеризацией бронха больной стороны. Микротрахеостомия выполнялась во время третьей бронхоскопии после констатации наличия гнойного эндобронхита. При катетеризации бронхов использовались катетеры для подключичных вен диаметром 0,6 и 1 мм. Катетер вводился по проводнику и его дистальный конец оставляли на 0,5—1 см выше пораженного участка слизистой бронха. Катетеризации левого

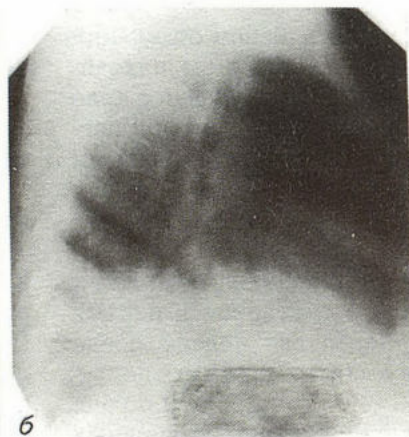


Рис. 1. Объяснения в тексте.

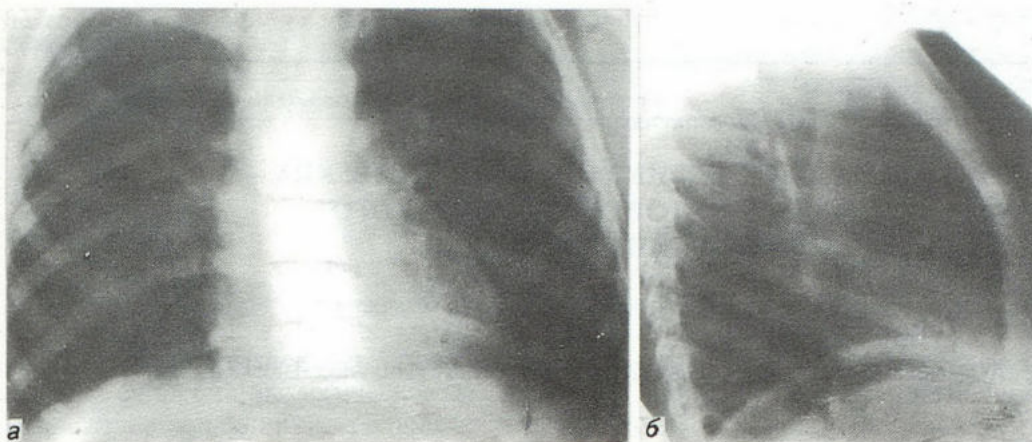


Рис.2. Объяснение в тексте.

или правого бронхов добивались посредством отклонения трахеи.

Через катетер вводились лекарственные средства в определенной последовательности: муколитические препараты, антибиотики, антисептики. Интервал между введением разных препаратов составлял 1 час. В течение дня они вводились дважды.

Длительность эндобронхиальной терапии определялась на основании жалоб и физикальных данных. Отсутствие гнойной мокроты, ослабления дыхания и влажных хрипов являлось основанием для удаления катетера. Длительность эндобронхиальной терапии составила в среднем $13 \pm 1,7$ дня.

Из девяти детей с микротрахеостомией только у одного не удалось добиться полного излечения, так как уже сформировались мешотчатые бронхоэктазы в базальных сегментах справа, что подтвердилось на бронхографии. Остальные больные этой группы осматривались через месяц после выписки из клиники, ни один из них не предъявлял никаких жалоб и при рентгенологическом исследовании патологических изменений не выявлялось.

Витя Ж., 2 лет, поступил в клинику на четвертом месяце заболевания с жалобами на кашель. Ранее около трех месяцев безуспешно лечился в детском отделении районной больницы по поводу нижнедолевой пневмонии справа. При поступлении в клинику справа над проекцией нижней доли отмечалось укорочение перкуторного звука и значительное ослабление дыхания. На рентгенограмме легких определялась картина ателектаза нижней доли справа (рис. 1, а, б). Первая бронхоскопия выполнена на второй день госпитализации. При бронхоскопии отмечался гнойный эндобронхит правого нижнедолевого бронха. При удалении секрета выявлено наличие инородного тела (кусочки шелухи семечки подсолнечника) в области нижнедолевого бронха, интимно связанного с грануляционной тканью. Инородное тело удалено вместе с грануляциями. Вторая бронхоскопия проводилась на 5-й день госпитализации, третья — на 7-й. При обеих повторных бронхоскопиях сохранялась картина локального гнойного эндобронхита. На рентгенограммах легких после проведения второй бронхоскопии ателектаз сохранялся. Во время третьей бронхоскопии мальчику произведена микротрахеостомия с катетеризацией межпучкового бронха. Эндобронхиально назначено: мукогельван — 1,0, полимиксин

250000 ЕД в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия и раствор фурацилина 1:5000 — 1,0. Все лекарственные средства вводились с интервалом в один час дважды в день. Мукогельван вводился 7 дней, полимиксин — 7 дней, затем клафоран в разовой дозе 500000 ЕД, раствор фурацилина все дни. На 15-й день с момента постановки катетер был удален. Во время контрольной бронхоскопии констатирован катаральный нижнедолевой эндобронхит. На рентгенограмме легких отмечено обогащение легочного рисунка в области нижней доли справа — ателектаза нет (рис. 2, а, б). Ребенок осмотрен через месяц после выписки из клиники. Родители больного жалоб не предъявляли. При объективном и рентгенологическом обследовании патологических изменений не выявлено.

Выраженный терапевтический эффект эндобронхиальной терапии можно объяснить созданием высокой концентрации лекарственных средств в очаге поражения, что позволяет быстро и значительно уменьшить отек слизистой бронхов и "отпустить" ранее ущемленные мелкие частички инородного тела. Кроме того, при катетеризации бронха усиливается интенсивность и частота кашля, что также способствует удалению инородного тела.

Итак, детям, аспирировавшим инородное тело, состоящее из нескольких мелких частичек, необходимо проводить не менее двух бронхоскопий, так как есть опасность нахождения мелких частичек инородного тела в недоступных осмотру бронхах.

При сохранении явлений гнойного эндобронхита и после второй бронхоскопии целесообразно проведение микротрахеостомии с осуществлением эндобронхиальной терапии муколитиками, антибиотиками и антисептиками. Длительность эндобронхиальной терапии определяется клинической картиной и в среднем составляет около двух недель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климанская Е.В. Основы детской бронхологии. — М., 1972.
2. Ширяева К.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких у детей. — Л., 1978.

И.И.Логвиненко

ХРОНИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ — БИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР ЭКОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Институт общей патологии и экологии человека СО РАМН, Новосибирск

CHRONIC PULMONARY PATHOLOGY IS A BIOLOGICAL INDICATOR OF ECOLOGICAL WELL-BEING IN THE
NORTH

I.I.Logvinenko

S u m m a r y

Results of studying the complex influence of climatic factors on the North habitants are given. The data on the population morbidity and the comparative analysis of the morbidity level dependence on various social groups are presented. It was determined that the respiratory morbidity level is strongly effected by a complex of climatic and occupational factors.

Р е з ю м е

Приведены результаты изучения комплексного влияния климатических факторов на жителей Крайнего Севера. Приводятся данные по заболеваемости населения и сравнительный анализ в зависимости от группы обследуемого контингента. Установлено, что на уровень заболеваемости болезнями органов дыхания большое влияние оказывает комплекс климатических и профессиональных факторов.

В настоящее время интенсивно изучается патогенез экологических воздействий в зависимости от факторов окружающей среды и состояния индивидуального здоровья человека, в частности уровня его резервов и функционирования элиминационных механизмов [3,10].

Органы дыхания, являясь открытой системой, находятся на первой линии защиты организма от неблагоприятного влияния токсико-аллергических, инфекционных и физических факторов внешней среды. Широкое применение химических поллютантов, усиливающих бронхореактивность (озон, окислы серы, азота и другие), в настоящее время является одной из причин увеличения заболеваемости респираторными болезнями [4,7,8,10]. Влияние метеофакторов (низкая температура воздуха, падение его влажности и барометрического давления) также приводит к увеличению бронхореактивности, снижению механизмов местной защиты бронхиального дерева [2] и изменению вентилаторной функции [13]. Появились работы о риске развития болезней органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию электромагнитных полей [12,14,15].

Наряду с большим числом конкретных данных изучения окружающей среды и человека до настоящего времени отсутствует целостное представление о клиническом эффекте функционального экологического комплексного показателя. В связи с этим осуществлен комплексный скрининг 516 сотрудников каскада Вилюйской гидроэлектростанции в одном из самых хи-

мически чистых поселков страны [11], "загрязненном" физическими поллютантами (естественно-природные электромагнитные поля).

На первом этапе скрининга клинико-эпидемиологические исследования населения проводились врачебными бригадами, состоящими из врачей 12 специальностей, с заполнением протокола на каждого обследуемого, который определял содержательную часть, программу и порядок осмотра. В него, помимо наиболее существенных и значимых признаков, симптомов и синдромов, включены результаты флюорографии или рентгенографии грудной клетки, количественные характеристики лабораторных (общий анализ крови, липидный спектр, уровень иммуноглобулинов крови) и функциональных (электрокардиография, оценка системы внешнего дыхания и ее газотранспортной функции) методов, необходимых для стандартной оценки состояния здоровья в соответствии с профилем врачебной специальности.

На втором этапе проведено углубленное специализированное обследование выявленных больных с респираторной патологией с целью уточнения диагноза, экспертной оценки состояния трудоспособности, определения особенностей течения заболеваний у различных групп населения.

Для выявления маркеров респираторной патологии с помощью предложенного нами в 1987 году "Способа диагностики гелиометеолабильности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких" [5]

Таблица

Показатели сатурации кислорода у жителей Крайнего Севера, %

Сатурация кислорода	Основная группа	Контрольная группа
Менее 95%	1,4	1,6
95—97%	59,5	64,1
98% и более	39,1	34,3
Итого...	100,0	100,0

изучена распространенность метеопатических реакций как синдрома экологической дезадаптации. Проведена оценка влияния метеорологических факторов, геомагнитного поля и солнечной активности на респираторную систему человека.

Эколого-климатическая оценка района Вилуйской ГЭС в 1992 г. (год активного солнца) показала, что среднегодовая температура воздуха отрицательная — минус 8,7°C. Продолжительность периода с температурой ниже 0°C составляет 197 дней, выше 0°C — 169 дней в году. Продолжительность периода с температурой воздуха ниже +7°C (при которой наблюдается полное угнетение ресничек слизистой оболочки до полного прекращения их деятельности [2]) составляет 252 дня в году. Годовая амплитуда температуры воздуха — минус 58,3°C. Жесткость погоды с ноября по март колеблется от 3,3 до 4,11 балла (в среднем 3,6 балла), составляя в июне — августе 0,03—0,26 балла.

Максимальная амплитуда экстремальных значений скорости ветра — 20,1 м/сек приходится на июнь. Относительная влажность наиболее низкая в мае достигает максимума с переходом к устойчивым отрицательным температурам. Количество влажных дней колеблется от 1 до 12 в месяц (57 за год). Повторяемость осадков за год составляет 126 дней, показатель неравномерности осадков — 0,6.

За год наблюдалось 39 магнитных бурь, количество дней с возмущением геомагнитного поля — 133. К концу года отмечается рост количества бурь до 4—5 в месяц и длительности возмущения геомагнитного поля — до 17—21 дня за месяц.

В результате комплексного осмотра 37 аборигенов и 479 пришлых жителей Крайнего Севера в возрасте 15—67 лет установлено, что среди мигрантов удельный вес мужчин меньше, а среди аборигенов — больше, чем женщин, соответственно 24,8 и 75,2%; 64,9 и 35,1%. Все сотрудники предприятия были разделены на две группы по профессиональной принадлежности. В основную группу отнесены работники, которые в процессе своей производственной деятельности подвергаются воздействию промышленных электромагнитных полей (13,8%), в контрольную — работающие вне контакта с вредными условиями труда (86,2%).

На основании клинико-лабораторных методов исследования установлено, что в основе выявленной патологии лежит воспаление как вирусно-бактериальной, так и аллергической природы.

Из общего числа обследованных объективное снижение функции внешнего дыхания, которое выражалось в нарушении функции мерцательного эпителия бронхов, динамической обструкции дыхательных путей (положительная проба с β_2 -агонистами) и неравномерность распределения вентиляции и перфузии (увеличение вентиляционно-перфузионного отношения) зарегистрировано у 42,95%.

Клинически выраженные формы хронических неспецифических заболеваний легких диагностированы у 95 (18,4%) человек, из них у 45,3% отмечено тяжелое и средней тяжести течение болезни. Ведущее место занимал хронический бронхит (55,8%). Удельный вес бронхиальной астмы составлял 44,2%, что значительно выше, чем по литературным данным [6], и может быть связано с тем, что в работе использовалась МКБ-10 [8].

Распространенность болезней органов дыхания у женщин (как аборигенов, так и мигрантов) была одинаковой и составила 15,5%. У мужчин аборигенов хронические неспецифические заболевания легких встречаются значительно реже, чем у мигрантов — 12,5 и 19,3% соответственно. Как у мигрантов, так и аборигенов, работающих в контакте с промышленными электромагнитными полями, выявлена значительно меньшая распространенность респираторной патологии и более частое нарушение бронхиальной проходимости, чем в контрольной группе, соответственно 9,8 и 17,7%; 11,1 и 36,6%; 41,9 и 49,2%.

“Кислородный бюджет” организма, несмотря на нарушение бронхиальной проходимости более чем у половины обследованных, находился в пределах нормы (95—97%) — таблица.

Из таблицы видно, что гипоксемия была лишь у 1,4—1,6%, а более чем у трети (34,3%—39,1%) отмечались повышенные показатели сатурации кислорода, отражающие напряжение газотранспортной функции крови, более выраженные у работающих в контакте с промышленными электромагнитными полями по сравнению с контрольной группой.

Анализ биогелио-, биоклимато- и биомагнитограмм позволил установить у всех пациентов с клинически выраженными и субклиническими формами респираторной патологии появление гелиометеопатических реакций в периоды неблагоприятной гелиофизической и метеорологической ситуаций, возмущений геомагнитного поля. Степень тяжести гелиометеочувствительности коррелировала со степенью тяжести выявленных объективных нарушений системы внешнего дыхания и ее газотранспортной функции.

Легкое течение метеопатических реакций встречалось при субклинических формах хронического бронхита и проявлялось жалобами общего характера, появлением хронического гипервентиляционного синдрома I степени без нарушения альвеолокапиллярного газового гомеостаза.

Выраженная степень гелиометеочувствительности встречалась при клинически выраженных формах хронического бронхита и проявлялась гипервентиляционным синдромом II степени, появлением гипоксии,

компенсированного респираторного алкалоза, синдромом нарушенного отношения вентиляции и перфузии и повышенными показателями сатурации кислорода.

Тяжелое течение метеопатических реакций встречалось при хроническом бронхите с высокой активностью воспалительного процесса и бронхиальной астме и проявлялось гипервентиляционным синдромом II степени, появлением гипокапнии, компенсированного респираторного алкалоза, синдромом нарушенного отношения вентиляции и перфузии, положительной пробой с β_2 -агонистами, гипоксемией.

Появление гелиометеопатических реакций может быть расценено как экологически обусловленные дезадаптационные изменения.

Таким образом, как показали результаты климато-экологического исследования, отрицательная среднегодовая температура воздуха, продолжительность периода с отрицательной температурой более 50% дней за год, высокий балл жесткости погоды и треть дней в году с высоким уровнем возмущенности сверхслабого естественно-природного геомагнитного поля могут приводить к экологически обусловленным дезадаптационным изменениям: субклиническим (нарушение функции мерцательного эпителия бронхов, динамическая обструкция дыхательных путей и гелиометеопатические реакции) и клинически выраженным формам респираторной патологии, которая, как мы полагаем, может служить биологическим индикатором экологического благополучия региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Б.В. Антропогенные экологические болезни // Клин. мед.— 1993.— № 3.— С.15—19.

2. Есеналиева Р.Н. Состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей у рабочих титанового производства (клинико-экспериментальные данные): Автореф. дис. ... канд.— Алма-Ата, 1974.— 16 с.
3. Кульберг А.Я. // Вестн. АМН СССР.— 1991.— № 1.— С.3—10.
4. Лебедев А.Д., Качуров Б.И., Саравайская Л.И. Состояние здоровья населения России в показателях смертности // Региональные проблемы здоровья населения России.— М., 1993.— С.106—122.
5. Логвиненко И.И. Использование "Шкалы для вычисления дифференцированного индекса гелиометеочувствительности" для оценки варианта хронического бронхита // Новые методы диагностики и лечения заболеваний, медицинская техника: Тезисы докладов науч.-практ. конф.— Новосибирск, 1993.— С.22.
6. Макаров В.М. Распространенность хронического бронхита, бронхиальной астмы в климато-географических условиях Якутии // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.62—65.
7. Манков Л.Г., Целуйко С.С. Влияние социально-гигиенических и экологических факторов Дальневосточного региона на распространенность болезней органов дыхания // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР.— 1991.— № 3.— С.18—22.
8. Международная классификация болезней. X пересмотр. ВОЗ.— 1992.
9. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 1993 году: Национальный доклад.— М., 1994.— 34 с.
10. Чучалин А.Г. Механизмы защиты органов дыхания // Пульмонология.— 1992.— № 1, Приложение.— С.8—15.
11. Ягья Н.С., Петров П.А., Ягья В.С. Человек и охрана его здоровья на Севере.— Л.: Медицина, 1984.— 216 с.
12. Boffetta P. Electricity production and cancer risk // Cancer J.— 1993.— № 1.— P.10—15.
13. Marotte A. Effects ventilatoires d'une diminution brutale de la pression barometrique // Bull. Soc. Ecophysiol.— 1991.— № 1—2.— P.5—13.
14. Nikin B., Zazetic B. Elektromagnetna zracenja kao noguci faktor u nastanku profesionaknih obolenji // Zb. rad. Tehn. fak. Mihajlo Pupin, Zrenjanin / Univ. Novom. Sadu.— 1991.—1992.— № 2.— S.103—108.
15. Tremolieres J. Les champs magnetiques en mil professionnel un risque a evaluer // Rev. Gen. Secur.— 1992.— № 113.— P.54—58.

С.С.Якушин, В.И.Свирина

ВЫЯВЛЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Государственный медицинский университет, Рязань

REVEALING OF PULMONARY VENTILATION DISTURBANCES FOR FAILURE ELIMINATORS AT THE CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION

S.S.Yakushin, V.I.Svirina

S u m m a r y

The function of external respiration was tested for a group of eliminators (103 persons) and a control group (52 persons). The indices monitored were as follows: a forced expiration volume during the first second, the forced vital capacity and the expiration peak volume rate. When comparing two groups for the same rate of the third index decrease the decrease of the two first indices was more frequent and the degree of the forced expiration volume was significantly larger in the group of eliminators. An inhalation provokative test with 0.5 and 1% metaholin solution was performed in order to reveal hyperreactivity. The test has shown out a tendency towards the hyperreactivity rate growth for the eliminators. Consequently the investigation has made it possible to determine high rate of disturbances in bronchial permeability and the bronchus hyperreactivity for those involved in the elimination of the consequences of the failure at the Chernobyl atomic power station.

Р е з ю м е

Проведено исследование функции внешнего дыхания в группах ликвидаторов (103 человека) и контрольной (52 человека) с оценкой показателей ОФВ₁ — объема форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированной жизненной емкости легких и ПОС — пиковой объемной скорости выдоха. Установлено более частое снижение ОФВ₁ и ПОС в опытной группе в сравнении с контролем при одинаковой частоте снижения ФЖЕЛ и более значительная степень снижения ОФВ₁ у ликвидаторов. Для выявления гиперреактивности проводилась ингаляционная провокационная проба с 0,5 и 1% растворами метахолина, которая выявила тенденцию к увеличению частоты гиперреактивности у ликвидаторов. Таким образом, проведенное исследование позволило установить высокую частоту нарушения бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Уровень заболеваемости болезнями органов дыхания, среди которых первое место занимает хронический бронхит (ХБ) с его последствиями, зависит от известных социально-гигиенических и профессиональных факторов. После аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 г. стали известны факты аэрозольного попадания радионуклидов в бронхолегочный аппарат у участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, особенно у лиц, выполнявших работы, связанные с повышенной запыленностью. При этом было отмечено частое (15—83%) появление разнообразных бронхолегочных жалоб в начале работ на станции [2,3,5]. В ряде последующих работ [1,4] было установлено наличие плотных частиц в ткани легких и альвеолярных макрофагах, содержащих элементы ядерного топлива и конструкционных материалов станции. Поэтому безусловно актуальными являются исследования, посвященные выявлению бронхолегочной патологии у участников ЛПА на ЧАЭС.

В связи с этим нами проводилось эпидемиологическое исследование по выявлению заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, жителей Рязани и Рязанской области. Опытную группу составили 103 человека — участники ЛПА на ЧАЭС в 1986—1987 гг., контрольную — 52 человека. Контрольная группа была стандартизирована по следующим основным признакам: полу, возрасту, весу, наличию вредных факторов (курение, алкоголь), социальным факторам и профессии. При этом у участников ЛПА была установлена в сравнении с контрольной группой достоверно более высокая заболеваемость ХБ (62 и 11,5% в контроле), бронхиальной астмой — БА (20,6 и 3,8%), пневмониями (40 и 11,5%), отмеченная после участия обследованных в ликвидации аварии на ЧАЭС.

Параллельно с эпидемиологическими исследованиями нами проведено изучение состояния функции внешнего дыхания (ФВД) у тех же обследованных участников ЛПА, что явилось целью данной работы.

Таблица 1

Частота выявления нарушений ФВД (%) в опытной и контрольной группах

Группа	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ПОС
Опытная	16,5±3,7	16,5±3,7*	24,3±4,2*
Контрольная	15,4±5,0	5,8±3,2	7,7±3,7

Примечание. * — здесь и в последующих таблицах означает достоверную разницу.

Исследование ФВД проводилось на приборе "Ventilometer" (Великобритания). ФВД оценивалась по ОФВ₁ — объему форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированной жизненной емкости легких, ПОС — пиковой объемной скорости выдоха. Для выявления возможной скрытой готовности бронхов к спастическим реакциям проводился ингаляционный провокационный тест с 0,5 и 1% растворами метахолина. При этом строго контролировались условия проведения исследования ФВД и провокационного теста: противопоказаниями являлись обострения бронхолегочных заболеваний, тяжелых заболеваний внутренних органов; за 12 часов до исследования отменялись лекарственные препараты, способные повлиять на проходимость бронхов, физиопроцедуры, ограничивались нервные и психические нагрузки; выполнение методики проводилось не ранее чем через 2 часа после приема пищи. Полученные результаты исследования приведены в табл.1.

При этом установлено более частое снижение ОФВ₁ и ПОС в опытной группе в сравнении с контролем при одинаковой частоте снижения ФЖЕЛ, что указывает на достоверно более частое нарушение бронхиальной проходимости у ликвидаторов аварии.

Мы проанализировали не только частоту снижения ОФВ₁, но и степень его снижения в опытной и контрольной группах (табл.2). При этом отмечено, что в опытной группе имеется более значительная степень снижения ОФВ₁ (у 5,8% больных — менее 70% от должной величины) в отличие от лиц контрольной группы, у которых такая степень снижения ОФВ₁ не обнаруживалась.

Таблица 2

Сравнительная частота выявленных нарушений бронхиальной проходимости (%) в опытной и контрольной группах в зависимости от степени снижения ОФВ₁

Группа	ОФВ ₁ (% от должного)				
	>80	80—70	70—60	60—50	<50
Опытная	83,5±3,7	10,7±3,0	2,9±1,7	1,9±1,3	1,0±1,0
Контрольная	94,2±3,2	5,8±3,2	0	0	0

Таблица 3

Степень снижения ОФВ₁ после пробы с метахолином в опытной и контрольной группах

Группа обследуемых	Величина снижения ОФВ ₁			
	13—20%		более 20%	
	Метахолин			
	0,5%	1%	0,5%	1%
Опытная (n=55)	9,1±3,9	10,4±4,1	14,5± 4,7	22,9± 5,7
Контрольная (n=43)	10,2±4,6	9,3± 4,4	14,8± 5,4	18,2±5,9

При показателе ОФВ₁ не менее 70% от должной величины проведены ингаляционные провокационные пробы у 55 (53,4%) "ликвидаторов" и у 43 (82,7%) человек контрольной группы с 0,5 и 1% растворами метахолина. При этом мы оценивали степень снижения ОФВ₁ по двум градациям: снижение ОФВ₁ от 13 до 20% — более характерное для хронического бронхита и более 20% — для бронхиальной астмы (табл.3). Отмечено установление гиперреактивности бронхиального дерева у 14,5% "ликвидаторов" на 0,5% раствор метахолина и 22,9% — на 1% раствор, что в итоге составило 37,4% обследованных ликвидаторов. Достоверных различий с контрольной группой при проведении ингаляционных провокационных проб получено не было.

Также нами проанализированы результаты исследования ФВД в опытной и контрольной группах в зависимости от фактора курения. При этом в группе курящих участников ЛПА снижение ОФВ₁ отмечено почти в 3 раза чаще (18,6±4,2%), чем у курящих контрольной группы (6,7±3,7%), различие достоверно (p<0,02).

При проведении ингаляционных провокационных проб с 0,5 и 1% растворами метахолина частота снижения показателей ОФВ₁ в группе курящих ликвидаторов несколько выше, чем в группе курящих в контроле (табл.4), однако разница недостоверна.

Суммарная частота снижения ОФВ₁ в опытной группе, в том числе и после проведения ингаляцион-

Таблица 4

Степень снижения ОФВ₁ после пробы с метахолином в группе курящих "ликвидаторов" и курящих в контрольной группе

Группа обследуемых	Величина снижения ОФВ ₁			
	13—20%		более 20%	
	Метахолин			
	0,5%	1%	0,5%	1%
Ликвидаторы	17,4±5,6	9,3±4,3	15,2±5,3	18,6±5,7
Контрольная группа	13,9±5,8	4,1±3,3	8,3±4,6	8,3±4,6

ной провокационной пробы с растворами метахолина, составила 53,9% (16,5% — снижение ОФВ₁ до провокационной пробы и 37,4% — после нее), следовательно, нарушение бронхиальной проходимости отмечается более чем у половины ликвидаторов.

Таким образом, исследование ФВД позволило установить высокую частоту нарушения бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхиального дерева у участников ЛПА на ЧАЭС в сопоставлении с контрольной группой. Выявленная гиперреактивность бронхиального дерева, являющаяся потенциальным фактором риска развития в будущем у этих лиц хронических обструктивных заболеваний легких, требует динамического клинко-функционального наблюдения за этой группой участников ЛПА. Достоверно более частое нарушение бронхиальной проходимости у курящих в опытной группе в сравнении с контрольной указывает, что причиной бронхиальной обструкции, помимо курения, могут являться и другие факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грובהва О.М., Чучалин А.Г., Черников В.П. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки / первое сообщение // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.51—55.
2. Кирюхин А.В. Легочная патология у больных, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме. — М., 1994. — № 1246.
3. Косенко М.М. Синдром поражения верхних дыхательных путей в первые месяцы после аварии на ЧАЭС // Там же. — № 1248.
4. Худина У.А., Якушин С.С. Исследование заболеваемости патологии органов дыхания у участников ликвидации аварии на ЧАЭС // Актуальные проблемы профессиональной и экологической патологии. — Курск, 1994. — С.345—347.
5. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черников В.П. и др. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С.27—31.

Поступила 03.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-07:616.155.35-07

А.Б.Берестецкий, И.В.Лещенко, И.А.Кардашина

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ЭОЗИНОФИЛОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

АОЗТ МТФ "Авиценна", МО "Новая больница", Екатеринбург

CHANGES IN EOSINOPHILE PROPERTIES DUE TO THE INFLUENCE OF SERUM OF THE PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA

A.B.Berestetsky, I.V.Leshchenko, I.A.Kardashina

Summary

A rosette-forming ability of the blood eosinophiles was studied for six patients with the bronchial asthma and four healthy donors. The number of low density eosinophiles was for certain higher for the sick people in contrast to the healthy ones. However the number of high density eosinophiles differed negligibly. Incubation of healthy people's eosinophiles with the beta-andrenoblocker obsidan almost doubled the number of rosettes with the sheep's erythrocytes. At the same time donors' eosinophile incubation with the blood serum of patients with the bronchial asthma, increased their rosette formation almost six times. Preliminary serum inactivation by heating completely deprived it of the ability to stimulate rosette formation for donors' eosinophiles.

Резюме

В данной работе была изучена розеткообразующая способность эозинофилов крови у 6 больных БА и 4 здоровых доноров. У больных количество эозинофилов низкой плотности было достоверно выше, чем у здоровых, но число эозинофилов высокой плотности существенно не различалось. Инкубация эозинофилов здоровых лиц с бета-адреноблокатором обзиданом увеличила число розеток с эритроцитами барана почти в два раза, в то время как инкубация эозинофилов доноров с сывороткой крови больных БА увеличила их розеткообразующую активность почти в 6 раз. Предварительная инактивация сыворотки нагреванием полностью лишала ее способности стимулировать розеткообразование эозинофилов доноров.

Начиная с 70-х годов появилось значительное число публикаций, в которых оформилась концепция роли эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [2,4,7—9,14,16,17,21,22]. В 1985 г. *T.Fukuda et al.* обнаружили неоднородность популяции эозинофилов у больных БА, выражавшуюся в появлении эозинофилов низкой плотности (ЭНП) в градиенте плотности перколлы. Изучение свойств ЭНП показало, что эти клетки обладают уникальными морфологическими, биохимическими и иммунологическими свойствами, делающими их фактором аутоагрессии против тканей бронхов и легких больного. *G.S.Basran et al.* [1] в 1984 г. выявили блокирующую активность сыворотки больных БА на бета-адренергическую рецепцию клеток. *H.Meurs et al.* [15] пришли к заключению о снижении количества и активности бета-адренорецепторов лимфоцитов у больных БА после аллергенного раздражения, а *L.Hakansson et al.* [10,11] показали, что у больных с пылевой астмой в сезон пыления резко возрастает концентрация термолабильной фракции нейтрофильного и эозинофильного хемотаксических факторов в сыворотке крови. Установлено, что эти факторы разрушались при нагревании до 56°C в течение 30 минут. Однако природа субстанции, вызывающей эти процессы, остается неизвестной.

Цель исследования заключалась в выделении эозинофилов высокой (ЭВП) и низкой плотности больных БА и здоровых лиц и сравнительном изучении их рецепторной активности в реакции розеткообразования с эритроцитами барана.

Исследование проводилось у 6 больных atopической БА среднетяжелого течения (3 мужчины и 3 женщины), поступивших в клинику в фазе обострения заболевания. Средний возраст составил $37,7 \pm 3,5$ года в диапазоне от 26 до 49 лет. Продолжительность заболевания варьировала в широких пределах от нескольких месяцев до 15 лет. Один больной регулярно принимал преднизолон в поддерживающей дозе 10 мг/сут перорально, остальные системными стероидами не лечились. На момент исследования все больные получали стандартную терапию препаратами теофил-

Таблица 1

Количество эозинофилов низкой и высокой плотности в крови больных БА (на 1000 клеток)

№	Паци-ент	Возраст, лет	Градиент плотности (г/см ³)		Отношение ЭНП/ЭВП
			<1,115 (ЭНП)	>1,115 (ЭВП)	
1	Ч	32	25	58	0,43
2	Л*	49	24	62	0,39
3	Ц	42	101	435	0,23
4	Н	33	105	90	1,17
5	Л	26	28	130	0,22
6	В	44	238	287	0,83
$37,7 \pm 3,5$			$86,83 \pm 33,97$	$177 \pm 62,14$	$0,55 \pm 0,15$

Примечание. * — стероидозависимость

Таблица 2

Количество эозинофилов низкой и высокой плотности в крови здоровых лиц (на 1000 клеток)

№	Донор	Возраст, лет	Градиент плотности (г/см ³)		Отношение ЭНП/ЭВП
			<1,115 (ЭНП)	>1,115 (ЭВП)	
1	З	26	6	101	0,06
2	П	25	18	69	0,26
3	Я	26	21	199	0,11
4	Т	21	0	100	0,00
$24,5 \pm 1,2$			$11,25 \pm 4,96^*$	$117,25 \pm 28,24$	$0,11 \pm 0,06^*$

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с группой больных, представленных в табл. 1 ($p < 0,05$).

лина перорально и внутривенно и ингаляционными бета-агонистами. Контрольную группу составили 4 здоровых донора (2 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 21 до 26 лет (в среднем $24,5 \pm 1,2$ года).

Выделение эозинофилов производилось на трех градиентах плотности фикола (молекулярная масса 400000) и 35% раствора верографина [5]: 1,082, 1,092 и 1,115 г/см³. Кровь из вены набирали утром натощак в центрифужную пробирку объемом 20 мм³ с гепарином из расчета 0,1 мм³ на 10 мм³ крови и помещали в термостат при температуре 37°C на 30 мин. Отстоявшуюся лейкоцезь собирали в силиконированную центрифужную пробирку и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 мин. Осадок разводился 3 мл питательной среды 199 и осторожно ресуспендировался. Смесь инкубировалась 15 мин при 20°C. В центрифужную пробирку наслаивался градиент фикола-верографина плотностью 1,082, 1,092 и 1,115 г/см³. На градиент плотности осторожно наслаивалась лейкоцезь и центрифугировалась 35 мин при 1500 об/мин. Клетки над выбранными градиентами плотности собирались пипеткой. Все три фракции вносились в отдельные пробирки и отмывались средой 199 три раза.

Таблица 3

Количество розеткообразующих эозинофилов (РОЭ) низкой и высокой плотности у больных БА до и после инкубации с адреналином (РОЭа) в %

№	Паци-ент	РОЭ		РОЭа	
		ЭНП	ЭВП	ЭНП	ЭВП
1	Ч	20	14	10	0
2	Л	16	26	15	14
3	Ц	28	42	13	15
4	Н	0	6	0	4
5	Л	8	26	28	42
6	В	38	0	18	0
		$18,38 \pm 5,57$	$19 \pm 6,28$	$14 \pm 3,77$	$12,5 \pm 6,49$

Количество розеткообразующих эозинофилов (РОЭ) низкой и высокой плотности у здоровых лиц до и после инкубации с обзиданом (РОЭо), сывороткой больных БА (РОЭс) и инактивированной сывороткой больных БА (РОЭис) в %

№	Донор	РОЭ (1)		РОЭо (2)		РОЭс (3)		РОЭис (4)	
		ЭНП	ЭВП	ЭНП	ЭВП	ЭНП	ЭВП	ЭНП	ЭВП
1	З	0	8	0	25	0	60	0	10
2	П	0	8	0	20	0	31	0	7
3	Я	0	16	0	30	0	64	0	8
4	Т	0	8	0	20	0	76	0	8
$M \pm m$		0	10 ± 2	0	$23,75 \pm 2,39$	0	$57,75 \pm 9,54$	0	$8,25 \pm 0,63$
p					$p_{1-2} < 0,01$		$p_{1-3} < 0,001$		$p_{1-4} > 0,05$

Идентификация Е-рецепторов эозинофилов производилась по общепринятой методике для лимфоцитов [12]. В центрифужные пробирки вносилось по $0,1 \text{ мм}^3$ взвеси эозинофилов с градиентов плотности менее $1,115 \text{ г/см}^3$ и более $1,115 \text{ г/см}^3$ и по $0,1 \text{ мм}^3$ 0,5% взвеси эритроцитов барана. У больных БА часть эозинофилов предварительно инкубировали с 1% раствором адреналина. У здоровых доноров эозинофилы дополнительно помещались в три пробирки: 1) с 0,05 мл 0,1% раствора бета-адренергического блокатора обзидана; 2) с нативной сывороткой больного БА; 3) с сывороткой того же больного БА, предварительно подвергнутой нагреванию при 56°C в течение 40 мин. Пробирки центрифугировались 3 мин при 1000 об./мин и инкубировались 15 мин при 22°C . Затем во все пробирки добавляли по 0,1 мл 3% глютаральдегида и инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Клетки осторожно ресуспендировались и отмывались 0,9% раствором хлорида натрия. Надосадочная жидкость сливалась и готовились наливные мазки, окрашенные по методу Романовского-Гимзы. В реакции розеткообразования учитывались только эозинофилы, присоединявшие 3 и более эритроцитов барана.

У всех больных БА обнаружено появление значительного числа ЭНП на градиентах плотности фиколла-верографина менее $1,115 \text{ г/см}^3$ (табл. 1). Среднее количество ЭНП составило $86,83 \pm 33,97$ на 1000 клеток. Число ЭВП на градиенте более $1,115 \text{ г/см}^3$ составило $177,00 \pm 62,14$ на 1000 клеток. Соотношение фракций ЭНП к ЭВП колебалось от 0,22 до 0,93 (в среднем $0,55 \pm 0,15$).

У здоровых доноров количество ЭНП было достоверно ниже, чем у больных ($11,25 \pm 4,96$ на 1000 клеток; $p < 0,05$), преобладали ЭВП ($117,25 \pm 28,24$ на 1000 клеток), что проявилось низким соотношением фракций ЭНП/ЭВП ($0,11 \pm 0,06$; $p < 0,05$) — табл.2.

Способность присоединять эозинофилы барана (наличие Е-рецепторов) оказалась у больных БА сходной как для ЭНП ($18,33 \pm 5,57\%$ клеток), так и для ЭВП ($19,00 \pm 6,28\%$; $p > 0,05$). Только у одного пациента отмечена высокая розеткообразующая активность ЭНП при отсутствии розеткообразования у ЭВП (табл.3).

Предварительная инкубация с адреналином дала неоднозначный результат (см. табл.3). У четырех больных число розеткообразующих эозинофилов снизилось вдвое, у одной больной не изменилось и у одной возросло, причем количество розеток с ЭНП увеличилось в три раза. В целом после инкубации с адреналином просматривается тенденция к угнетению розеткообразующей способности эозинофилов.

ЭНП здоровых лиц оказались полностью лишены розеткообразующей способности, а ЭВП обнаружили более слабую активность по сравнению с ЭВП больных, хотя разница оказалась недостоверной ($10 \pm 2\%$; $p > 0,05$). Все розетки были неполные. Инкубация с бета-адреноблокатором обзиданом не влияла на свойства ЭНП, но увеличила число розеткообразующих ЭВП более чем в два раза по сравнению с исходным ($23,75 \pm 2,39\%$; $p < 0,01$) — табл.4.

Исследовалось влияние сыворотки больных бронхиальной астмой на розеткообразование нормальных эозинофилов. Предварительная инкубация эозинофилов здоровых доноров с сывороткой крови больных БА приводила к резкому увеличению розеткообразования ЭВП почти в шесть раз по сравнению с исходным уровнем (до $57,75 \pm 9,54\%$; $p < 0,001$) (см. табл.4), причем появились морулы, отсутствовавшие в контрольном эксперименте. Вместе с тем сыворотка больных не оказывала никакого влияния на розеткообразующую активность ЭНП здоровых лиц.

Сыворотка больных БА, предварительно подвергнутая нагреванию до 56°C в течение 40 мин, инактивировалась и полностью лишалась свойства увеличивать способность эозинофилов здоровых доноров образовывать розетки.

Настоящее исследование продемонстрировало качественные функциональные различия свойств эозинофилов у больных БА и здоровых людей. Хорошо известно, что у больных с эозинофилиями различной этиологии появляются ЭНП, обладающие рядом уникальных особенностей. Подобные же ЭНП обнаруживаются у больных БА и играют важную роль в патогенезе этого заболевания [3,5,6,18—20,23]. В незначительном количестве ЭНП присутствуют и у здоро-

вых лиц [5], однако их природа, биологическая сущность, происхождение, свойства и механизмы регуляции изучены крайне мало.

В нашем исследовании не удалось выявить различия в функциональном состоянии Е-рецепторов у ЭНП и ЭВП больных БА. По-видимому, это объясняется лечением адреностимуляторами и теофиллином, повышающими уровень внутриклеточного цАМФ и снижающими уровень цГМФ. Как известно, Е-розеткообразующая способность клеток обратно пропорциональна величине внутриклеточного цАМФ и прямо пропорциональна содержанию цГМФ. [12]. Это подтверждается тем, что инкубация с адреналином у большей части больных существенно угнетала розеткообразование эозинофилов. Влиянием лечения адреностимуляторами можно объяснить парадоксальное увеличение числа розеткообразующих эозинофилов у одной больной. Извращенные ответы на адренергическую стимуляцию у больных БА известны. Можно предположить, что розеткообразование эозинофилов отражает такую характерную особенность БА, как адренергический дисбаланс. Предположение об участии адренергических рецепторов подтверждается более низкой розеткообразующей способностью эозинофилов у здоровых доноров и значительным ее увеличением после инкубации с бета-адренергическим блокатром обзиданом. Однако эта гипотеза не объясняет, почему адренергическая блокада стимулирует розеткообразование только у ЭВП и совершенно не влияет на состояние Е-рецепторов у здоровых лиц. Кроме того, фармакологическая блокада адренергических рецепторов значительно уступает по своему активирующему влиянию на розеткообразование эозинофилов воздействию сыворотки больных БА. Вместе с тем сыворотка больных избирательно стимулирует розеткообразование только у ЭВП, не влияя на ЭНП доноров. Таким образом, гипотеза адренергической блокады лишь частично объясняет этот феномен. Очевидно, механизм воздействия сыворотки не объясняется исключительно состоянием системы циклических нуклеотидов. Вероятно, увеличение активности Е-рецепторов эозинофилов происходит еще каким-то путем. Природа этой субстанции сыворотки крови больных БА неизвестна. Учитывая, что эта субстанция полностью инактивируется нагреванием до 56°C, можно предположить, что это протеин или группа протеинов, которые предстоит идентифицировать.

В результате проведенного исследования обнаружены существенные различия в розеткообразующей способности эозинофилов больных БА и здоровых. Сыворотка больных БА содержит неидентифицированную термолабильную субстанцию, стимулирующий эффект которой на розеткообразование эозинофилов значительно превышает эффект фармакологической блокады адренергических рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Basran G.S., Ball A.J., Hanson J.M. et al.* Circulating beta-adrenoceptor blocking factors in asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1984.— Suppl.135.— P.226—230.
2. *Barnes P.J.* The changing face of asthma // *Quart. J. Med.*— 1987.— Vol.63.— P.359—365.
3. *Capron M., Jonault T.* IgE receptors of human eosinophils and eosinophil heterogeneity // *Ann. Immunol.*— 1986.— Vol.137.— P.371—374.
4. *Dahl R., Venge P.* Role of the eosinophils in bronchial asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Suppl.122.— P.23—28.
5. *Fukuda T., Dunnette S.L., Reed C.E. et al.* Increased number of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1985.— Vol.132.— P.981—985.
6. *Fukuda T., Gleich G.J.* Heterogeneity of human eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.369—373.
7. *Frigas E., Gleich G.J.* The eosinophil and the pathophysiology of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.77.— P.527—537.
8. *Gleich G.J.* The functions of eosinophils // *Ann. Immunol.*— 1986.— Vol.137D.— P.136—141.
9. *Gleich G.J., Loegering D.A., Adolphson C.R.* Eosinophils and bronchial inflammation // *Chest.*— 1985.— Vol.87, № 1.— Suppl.— P.10S—13S.
10. *Hakansson L., Carlson M., Stalenheim G. et al.* Migratory responses of eosinophil and neutrophil granulocytes from patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.743.
11. *Hakansson L., Rak S., Dahl R. et al.* The formation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during a pollen season and after allergen challenge // *Ibid.*— 1989.— Vol.83.— P.933—938.
12. *Jondal M. (Джондал М.)* Использование теста розеткообразования с эритроцитами барана в качестве маркера человеческих Т-лимфоцитов // *Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика* / Под ред. Дж.Б.Натвига, П.Перлманна, Х.Вигзелля: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1980.— С.57.
13. *Kay A.B.* Inflammatory cells in acute and chronic asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.135.— P.S63—S66.
14. *Kay A.B.* Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders // *Clin. Exp. Immunol.*— 1985.— Vol.62.— P.1—12.
15. *Meurs H., Koeter G.H., de Vries K., Kauffman H.F.* Dynamics of lymphocyte beta-adrenoreceptor system in patients with allergic bronchial asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1984.— Suppl.135.— P.47—61.
16. *Sheller J.R.* Review: Asthma: emerging concepts and potential therapies // *Am. J. Med. Sci.*— 1987.— Vol.293.— P.298—303.
17. *Spry C.J.F.* New properties and roles for eosinophils in disease: discussion paper // *J. Roy. Soc. Med.*— 1985.— Vol.78.— P.844—848.
18. *Sedgwick J.B., Frick W.E., Soudel P.M. et al.* The appearance of hypodense eosinophils during interleukin-2 treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.557—566.
19. *Sokol R.J., James N.T., Wales J. et al.* Morphometry of eosinophils in human blood // *Acta Anat.*— 1987.— Vol.129.— P.211—213.
20. *Sorice F., De Simone C.* Human eosinophil heterogeneity // *Ric. Clin. Lab.*— 1986.— Vol.16.— P.429—434.
21. *Wardlaw A.J., Kay A.B.* The role of the eosinophil in the pathogenesis of asthma // *Allergy.*— 1987.— Vol.42.— P.321—326.
22. *Weller P.F.* Eosinophilia // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol.73.— P.1—10.
23. *Weller P.F., Goetzi E.J.* The human eosinophil roles in host defense and tissue injury // *Am. J. Pathol.*— 1980.— Vol.100.— P.790—820.

Е.С.Пыжова А.Г.Чучалин

ОПЫТ ПЯТИЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РУЗАМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

FIVE-YEAR EXPERIENCE IN THE RUZAM COMPLEX CLINICAL THERAPY FOR PATIENTS WITH THE
BRONCHIAL ASTHMA

E.S.Pyjova, A.G.Chuchalin

Summary

A retrospective study of clinical therapy with the antiallergic medicine RUZAM is described. The medicine is a nonspecific immunity stimulator which is a product of a staphylococcus vital activity. RUZAM is allowed for use in Russia. It is efficient for the bronchial asthma complex therapy of mainly the mild and moderate disease course. The RUZAM treatment has made it possible to reduce the medicine therapy annual volume for the main medicine groups including: by 37.9% for sympathomimatics, by 7.4% for Intal, by 26.4% for short-action theophylline, by 8.4% for prolonged-action theophylline and by 4.2% for inhaled corticosteroids. The money saving is significant for the drug therapy. The cost of annual drug therapy for a patient was 599,400 rubles. This figure is for a group of 95 patients treated with RUZAM. The test group included 40 patients. The cost of their treatment was 1,002,900 rubles what was 1.7 times larger.

Резюме

Представлено ретроспективное изучение клинического применения антиаллергического препарата РУЗАМ — неспецифического стимулятора иммунитета, продукта жизнедеятельности стафилококка. РУЗАМ разрешен к применению в России. РУЗАМ эффективен в комплексной терапии бронхиальной астмы, преимущественно при легкой и средней тяжести течения. Применение препарата РУЗАМ позволило снизить объем лекарственной терапии в течение года по основным группам препаратов: по симпатомиметикам — на 37,9%, по инталу — на 7,4%, по теофиллинам короткого действия — на 26,4%, пролонгированного действия — на 8,4%, по ингаляционным кортикостероидам — на 4,2%. Экономия на стоимости лекарственной терапии значительна. В группе больных, принимавших РУЗАМ (95 человек), стоимость лекарственной терапии в год на 1 больного составила 599,4 тыс. руб. В группе сравнения (40 человек) — 1002,9 тыс. руб., то есть в 1,7 раза больше.

Международное соглашение по диагностике и лечению бронхиальной астмы [1] достаточно убедительно и жестко регламентирует для практических врачей рациональное поэтапное лечение бронхиальной астмы в соответствии с тяжестью ее течения вне зависимости от природы воспалительного процесса на основе современных стероидных противовоспалительных средств, кромогликата натрия и ингаляционных бронходилататоров. Такое стандартизированное лечение признано эффективным во всех странах, однако соглашение предусматривает и дальнейший поиск новых эффективных средств лечения, в частности, обладающих антиаллергическим действием и стимулирующих неспецифическую резистентность организма.

Одним из таких новых препаратов является РУЗАМ, история создания которого начиналась в Казанском медицинском институте и связана с именем проф. Б.Л.Мазура, получившего из мезофильных тер-

мофильные штаммы микроорганизмов менее трудоемким и более быстрым, чем ранее существовавшие, способом [2]. Этот способ лег в основу создания препарата РУЗАМ, обладающего антиаллергическими свойствами. Сотрудники НИИ пульмонологии включились в работу с препаратом РУЗАМ с середины 80-х годов [3].

Препарат РУЗАМ представляет собой продукт жизнедеятельности стафилококка. По экспериментальным данным обладает антиаллергической и противовоспалительной активностью. Под влиянием препарата снижаются общие и местные аллергические реакции, в крови уменьшается содержание IgE. В эксперименте выявлено снижение спазмогенного эффекта гладкой мышцы, подавление реакции пассивной кожной анафилаксии и уменьшение реакции воспаления. РУЗАМ не токсичен, не вызывает аллергизирующего действия и выраженных побочных эффектов, абсолют-

Тяжесть течения бронхиальной астмы до и после применения препарата РУЗАМ и в группе сравнения

Тяжесть течения	До лечения			После лечения			Достоверность различия <i>t</i>	Степень вероятности, % <i>p</i>	Разница между группами по тяжести
	абс.	%	<i>m</i>	абс.	%	<i>m</i>			
Основная группа									
Легкая	59	62,1	4,8	72	75,8	4,4	2,1	>95,5	Существенна
Средняя	27	28,4	4,6	16	16,8	3,8	2,0	=95,5	Существенна
Тяжелая	9	9,5	3,0	7	7,4	2,7	0,5	<95,5	Не существенна
Группа сравнения									
Легкая	24	60,0	7,7	29	72,5	7,1	1,2	<95,5	Не существенна
Средняя	11	27,5	7,1	8	20,0	6,3	0,8	<95,5	Не существенна
Тяжелая	5	12,5	5,2	3	7,5	4,2	0,7	<95,5	Не существенна

ных противопоказаний не имеет и может применяться в случае поливалентной лекарственной аллергии в связи с низким содержанием белка. Препарат РУЗАМ не влияет на функции паренхиматозных органов: сердца, печени, почек.

Стандартизованный препарат прошел доклинические и клинические испытания в полном объеме и рекомендован к применению в широкой медицинской практике [4].

Целью настоящей работы было изучение клинической эффективности препарата РУЗАМ в комплексном лечении больных бронхиальной астмой и определение места и роли РУЗАМА в комплексной терапии на основе пятилетнего опыта применения препарата.

Для проведения сопоставительного исследования были сформированы две группы больных. В основную группу включены больные бронхиальной астмой, которые получали препарат РУЗАМ. Всего 95 человек в возрасте от 16 до 65 лет (средний возраст 42,9 года) с различными сроками заболевания (от года до более 10 лет). 39 больных находились на диспансерном наблюдении в течение 4—5 лет. Контроль осуществляли 2 раза в год: весной (перед периодом цветения) и осенью.

В группу сравнения вошли больные (40 человек), не получавшие РУЗАМ, но также проходившие лечение в условиях этой же лечебной базы в этот же период и соответствующие основной группе по диагнозу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. В основной группе длительность заболевания до 5 лет была у 45% больных, от 5 до 10 лет — у 28,4%, более 10 лет — у 26,3% больных. В группе сравнения средний возраст — 45,8 года, длительность заболевания до 5 лет — у 55%, от 5 до 10 — у 17,5%, более 10 лет — у 11% больных.

Оценку тяжести больных проводили в соответствии с принципами Международного соглашения. Длительный период настоящего исследования, совпавший с революционными изменениями в диагностике и лечении бронхиальной астмы, несколько изменил и понимание

тяжести болезни. В начале исследования (1991 г.) к легкой степени тяжести течения бронхиальной астмы вне зависимости от еще подчеркивавшихся тогда этиопатогенетических форм практические врачи относили больных, не применявших в процессе лечения гормональных препаратов. При неизбежности применения гормональных препаратов больных считали среднетяжелыми, причем к тяжелым относили тех, кто имел выраженные осложнения, и применявших высокие дозы кортикостероидов. Часть больных сознательно отказывались от применения глюкокортикостероидов в связи с распространенным мнением (не без оснований, учитывая имевшийся тогда уровень качества препаратов) о вредных последствиях применения гормональных средств и боязнью формирования зависимости от приема последних. Поэтому при ретроспективном распределении больных по тяжести руководствовались положениями Соглашения о том, что достаточно хотя бы одного признака, определяющего тяжесть течения, чтобы отнести больного к той или иной степени тяжести. Такими определяющими признаками в нашем исследовании являлись клиническая картина, используемая лекарственная терапия и в меньшей степени динамические данные о функции внешнего дыхания.

С легким течением болезни в основной группе было 59 (62,1%) больных, средней тяжести — 27 (28,4%) больных, тяжелых — 9 (9,5%). В группе сравнения были представлены больные приблизительно такой же степени тяжести, как и в основной группе: 24 (60%) больных с легким течением, 11 (27,5%) больных средней тяжести и тяжелых — 5 (12,5%).

По характеру воспалительного процесса в основной группе было с преобладанием атопии — 36 (37,9%) человек, с инфекционно-аллергическими проявлениями — 27 (28,4%) человек и со смешанной формой воспаления — 32 (33,7%). В группе сравнения было по 15 (37,5%) человек с атопической и смешанной формами воспаления и 10 (25%) больных с инфекционно-аллергической формой воспалительного процес-

са. Различия по тяжести между количеством больных легкого, среднего и тяжелого течения астмы в основной группе и группе сравнения статистически не были существенны ($p < 95,5\%$), также не были существенны и различия между группами и по форме воспалительного процесса ($p < 95,5\%$).

Препарат РУЗАМ назначался подкожно в дозе 0,1—0,2 мл один раз в неделю, 6 инъекций на курс.

Клиническая эффективность препарата РУЗАМ оценивалась объективно при осмотре врачом и субъективно пациентом еженедельно в течение всего курса, затем при осмотре через три, шесть и двенадцать месяцев.

Распределение больных по тяжести в основной группе до и после применения препарата РУЗАМ и в группе сравнения до и после традиционного лечения представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, после лечения препаратом РУЗАМ больных легкой формы стало на 13,7% больше за счет сокращения больных среднего и тяжелого течения бронхиальной астмы. Статистически имеет место достоверность различия изменений по тяжести течения после лечения РУЗАМОМ в группах легкой и средней тяжести.

Однако, как видно из табл.1, после традиционного лечения в группе сравнения больных легкой формы, как и после лечения препаратом РУЗАМ, стало больше на 12,5%. Больше за счет сокращения больных среднего и тяжелого течения бронхиальной астмы, причем почти на ту же самую величину, как и в основной группе. Статистическое сопоставление по тяжести течения бронхиальной астмы больных в основной группе и в группе сравнения после лечения различий в результатах не выявляет ($p < 95,5\%$).

Более четкое представление об изменении тяжести больных можно получить при сопоставлении распределения больных по "ступеням" тяжести течения бронхиальной астмы до и после применения препарата РУЗАМ и в группе сравнения после традиционной терапии. Две первые ступени, хотя и диагностируются, в практической деятельности нередко не дифференцируются.

Интермиттирующее течение объединяют с персистирующим с позиций стоимостных подходов при оценке прямых затрат при астме [5], такой подход представляется предпочтительным.

Однако перераспределение больных после лечения препаратом РУЗАМ и после традиционной терапии в группе сравнения в соответствии с имеющимся теперь подразделением по четырем "ступеням" тяжести астмы позволяет получить наглядную картину, проясняющую преимущества использования в терапии бронхиальной астмы препарата РУЗАМ, особенно при переходе больных с высоких ступеней на более низкие по тяжести течения. На рис.1 показано, как изменялись группы больных по тяжести и их переходы со ступени на ступень.

Как известно, переход больного с более высокой ступени на более низкую рассматривается как существенное достижение в лечении: в большинстве же

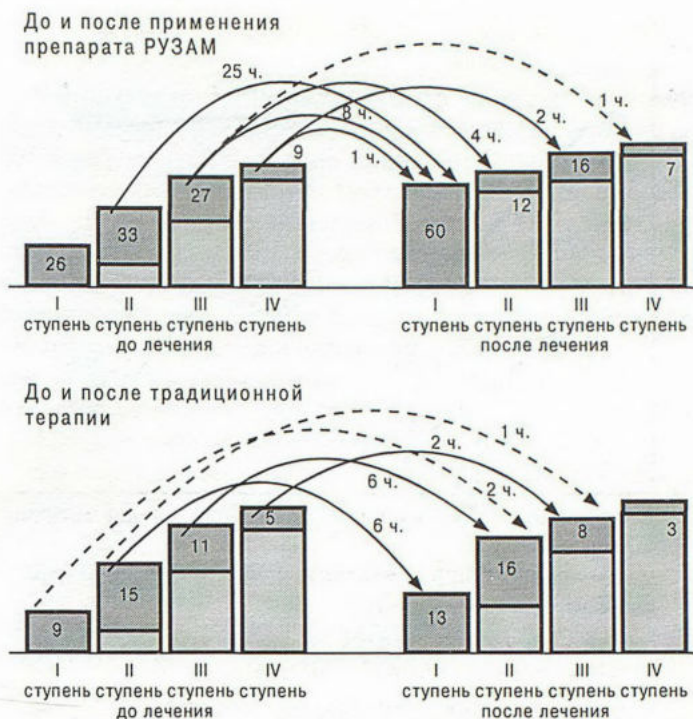


Рис.1. Перераспределение больных по "ступеням" тяжести течения бронхиальной астмы в основной группе и группе сравнения.

случаев ставится задача не стремиться переводить больного на более низкую ступень, а поддерживать его состояние уже имеющейся ступени тяжести за счет рациональной лекарственной терапии при осуществлении самоконтроля за болезнью.

В таком случае осуществляется оптимальное, в том числе и с точки зрения стоимости, лечение. Известна возможность временного перевода больного на более низкую ступень по тяжести за счет массированного применения лекарств, однако такой перевод всегда нужно тщательно взвешивать с точки зрения целесообразности, и главное, возможности удержать больного на избранной ступени с обеспечением наилучшего качества жизни, а также с учетом экономической эффективности [6]. Как видно из рис.1 в нашем исследовании после применения препарата РУЗАМ 42,1% (40) больных перешли с более высокой ступени на более низкую, из них 8,4% (8 чел.) с третьей на первую. Одна больная, находившаяся на четвертой ступени по тяжести течения бронхиальной астмы, опустилась через две ступени на первую, практически не принимала лекарств и находилась в ремиссии более года. Поднялся на ступень выше всего один больной (1,1%), ступень не изменилась после лечения у 56,8% (54) больных. Следует сразу оговориться, что при длительных сроках ремиссии после лечения препаратом РУЗАМ и переходах больных по тяжести на более низкую ступень, с уменьшением или без увеличения лекарственной терапии, мы рекомендовали, иногда и по настоянию больных, повторные курсы лечения препаратом РУЗАМ в целях профилактики обострения болезни, в частности, сезонного.

Однако и в группе сравнения при традиционном лечении на ступень ниже спустились 35% больных,

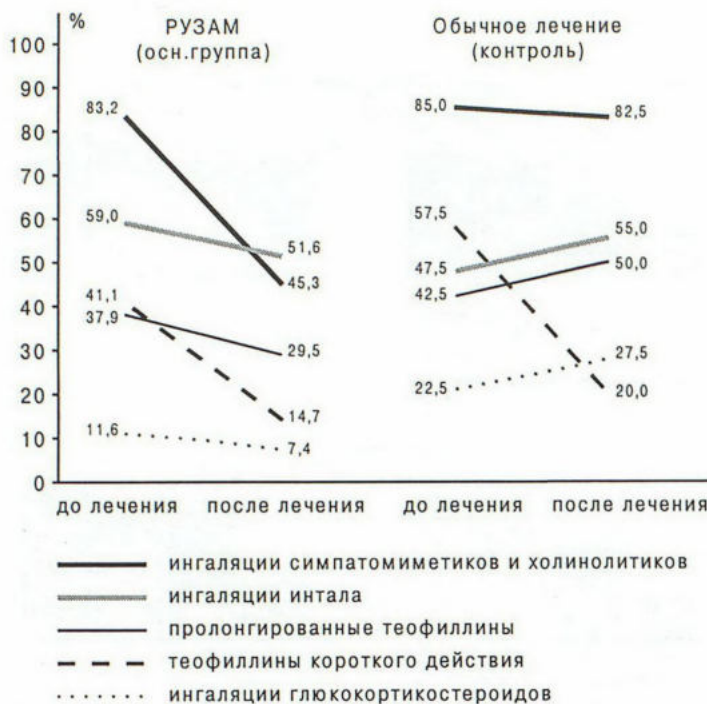


Рис.2. Лекарственная терапия до и после лечения в основной группе и группе сравнения.

на ступень выше поднялись 7,5%, ступень тяжести не изменилась у 57,5% больных.

Вместе с тем при взгляде на лестницу в целом нетрудно заметить, что после применения препарата РУЗАМ она начинается с очень высокой ступени, за счет уменьшения высоты последующих, в то время как после традиционного лечения характер изменения лестницы в целом не очень заметен.

После применения препарата РУЗАМ изменилась интенсивность приступов (тяжесть приступов оценивали в соответствии с рекомендациями Международного соглашения по диагностике и лечению бронхиальной астмы); после лечения РУЗАМОМ появляется значимая категория больных, у которых приступы отсутствуют — 44,2%.

В то же время заметно снижаются среднетяжелые и легкие приступы, тогда как легкие приступы в группе сравнения увеличиваются (77,5%), а число больных, у которых приступов вообще нет, в 8 раз меньше, чем в основной группе.

Аналогично уменьшается частота приступов удушья. Так, если приступы в основной группе до лечения 1—2 раза в неделю были у 40% больных, 3—4 раза — у 32,6%, ежедневные и ночные — у 27,4%, то после лечения их стало: 1—2 раза в неделю — 27,4%, 3—4 раза — 13,7%, ежедневные и ночные — 14,7%, вообще не наблюдалось — у 44,2% больных. В группе сравнения приступы 1—2 раза в неделю — у 67,5%, 3—4 раза — у 17,5%, ежедневные и ночные — у 5%, вообще не наблюдались — у 5% больных.

При купировании приступов после применения препарата РУЗАМ в целом на основную группу уменьшился процент используемых симпатомиметиков с 50,5 до 25,3% при некотором увеличении самостоя-

тельного купирования с 7,4 до 8,4%; в группе сравнения, напротив, количество симпатомиметиков на группу при купировании приступа увеличилось с 40 до 57,5%.

Препарат РУЗАМ в комплексной терапии из расчета на группу уменьшал количество используемых симпатомиметиков с 83,2 до 45,3%, а также и остальных препаратов — эуфиллинов короткого действия с 41,1 до 14,7%, пролонгированных — с 37,9 до 29,5%, интала с 59 до 51,6%, ингаляционных глюкокортикостероидов с 11,6 до 7,4%.

В группе сравнения снижение касалось лишь препаратов теофиллина короткого действия — от 57,5 до 20%, в незначительной мере симпатомиметических и холинолитических средств — от 85 до 82,5%, а число больных, использующих ингаляционные кортикостероиды, — с 22,5 до 27,5%, интал — с 47,5 до 55% и препараты теофиллина пролонгированного действия — с 42,5 до 50% возросло (рис.2).

Сопоставление с группой сравнения показало, что после лечения препаратом РУЗАМ отмечалось уменьшение сопутствующей лекарственной терапии по всем основным группам лекарственных средств: симпатомиметиков — в 2 раза; теофиллинов короткого действия — в 2 раза; кромогликат натрия и ингаляционных кортикостероиды также снизились.

Особое внимание уделялось реакциям на введение препарата РУЗАМ и его побочному действию. У 7 (7,4%) больных отмечались нежелательные события, не связанные с применением РУЗАМА. К ним относились случаи заболевания ОРЗ во время лечения, повышение артериального давления, головокружение, зубная боль.

К побочному действию РУЗАМА отнесены слабость, субфебрилитет (9,5%), заложенность носа (7,4%), болезненность и гиперемия в месте введения (5,3%). Однако эти реакции, как и на любые другие биологически активные препараты, были ожидаемы, являлись легкими, не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно.

Поскольку у многих больных бронхиальной астмой имеются сопутствующие аллергические заболевания, изучалось влияние РУЗАМА на течение ринита сезонного и круглогодичного, атопического дерматита. Сопутствующие аллергические проявления в виде атопического дерматита до применения препарата РУЗАМ составляли 36,8%; после применения РУЗАМА у 60% больных отмечена стойкая ремиссия в течение года, что более чем в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

При аллергическом рините улучшение достигнуто у 63% больных, полное исчезновение — у 14% (в группе сравнения улучшение отмечалось только у 22% больных).

Важно отметить, что в основной группе после лечения препаратом РУЗАМ у 18,9% больных в течение года наблюдалась стойкая ремиссия бронхиальной астмы. По формам воспалительного процесса: не нуждались в лекарственной терапии 11,1% больных с преимущественно атопической формой воспале-



Рис.3. Частота обострения бронхиальной астмы до и после применения препарата РУЗАМ в основной группе и до и после традиционного лечения в группе сравнения (в %).

ния, 18,5% с инфекционно-аллергической, 28,1% со смешанной формой воспаления. Не слишком большое различие в эффективности препарата РУЗАМ по разным формам воспалительного процесса, видимо, подтверждает правильность современного подхода к группировке больных по тяжести независимо от форм воспаления. После применения препарата РУЗАМ наблюдалось урежение частоты обострений, особенно в группах часто болеющих (рис.3, табл.2 и 3), уменьшилось их количество и длительность.

Появляются больные, у которых после лечения препаратом РУЗАМ в течение года вообще не наблюдалось обострений — 21,1%, в то время как в группе сравнения таких больных в 3 раза меньше (7,5%).

Длительность ремиссии после применения препарата РУЗАМ увеличивается: так, длительность ремиссии от 1 года до 2 лет отмечалась у 22,1% больных, в группе сравнения — всего у 5%. Ремиссия от 2 до

5 лет при лечении РУЗАМОМ составила 4,2%, в группе сравнения таких сроков ремиссии не отмечено.

Приведенные сопоставления по тяжести течения, клиническим проявлениям, лекарственной терапии в основной группе и группе сравнения говорят об эффективности применения препарата РУЗАМ в комплексной терапии бронхиальной астмы. По современным концептуальным представлениям об астме [7] возможный выход успешного профилактического или терапевтического вмешательства может включать: 1) уменьшение продолжительности или тяжести эпизодов астмы, 2) уменьшение числа эпизодов астмы, 3) увеличение статуса здоровья, приближающееся к оптимальной кривой функции заболеваемости.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что по всем трем упомянутым позициям при применении препарата РУЗАМ достигается положительный результат.

Об эффективности тех или иных мероприятий по лечению и профилактике бронхиальной астмы можно судить по изменению общей стоимости затрат, связанных с астмой.

В дополнение к клиническим и диагностическим методикам была проведена стоимостная оценка эффективности лечения разных по тяжести больных в основной группе и группе сравнения.

Стоимость лекарственной терапии в основной группе до и после применения препарата РУЗАМ в течение года в период ремиссии, а также в группе сравнения рассчитывали по количеству ингалируемых симпатомиметиков, кромогликата натрия, кортикостероидов и применяемых внутрь препаратов теофиллина короткого и пролонгированного действия, с учетом количества доз препаратов в среднем на группу больных за год с условным обсчетом стоимости основного характерного препарата (вентолин, интал, бекотид, таблетки

Таблица 2

Среднее количество обострений в год в группах разных по тяжести больных бронхиальной астмой до и после лечения препаратом РУЗАМ и в группе сравнения

Тяжесть течения	Среднее (М) количество обострений на группу в год						Достоверность различия <i>t</i>	Степень вероятности безошибочного прогноза, % <i>p</i>	Разница по количеству обострений между группами
	до лечения			после лечения					
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>			
Основная группа									
Легкая	59	2,4	0,08	72	1,0	0,07	14,0	>99,9	Существенна
Средняя	27	2,6	0,1	16	1,9	0,13	4,4	>99,9	Существенна
Тяжелая	9	3,1	0,18	7	2,8	0,3	0,86	<95,0	Не существенна
Всего...	95	2,5	0,1	95	1,1	0,08	85,4	>99,9	Существенна
Группа сравнения									
Легкая	24	1,9	0,1	29	1,6	0,09	2,3	>95,0	Существенна
Средняя	11	2,3	0,4	8	2,1	0,19	0,4	<95,0	Не существенна
Тяжелая	5	3,1	0,2	3	2,5	—	3,0	<95,0	Не существенна
Всего...	40	2,2	0,09	40	1,7	0,08	4,2	>99,9	Существенна

Таблица 3

Средняя длительность обострений (в неделях) в группах разных по тяжести больных бронхиальной астмой до и после лечения препаратом РУЗАМ и группе сравнения

Тяжесть течения	Средняя (М) длительность обострений						Достоверность различия <i>t</i>	Степень вероятности безошибочного прогноза, % <i>p</i>	Разница по количеству обострений между группами
	до лечения			после лечения					
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>			
Основная группа									
Легкая	59	3,2	0,24	72	1,1	0,13	7,5	>99,9	Существенна
Средняя	27	3,5	0,23	16	2,3	0,29	3,2	>99,9	Существенна
Тяжелая	9	3,2	0,24	7	3,3	0,38	0,2	<95,0	Не существенна
Всего...	95	3,3	0,2	95	1,5	0,13	9,0	>99,9	Существенна
Группа сравнения									
Легкая	24	2,6	0,17	29	1,8	0,2	2,8	>99,0	Существенна
Средняя	11	2,9	0,22	8	3,25	0,2	1,3	<95,0	Не существенна
Тяжелая	5	3,8	0,2	3	3,3	0,8	0,6	<95,0	Не существенна
Всего...	40	2,9	0,13	40	2,2	0,2	3,2	>99,0	Существенна

эуфиллина и теопека). Стоимость лекарств принималась по состоянию на 01.09.96 г. с учетом средних розничных цен (табл.4.).

Интересна закономерность: по основной группе больных после лечения препаратом РУЗАМ стоимость лекарственной терапии по всем группам тяжести уменьшилась в среднем на 37,9% стоимости лекарственной терапии до лечения; в группе сравнения, напротив, стоимость лекарственной терапии по всем группам тяжести увеличилась в среднем на 22,4% стоимости лекарственной терапии до традиционного лечения. Если до начала лечения усредненная стоимость лекарственной терапии в основной группе на одного больного составляла 880,3 тыс. рублей в год, а в группе сравнения соответственно 819,2 тыс. рублей в год, то после лечения препаратом РУЗАМ эта

стоимость в основной группе стала 599,4 тыс. рублей в год, а в группе сравнения 1002,9 тыс. рублей в год, то есть в основной группе лекарственная терапия на одного больного в год стала обходиться в 1,7 раза дешевле.

При рассмотрении стоимости лечения одного больного по группам тяжести в основной и контрольной группах отмечаются существенные различия. В группе сравнения при лечении традиционными методами стоимость лечения одного больного при среднетяжелом течении бронхиальной астмы (третья ступень) практически не менялась и составила около 1 млн. рублей в год (рост 0,5%). Это вполне согласуется с положениями Консенсуса о том, что правильное и своевременное лечение больного со стремлением удержать его состояние без ухудшения с весьма осто-

Таблица 4

Стоимость лекарственной терапии одного больного в состоянии ремиссии в течение года в основной группе и в группе сравнения до и после лечения (в тыс. руб., цены на 1.09.1996 г.)

Группы больных	1 и 2 ступени по тяжести		3 ступень по тяжести		4 ступень по тяжести		В среднем по группе	
	тыс. руб.	%	тыс. руб.	%	тыс. руб.	%	тыс. руб.	%
Группа сравнения								
до лечения	642,4	100	1062,2	100	1133,3	100	819,2	100
после лечения	896,1	139,5	1067,6	100,5	1863,3	164,4	1002,9	122,4
	+253,7	+39,5	+5,4	+0,5	+730	+64,4	+183,7	+22,4
Основная группа								
до лечения	668,0	100	1230,1	100	1222,8	100	880,3	100
после лечения	507,4	76,0	781,1	63,5	1131,5	92,5	599,4	68,0
	-160,6	-240	-449,0	-36,5	-91,3	-7,4	-280,9	-37,9

рожным отношением к переходу на нижнюю ступень, видимо, является оптимальным с точки зрения тактики и стратегии лечения этого заболевания. Можно считать, что лечение в группе сравнения было качественным и адекватным, по крайней мере в группе среднетяжелых больных. Что касается группы тяжелых больных, где рост стоимости составил 64%, то приходится признать, что в тяжелой стадии поддержание больного в ремиссии за счет лекарственных средств редко обходится без увеличения их количества и стоит много дороже. Имеющийся рост стоимости лекарств на одного больного на первых двух ступенях можно объяснить необходимостью правильного подбора или коррекции ранее применявшейся терапии, причем этот рост оказался достаточно значительным — 39,5%.

Экономия на стоимости лекарств после лечения препаратом РУЗАМ получили главным образом за счет легких (24% стоимости) и среднетяжелых (36,5% стоимости) больных; разница в уменьшении стоимости по тяжелым больным имела, но была не столь существенна (7,4%).

Сопоставление стоимости лекарственной терапии на одного больного в год до (880,3 тыс. руб.) и после (599,4 тыс. рублей) применения препарата РУЗАМ со стоимостью лекарственной терапии в группе сравнения до (819,2 тыс. руб.) и после (1002,9 тыс. руб.) лечения говорит об эффективности применения препарата РУЗАМ в комплексной терапии бронхиальной астмы по отдаленным результатам лечения.

Эффективность препарата РУЗАМ по отдаленным результатам его применения подтверждается экономически.

Выводы

1. Препарат РУЗАМ эффективен в комплексной терапии больных бронхиальной астмой преимуще-

ственно при легкой и средней степенях тяжести заболевания, что подтверждается пятилетним сроком наблюдения.

2. Препарат РУЗАМ позволяет снизить лекарственную терапию в течение года по основным группам препаратов: по симпатомиметикам на 37,9%, по инталу — на 7,4%, по теофиллинам короткого действия — на 26,4%, по теофиллинам пролонгированного действия — на 8,4%, по ингаляционным кортикостероидам — на 4,2%.
3. Экономия на стоимости лекарственной терапии после лечения препаратом РУЗАМ в группе легкого течения составила 24%, среднетяжелого — 36,5%, тяжелого — 7,4%.
4. Стоимость лекарственной терапии на одного больного в год после лечения в группе сравнения составила 1002,9 тыс. рублей, а в основной группе — 599,4 тыс. рублей, то есть в 1,7 раза меньше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
2. Колганова Н.А., Чучалин А.Г. Рузам — новый антиаллергический препарат // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 55.
3. Пыжова Е.С., Чельцов В.В., Сницаренко В.Ю. Результаты клинических испытаний отечественного антиаллергического препарата Рузам // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й.— М., 1995.— С.142.
4. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Иммуно-терапия поликомпонентной вакциной в пульмонологической практике // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.14—20.
5. Pharmacoeconomic and Quality-of-Life Consideration in the Treatment of Asthma.— Oakland: Adis International Limited 1995.— 24 p.
6. Preventative Strategies for Asthma // Ibid.— P.10.
7. Weiss K.B., Sullivan S.D. The economic costs of asthma. A review and conceptual model // Pharmacoeconomics.— 1993.— Vol.4.— P.14—30.

В.А.Невзорова, М.Ю.Протопопова, Е.В.Елисеева, В.Ф.Баранов, Б.И.Гельцер

НАДФН-ДИАФОРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Владивостокского
медицинского университета

NADPHN-DIAPHORASE ACTIVITY OF THE RESPIRATORY EPITHELIUM DURING BRONCHIAL ASTHMA

V.A.Nevzorova, M.Yu.Protopopova, E.V.Eliseeva, V.F.Baranov, B.I.Geltser

Summary

The activity and topochemistry of the NADPHN-diaphorase co-localized with NO-syntase were studied for the surgical material taken after lung resection of patients suffering from bronchoal asthma. An unevenness of the morphological indicators has been determined for the respiratory tracts' membranous wall remodelling. This unevenness has specified different intensity of the epithelium' NADPHN-diaphorase reaction. Enzyme moderate activity in small and medium bronchi prevailed for mild persisting bronchial asthma. The both number of small and medium bronchi with the increased NO-syntase and its level grew with the disease severity. In parallel the number of the bronchi with the reduced enzyme expression increased. This is probably due to the development of irreversible obstruction signes. The high level of the enzyme was also revealed in the cells being the inflammation residents (alveolar macrophages and tissue basophile) and the cells type in the alvelotsitakh during a severe bronchial asthma

Резюме

Исследована топохимия и активность НАДФН-диафоразы, солокализованной с NO-синтазой в операционном материале легких больных бронхиальной астмой (БА). Установлена неравномерность морфологических признаков ремоделирования стенки дыхательных путей, определившая различную интенсивность НАДФН-диафоразной реакции эпителия. При легкой персистирующей БА преобладала умеренная активность энзима в мелких и средних бронхах. С нарастанием тяжести процесса увеличивалось как число мелких и средних бронхов с повышением NO-синтазы, так и ее уровень. Параллельно происходило увеличение количества бронхов со сниженной экспрессией фермента, видимо, связанное с присоединением необратимых признаков обструкции. Высокий уровень энзима также обнаружен в клетках — резидентах воспаления — альвеолярных макрофагах и тканевых базофилах, а при тяжелой БА и в альвеолах 1.

В основе формирования бронхообструктивного синдрома (БОС) при бронхиальной астме (БА) лежат воспалительные изменения в дыхательных путях, ведущие к нарушению целостности эпителиального пласта [2,3]. Интактный эпителий способен разрушать естественные бронхоконстрикторы и продуцировать вещества, расслабляющие гладкую мускулатуру бронхов. В последние годы доказана его способность вырабатывать окись азота (NO) — эндогенный релаксирующий фактор [4,5,12]. Однако влияние NO на тонус гладких миоцитов и механизмы формирования обструкции и гиперреактивности бронхов при БА изучены недостаточно [15,17,19,].

Цель нашей работы состояла в цитохимической идентификации и количественной оценке НАДФН-диафоразы (фермента, сопряженного с NO-синтазой — NOS) в легких больных БА с различной степенью тяжести заболевания.

Фермент исследовали в операционном материале легких после резекции по поводу злокачественных, доброкачественных новообразований, аномалий развития или кист больных БА. Для изучения активности энзима выбирали небольшие участки органа, не пораженные бластоматозным или кистозным процессом, в которых постоянно встречались мелкие бронхи и выборочно бронхи среднего диаметра. Контрольную группу составили больные без клинических, лабораторных, функциональных и морфологических признаков воспаления и обструкции бронхов ($n=2$, возраст $46,5 \pm 6,4$ года). При постановке диагноза БА, определении ее формы и степени тяжести руководствовались рекомендациями GINA [1]. У всех больных наблюдалась персистирующая форма заболевания: тяжелая астма установлена у двух больных (возраст $47,5 \pm 9,4$ года), астма средней тяжести у 3 (возраст $35,7 \pm 9,2$), легкая астма у 5 (возраст $27,6 \pm 8,6$ года).

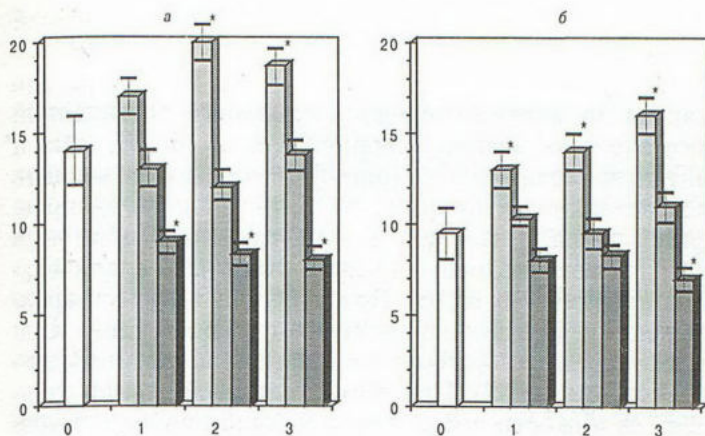


Рис.1. Состояние НАДФН-диафоразной активности эпителия бронхов при бронхиальной астме различной степени тяжести.

а — бронхи среднего диаметра; б — мелкие бронхи; 1 — БА легкого течения; 2 — БА среднетяжелого течения; 3 — БА тяжелого течения; Светлый столбик — контроль; 1-й столбик в каждой группе — повышенная активность НАДФН-диафоразы; 2-й столбик — умеренная активность энзима; 3-й столбик — сниженная активность.
* — различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$.

НАДФН-диафорузу выявляли по прописи, приведенной в работе *Hope, Vincent* [11]. Участки легких размером $1 \times 0,5$ см выделяли с помощью лезвия и опускали в охлажденный, приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) 4% параформальдегид, который из всего класса диафораз сохраняет активность только НАДФН-диафоразы. Материал продолжали фиксировать 2 ч при 4°C , затем сутки промывали при той же температуре в 15% растворе сахарозы. Из образцов, замороженных в криостате, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, монтировали на предметные стекла и помещали в инкубационную среду, состав и конечная концентрация которой были следующими: 50мМ трис-НСI-буфер (рН 8,0), 1 мМ НАДФН ("Sigma"), 0,5 мМ нитросинего тетразолия — НСТ ("Sigma") и 0,2% тритон X-100 ("Sigma"). Инкубацию проводили в течение 60 мин при 37°C , после чего срезы ополаскивали в дистилляте, обезвоживали и заключали в бальзам по общепринятой методике. Под влиянием НАДФН-диафоразы НСТ трансформируется в диформазан голубого или синего цвета. Интенсивность окраски и плотность преципитата свидетельствуют не только об уровне активности диафоразы, но и солокализированной с ней конститутивной (сNOS) и индуцибельной (iNOS) NOS [6,7,8]. Количественную оценку активности НАДФН-диафоразы проводили на цитоденситометре *Vickers M-85* (Англия).

В контрольной группе обследованных на НАДФН-диафорузу реагировал эпителий средних бронхов, имеющих в стенке фрагменты волокнистого хряща и эпителий мелких бронхов 11—16 порядка по *Weibel* [21]. При этом активность фермента в бронхах с хрящевой основой была выше (рис.1, а,б), что, видимо, связано, по данным литературы, с более выраженной экспрессией сNOS в крупных бронхах, носовых ходах и трахее, активно вырабатывающих окись азота в физиологических условиях, обеспечивая тем самым адекватную бронходилатацию [6,9].

При БА наблюдались значительные морфологические изменения как в мелких, так и в бронхах среднего диаметра. Их выраженность, распространенность и характер зависели от тяжести процесса. При легкой персистирующей астме преимущественно поражены мелкие бронхи: эпителий очагово десквамирован, бокаловидные клетки гиперплазированы, с признаками гиперсекреции, в просвете бронхов видна слизь, смешанная с эпителиоцитами и макрофагами, перибронхиально в большом количестве (до 17 в поле зрения) находятся дегранулирующие тканевые базофилы, в подслизистом слое участками встречаются инфильтраты из лимфоидных клеток и гистиоцитов. При персистирующей астме средней тяжести изменения наблюдаются не только в слизистой оболочке стенки дыхательных путей, но и в подслизистом слое, который отечен и интенсивно инфильтрирован мононуклеарами с очагами фиброза. Количество перибронхиально расположенных тканевых базофилов ниже по сравнению с легкой персистирующей астмой и составляет $8,9 \pm 1,5$ клетки в поле зрения. При тяжелом течении заболевания структурные изменения дыхательных путей распространяются и на бронхи среднего диаметра, в их стенке более выражены морфологические признаки стойкой обструкции — разрастание соединительной ткани, гипертрофия и гиперплазия мышечных волокон.

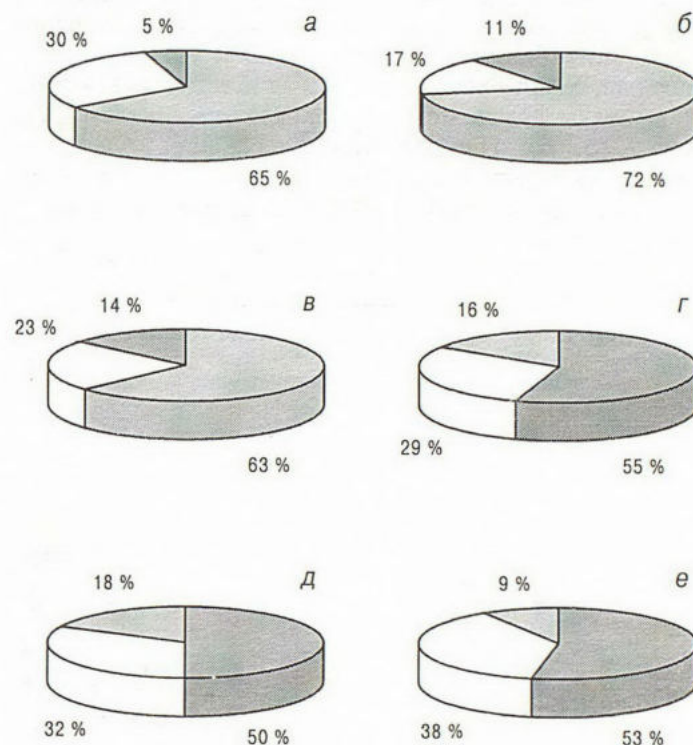


Рис.2. Соотношение бронхов с различной активностью НАДФН-диафоразы при бронхиальной астме легкого, среднетяжелого и тяжелого течения.

а, б — БА легкого течения; в, г — БА среднетяжелого течения; д, е — БА тяжелого течения; а, в, д — бронхи среднего диаметра; б, г, е — мелкие бронхи; Светлый сектор — сниженная активность НАДФН-диафоразы; сектор серого цвета — умеренная активность фермента; сектор темного цвета — повышенная активность НАДФН-диафоразы.

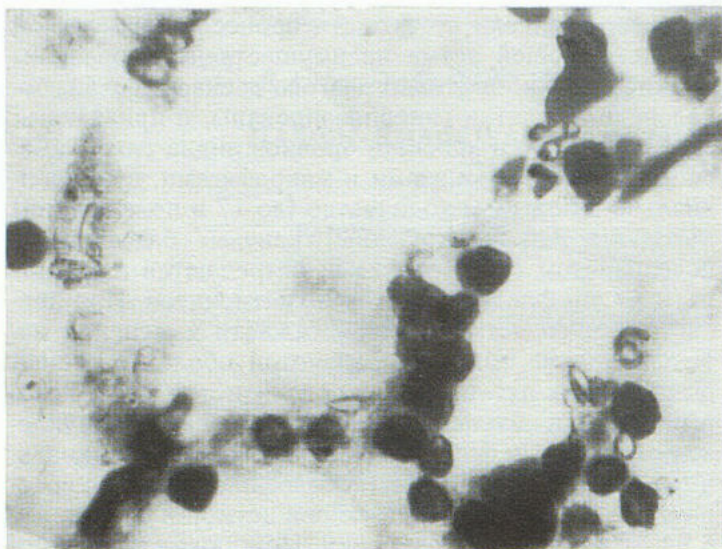


Рис.3. Мелкий бронх с активностью НАДФН-диафоразы в эпителиальном пласте и гладких миоцитах больной, 37 лет, с диагнозом БА среднетяжелого течения. Метод *Hope & Vincent*. Ув.х200.

Во всех группах обследованных наблюдалась неравномерность морфологических признаков ремоделирования стенки дыхательных путей, что, видимо, и определило различную НАДФН-диафоразную активность эпителия (рис.2). Так, при легкой персистирующей астме преобладала умеренная активность НАДФН-диафоразы как в мелких, так и в средних бронхах (рис.2, а, б). Наблюдалось небольшое количества мелких бронхов с повышением активности энзима, тогда как число бронхов среднего диаметра с тенденцией к повышению его активности было в два раза меньше и уровень фермента достоверно не отличался от контрольной группы. Видимо, такое распределение НАДФН-диафоразы в эпителиальном пласте при легкой персистирующей астме связано с преобладанием

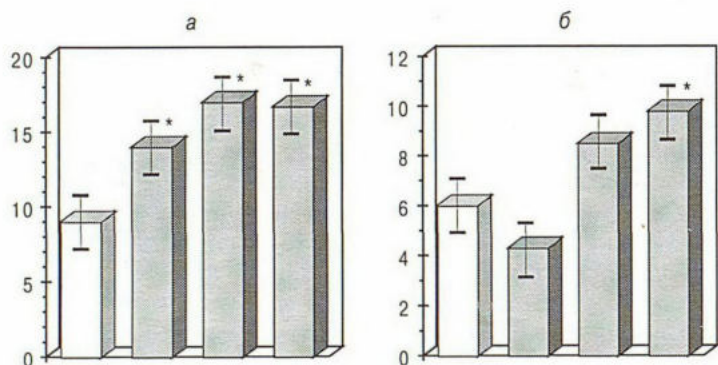


Рис.4. Активность НАДФН-диафоразы при БА различной степени тяжести: а) в альвеолярных макрофагах; б) в альвеолоцитах 1 типа.

Светлый столбик — контроль; 2-й столбик — БА легкого течения; 3-й — БА средней тяжести; 4-й — БА тяжелого течения. * — различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$.

обратимых нарушений его целостности и ремиссией заболевания на момент обследования.

С нарастанием тяжести процесса увеличивалось как число мелких и средних бронхов с повышенной активностью энзима (см.рис.2, в, г, д, е), так и интенсивность реакции (рис.3). Это можно объяснить возрастанием активности iNOS, интенсивно экспрессирующейся в мелких, а при тяжелой астме и в средних воздухоносных путях в ответ на воспалительные цитокины [6,10,16]. Представляет интерес параллельное увеличение с тяжестью процесса числа мелких и средних бронхов со сниженной активностью энзима (см. рис.2). При этом степень снижения зависела от тяжести заболевания и была наиболее выражена при тяжелой БА. Видимо, стойкая потеря целостности эпителиального пласта, присоединение необратимых склеротических изменений являются одной из причин снижения выработки NO и усугубления имеющихся явлений обструкции.

Помимо эпителиоцитов на НАДФН-диафору реагировали альвеолярные макрофаги — АМ (рис.4,5). Воспалительные цитокины (туморнекротический фактор- α , интерлейкин-1 β , γ -интерферон) способны активировать экспрессию iNOS в АМ [20] и, через повышенную выработку NO, нарушать работу реснитчатого эпителия и усиливать продукцию внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM), что способствует персистенции воспаления и поддерживает его хроническое течение [13].

В отличие от АМ, имеющих интенсивную НАДФН-диафоразную реакцию цитоплазмы, в альвеолоцитах 1 типа (AC1) преципитат располагался в виде узкой каймы по периферии клетки. При легкой и среднетяжелой астме активность фермента не отличалась от контроля, а при тяжелой была достоверно выше (см. рис.4, б). Учитывая, что AC1 способны активно выра-



Рис.5. Альвеолярные макрофаги с высокой активностью НАДФН-диафоразы в легких больного 36 лет с диагнозом БА тяжелого течения. Метод *Hope & Vincent*. Ув.х400.

батывать анти-ICAM, тормозящих выработку NO [13], повышение в них экспрессии iNOS при тяжелой астме может быть обусловлено персистенцией воспаления, несмотря на клиническую ремиссию заболевания.

При легкой и среднетяжелой астме, в отличие от контрольной группы, на НАДФН-диафорузу реагировали тучные клетки (ТК). Активность фермента при легкой астме была достоверно выше, чем при астме средней тяжести, и составила $6,6 \pm 1,2$ и $3,5 \pm 0,8$ соответственно ($p < 0,05$). Повышение экспрессии iNOS в ТК при БА связано с особенностями формирования воспалительного процесса, инициаторами которого признаются тканевые базофилы, способные вырабатывать не только биогенные амины, но и NO [18]. В свою очередь, секретируемая ими NO может тормозить избыточную дегрануляцию тучных клеток и стабилизировать воспалительный процесс [14]. Снижение активности фермента в ТК при астме средней тяжести и исчезновение при тяжелой можно объяснить вступлением заболевания в "позднюю" фазу астматического ответа, в реализации которого участвуют другие клеточные элементы — эозинофилы, АМ, лимфоциты.

Таким образом, в контрольных наблюдениях наибольшую NO-синтазную активность проявили эпителиоциты бронхов среднего диаметра. При БА наблюдалась неравномерность морфологических признаков ремоделирования стенки дыхательных путей, определившая различную интенсивность НАДФН-диафоразной реакции эпителия. При легкой персистирующей астме преобладала умеренная активность фермента в мелких и средних бронхах. С нарастанием тяжести воспаления увеличивалось как число мелких и средних бронхов с повышением NOS, так и ее уровень. Параллельно происходило увеличение количества бронхов со сниженной экспрессией фермента, видимо, связанное с присоединением необратимых признаков обструкции. Высокий уровень фермента также обнаружен в клетках — резидентах воспаления — АМ и ТК, а при тяжелой астме и в АС1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология. — 1996. — Приложение. — С.57—59.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма — глобальная стратегия // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С.5—8.
3. Barnes P.J., Holgate S.T., Laitinen L.A., Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium // Clin. Exp. Allergy. — 1995. — Vol.25, № 8. — P.771—778.
4. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung // Respir. Physiol. — 1995. — Vol.101, № 2. — P.109—120.
5. 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, № 21. — P.10089—10093.
6. Bassoulet C., Lonchampt M., Canet E. Differential Immunolocalization of Type 1, 2, 3 Nitric Oxide Synthase Isoforms in Murine Lung Epithelium // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol.9. — P.13s; N0182.
7. Felleybosco E., Ambis S., Lowenstein C.J. et al. Constitutive Expression of Inducible Nitric-Oxide Synthase in Human Bronchial Epithelial-Cells Induces C-Fos and Stimulates the cGMP Pathway // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol.11, № 2. — P.159—164.
8. Gaston B., Drazen J., Loscalzo J., Stamler J. The biology of nitrogen oxides in the airways // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol.149. — P.538—551.
9. Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Knorr M., Falke K.J. Autoinhalation of Nitric-Oxide After Endogenous Synthesis in Nasopharynx // Lancet. — 1994. — Vol.343, № 8896. — P.518—519.
10. Gutierrez H.U., Pitt B.R., Schwarz M. et al. 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—L508.
11. Hope B.T., Vincent S.R. Histochemical characterisation of neuronal NADPH-diaphorase // J. Histochem. Cytochem. — 1989. — Vol.37. — P.653—661.
12. Johnson B.A., Lowenstein C.J., Schwarz M.A. et al. Culture of Pulmonary Microvascular Smooth-Muscle Cells from Intraacinar Arteries of the Rat — Characterization and Inducible Production of Nitric-Oxide // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol.10, № 6. — P.604—612.
13. Kradin R., Bloch K., Anand A. Nitric Oxide (NO) Secretion by Alveolar Macrophages (MA) is Effectively Inhibited by Anti-Inter-cellular Adhesion Molecule (ICAM) — 1 // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol.9. — P.14s; N0184.
14. Northover A.M., Northover B.J. Rat intestinal mast cell amines are released during nitric oxide synthase inhibition in vitro // Mediat. Inflamm. — 1996. — Vol.5, № 1. — P.32—37.
15. Riccirardolo F.L.M., Spicuzza L., Sapienza M.A. et al. The Inhibition of Nitric Oxide Synthesis does not affect Histamine-Induced Bronchoconstriction in Asthmatics // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol.9. — P.35s; N0291.
16. Robbins R.A., Barnes P.J., Springall D.R. et al. Expression of Inducible Nitric Oxide in Human Lung Epithelial — Cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol.203, № 1. — P.209—218.
17. Rutgers S.R., Postma D.S., van der Mark Th.W., Koeter G.H. Nitric Oxide in Exhaled Air in COPD // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol.9. — P.13s; N0182.
18. Salvemini D., Mazini E., Pistelli A., Mannaioni P.F., Vane J. Nitric oxide: a regulatory mediator of mast cells reactivity // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol.17, № 3. — P.S258—S264.
19. Taylor D.A., Mc Grath J.L., Jensen M.W., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Modulation of Exhaled Nitric Oxide does not affect airway responsiveness in Asthma // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol.9. — P.35s; N0290.
20. Thompson A.B., Robbins R.A., Romberger D.J. Immunological function of pulmonary epithelium // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol.8. — P.127—149.
21. Weibel E.R. Morphometrics of the lung // Handbook of Physiology Respiration / Ed. W.O. Fenn, H. Rahn. — Washington: Am. Physiol. Society, 1964. — Vol.1. — P.285—307.

Поступила 26.11.96.

*М.Б.Баскаков, Л.В.Капилевич, М.А.Медведев, И.В.Ковалев, Е.Ю.Петров,
Я.Д.Анфиногенова*

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В ЭПИТЕЛИИ И ГЛАДКИХ МЫШЦАХ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ курортологии и физиотерапии, Томск

INTRACELLULAR SIGNAL SYSTEMS IN EPITHELIUM AND SMOOTH MUSCLES OF RESPIRATORY TRACTS

M.B.Baskakov, L.V.Kapilevich, M.A.Medvedev, I.V.Kovaliov, E.Yu.Petrov, Ya.D.Anfinogenova

Summary

A role of intracellular signal systems for the regulation of the epithelium and smooth muscle relations in the respiratory tract as well as interaction of the secondary agents participating in regulation of the epithelium relaxing factor production with the consideration of its effect on the smooth muscles were studied. It has been determined that the relaxing factor production by the epithelium is a calcium dependent process which is regulated by the calmoduline type Ca^{2+} binding proteins and the C protein kinase. The mechanisms of ERF relaxing effect on smooth muscles depend on the interaction of two cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) with the phosphodiesterase involvement.

Резюме

В работе изучалась роль внутриклеточных сигнальных систем в регуляции эпителиально-гладкомышечных взаимоотношений в респираторном тракте, взаимодействие вторичных посредников, участвующих в регуляции выработки эпителиального релаксирующего фактора (ЭРФ) и реализации его эффектов на гладкие мышцы. Установлено, что продукция релаксирующих факторов эпителием является кальцийзависимым процессом и регулируется при участии кальмодулинподобных Ca^{2+} -связывающих белков и протеинкиназы С. Механизмы релаксирующего эффекта ЭРФ на гладкие мышцы связаны со взаимодействием двух циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ, осуществляющимся при участии фосфодиэстеразы.

Изучение механизмов регуляции электрических и сократительных свойств гладких мышц внутренних органов, выяснение патогенеза заболеваний и разработка способов коррекции функциональных расстройств являются актуальной проблемой современной физиологии и медицины. Особое значение названная проблема имеет для системы дыхания. Значительная часть заболеваний респираторной системы связана с нарушением регуляторных механизмов гладкомышечных клеток (ГМК) стенки воздухоносных путей [2,10].

Наряду с системной нейрогуморальной регуляцией дыхания, реализующейся посредством гормональных и медиаторных воздействий на ГМК, существенная роль отводится локальным механизмам поддержания гомеостаза. Локальные факторы — физиологически активные вещества, продуцируемые и действующие *in situ*, — играют важную роль в физиологических процессах и нередко в патологических реакциях. Важное место в локальной регуляции занимают эпителиально-гладкомышечные взаимодействия [3,13,16].

Внутренняя оболочка воздухоносных путей образована непрерывным слоем эпителия, расположенного на соединительнотканной базальной мембране. Это

высокоорганизованная, полифункциональная структура, подверженная многочисленным регуляторным воздействиям. На поверхности эпителиальных клеток представлены различные группы рецепторов; физиологически активные вещества способны модулировать потенциал и ионную проводимость мембраны эпителиоцитов. В реализацию их эффектов вовлекаются внутриклеточные сигнальные системы эпителия [7, 12,19].

Эпителий трахеи способен продуцировать расслабляющие и констрикторные факторы, существенно модулирующие сократительную активность гладких мышц. Однако в интактном состоянии интенсивность их продукции низкая. Поэтому после удаления эпителиального слоя амплитуда сократительных ответов сегментов трахеи на гиперкалиевый раствор Кребса и карбохолин не изменяется. Стимулятором продукции эпителиального релаксирующего фактора (ЭРФ) являются ионы кальция. Способностью модулировать релаксирующее влияние эпителиального слоя на ГМК обладают многие физиологически активные вещества (кальциевый ионофор А23187, гистамин, катехоламины) [2,3,4,13].

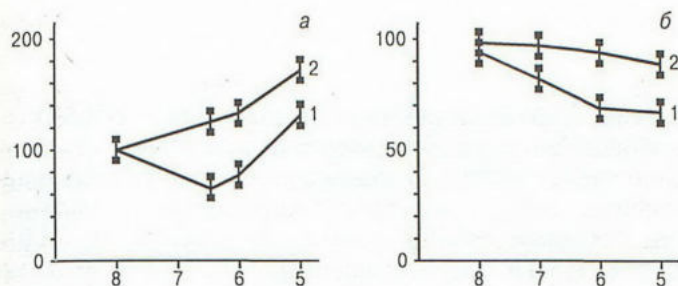


Рис. 1. Зависимость механического напряжения сегментов трахеи крыс от концентрации кальциевого ионофора A23187 (А) и фенилэфрина (Б).

1 — эпителий сохранен; 2 — эпителий удален. По оси ординат — механическое напряжение в% от амплитуды ответа на гиперкалийный (30 мМ) раствор Кребса, по оси абсцисс — отрицательный логарифм концентрации.

В механизмах реализации дилататорных воздействий физиологически активных веществ важное место занимает эпителийзависимый путь. Адренергическое расслабление сегментов трахеи, предсокращенных карбохолином, в значительной степени угнетается после удаления эпителия [2,3]. Стимуляция катехоламинами продукции ЭРФ опосредуется преимущественно α -адренорецепторами мембраны респираторного эпителия [2].

В настоящей работе изучалась роль внутриклеточных сигнальных систем в регуляции эпителиально-гладкомышечных взаимоотношений, взаимодействие вторичных посредников, регулирующих выработку ЭРФ и его эффекты на гладкие мышцы.

Исследования проводились на белых крысах-самцах массой 250—300 грамм. Для изучения сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей приготавливали кольцевые сегменты трахеи шириной 3—4 мм. Эпителий удалялся механически, вращением деревянного шпателя в просвете в течение 1 мин. В установке каскадной перфузии использовали трубчатый препарат трахеи — донор — длиной 2 см с сохраненным эпителием. Сохранность или полнота удаления эпителия контролировалась гистологически, приготовленные срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Сократительная активность гладкомышечных сегментов регистрировалась с помощью механотрона 6МХ2Б в режиме, близком к изометрическому. Эффекты эпителия оценивались с помощью метода каскадной перфузии. В основу метода положена принципиальная схема "co-axial bioassay" [12]. Метод позволяет пространственно разделить продукцию ЭРФ и реализацию его эффекта. Физиологический раствор со скоростью 0,5 мл/мин перфузировался через просвет препаратов-доноров с сохраненным эпителием и затем поступал в камеру с деэпителизированными сегментами-акцепторами.

Использовался стандартный раствор Кребса следующего состава (мМ): NaCl — 120,4; KCl — 5,9; NaH_2PO_4 — 1,2; MgCl_2 — 1,2; CaCl_2 — 2,5; NaHCO_3 — 15,5; глюкоза — 11,5; pH 7,3—7,35, температура — 36,5—37°C. Раствор аэрировался карбогеном. Используемые препараты: трифторперазин, хлорпрома-

зин, имипрамин (Минздравмедпром, РФ); метиленовый синий (Реахим, РФ); A23187, тетраэтиламмоний, Н-9, стауроспорин, теofilлин, GTP- γ -S ("Sigma", США); нитропруссид натрия ("Serva", ФРГ). Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

Добавление в перфузионный раствор 0,5 мкМ кальциевого ионофора A23187 либо 1 мкМ агониста альфа-адренорецепторов фенилэфрина (в присутствии 1 мкМ пропранолола) вызывало дозозависимое расслабление сегментов трахеи крыс с сохраненным эпителием. После механического удаления эпителия эти эффекты полностью угнетались (рис.1).

Ионы кальция реализуют свое действие посредством кальциевой сигнальной системы, состоящей из двух ветвей — кальцийзависимой и С-киназной [18]. Для изучения первой из них используют ингибиторы кальмодулинзависимых процессов. Поскольку большинство антагонистов кальмодулина, в частности фенотиазины, характеризуются низкой специфичностью, мы использовали методический прием, основанный на определении EC_{50} для ингибиторов кальмодулинзависимых процессов и сравнении их с константами диссоциации комплекса антагонистов с кальмодулином [1].

Предобработка препаратов-доноров ЭРФ трифторперазином (10 мкМ, 20 мин) в значительной степени угнетала расслабление сегментов-акцепторов по сравнению с контролем (рис.2, Б). В наших экспериментах определялась зависимость величины эпителийопосредованного расслабления от концентрации фенотиазинов — трифторперазина, хлорпромазина и имипрамина. После предобработки препаратов-доноров названными соединениями дозозависимо угнеталась амплитуда опосредованных эпителием реакций на воздействие ионофора A23187 и фенилэфрина.

В таблице приведены значения EC_{50} для использованных антагонистов кальмодулина и величины констант диссоциации их комплекса с кальмодулином, определенные [8] методом вытеснения dis-C_3 -5. Вели-

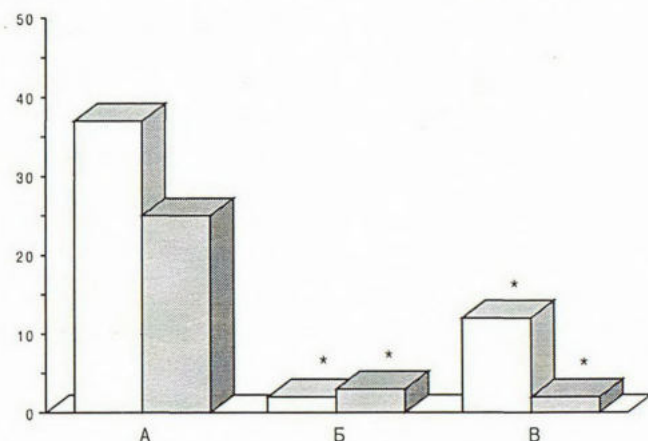


Рис.2. Амплитуда эпителийзависимого расслабления сегментов трахеи крыс в экспериментах с каскадной перфузией, индуцированное воздействием 0,5 мкМ A23187 (светлые столбики) и 1 мкМ фенилэфрина (темные столбики).

А — интактные препараты — доноры; Б — после предобработки трифторперазином (10 мкМ); В — стауроспорином (10 нМ); * — достоверность отличия от контроля, $p < 0,05$.

Таблица

Характеристики антагонистов кальмодулина ($M \pm m$)

Фенотиазины	$K_{0,5}$ вытеснения $dis-C_3-5$ из комплекса с КМ [8]	EC_{50} для угнетения ЭП-зависимых реакций ГМК
Трифторперазин	4,0 мкМ	$3,2 \pm 0,2$ мкМ $n=7$
Хлорпромазин	17,0 мкМ	$28,5 \pm 1,3$ мкМ $n=6$
Имипрамин	0,15 мМ	$0,35 \pm 0,07$ мМ $n=6$

Примечание. n — количество экспериментов. $p < 0,05$.

чины EC_{50} регистрации расслабления составляли ряд, совпадающий с рядом родства их к кальмодулину: трифторперазин < хлорпромазин < имипрамин. Полученные данные свидетельствуют об участии кальмодулинподобных Ca^{2+} -связывающих белков в регуляции продукции релаксирующего фактора респираторным эпителием трахеи крыс.

Вторая ветвь кальцийзависимой сигнальной системы связана с протеинкиназой С (ПК-С), ответственной за поддерживаемый ответ. Большинство исследований роли ПК-С выполняли с использованием ее активаторов — форболовых эфиров [1]. Сравнительно недавно для этой цели стал применяться антибиотик стауроспорин, селективно ингибирующий активность названного фермента.

В экспериментах с каскадной перфузией было установлено, что после 20-минутной предобработки препарата-донора стауроспорином (10 нМ) расслабление сегментов-акцепторов как при воздействии ионофора, так и фенилэфрина существенно угнеталось (рис. 2, В). Это дает основания полагать, что протеинкиназа С вносит значительный вклад в регуляцию продукции релаксирующего фактора респираторным эпителием.

Во второй части работы исследовалась роль внутриклеточных сигнальных систем ГМК в регуляции эпителийзависимого расслабления. Сегменты трахеи — акцепторы предобрабатывали метиленовым синим (50 мкМ), продукция донором релаксирующего фактора стимулировалась Ca^{2+} -ионофором A23187 (0,5 мкМ). Для сравнения оценивалось влияние 1 мкМ нитропруссид натрия на механическое напряжение сегментов трахеи. Препараты-акцепторы предсокращались гиперкалиевым раствором Кребса (30 мМ KCl). Как видно из результатов, представленных на рис. 3, Б, предобработка гладкомышечных сегментов метиленовым синим полностью подавляла эпителийзависимое расслабление, стимулируемое A23187. Релаксирующее влияние нитропруссид натрия достоверно уменьшалось ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что гуанилатциклаза (ГЦ) участвует в эпителийзависимом расслаблении ГМК трахеи крыс. Очевидно, физиологические механизмы, лежащие в основе эпителиально-гладкомышечного взаимодействия

в воздухоносных путях и кровеносных сосудах, имеют значительное сходство.

В следующей серии экспериментов исследовали участие цАМФ-зависимых протеинкиназ (ПК-А) в регуляции эпителийзависимого расслабления гладких мышц трахеи крысы. В опытах с каскадной перфузией сегменты-«акцепторы» предобрабатывались соединением N -(2-аминоэтил)-5-изоквинолинсульфонамид (Н-9). Предобработка гладкомышечных сегментов Н-9 (2 мкМ) полностью подавляла эпителийзависимое расслабление, индуцируемое A23187. Эффект нитропруссид натрия (1 мкМ) снижался в значительной степени (рис. 3, В). Полученные результаты дают основания для предположений об участии цАМФ-зависимых протеинкиназ в эпителийопосредованном и нитропруссидиндуцированном расслаблении ГМК респираторного тракта.

В пользу этого утверждения косвенно свидетельствуют также наши данные об увеличении калиевой проводимости сарколеммы при эпителийзависимом расслаблении ГМК и при действии нитропруссид натрия. В данной серии экспериментов дезэпителизированные сегменты трахеи крыс предсокращали гиперкалиевым (30 мМ) раствором Кребса либо тетраэтиламмонием (ТЭА, 10 мМ). Полученные результаты представлены на рис. 3, Г. Индукция выработки ЭРФ эпителием донора аппликацией ионофора снижала механическое напряжение сегментов трахеи, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса. Блокатор калиевых каналов тетраэтиламмоний полностью подавлял эпителийзависимое расслабление и существенно угнетал реакцию на добавление нитропруссид натрия.

Из полученных результатов можно заключить, что эпителийзависимое расслабление ГМК трахеи крыс, как и их реакция на нитросоединения, связаны с

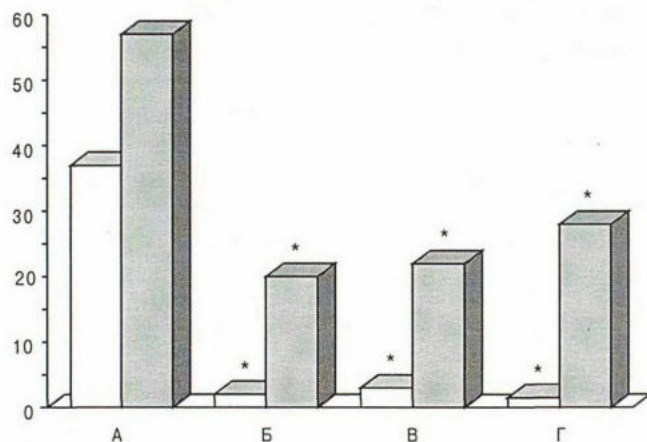


Рис. 3. Амплитуда эпителийзависимого расслабления сегментов трахеи крыс в экспериментах с каскадной перфузией, индуцированное воздействием 0,5 мкМ A23187 (светлые столбики) и влияние 1 мкМ нитропруссид натрия на механическое напряжение дезэпителизированных сегментов (темные столбики).

А — интактные сегменты; Б — после предобработки метиленовым синим (50 мкМ); В — Н-9 (2 мкМ); Г — тетраэтиламмонием (10 мМ). * — достоверность отличия от контроля $p < 0,05$.

активацией калиевой проводимости мембраны. Открывание калиевых каналов является одним из важных механизмов реализации внутриклеточных эффектов цАМФ-зависимых протеинкиназ в ГМК [1]. В то же время в литературе нет данных о влиянии цГМФ на калиевую проводимость мембраны ГМК. Полученные результаты являются еще одним важным аргументом в пользу гипотезы об участии цАМФ-зависимых протеинкиназ в эпителийзависимом расслаблении гладких мышц респираторного тракта и их реакциях на нитросоединения.

Заключение

Большинство исследователей склонны связывать эпителийзависимое расслабление ГМК с активацией ГЦ и цГМФ-зависимых протеинкиназ (ПК-G), стимулирующих кальциевые насосы сарколеммы и ретикулума как в кровеносных сосудах [6,15], так и респираторных путях [7,11]. Имеются сообщения о способности ингибиторов NO-синтазы подавлять расслабление ГМК бронхов человека и о зависимости механического напряжения ГМК респираторного тракта от содержания цГМФ [14].

Полученные нами данные позволяют утверждать, что в ГМК трахеи крысы релаксирующий эффект активации ГЦ реализуется с участием цАМФ-зависимой сигнальной системы. В доступной литературе этот вопрос не затрагивался. Однако имеются сообщения, косвенно свидетельствующие, что в ГМК кровеносных сосудов при активации ГЦ модулируются цАМФ-зависимые процессы. Это и сходство в кинетике цикла расслабления — сокращения, и активация калиевой проводимости мембраны, и развитие гиперполяризации [15].

Изложенные данные свидетельствуют, что наряду с ГЦ в расслаблении ГМК, индуцируемом ЭРФ и нитросоединениями, непосредственное участие принимают цАМФ-зависимые протеинкиназы. Наиболее вероятной точкой взаимодействия цАМФ и цГМФ-зависимых процессов является фосфодиэстераза циклических нуклеотидов (ФДЭ). Это цитоплазматический фермент, активируемый кальмодулином и способный осуществлять гидролиз обоих циклических нуклеотидов [11]. Причем сродство нативной ФДЭ к цГМФ превышает сродство к цАМФ более чем на порядок. В работе [17] приводятся значения констант сродства очищенной ФДЭ, полученной из ГМК трахеи собаки, — 0,14 мкМ к цГМФ и 6 мкМ к цАМФ. В intactных клетках основным субстратом ФДЭ является цАМФ, так как его содержание в цитозоле намного выше, концентрация цГМФ не превышает нескольких наномолей.

Анализ собственных данных и соотнесение их с приведенными сообщениями позволили выдвинуть гипотезу об участии цАМФ-зависимых протеинкиназ в механизмах эпителийзависимого расслабления (рис.4). Вероятно, что активация ГЦ приводит к возрастанию концентрации цГМФ в цитозоле. Благодаря более высокому сродству к ФДЭ цГМФ конкурентно ингибирует гидролиз цАМФ.

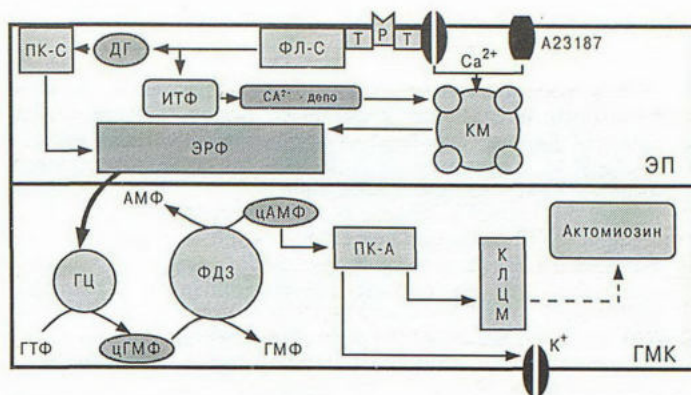


Рис.4. Взаимодействие внутриклеточных сигнальных систем, вовлекаемых в эпителийзависимую регуляцию сократительной активности гладких мышц.

АМФ (ГМФ) — аденозин(гуанозин)монофосфат; цАМФ (цГМФ) — циклический АМФ (ГМФ); ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГЦ — гуанилатциклаза; ДГ — диацилглицерин; ИТФ — инозитолтрифосфат; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина; КМ — кальмодулин; ПК-А — протеинкиназа А; ПК-С — протеинкиназа С; Р — рецептор; Т — трансдуктор; ФДЭ — фосфодиэстераза; ФЛ-С — фосфолипиды; ЭП — эпителий; ЭРФ — эпителиальный релаксирующий фактор.

Таким образом, регуляция эпителиально-гладкомышечных взаимоотношений в респираторном тракте осуществляется путем взаимодействия нескольких сигнальных систем. Продукция релаксирующих факторов эпителием является кальцийзависимым процессом и регулируется при участии кальмодулинподобных Ca^{2+} -связывающих белков и протеинкиназы С. Механизмы релаксирующего эффекта ЭРФ на гладкие мышцы связаны со взаимодействием двух циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ, осуществляющимся при участии ФДЭ. Одним из ключевых звеньев регуляторной цепи является калиевая проводимость мембраны ГМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков М.Б., Медведев М.А. Исследование механизмов регуляции вторичными посредниками электрической и сократительной активности гладких мышц желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и прикладная физиология. Физиология висцеральных систем. — СПб., 1992. — Т.3.
2. Капилевич Л.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. и др. Эпителиально-гладкомышечное взаимодействие в регуляции тонуса воздухоносных путей // Физиол. журн. имени И.М.Сеченова. — 1995. — Т.81, № 7. — С.99—105.
3. Капилевич Л.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. и др. Зависимая от эпителия регуляция сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей // Бюл. exper. биол. — 1995. — № 3. — С.283—285.
4. Капилевич Л.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. и др. Механизмы, обеспечивающие резистентность гладких мышц трахеи крысы к гистамину // Там же. — № 9. — С.283—285.
5. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость. — М.: Наука, 1986.
6. Медведева Н.А., Медведев О.С. Фармакология эндотелийзависимых сосудистых реакций // Фармакол. и токсикол. — 1988. — № 5. — С.92—101.
7. 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—137.
8. Феоктистов И.А. Влияние ингибиторов кальмодулина на тропонин С, киназу фосфориллазы, фосфодиэстеразу циклических

- нуклеотидов и АТФазу актомиозина: Автореф. дис. ... канд мед. наук.— Томск, 1985.
9. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л. Релаксирующее действие олигопептидов, выделенных из слизистой трахеи и легочной паренхимы на гладкую мускулатуру изолированной трахеи крыс // Бюл. exper. биол.— 1992.— № 5.— С.483—486.
 10. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц.— Киев: Наукова думка, 1988.
 11. Barnes P.J. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.457—462.
 12. Fernandes L.B., Paterson J.M., Goldie R.G. Co-axial bioassay of a smooth muscle relaxing factor released from guinea-pig tracheal epithelium // Br.J.Pharmacol.— 1989.— Vol.96.— P.117—124.
 13. Gao J., Vanhoutte P.M. Respiratory epithelium modulates the responses of canine bronchi to cooling // J. Appl.Physiol.— 1993.— Vol.74, № 5.— P.2421—2425.
 14. Katzuki S., Murad F. Regulation of cyclic aMP and cyclic GMP levels and contractility in bovine tracheal // Mol. Pharmacol.— 1977.— Vol.13.— P.330—341.
 15. Lum H., Asrar B.M. Regulation of vascular endothelial buffer function // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.276, № 3.— P.L223—L241.
 16. Panitch H.B., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Epithelial modulation of preterm airway smooth muscle contraction // J. Appl. Physiol.— 1993. Vol.74, № 3.— P.1437—1443.
 17. Polson J.B., Krzanowski J.J., Szentivanyi A. Inhibition of a high affinity cyclic AMP phosphodiesterase and relaxation of canine tracheal smooth muscle // Biochem.Pharmacol.— 1982.— Vol.31, № 21.— P.3403—3406.
 18. Rasmussen H., Takuwa Y., Park S. PK C in the regulation of smooth muscle contraction // FASEB J.— 1987.— Vol.1—3.— P.177—185.
 19. Xie Z., Hakoda H., Ito I. Airway epithelial cells regulate membrane potential, neurotransmission and muscle tone of dog airway smooth muscle // J.Physiol.— 1992.— Vol.449.— P.619—639.

Поступила 23.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248—085.234

*А.С.Соколов, С.Я.Скачилова, Е.В.Бабарсков, В.А.Кеменова, В.М.Павлов,
В.С.Ермаков*

ПОДХОДЫ К СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РОССИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

APPROACHES TO THE CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN RUSSIA

A.S.Sokolov, S.Ya.Skachilova, E.V.Babarskov, V.A.Kemenova, V.M.Pavlov, V.S.Ermakov

Summary

The article presents the data about the place and the role of a new antiasthmatic drug generation produced in Russia for the bronchial asthma pharmacotherapy. Technological and pharmacological features of the drugs as well as their principle and therapy efficiency are described. This data given grounds a possibility of a reliable controlling the bronchial asthma with Russian medicines.

Резюме

В статье приводятся данные о месте и роли новой генерации отечественных проваоастматических средств в современной фармакотерапии бронхиальной астмы. Описываются технологические и фармакологические особенности лекарственных форм, принцип действия и их клиническая эффективность. Приведенные сведения дают основания говорить о возможности надежного контроля за течением бронхиальной астмы с помощью отечественных лекарственных препаратов.

Представление о том, что в основе бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление дыхательных путей, является краеугольным камнем ее современной фармакотерапии [1]. Такой подход в значительной мере позволил оптимизировать лечение больных, достаточно четко определить круг лекарственных средств и основные тенденции развития фарминдустрии в этой области. В настоящее время на различных этапах болезни клиницисты используют в основном комбинации препаратов нескольких фармакологических групп.

Приоритет сохраняется за глюкокортикостероидами, "мембраностабилизаторами", бета-2-агонистами адренергических рецепторов, метилксантинами, блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов.

До начала 90-х годов в нашей стране производство современных лекарственных форм (основными достоинствами которых являются высокая специфическая активность, безопасность, удобства в использовании, экологичность) этой важнейшей группы препаратов практически отсутствовало, и страна систематически

закупает их за рубежом. Однако потребность здравоохранения при этом удовлетворяется всего лишь на 25—30%.

В соответствии с планами Постановления СМ СССР № 236 от 18.02.1988 г. "О мерах по увеличению производства лекарственных препаратов", Межведомственной комплексной программы "Создать и освоить производство новых противоастматических препаратов" и программы Государственного комитета по науке и технике 0.43.01 — "Изыскать новые эффективные лекарственные средства, разработать технологию и освоить промышленное производство новых препаратов и их лекарственных форм", для решения этих проблем создан и успешно работает большой творческий коллектив ученых, включающий химиков, фармакологов, фармацевтов и клиницистов под руководством академика РАМН А.Г.Чучалина.

В результате был создан целый ряд препаратов, охватывающий основной спектр противоастматической терапии. Группа глюкокортикостероидов представлена бенакорт — ингаляционным препаратом на основе будесонида. На основе сальбутамола и его производных созданы препараты группы бета-2-агонистов адренергических рецепторов — савентол, сальбен, сальтос. Теопэк и неотеопэк представляют лекарственные препараты метилксантинов пролонгированного действия. Эти препараты прошли широкие доклинические и клинические испытания, одобрены Фармакологическим комитетом и получили разрешение на использование в широкой медицинской практике для лечения бронхообструктивных заболеваний легких на территории России.

По основным характеристикам отечественные лекарственные формы не уступают лучшим зарубежным препаратам этих фармакологических групп.

Так, мультицентровые испытания, проведенные в ведущих пульмонологических клиниках Москвы, показали, что бенакорт (регистрационное удостоверение № 95/212/5) по своей клинической эффективности не уступает пульмикорту (фирма "Астра", Швеция) и ингакору (фирма "Берингер Ингельхайм", Австрия). Достоинствами этого препарата являются: современная лекарственная форма — сухой порошок для ингаляций, заключенный в оригинальный ингалятор-циклохалер, исключающий использование фреонов, оригинальный носитель активной субстанции, не содержащий сахара и обладающий противогрибковой активностью. Эти свойства значительно уменьшают риск возникновения побочных реакций и осложнений при длительном применении, что очень важно при терапии бронхиальной астмы [8].

Одной из важнейших проблем современной медицины является введение лекарственных препаратов в организм в заданных количествах и с регулируемой скоростью. Особенно остро эта проблема стоит при лечении и профилактике целого ряда хронических заболеваний, в частности бронхиальной астмы. Эти системы позволяют сочетать все основные функции, необходимые для контролируемого высвобождения лекарственного препарата. Основными параметрами

таких лекарственных форм являются безопасность применения, простота изготовления, возможность широкого сочетания вспомогательных и активно действующих компонентов для обеспечения заданной скорости высвобождения количества лекарственного препарата, увеличивающего продолжительность действия.

Механизм выделения лекарственного препарата из таких лекарственных форм заключается в следующем: ядро лекарственной формы, в состав которого входит осмотически активный компонент, покрыто оболочкой, проницаемой для воды и непроницаемой для лекарственного вещества. При помещении лекарственной формы в среду действия вода диффундирует внутрь оболочки, материал ядра растворяется и через отверстие в мембране выходит наружу. Скорость выделения лекарственного препарата можно задавать в широких пределах: от нг/час до мг/час. Это может быть осуществлено как изменением водопроницаемости пленочного покрытия, так и технологическими приемами при получении ядра лекарственной формы.

Коллективными усилиями задача по созданию отечественной лекарственной формы с контролируемой скоростью высвобождения активного компонента решена в виде таблеток сальтоса. Препарат зарегистрирован и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска. Регистрационный номер 94/294/9.

Таблетка сальтоса содержит 6 мг гемисукцината сальбутамола и работает по осмотическому принципу. Лекарственная форма представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие. Высвобождение лекарственного вещества осуществляется следующим образом: вода проникает внутрь лекарственной формы через полупроницаемую мембрану со скоростью, зависящей от особенностей структуры мембраны, и растворяет содержимое ядра. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выбрасывается наружу. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. Скорость высвобождения лекарственного препарата поддерживается на заданном уровне практически до момента полного расходования осмотически активного агента.

Высвобождение сальбутамола гемисукцината происходит с переменной скоростью. При этом наблюдается два импульса: первый на 1—3-м часе (высвобождается 2 мг), второй на 8—10-м часе (высвобождается 2 мг). Между этими импульсами скорость высвобождения поддерживается на постоянном уровне (высвобождается 2 мг). Такой профиль высвобождения предназначен для того, чтобы быстро достичь терапевтического уровня лекарственного препарата в плазме крови, поддерживать его на достаточном уровне в течение 8 часов и затем увеличить содержание сальбутамола гемисукцината в плазме с целью предупреждения ночных и утренних приступов астмы. Достоинством данной лекарственной формы является то, что скорость высвобождения сальбутамола гемисукцината не зависит от pH желудочно-кишечного тракта. При

использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, то есть сальбутамол гемисукцинат начинает высвобождаться сразу, как только лекарственная форма попадает в желудок.

Все представленные характеристики подтверждены большим объемом доклинических и клинических испытаний, проведенных в ведущих пульмонологических центрах РФ [5—7, 9].

Первый отечественный препарат теофиллина пролонгированного действия — теопэк — представляет собой оригинальную композицию теофиллина и нового композиционного полимерного носителя КПН-1. Регистрационный номер 88/677/5.

Многочисленные исследования действия теофиллина позволили определить эффективный интервал его концентраций в сыворотке крови. Он составляет 10—20 мг/л. Ниже 10 мг/л препарат, как правило, мало эффективен, выше 20 мг/л — наблюдается ярко выраженное побочное действие.

Узкий терапевтический интервал концентраций теофиллина определил необходимость создания специальных лекарственных форм, поддерживающих эффективную концентрацию в крови длительное время и устраняющих, что также важно, колебания концентрации теофиллина в крови, приводящие к нежелательным побочным эффектам.

Пролонгированные формы, обеспечивающие длительность действия теофиллина в организме, появились на мировом рынке в середине 80-х годов. Число таких систем лавинообразно растет и к настоящему времени составляет десятки препаратов, производящихся фирмами разных стран. Стремительный рост числа препаратов обусловлен положением, занимаемым пролонгированными препаратами теофиллина в терапии бронхиальной астмы.

Теопэк — оригинальная полимерная композиция, позволяющая в течение длительного времени поддерживать терапевтическую концентрацию теофиллина в крови, что делает этот препарат весьма эффективным средством лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Теопэк представляет собой смесь запрессованных в таблетки чистых кристаллов теофиллина и кристаллов теофиллина, покрытых тонким слоем мелкодисперсного порошка КПН-1. При попадании в желудок КПН-1 образует на поверхности кристалла полупроницаемую пленку, затрудняющую диффузию теофиллина. Скорость высвобождения теофиллина из лекарственной формы можно варьировать соотношением числа свободных и покрытых кристаллов, а также толщиной пленки.

Неотеопэк характеризуется по сравнению с теопэком более длительным временем высвобождения и близок по этому параметру к препарату теодур. Очевидны преимущества неотеопэка по сравнению с отечественным и зарубежным аналогами, проявляющиеся в зависимости скорости высвобождения теофиллина от времени. Как теопэку, так и теодуру свойственна нестабильность скорости высвобождения, особенно сильно проявляющаяся на начальном участке кинети-

ческой кривой. В отличие от препаратов-аналогов неотеопэк имеет кривую высвобождения теофиллина, близкую к линейной, и характеризуется практически постоянной скоростью высвобождения в достаточно широком интервале времени. Клинические испытания препарата неотеопэк, проведенные в ведущих московских клиниках, полностью подтвердили теоретические предпосылки разработки нового поколения теофиллина пролонгированного действия. Анализ фармакокинетических характеристик неотеопэка и теопэка показывает, что первый обладает большей длительностью действия (T_{max} 9,6 ч, $T_{1/2}$ 20,9 ч) и меньшей вариабельностью концентраций, что в свою очередь отражается на качестве лечения больных в клиниках. Особенно ярко это проявляется при сравнительном анализе побочных эффектов неотеопэка и теопэка [2,3,4].

Согласно Глобальной стратегии по бронхиальной астме медикаментозное лечение должно строиться с учетом ступенчатого подхода. На первой ступени (интермиттирующее течение бронхиальной астмы) рекомендуются препараты, купирующие приступ. Из них наиболее предпочтительными являются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия. Из отечественных препаратов к ним относится сальбен — основание сальбутамола с бензоатом натрия в соотношении 1:49 в виде сухого порошка, ингалируемого через циклохалер. Длительность действия препарата 4—6 часов.

На второй ступени (легкое персистирующее течение бронхиальной астмы) рекомендуются или ингаляционные кортикостероиды — отечественный препарат бенакорт, кромогликат, недокромил натрия, или пролонгированные ксантины — отечественные препараты теопэк, неотеопэк, а также ингаляционный бета-2-агонист — сальбен. Для контроля ночных симптомов можно использовать пероральные пролонгированные бета-2-агонисты — сальтос.

На третьей ступени (течение средней тяжести) рекомендуется увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с ингаляционными или пероральными бета-2-агонистами пролонгированного действия или пролонгированными ксантинами. Для контроля дневных симптомов используются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия не чаще 3—4 раз в сутки.

На четвертой ступени (тяжелое течение бронхиальной астмы) рекомендуется ежедневный прием ингаляционных кортикостероидов в высоких дозах и пролонгированные бронходилататоры — ингаляционные пролонгированные бета-2-агонисты, пролонгированные ксантины или пролонгированные пероральные бета-2-агонисты. Для контроля дневных симптомов используются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия.

Таким образом, отечественные противоастматические препараты можно использовать для контроля над астмой на всех ее ступенях течения. Первая ступень — сальбен, вторая и выше — бенакорт, сальтос, теопэк или неотеопэк, сальбен. Замена импортных

противоастматических препаратов на отечественные не только не снижает качества лечения бронхиальной астмы, но в силу противогрибковой активности ингаляционного носителя уменьшает риск возникновения грибковых поражений слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Дальнейшие исследования в области фармакотерапии бронхиальной астмы открывают перспективы для создания новых и/или комбинированных препаратов, сочетающих достоинства и минимизирующих побочные действия. Отечественные разработки в этом направлении нацелены на создание пролонгированного ингаляционного бета-2-агониста, комбинации кортикостероида с бета-2-агонистом, комбинированного препарата, состоящего из холинолитика и бета-2-агониста, а также некоторых других противоастматических средств. Внедрение отечественных противоастматических препаратов в широкую медицинскую практику значительно расширит арсенал клиницистов и будет иметь важное экономическое и социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. — 1996. — Приложение.
2. Кеменова В.А., Чепурная А.П., Харенко А.В., Алексеев К.В., Чучалин А.Г. Новые лекарственные формы теofilлина //

Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы. — Челябинск, 1991. — № 957.

3. Кеменова В.А., Чучалин А.Г., Кабанов В.А. Новые формы лекарственных препаратов на основе интерполимерных комплексов // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й: Тезисы. — М., 1992. — № 224.
4. Курапов А.П., Спесивцев В., Цой А.Н., Кеменова В.А. Исследования фармакокинетики теопека и неотеопека // Там же. — № 460.
5. Петругова Н.П., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Лекарственные формы сальбутамола // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида. — М.: Фарммединфо, 1992. — С.98—117.
6. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. и др. Создание лекарственных форм на основе сальбутамола // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы. — Челябинск, 1991. — С.256.
7. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов. — Екатеринбург, 1994, С.172—173.
8. Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В., Черняев А.Л., Соколов А.С. Эффективность длительного лечения больных бронхиальной астмой отечественным будесонидом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме. — Новосибирск, 1996. — № 189.
9. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный бета-2-агонист в лечении бронхиальной астмы // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида. — М.: Фарммединфо, 1992. — С.471.

Поступила 26.12.96.

От редакции

Редколлегия и редакция журнала "Пульмонология" постоянно стремятся улучшить качество публикаций и полиграфическое исполнение нашего издания, а также обеспечивать широкую доступность его всем пульмонологам во всех регионах России.

Как и в предшествующие годы, в 1997 году подписка на журнал "Пульмонология" будет проводиться всеми отделениями связи во всех городах России. Напоминаем вам, что номер нашего издания в "Каталоге газет и журналов Роспечати" — 73322.

В.А.Невзорова, Б.И.Гельцер

ОКИСЬ АЗОТА И ГЕМОЦИРКУЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет

В 1980 г. *Furchgott* и *Zawadzki* впервые описали релаксацию кусочков аорты в ответ на ацетилхолин (АХ) в присутствии интактного эндотелия, свидетельствующую о присутствии вещества, выделяемого из эндотелиальных клеток и влияющего на гладкие миоциты. Это вещество было названо эндотелиозависимый релаксирующий фактор (EDRF) [25]. EDRF посредством активации растворимой гуанилатциклазы (ГЦ) и синтеза вторичного мессенджера циклической ГМФ (цГМФ) вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов [1,26]. EDRF в последующем был идентифицирован как окись азота (NO). NO образуется из азотсодержащей части аминокислоты аргинина путем ферментативных превращений под влиянием NO-синтазы (NOS) [65]. Изоформы NOS являются продуктами различных генов и обычно подразделяются на конститутивную и индуцибельную.

Конститутивная NO-синтаза (cNOS) находится в цитоплазме, является кальцийзависимой, кальмодулинзависимой и способствует выделению небольшого количества NO на короткий период в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию. Фермент существенно инактивируется при низких концентрациях свободного кальция и максимально активен при его содержании около 1 мМ [10,45,56]. NO, образующаяся под влиянием cNOS, действует как переносчик в ряде физиологических ответов.

Индукцибельная NO (iNOS) — Са- и кальмодулиннезависимая, способна продуцировать NO в большом количестве на длительное время. Она представлена в воспалительных клетках в ответ на эндотоксины и некоторые цитокины [53,62,89].

Синтез NO обоими ферментами является регулируемым процессом и может тормозиться различными аналогами L-аргинина, которые являются конкурентными ингибиторами NO-синтазы. При этом N-омегациклопорил-L-аргинин является селективным ингибитором конститутивной формы NOS [49], в то время как аминугуанидин — индуцибельной формы фермента. L-N-монометиларгинин (L-NMMA), L-N-аргининметилэстер (L-NAME) способны тормозить выработку NO обоими ферментами [8,39,45,73]. Из всех аналогов L-аргинина N-омеганитро-L-аргинин метилэстер (L-NOARG) способен наиболее активно тормозить син-

тез NO [17]. Выработка NO может также замедляться или исчезать под влиянием гемопротеинов, метиленового голубого, супероксид радикалов, этанола, глюкокортикостероидов (ГКС) [32,33,35,40, 62, 72,79].

NO представляет собой растворимый в воде и жирах газ. Его молекула является неустойчивым свободным радикалом и легко диффундирует в ткань. Длительность жизни NO в ткани составляет, по разным данным, от нескольких [43,95] до 30 секунд [71].

В легких NO производится под влиянием cNOS в эндотелиальных клетках легочной артерии и вены, в ингибиторных неадренергических холинергических нейронах, а также в эпителии дыхательных путей [21,28,29]. Ряд клеток, в которых представлена экспрессия iNOS, способных вырабатывать NO, включает макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки и, возможно, клетки других типов, имеющиеся в легких [7,41,86].

В легочной циркуляции участвует NO, в норме образующаяся из эндотелиальных клеток при активации cNOS. Эндотелиальный механизм образования NO из L-аргинина активируется при нарушениях кровотока и при воздействии АХ, брадикинина, субстанции Р, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [5]. Окись азота увеличивает образование циклической ГМФ в гладких миоцитах сосудов через активацию растворимой гуанилатциклазы, которая в свою очередь активирует Ca^{2+} АТФ-азу, что способствует снижению содержания внутриклеточного Ca^{2+} и обеспечивает релаксацию гладких миоцитов [17].

Содружественно с NO конститутивно и в ответ на воспалительные стимулы из эндотелиальных клеток освобождается простагландин и другие простагоиды и также участвуют в расширении сосудов, что было продемонстрировано в опытах *in vivo* [88,94], на изолированных сосудах легких [15], на изолированной артерии молочной железы человека [62] и в опытах *in vitro* с культурой эндотелиальных клеток [13,18,19]. Неясно, каким образом осуществляется взаимодействие между NO-синтазой и метаболитами циклооксигеназного пути. Так, например, в опытах *in vitro* [82,92] было показано возрастание циклооксигеназной активности макрофагов при увеличении эндогенной

NO-синтазной продукции или при добавлении донаторов NO — содиума нитропруссид. Наоборот, в опытах *in vivo* у поросят экзогенное добавление простагличина приводило к освобождению NO в артериях мягкой мозговой оболочки [76]. Возможно, это зависит от вида тканей, где происходит взаимодействие, или от условий опыта, но так или иначе NO, освобождаемая под воздействием cNOS, и простагоиды на уровне мелких кровеносных сосудов содружественно способствуют адекватному их расширению и противостоят повышенной сосудистой проницаемости при воспалительных реакциях [68].

Наоборот, метаболиты 5-липооксигеназы препятствуют вазодилатирующему и протективному действию NO и, избыточно накапливаясь при эндотоксемии, тормозят выработку cNOS и усиливают сосудистую проницаемость [50].

В регуляции тонуса мелких кровеносных сосудов активное участие принимают тучные клетки, которые помимо биогенных аминов способны вырабатывать окись азота и регулировать выработку воспалительных медиаторов. В свою очередь NO, вырабатываемая тучными клетками, способна предотвращать их избыточную дегрануляцию и нормализовать местный кровоток [86]. При этом попытки стабилизировать состояние тучных клеток с помощью экзогенного донатора NO — содиума нитропруссид оказались менее эффективными по сравнению с использованием карбагличина — стимулятора эндогенной продукции окиси азота [68].

При исследовании регуляции тонуса крупных легочных сосудов и аорты у крыс было показано, что их эндотелиозависимая релаксация преимущественно связана с освобождением NO, активацией гуанилатциклазы и Na^+ , K^+ АТФ-азы и не зависит от метаболитов арахидоновой кислоты [17].

Для изучения роли эндотелиозависимого образования NO в регуляции легочного кровотока проведен ряд экспериментов с острой и хронической гипоксией и блокадой синтеза NO. Острая блокада синтеза NO *in vivo* в условиях нормоксии приводила к противоречивым результатам — у собак, ягнят и крыс вызывала увеличение системного артериального давления (АД), снижение сердечного выброса, но не влияла на сосуды малого круга кровообращения [37,51]. У здоровых добровольцев введение L-NMMA также оказывало системный эффект в виде повышения АД, уменьшения сердечного выброса, повышения сопротивления в малом круге, но не изменяло давление в нем [90]. Блокада NOS у овец после дозированной физической нагрузки способствовала повышению АД в малом круге с одновременным снижением сердечного выброса, что предполагает, по мнению исследователей, в отличие от предыдущих, участие NO в регуляции тонуса сосудов малого круга в условиях нормоксии [42].

Ингаляции NO в условиях нормоксии у крыс и собак в опытах *in vivo* не вызывали изменений ни в малом, ни в большом круге кровообращения и не влияли на сердечный выброс [48,82]. Подобные же результаты получены на людях с единственным лег-

ким — при нормальных показателях давления в малом круге ингаляции NO не влияли на сосудистый тонус и АД [75].

Также противоречивые данные о влиянии блокады NOS в условиях нормоксии получены в исследованиях на изолированных легких. Так, в ряде работ показано, что введение препаратов L-аргинина в перфузаты изолированных легких крыс и собак не меняло сосудистый тонус [6,38]. В то же время существуют наблюдения, свидетельствующие о резком повышении базального сопротивления сосудов малого круга после острой блокады NOS на изолированном легком кролика и нижней левой доле легкого кота [5]. В работе S.Rimar *et al.* [78] продемонстрировано снижение тонуса сосудов изолированных легких кролика при введении окиси азота, при этом одновременно снижалось давление в сохраненных сосудах большого круга кровообращения. Добавление в перфузат небольшого количества гемоглобина — Hb (финальная концентрация lg/dl) ограничивало действие NO только сосудами малого круга кровообращения.

Противоречивость приведенных исследований свидетельствует о том, что NO, очевидно, не играет существенной роли в снижении базального тонуса сосудов. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В отличие от условий нормоксии доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса в условиях гипоксии. Острая блокада синтеза NO приводила к усилению гипоксической вазоконстрикции как в опытах на изолированных легких [6,9,22], так и в условиях *in vivo* у собак и крыс [51,85,93]. Усиление легочной вазоконстрикции в условиях гипоксии при действии ингибиторов NO может происходить в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты с нарушением выработки дилататорных простагоидов [85] и/или в результате усиления прессорного ответа эндотелина [3]. В ряде исследований показано, что выработка эндотелина находится под ингибиторным влиянием окиси азота [54,66,76]. Возможно, NO может подавлять продукцию эндотелина через cGMP-опосредованный механизм и таким образом регулировать тонус сосудов [19,47].

Сосуды малого круга кровообращения животных, находящихся в условиях хронической гипоксии, теряют способность отвечать вазодилатацией на АХ и Са-ионофор в отличие от артерий нормальных животных в связи с нарушением NO-зависимой релаксации [11,55,81]. Dinh Xuan *et al.* [16] также наблюдали отсутствие вазодилатации в ответ на введение АХ и аденозиндифосфата у больных ХОЗЛ с явлениями гипоксии.

Ряд наблюдений подтверждают тот факт, что недостаточное образование и выделение NO является преимущественным механизмом развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелиозависимые субстанции при хронической гипоксии. Так, в легких и легочных артериях гипоксических крыс вазодилатационный ответ на АХ и Са-ионофор полнос-

тью восстанавливался после предварительного лечения L-аргинином — предшественником эндотелиозависимой NO, в то время как D-аргинин, также как L-цитруллин, L-орнитин или L-аргининсукциновая кислота, не оказывал подобного эффекта [20]. В более поздних исследованиях было показано, что гипоксия замедляет экспрессию гена cNOS через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы в эндотелиальных клетках человека [58]. Также проведенные гистохимические и иммунологические исследования доказали снижение экспрессии cNOS во время гипоксической легочной гипертензии [31,32].

Помимо нарушения NO-обусловленной эндотелиозависимой релаксации легочных сосудов, хроническая гипоксия может приводить к неадекватному вазоконстрикторному ответу на различные стимулы. Причиной этого может быть наличие рецепторов к таким вазоконстрикторным субстанциям, как серотонин и эндотелин в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Следовательно, их активация сопровождается одновременным снижением продукции эндотелиальными клетками NO. Соответственно при снижении эндотелиозависимой релаксации в условиях хронической гипоксии вазоконстрикторный ответ на серотонин и эндотелин более выражен [3,20].

Помимо усиленного действия на вазоконстрикторы в условиях гипоксии может наблюдаться неадекватный сосудистый ответ на такие нейротрансмиттеры, как АХ, субстанцию Р или ген-кальцитонина релизинг пептид, освобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [57].

Следовательно, потеря NO-обусловленной эндотелиозависимой релаксации во время гипоксической легочной гипертензии может играть важную роль для регуляции сосудистого тонуса и облегчения вазоконстрикторного действия различных стимулов.

Поскольку образование эндогенной окиси азота может рассматриваться как один из механизмов, поддерживающих постоянство состояния гладких миоцитов в легочной циркуляции, то недостаточность его синтеза может приводить к избыточной мускуляризации легочных артерий. Следовательно, ингаляции NO можно использовать как субстрат для эндогенной окиси азота в легочной циркуляции. Действительно, ингаляции NO у крыс в состоянии хронической гипоксии обеспечивают вазодилатацию легочных сосудов [48]. Те же результаты получены у собак, овец, новорожденных поросят в опытах *in vivo* и на открытых легких в отличие от условий нормоксии, когда ингаляции NO не оказывали эффекта на тонус легочных сосудов [24,67,82].

Вазодилаторный эффект NO был дозозависимым при колебаниях концентрации от 5 до 40 ppm. Легочная вазодилатация была быстрой, достигала максимума в течение 3—5 минут и возрастала во время всего периода ингаляции. Снижение концентрации и времени ингаляции NO способствовало быстрому повышению легочного АД, которое возвращалось к исходному в течение 2—3 минут. Учитывая, что NO быстро

инактивируется, связываясь с Hb, вазодилатация ограничивалась легочными сосудами без изменений в системном артериальном русле.

Развитие и возрастание легочной гипертензии во время хронической гипоксии является результатом возрастания сосудистого тонуса, полицитемии и структурных изменений легочных артерий в виде пролиферации гладких миоцитов. Постоянные ингаляции NO во время хронической гипоксии уменьшают явления гипертрофии правого желудочка, вызванной указанными изменениями. Если у крыс, находящихся в условиях гипоксии, происходило снижение уровня гипертрофии правого желудочка и явлений мускуляризации легочных артерий, то у них исчезал вазодилаторный эффект ингаляции NO [48]. Возможно, в условиях хронической гипоксии NO уменьшает явления мускуляризации легочных артерий прямым ингибирующим воздействием на рост гладких миоцитов [27]. К настоящему времени остается неясно, является ли нарушение образования NO легочным эндотелием первичным или вторичным в результате развития заболеваний с явлениями легочной гипертензии. Но, так или иначе, прогрессирование легочной гипертензии находится под влиянием местного действия NO.

Исследования, проведенные *in vitro* на легочных артериях, полученных от пациентов во время сердечно-легочной трансплантации в конечной стадии ХОЗЛ, в сравнении с легочными артериями, полученными во время операции по поводу рака легких, показали ряд особенностей в образовании эндотелием NO при ХОЗЛ [16]. В легочных артериях от больных ХОЗЛ была нарушена релаксация в ответ на АХ и АДФ по сравнению с пациентами без явных признаков ХНЗЛ. Эти нарушения были связаны с нарушением синтеза NO и/или с ее освобождением, так как сохранялся вазодилаторный ответ сосудов на введение донатора NO — содиума нитропруссид. Сосуды малого круга больных ХОЗЛ отвечали более выраженной вазоконстрикцией на введение агониста альфа-адренорецепторов фенилфрина. Представляет интерес найденная положительная корреляция между выраженной утолщения интимы сосудов и нарушением освобождения NO. Также найдена положительная корреляция между релаксацией и напряжением парциального кислорода, измеренного перед трансплантацией. Видимо, уровень гипоксемии, отражающий тяжесть легочного заболевания, может быть связан с нарушением продукции NO.

Adnot *et al.* [4] у больных с меньшей степенью тяжести ХОЗЛ сравнили легочную вазодилатацию, вызванную инфузией АХ, с вазодилатацией, вызванной возрастающими концентрациями ингалируемого NO. У больных ХОЗЛ АХ способствовал дозозависимому снижению АД в легочной артерии и незначительному снижению системного АД с сопутствующим увеличением сердечного выброса. В то время как ингаляции NO способствовали избирательному дозозависимому снижению давления в легочной артерии без изменений в сердечном индексе. Хотя АД в легочной артерии снижалось меньше в ответ на АХ,

чем на NO, резистентность легочных сосудов снижалась на одинаковую величину в ответ на оба агента. Также было выяснено, что вазодилаторный ответ на АХ не является постоянным у больных ХОЗЛ. У больных с более выраженными формами легочной гипертензии инфузии АХ не вызывают вазодилатацию, что говорит о значительном снижении продукции NO в их легочном эндотелии. Подобные же результаты получены *J. Adatia et al.* [2]. Ингаляции NO больным ХОЗЛ с явлениями легочной гипертензии перед проведением трансплантации сердца и легких эффективно снижали давление в легочной артерии, уменьшали резистентность легочных сосудов и шунтовый кровоток, не оказывая системного эффекта. В то время как инфузии АХ не оказывали влияния на показатели гемодинамики малого круга кровообращения.

В соответствии с приведенными наблюдениями гистохимические исследования, проведенные на легочных сосудах у больных с различными формами легочной гипертензии, свидетельствуют о разнообразии состояния синтеза NO [30]. В то время как в неизменных человеческих легких сосуды проявляли выраженную иммунореактивность на NOS, интенсивность ее снижалась у больных с хронической легочной патологией и явлениями легочной гипертензии. Иммунореактивность на NOS была минимальной или отсутствовала в сосудистом эндотелии легочных артерий у больных с первичной легочной гипертензией.

Ингаляции NO в дозе 15—20 ppm в течение 6—10 минут в смеси с кислородом с успехом использовали у больных ХОЗЛ с явлениями легочной гипертензии и у больных с одним легким и явлениями гипоксической вазоконстрикции [64,75,96]. Наблюдалась быстрая избирательная вазодилатация без ухудшения показателей вентиляции, дыхательного объема, эластической тяги легких. У больных без явлений легочной гипертензии ингаляции окиси азота не оказывали вазодилатирующего действия на малый круг кровообращения, но и не влияли на оксигенацию артериальной крови. Ингаляции окиси азота в дозе 80 ppm использовали для лечения гипертензии малого круга кровообращения у больных с дисфункцией левого желудочка III и IV класса [52]. Снижение давления в малом круге находилось в прямой корреляционной зависимости от исходного уровня давления в малом круге. Ингаляции NO не влияли на системное кровообращение и сердечный выброс.

Итак, данные приведенных исследований свидетельствуют, что ингаляции NO могут использоваться в качестве селективного вазодилатора в лечении больных с тяжелыми формами ХОЗЛ и с другими причинами легочной гипертензии.

Такая форма легочной гипертензии, как персистирующая гипертензия новорожденных, может быть связана с нарушением образования вазодилатирующих субстанций, в том числе NO [5,12] NO. Лечение этого заболевания ограничено из-за недостатка эффективных вазодилаторов, которые могли бы селективно снижать резистентность легочных сосудов, не затрагивая системный кровоток. Проведенные клинические

испытания ингаляций низких доз NO (6—20 ppm) показали значительное улучшение показателей оксигенации периферической крови и снижение резистентности легочных сосудов без явлений системной гипотензии и значительной метгемоглобинемии [80]. Также имеется опыт успешного лечения легочной гипертензии новорожденных вследствие гипоплазии легких более высокими концентрациями окиси азота (80 ppm) [43].

Однако, учитывая возможные токсические действия экзогенной NO с образованием двуокиси азота и метгемоглобина, вопрос о длительности ингаляций NO и оптимальных концентрациях для лечения различных форм легочной гипертензии, в том числе и заболеваний новорожденных, остается дискуссионным [61].

Продуцируемая в результате активации iNOS окись азота прежде всего предназначена для защиты организма хозяина, способствуя снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение [23,34,70]. В то же время в очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода — супероксид-анион, количество которого при патологических ситуациях достигает 0,01—0,1 мМ. NO и супероксид-анион подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения пероксинитрита [23,46]. Пероксинитрит вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, остром легочном повреждении при респираторном дистресс-синдроме взрослых [36]. Сама NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызывать повреждение ДНК и обладать провоспалительным эффектом при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [59,69,91].

Использование ингибиторов NO для лечения септического шока с явлениями гипердинамического кровообращения у животных приводило к быстрому восстановлению показателей гемодинамики [83]. Однако в исследованиях *H. Ogura et al.* [69] показано, что при экспериментальном септическом шоке у животных введение ингибиторов NO не вызывало улучшения показателей гемодинамики. В то время как одновременное использование L-NAME и NO в ингаляциях не только улучшало показатели внутрилегочной гемодинамики, но и улучшало показатели вентиляции и перфузии.

Ингаляции экзогенной NO с успехом использовали у больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом взрослых, смертность при котором достигает 60% [5]. NO в дозе 18—36 ppm уменьшал явления легочной гипертензии, улучшал артериальную оксигенацию, устранял шунтовый кровоток. Улучшение артериальной оксигенации было продемонстрировано у больных с явлениями респираторного дистресс-синдрома, леченных ингаляциями NO от начала до 56 дней

[77,83,84]. Эффективно использовались для лечения дистресс-синдрома и более низкие дозы окиси азота (60—250 ppb), близкие к дозам, аутоингилируемым из полости носа у здоровых [5]. Применение экзогенной NO в ситуациях, когда наблюдается повышение ее эндогенной продукции, требует дальнейшего исследования. Возможно, это связано с тем, что в газовой среде не образуется пероксинитрит [29]. Токсическое действие NO ограничивается в этом случае образованием двуокиси азота, контроль над которой достигается минимальными концентрациями и временем ингаляции. Кроме того, экзогенная NO, достигая хорошо вентилируемых участков альвеол улучшает процессы вентиляции и перфузии через активацию гуанилатциклазы [5]. Представляют интерес недавно проведенные исследования, показавшие, что традиционно рассматриваемый в качестве медиатора NO-токсичности пероксинитрит может вырабатываться сосудистым эндотелием конститутивно и физиологически тормозить агрегацию тромбоцитов и индуцировать сосудистую релаксацию вследствие увеличения NO-обусловленной циклической GMP [56].

Итак, данные обзора свидетельствуют, что окись азота играет важную роль в регуляции легочной гемодинамики. При этом, если вырабатываемая под влиянием конститутивной NOсинтазы окись азота выступает в качестве переносчика ряда физиологических ответов — обеспечивает адекватную вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает сосудистую проницаемость, то накапливаемая в клетках NO в результате активации индуцибельной изоформы фермента может оказывать неблагоприятное действие на функцию клетки и обладает провоспалительным действием.

Огромный интерес к NO связан также с возможностью использования ее в качестве терапевтического агента. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертензией, сердечными пороками, персистирующей гипертензией новорожденных и респираторным дистресс-синдромом взрослых. В отличие от других известных вазодилататоров, которые могут вызывать системную гипотензию, ингаляции NO не оказывают никакого системного эффекта и улучшают артериальную оксигенацию.

Очевидно, что как благотворное влияние NO на легочную гемодинамику, так и ее неблагоприятное воздействие гораздо шире, чем нам известно, что требует дальнейшего их изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реутов В.П., Орлов С.Н. // Физиология человека. — 1993. — Т.19, № 1. — С.124—135.
2. Adatia I., Perry S., Landberg M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol.25, №7. — P.1656—1664.
3. Adnot S., Raffestin B., Eddahibit S. et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol.87. — P.155—172.
4. Adnot S., Defouilloy C., Andrevit P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol.148. — P.310—316.
5. Adnot S., Raffestin B., Eddahibit S. // Respir. Physiol. — 1995. — Vol.101, № 2. — P.109—120.
6. Archer S., Tolins J., Raj L. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol.164. — P.1193—1205.
7. Asano K., Chee C.B.E., Gaston B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol.91, № 21. — P.10089—10093.
8. Bogle R.G., Macallister R.J., Whitley G.S. et al. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 1995. — Vol.38, № 3. — P.750—756.
9. Brashers V.L., Peach M.J., Rose C.E. // J. Clin. Invest. — 1988. — Vol.82. — P.1495—1502.
10. Bredt D.S., Snyder S.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol.87. — P.9030—9033.
11. Carville C., Raffestin B., Eddahibit S. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1995. — Vol.22. — P.889—896.
12. Castillo L., Derojaswalker T., Yu Y.M. et al. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol.38, № 1. — P.17—24.
13. Davidge S.T., Baker P.N., McLaughlin M.K. et al. // Circ. Res. — 1995. — Vol.77. — P.274—283.
14. Delicostantinos G., Villiotou V., Stavrides J.C. et al. // Anticanc. Res. — 1995. — Vol.15, № 4. — P.1435—1446.
15. De Nucci G., Thomas R., D'Orleans-Juste P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol.85. — P.9797—9800.
16. Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol.324. — P.1539—1547.
17. Djuric D.M., Nesic M.T., Andjelicovic I.Z. // Mediators Inflamm. — 1996. — Vol.5. — P.69—74.
18. D'Orleans-Juste P., Wood E.G., Mitchell J.A. et al. // Br. J. Pharmacol. — 1990. — Vol.99. — P.100.
19. Durieu-Trautmann O., Federici C., Creminon C. et al. // J. Cell Physiol. — 1993. — Vol.155. — P.104—111.
20. Eddahibi S., Adnot S., Carville C. et al. // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol.263. — P.L194—L200.
21. Felleybosco E., Ambs S., Lowenstein C.J. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol.11, № 2. — P.159—164.
22. Feng C.J., Cheng D.Y., Kaye A.D. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol.263, № 1—2. — P.133—140.
23. Freeman B.A. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol.268, № 12. — P.L697—L698.
24. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. // Circulation. — 1991. — Vol.83. — P.2038—2047.
25. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. // Nature. — 1978. — Vol.288. — P.273—376.
26. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. // FASEB J. — 1989. — Vol.3, № 9. — P.2007—2016.
27. Garg U.C., Hassid A. // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol.83. — P.1774—1777.
28. Gaston B., Drazen J.M., Jansen A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1994. — Vol.269, № 2. — P.978—984.
29. Gaston B., Drazen J.M., Loscalzo J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol.149, № 2. — P.538—551.
30. Giaid A., Maghazachi A., Steuart D. et al. // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol.7. — P.21.
31. Giaid A., Saleh D. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol.333, № 4. — P.214—221.
32. Giaid A., Stewart D.J., Mitchel R.P. // J. Vasc. Res. — 1994. — Vol.30, № 6. — P.333—338.
33. Gibson R.L., Berger J.I., Redding G.J. et al. // Pediatr. Res. — 1994. — Vol.36, № 6. — P.776—783.
34. Granger D.N., Kubes P. // J. Leuk. Biol. — 1994. — Vol.55, № 5. — P.662—675.
35. Greenberg S.S., Xie J.M., Wang Y. et al. // Alcohol. — 1994. — Vol.11, № 6. — P.539—547.
36. Haddad I.Y., Crow J.P., Hu P. et al. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol.267, № 3. — P.L242—L249.
37. Hampl V., Archer S.L., Nelson D.P. et al. // J. Appl. Physiol. — 1993. — Vol.75. — P.1748—1757.
38. Hasunuma K., Yamaguchi T., Rodman D.M. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol.260. — P.L97—L104.
39. Heinzel B., John M., Klatt P. et al. // Biochem. J. — Vol.281. — P.627—630.
40. Jain B., Robbins R., Rubinstein I. et al. // Clin. Res. — 1994. — Vol.42. — P.115A.
41. Johnson B.A., Lowenstein C.J., Schwarz M.A. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol.10, № 6. — P.604—612.

42. Kane D.W., Tesauro T., Koizumi T. et al. // J. Clin. Invest.— 1994.— Vol.93.— P.677—683.
43. Karamanoukian H.L., Glick P.L., Zayek M. et al. // Pediatrics.— 1994.— Vol.94, № 5.— P.715—718.
44. Kelm M., Feelisch M., Spahr R. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1988.— Vol.154.— P.136—244.
45. Knowles R.G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol.86.— P.5159—5162.
46. Kooy N.W., Royall J.A. // Arch. Biochem. Biophys.— 1994.— Vol.310, № 2.— P.352—359.
47. Kourembanes S., McQuillan L.P., Leung G.K. et al. // J. Clin. Invest.— 1993.— Vol.92.— P.99—104.
48. Kouyoumdjian C., Adnot S., Levame M. et al. // Ibid.— 1994.— Vol.94, № 2.— P.578—584.
49. Lambert L.E., French J.F., Whitten J.P. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1992.— Vol.216.— P.131—134.
50. Laszlo F., Whittle B.J.R. // Ibid.— 1995.— Vol.277.— P.R1—R3.
51. Leeman M., Debeyl V.Z., Delcix M. et al. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.266, № 6.— P.H2343—H2347.
52. Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. // Circulation.— 1994.— Vol.90, № 6.— P.2780—2785.
53. Lowenstein C.J., Giatt C.S., Bredt D.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1992.— Vol.89.— P.6711—6715.
54. Maclean M.R., McCullch K.M., Baird M. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1994.— Vol.23, № 5.— P.838—845.
55. Maruyama J., Maruyama K. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.266.— P.H2476—H2488.
56. Mayer B., Schrammel A., Klatt P. et al. // J. Biol. Chem.— 1995.— Vol.270, № 29.— P.17355—17360.
57. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. // Circ. Res.— 1992.— Vol.70.— P.364—369.
58. McQuillan L., Leung G., Marsden P. et al. // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.36.— P.H1921—H1927.
59. Meyer J., Lentz C.W., Stothert J.C. et al. // Crit. Care Med.— 1994.— Vol.22, № 2.— P.306—312.
60. Miller M.J.S., Munshi U.K., Sadowskakrowiska H. et al. // Dig. Dis. Sci.— 1994.— Vol.39, № 6.— P.1185—1192.
61. Milner A.D. // Eur. J. Pediatr.— 1994.— Vol.153, № 9.— P.S7—S11.
62. Mitchell J.A., Belvisi M.G., Akarasereenont P. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.113, № 3.— P.1008—1014.
63. Mitchell J.A., Chester A.H., Borland J.A.A. et al. // Ibid.— 1995.— Vol.115.— P.78.
64. Moinard J., Manier G., Pillet O. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 6.— P.1482—1487.
65. Moncada S., Palmer S., Higgs E. // Pharmacol. Rev.— 1991.— Vol.43.— P.109—142.
66. Neild G.H. // J. Hypertens.— 1994.— Vol.12, Suppl.— P.S17—S20.
67. Nelin L.D., Moshin J., Thomas C.J. et al. // Pediatr. Res.— 1994.— Vol.35, № 1.— P.20—24.
68. Northover A.M., Northover B.J. // Mediat. Inflamm. Mol. Pharm. Ther.— 1996.— Vol.5, № 1.— P.32—36.
69. Ogura H., Offner P.J., Saitoh D. et al. // Arch. Surg.— 1994.— Vol.129, № 12.— P.1233—1239.
70. Oswald I.P., Eltoum I., Wynn T.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol.91, № 3.— P.999—1003.
71. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. // Nature.— 1988.— Vol.333.— P.664—666.
72. Persson M.G., Zetterstrom O., Agrenius V. et al. // Lancet.— 1994.— Vol.343, №8890.— P.146—147.
73. Rees D.D., Palmer R.M.J., Shulz R. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.101.— P.746—752.
74. Rich G.F., Lowson S.N., Johns R.A. et al. // Anesthesiology.— 1994.— Vol.80, № 1.— P.57—62.
75. Rich G.F., Roos C.M., Anderson S.M. et al. // Anesth. Analg.— 1994.— Vol.78, № 5.— P.961—966.
76. Richard V., Hogue M., Clozel M. et al. // Circulation.— 1995.— Vol.91.— P.771—775.
77. Ricou B., Grandin S., Jolliet P. et al. // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1994.— Bd 124, № 14.— S.583—588.
78. Rimar S., Gillis C.N. // Circulation.— 1993.— Vol.88, № 6.— P.2884—2887.
79. Robbins R.A., Springall D.R., Warren J.B. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1994.— Vol.198, № 3.— P.835—843.
80. Roberts J., Polaner D., Lang P. et al. // Lancet.— 1992.— Vol.340.— P.819—820.
81. Rodman D.M., Yamaguchi T., Hasunuma K. et al. // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol.258.— P.L207—L214.
82. Romand J.A., Pinsky M.R., Firestones L. et al. // J. Appl. Physiol.— 1994.— Vol.76, № 3.— P.1356—1362.
83. Rossaint R. // Presse Med.— 1994.— Vol.23, № 18.— P.855—858.
84. Rossaint R., Falke J., Lopez F. et al. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol.328.— P.399—405.
85. Russell P., Wright C., Kapeller K. et al. // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, № 10.— P.1501—1506.
86. Salvemini D., Masini E., Pistelli A. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1991.— Vol.17.— P.S258—S264.
87. Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1993.— Vol.90.— P.7240—7244.
88. Sautebin L., Ialenti A., Iannaro A. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1995.— Vol.114.— P.323—328.
89. Schini V.B., Vanchoutte P.M. // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1992.— Vol. 261.— P.553—558.
90. Stamler J.S., Loh E., Roddy M.A. et al. // Circulation.— 1994.— Vol.89, № 5.— P.2035—2040.
91. Stewart T.E., Valenza F., Ribeiro S.P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151, № 3.— P.713—718.
92. Swierkosz T.A., Mitchell J.A., Warner T.D. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1995.— Vol.114.— P.1335—1342.
93. Teng G.Q., Barer G.R. // J. Appl. Physiol.— 1995.— Vol.79, № 3.— P.8750.
94. Tomlinson A., Appleton I., Moore A.R. et al. // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.113.— P.693—698.
95. Vincent S.R. // Prog. Neurobiol.— 1993.— Vol.42.— P.129—160.
96. Weitzenblum E., Kessler R., Oswald M. et al. // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7, № 1.— P.148—152.

С.Л.Бабак, А.М.Белов, Р.В.Бузунов, Р.А.Григорьянц, Л.И.Козлова,
С.В.Стеблецов, А.Г.Чучалин

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА АПНОЭ ВО СНЕ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЯХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Введение

В исследованиях, проведенных в последние два десятилетия, было показано, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) приводит к развитию ряда тяжелых осложнений и резко увеличивает летальность в этой группе больных [49,51]. Также было отмечено существенное улучшение состояния больных, у которых проводилось успешное лечение данного заболевания [46].

В данном обзоре рассмотрим современные взгляды на один из наиболее распространенных методов лечения СОАС, а также поделимся собственными наблюдениями на примере 40 больных, у которых нижеуказанный вид терапии проводился в стационарных условиях пульмонологической клиники. Предложенный *C.E.Sullivan et al.* в 1981 г. [45] и заключающийся в создании постоянного положительного давления в дыхательных путях, в настоящее время данный вид лечения назначается приблизительно 80% всех пациентов с диагностированным СОАС. В англоязычной литературе указанный метод (а соответственно, и аппарат) получил название СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure* — постоянное положительное давление в воздухоносных путях). В настоящей работе, как и в других отечественных источниках [1,2], также будет употребляться данный термин.

Основным преимуществом использования СРАР является быстрый клинический эффект при лечении СОАС. Кроме этого, данный метод может использоваться в виде “пробного” лечения, которое можно отменить в случае непереносимости, в отличие от хирургических вмешательств. Это особенно важно при легких формах СОАС или в том случае, когда сложно оценить вклад СОАС в клиническую симптоматику у пациента [14].

Аппаратура

Аппарат для осуществления СРАР-терапии представляет собой компрессор, подающий в дыхательные пути через воздуховод и носовую маску постоянный поток воздуха под давлением 2—20 мм вод. ст. в течение ночного сна.

Современные СРАР-аппараты компактны (1,5—2 кг), малошумные, позволяют фильтровать, увлажнять и обогревать доставляемый воздух, обеспечивают точное дозированное давление и компенсацию

возможных утечек. Кроме этого, в большинстве аппаратов предусмотрена функция постепенного повышения давления до рабочего уровня в течение 5—45 мин, что облегчает процесс засыпания пациента.

Последнее время на рынке появились системы, позволяющие устанавливать различные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP) [40]. Выдох против повышенного давления приводит к усилению работы дыхательных мышц, что может субъективно восприниматься пациентом как одышка. В аппарате BiPAP инспираторное давление превышает экспираторное, что обеспечивает более приемлемый для пациента процесс выдоха. Создаваемая разница между экспираторным и инспираторным давлением является существенным моментом, поскольку от ее величины зависит эффективность BiPAP-терапии. Собственные наблюдения за подбором эффективного уровня BiPAP демонстрируют, что:

- разница в уровне экспираторного и инспираторного давления < 2 см вод. ст. не позволяет обеспечивать адекватный режим вентиляции и плохо переносится пациентами;
- разница в уровне экспираторного и инспираторного давления > 10 см. вод. ст. вызывает значительное раздражение рецепторов носовой области и ротоглотки, которое приводит к частым эпизодам полных пробуждений во время сна;
- по мнению ряда авторов (и в этом мы с ними согласны), уменьшение экспираторного давления может приводить к неполному раскрытию верхних дыхательных путей [12], а значит, достижение высокого эффекта от BiPAP-терапии становится невозможным, поскольку резко снижается комплайнс пациента.

Одним из направлений совершенствования аппаратуры явилась разработка AUTO-СРАР. Идеология автоматического выбора необходимого экспираторного и инспираторного уровня давления в верхних дыхательных путях (ВДП) в основном сводится к двум моментам:

- 1) создать максимально возможное давление для купирования явлений апноэ сна;
- 2) создать оптимальный экспираторный уровень, не препятствующий выдоху пациента;
- 3) не допустить варианта колебания давления, приводящего к пробуждению пациента от сна.

На примере системы Rem+Auto фирмы *Sefam* (Франция) мы дадим основные характеристики данного поколения аппаратов. Система оборудована микропроцессором, позволяющим выполнять следующие функции:

1. Автоматически регулировать лечебное давление в зависимости от наличия или отсутствия апноэ и храпа. Задается начальное лечебное давление и его диапазон. Например, исходное давление 10 мм вод. ст., диапазон от 6 до 14 мм вод. ст. Аппарат начинает работать на исходном давлении. Если у пациента не регистрируется апноэ или храп, аппарат постепенно снижает давление до нижней границы диапазона. Если данные симптомы имеют место, аппарат постепенно повышает давление до их исчезновения или до верхней границы диапазона.
2. Регистрировать в памяти и воспроизводить с помощью персонального компьютера время использования аппарата, динамику параметров давления в течение ночи, количество и длительность апноэ, а также количество эпизодов храпа. При этом емкость памяти позволяет запоминать данные о 100 рабочих циклах.

Описанные возможности аппарата позволяют использовать его для автоматического подбора лечебного давления при иницировании данного вида лечения, а также осуществлять контроль за соблюдением пациентом режима лечения и эффективности проводимой терапии. Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на разносторонние попытки заменить врачебный опыт, знания и интуицию на "микропроцессорный аналитический подбор" необходимого эффективного уровня AUTO-CPAP-терапии, на сегодняшний день, и в этом мы убедились на собственной практике, не существует вентиляционных аппаратов, способных полностью заменить профессионально подготовленного врача. Мы признаем тот факт, что многие вопросы AUTO-CPAP-терапии у больных СОАС являются достаточно оспариваемыми и довольно противоречивыми, но, возможно, совершенствование этого вида вентиляционного пособия откроет новую страницу в методических аспектах оказания высокоэффективной помощи этой группе больных.

Показания к лечению

Кратко показания к назначению CPAP можно сформулировать следующим образом [4]:

- CPAP эффективна у пациентов с клинически значимым синдромом сонного апноэ/гипопноэ обструктивного генеза;
- CPAP может оказывать положительный эффект у пациентов с клинически значимым дыханием Чейна-Стокса и сонным апноэ центрального генеза;
- CPAP не назначается лицам с "обычным" храпом без апноэ или клинической симптоматики.

В данных показаниях обращает на себя внимание то обстоятельство, что для назначения лечения важен не только факт наличия индекса апноэ±гипопноэ/час (АНИ) как такового, но и клиническая значимость данных нарушений.

В отношении СОАС обструктивного генеза представляется оправданным деление пациентов на четыре группы в зависимости от тяжести заболевания [34]:

- Тяжелая форма: >20 апноэ/час или >30 апноэ±гипопноэ/час, наличие повышенной дневной сонливости и/или патологических симптомов со стороны кардиореспираторной системы.
- Легкая/умеренная форма: $5-20$ апноэ/час или $15-30$ апноэ±гипопноэ/час, наличие повышенной дневной сонливости и/или других симптомов, имеющих четкую связь с нарушениями дыхания.
- Патологический или "осложненный" храп и синдром повышенной резистивности верхних дыхательных путей: <5 апноэ/час или <15 апноэ±гипопноэ/час, наличие повышенной дневной сонливости и/или других симптомов, имеющих четкую связь с нарушениями дыхания.
- Асимптомные пациенты: <5 апноэ/час или <15 апноэ±гипопноэ/час или признаки увеличения резистивности дыхательных путей, без повышенной сонливости или другой клинической симптоматики.

У пациентов первых трех групп может отмечаться существенное симптоматическое улучшение при успешном лечении СОАС, однако только у пациентов первой группы доказано снижение смертности и частоты развития осложнений [19]. В настоящее время имеется тенденция назначать лечение больным СОАС на основании только клинической симптоматики без учета величины индекса апноэ/гипопноэ. С учетом того, что повышенная дневная сонливость при СОАС сопряжена со снижением работоспособности, значительным увеличением частоты автомобильных катастроф [3,11] и производственного травматизма, такой подход может считаться правомерным [34].

В последние несколько лет появились сообщения о пациентах с выраженной клинической симптоматикой, характерной для СОАС, включая сильный храп и избыточную дневную сонливость, у которых практически не имелось нарушений дыхания при полисомнографии. Однако исследование параметров сна выявляло частые микропробуждения. Данные пациенты относятся к категории лиц с "осложненным" храпом или синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей (UAR) [15].

При данном состоянии отмечается частичная обструкция дыхательных путей, не приводящая к развитию апноэ/гипопноэ или эпизодов десатурации. Однако при этом наблюдается громкий храп, парадоксальное дыхание (дискордантное движение грудной клетки и брюшной стенки), повышение внутрипищеводного давления и микропробуждения, документируемые при записи электроэнцефалограммы [16,17].

Когда не удается выявить других причин микропробуждений, представляется правомерным проведение диагностического исследования с использованием аппарата CPAP, при котором подбирается такое давление, которое приводит к исчезновению признаков повышенной резистивности верхних дыхательных путей и нормализации структуры сна [16]. Если диагно-

стическое исследование оказывается успешным, рекомендуется проведение амбулаторного лечения СРАР в течение 2—3 недель с последующей оценкой клинической симптоматики. Продолжение лечения показано в случае исчезновения или существенного уменьшения дневной сонливости и других симптомов.

Эффективность использования СРАР у пациентов с центральным сонным апноэ или дыханием Чейна-Стокса колеблется в широких пределах [20,25,48]. По данным *D.M.Rapoport* [34] положительный эффект может наблюдаться у 30% пациентов данной группы, у которых не отмечается гиперкапнии. У пациентов с центральным апноэ и истинной гиперкапнией лечение СРАР обычно не дает эффекта. В настоящее время нет единого мнения о механизме действия СРАР при данных патологических состояниях. Предполагается, что СРАР может оказывать положительный эффект за счет стимулирования рецепторов верхних дыхательных путей [25], улучшения оксигенации [18] или улучшения гемодинамики у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью [7,48]. В то же время другие авторы отмечают, что у некоторых пациентов с сердечной недостаточностью СРАР может вызвать ухудшение состояния [9].

Таким образом, СРАР-терапия может оказывать положительный эффект при лечении центрального сонного апноэ, однако в настоящее время не представляется возможным заранее предсказать степень эффективности данного лечения у конкретного больного, что демонстрируют и собственные клинические наблюдения.

Храп является результатом частичной обструкции верхних дыхательных путей. В большинстве случаев СОАС сопровождается храпом. Однако исследования показали, что даже при очень громком храпе может наблюдаться нормальная оксигенация крови и архитектура сна [30]. Таким образом, "неосложненный" храп не является показанием для СРАР-терапии. Если помимо храпа отмечаются СОАС или клинически значимый синдром повышенной резистивности ВДП, то лечение СРАР вполне правомерно [6,15].

Подытоживая можно сформулировать основные положения относительно назначения СРАР-терапии у больных СОАС:

1. Предпринять попытку лечения СРАР следует, если при полисомнографическом исследовании выявляется СОАС (обструктивного или центрального генеза) или синдром повышенной резистивности верхних дыхательных путей;
2. Лечение должно быть продолжено, если отмечается четкая положительная динамика в отношении дневной сонливости и нарушенных физиологических параметров (легочное сердце, опасные аритмии, ночная стенокардия, артериальная гипертензия);
3. У пациентов с незначительной клинической симптоматикой или истинно бессимптомных пациентов единственный рациональный подход в настоящее время заключается в назначении СРАР, последующей оценке его эффективности и на основании этого решения вопроса о необходимости дальнейшего аппаратного лечения.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний к использованию СРАР-терапии нет [4]. Данная терапия, производимая неинвазивным чрезмасочным способом, может быть оказана пациентам в любом состоянии тяжести, если к таковой есть показания. За все время существования указанного метода терапии неизвестно ни одного случая смертельного исхода для пациента по причине оказания ему вентиляционного пособия. Относительными противопоказаниями к назначению СРАР-терапии являются:

- 1) буллезная болезнь легких, пневмоторакс или пневмомедиастинум в анамнезе [4];
- 2) рецидивирующие синуситы и/или глазные инфекции [4];
- 3) следует соблюдать осторожность при назначении СРАР пациентам с утечками спинномозговой жидкости, патологией криволинейной пластинки, травмой головы и/или пневмоцефалией в анамнезе [26].

Осложнения и их лечение

Наиболее частыми осложнениями лечения СРАР являются локальное раздражение кожных покровов, сухость слизистых носа и глотки (около 50%), заложенность носа/ринорея (около 25%), раздражение глаз (около 25%) [21,39,50]. Реже сообщалось о аэрофагии (около 3%) [37].

Серьезные осложнения наблюдались в единичных случаях. Имеются описания клинических случаев конъюнктивита [43], пневмоцефалии [26], бактериального менингита [5], массивного носового кровотечения [44], наджелудочковой аритмии [31], связанных с использованием СРАР. Не имеется сообщений о пневмотораксе.

Использование увлажнителей и подогревателей воздуха в дыхательном контуре СРАР может существенно уменьшить частоту осложнений со стороны слизистой носоглотки. Применение более современных масок или носовых канюль снижает вероятность раздражения глаз, обусловленного утечками из дыхательного контура. Использование носовых канюль также позволяет избегать раздражения кожных покровов [4]. У пациентов с нарушением носового дыхания, обусловленным полипами, гипертрофией слизистой или искривлением носовой перегородки может потребоваться соответствующее хирургическое вмешательство [14].

Сухость слизистой можно устранить ингаляциями солевого раствора. При заложенности носа местно применяют мезатон или беклометазон, при ринорее перорально назначают эфедрин [36,37].

Методика лечения СРАР

Собственный опыт использования СРАР-терапии у пациентов с различной степенью выраженности дыхательных расстройств, а также анализ литературных данных говорят о том, что сон с носовой маской и ощущение потока воздуха от аппарата СРАР, естественно, являются непривычными для пациента. Око-

ло 5% пациентов не могут перенести первого контакта с маской (возможно, из-за клаустрофобии), что препятствует проведению данного метода лечения [34]. В ряде случаев отказ пациента может быть мотивирован другими причинами. В данной ситуации желательно рекомендовать пациенту выполнить хотя бы одно диагностическое исследование для демонстрации того клинического эффекта, который может быть достигнут. Далее пациент может использовать полученную информацию для сравнения потенциальных преимуществ и неудобств, связанных с лечением.

Возможна определенная “фармакологическая” подготовка в начальный период использования СРАР. Как было отмечено выше, некоторые пациенты испытывают сильное беспокойство при контакте с маской. В этой ситуации возможно назначение анксиолитиков. Однако данный подход имеет определенный потенциальный риск, если используемый препарат обладает седативным эффектом. Известно, что бензодиазепины могут удлинять апноэ за счет угнетения ЦНС [10]. В данной ситуации *D.M.Rapoport* [34] рекомендует назначение бупирона — анксиолитика, не обладающего седативным эффектом. Препарат следует назначать в дозе 10 мг 3 раза в день или 20—30 мг на ночь в течение одной недели до и нескольких недель после начала лечения СРАР.

Обычно подбор лечебного давления осуществляется эмпирически. Собственные наблюдения подбора адекватного уровня СРАР-давления показывают, что в период засыпания пациента необходимо устанавливать минимальное давление (2—4 мм вод. ст.). Далее возможно ступенеобразно повышать его до тех пор, пока не исчезнут апноэ, гипопноэ и храп. В настоящее время нет единого протокола повышения давления. *J.M.Montserrat et al.* [33] после засыпания пациента и появления периодов апноэ ступенеобразно повышали давление на 2 мм вод. ст. (длительность ступени 5—10 мин). Другие авторы использовали инкремент, равный 1 мм вод. ст. [42]. Критерием достижения эффективного лечебного давления в данных работах являлось исчезновение апноэ, гипопноэ, храпа, дискоординации торакоабдоминальных движений и микропробуждений. Указанные симптомы должны отсутствовать в любом положении тела (особенно на спине), а также при всех стадиях сна (включая REM-сон) [4,47].

Обычно давление до 10—12 мм вод. ст. переносится пациентами без особых проблем, в то же время давление 15—18 мм вод. ст. часто вызывает отрицательную реакцию [14].

При использовании аппаратов BiPAP подбор давления осуществляется по несколько отличной методике. Сначала устанавливаются одинаковые значения как инспираторного, так и экспираторного давления. Далее давление повышается до устранения апноэ. После этого повышается только инспираторное давление до устранения гипопноэ и храпа. Таким образом, итоговое инспираторное давление оказывается выше экспираторного [37].

В ряде случаев устранение апноэ, гипопноэ и храпа не является критерием оптимально подобранного давления. У некоторых пациентов при этом может сохраняться повышенная резистивность верхних дыхательных путей, сопровождающаяся дискоординацией торакоабдоминальных движений, повышением внутрипищеводного давления и микропробуждениями [17]. Это в свою очередь может приводить к повышенной дневной сонливости и гемодинамическим нарушениям, в частности, артериальной гипертензии. Наиболее точным критерием сохранения повышенной резистивности верхних дыхательных путей является увеличение внутрипищеводного давления. Однако мониторинг эзофагеального давления представляет собой весьма трудоемкую и неудобную для пациента процедуру. В связи с этим *R.Condos et al.* [8] предложили использовать для оценки адекватности лечебного давления анализ формы кривой носоротового потока воздуха. Исследования показали, что закругленная форма инспираторного колена данной кривой соответствует максимальному открытию воздухоносных путей, в то же время уплощенная со “срезанной” вершиной форма указывает на их частичную обструкцию [8,33]. Соответственно, данный параметр может использоваться в качестве простого, но весьма эффективного способа оптимизации подбора лечебного давления.

В вопросе об эффективном лечебном давлении остается еще ряд нерешенных проблем. Насколько адекватным будет подобранное в течение одной ночи давление при последующем долгосрочном лечении? Ряд факторов, в частности прибавка массы тела [32] или потребление больших количеств алкоголя [23], могут требовать увеличения давления. Различная степень носовой обструкции (отек слизистых) также может изменять “адекватное” лечебное давление. Для решения данных проблем были разработаны аппараты Авто-СРАР (см. выше), которые могут автоматически изменять давление в зависимости от наличия или отсутствия апноэ.

Для снижения затрат на диагностику СОАС и подбор лечебного давления было предложено использовать протокол “split night” (разделенная ночь), при котором в первую половину ночи проводится диагностика СОАС, а во вторую — подбор лечебного давления с помощью СРАР [22]. Однако целесообразность данного подхода подвергалась сомнению не только нами, но и другими авторами [41]. Отмечалось, что после данного протокола у большинства пациентов в последующем требовалась коррекция давления, замена маски или переход на использование BiPAP-систем. Протокол “split night” привлекателен с экономической точки зрения в краткосрочном плане. Однако неправильно подобранное давление, приводящее к неукладке лечения, более частые визиты пациентов для разрешения проблем с СРАР, необходимость более частой корректировки давления могут свести на нет экономические преимущества в долгосрочной перспективе.

Соблюдение пациентами режима лечения

В идеале аппарат СРАР следует использовать ежедневно в течение всего времени сна. Однако каждый пациент имеет различную индивидуальную норму в отношении длительности сна. В связи с этим крайне трудно определить должную среднюю ежедневную длительность лечения. *J.Krieger et al.* предлагали считать соблюдением режима лечения использование СРАР не менее 3 часов в сутки [29]. Другие авторы считали приемлемым использование СРАР не менее 4 часов в сутки и не менее 70% от всех дней лечения [27]. В ранних работах, посвященных данному вопросу, сообщалось о достаточно высоком проценте соблюдения режима лечения, составляющем от 70 до 92% [13,24,39]. Следует, однако, отметить, что выводы в данных работах базировались на анализе вопросников, заполняемых пациентами, или на общей длительности работы аппарата СРАР.

В дальнейшем были разработаны более объективные методы оценки соблюдения режима лечения. При оценке времени работы аппарата следует различать общее время работы и эффективное лечебное время. Общее время работы определяется количеством часов, в течение которых аппарат был включен. Эффективное лечебное время характеризуется количеством часов, в течение которых через маску подавался поток воздуха с установленным лечебным давлением [36]. С целью определения эффективного лечебного времени в дыхательный контур аппарата СРАР включается датчик, который регистрирует параметры давления в процессе работы аппарата. Если при включенном аппарате маска оказывается снята или возникают значительные утечки, это приводит к существенному падению давления в дыхательном контуре, что, соответственно, снижает общее время эффективного лечебного давления.

В более поздних исследованиях, в которых применялись указанные выше объективные критерии оценки, процент соблюдения режима лечения был существенно ниже (от 48 до 68%) [27,35,37]. При этом было показано, что при амбулаторном лечении средняя длительность использования СРАР в течение ночи составляла 4,9 [27], 5,0 [37] и 5,1 [29] часа. Некоторые пациенты использовали СРАР только 4—5 раз в неделю. Таким образом, не является неожиданностью тот факт, что у некоторых пациентов на фоне лечения СРАР сохраняется дневная сонливость [27].

Соблюдение режима лечения коррелирует с тяжестью СОАС, определяемой по величине исходного индекса апноэ/гипопноэ и степени падения насыщения крови кислородом [37,38]. Больные с тяжелыми расстройствами дыхания, во-первых, имеют более выраженную клиническую симптоматику, в частности, значительную дневную сонливость; во-вторых, отмечают существенное улучшение состояния на фоне лечения. Таким образом, их мотивация к постоянному лечению существенно выше, чем у пациентов с легким/умеренно выраженным СОАС, у которых дискомфорт,

связанный с лечением, может субъективно превосходить эффект самого лечения.

С целью достижения максимально возможного соблюдения режима лечения необходимо проводить соответствующую разъяснительную работу с пациентами о преимуществах данного вида терапии, осуществлять профилактику и своевременное лечение возникающих осложнений. Немаловажную роль играет совершенствование аппаратуры (увлажнение и подогрев воздуха в дыхательном контуре, использование более удобных типов масок). Использование BiPAP-аппаратов также теоретически может улучшать приемлемость лечения для пациентов, однако ряд исследователей не выявили достоверного увеличения среднесуточной продолжительности использования аппаратов при данном методе лечения по сравнению с использованием СРАР-метода [37].

Обычно к концу первого месяца лечения у пациентов вырабатывается стереотип использования аппарата [27]. Через 3 месяца от начала лечения желательно оценить степень соблюдения пациентом режима лечения. Если она низка, следует рассмотреть альтернативные формы лечения. Важно отметить тот факт, что если несмотря на соблюдение режима лечения у пациента сохраняется дневная сонливость и/или другая клиническая симптоматика, необходимо выполнить контрольное исследование с СРАР с целью оценки адекватности подобранного лечебного давления.

В общем виде схема наблюдения за пациентом после назначения лечения СРАР выглядит следующим образом. После подбора лечебного давления в условиях сомнологической лаборатории пациент должен быть обучен обращению с прибором в амбулаторных условиях и снабжен подробными письменными инструкциями по использованию аппарата. Через 2—3 дня после начала самостоятельного использования СРАР желательно повторно связаться с пациентом для обсуждения возможных трудностей. Далее плановую консультацию желательно провести через 1—2 месяца с целью оценки эффективности лечения и соблюдения режима лечения. В последующем консультации могут осуществляться каждые 3-6 месяцев в зависимости от эффективности лечения [4].

При длительном регулярном использовании СРАР отмечено устранение отека и увеличение диаметра ВДП. Это может служить объяснением следующим фактам: во-первых, в первую ночь после отмены СРАР у пациентов отмечается снижение индекса апноэ/гипопноэ по сравнению с уровнем до начала лечения [28]; во-вторых, ряд пациентов находят более приемлемым для себя перемежающееся применение СРАР.

В заключение следует отметить, что, несмотря на определенные трудности, связанные с соблюдением режима лечения и относительной дороговизной метода, СРАР в настоящее время занимает лидирующее место среди прочих подходов к лечению СОАС. Это обуславливает необходимость более широкого внедрения данного метода в отечественную лечебную практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.М., Мамян В.З., Костяев Ю.П., Чучалин А.Г. Клинический случай синдрома апноэ во время ночного сна, подтвержденный при полисомнографии // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.72—76.
2. Полуэктов М.Г., Елигулашвили Т.С. Лечение синдрома апноэ во сне продолжительным положительным воздушным давлением // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.85—87.
3. American Thoracic Society. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk 1994 // Am. J. Respir. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.1463—1473.
4. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes // Ibid.— P.1738—1745.
5. Bamford C.R., Quan S.F. Bacterial meningitis. A possible complication of nasal continuous positive airway pressure therapy in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and a mucocoele // Sleep.— 1993.— Vol.16.— P.31—32.
6. Berry R.B., Block A.J. Positive nasal airway pressure eliminates snoring as well as obstructive sleep apnea // Chest.— 1984.— Vol.85, № 1.— P.15—20.
7. Bradley T.D., Holloway R.M., McLaughlin P.R., Ross B.L., Liu P.P. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.377—382.
8. Condos R., Norman R.G., Krishnasamy I., Peduzzi N., Goldring R.M., Rapoport D.M. Flow limitation as a non-invasive assessment of residual upper airway resistance during CPAP therapy of obstructive sleep apnea syndrome // J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.475—480.
9. Daries R.J.O., Harrington K.J., Ormerod O.J.M., Stradling J.R. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep disordered breathing // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.630—634.
10. Dolly F.R., Block A.J. Effect of flurazepam on sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects // Am. J. Med.— 1982.— Vol.73.— P.239—243.
11. Findley L.J., Weiss J.W., Jabour E.R. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury // Arch. Intern. Med.— 1991.— Vol.151.— P.1451—1452.
12. Grugger M., Vock P. Effect of reduced expiratory pressure on pharyngeal size during nasal positive airway pressure in patients with sleep apnoea: evaluation by continuous computed tomography // Thorax.— 1992.— Vol.47.— P.809—813.
13. Grunstein R.R., Dodd M.J., Costas L., Sullivan C.E. Home nasal CPAP for sleep apnea—acceptance of home therapy and its usefulness // Aust. N. Z. J. Med.— 1986.— Vol.16.— P.635.
14. Grunstein R.R. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea // Thorax.— 1995.— Vol.50.— P.1106—1113.
15. Guilleminault C., Stoohs R., Duncan S. Snoring: daytime sleepiness in regular heavy snorers // Chest.— 1991.— Vol.99.— P.40—48.
16. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Simmons J., Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness // Sleep.— 1992.— Vol.15.— P.s13—s16.
17. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Cetel M., Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // Chest.— 1993.— Vol.104.— P.781—787.
18. Hanly P.J., Millar T.W., Steljes D.G., Baert R., Fraix M.A., Kryger M.H. The effects of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure // Ann. Intern. Med.— 1989.— Vol.111.— P.777—782.
19. He J., Kryger M.H., Zorick F.J., Conway W., Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea — experience in 385 male patients // Chest.— 1988.— Vol.94.— P.9—14.
20. Hoffstein V., Slutsky A.S. Central sleep apnea reversed by continuous positive airway pressure // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.135.— P.1210—1212.
21. Hoffstein V., Viner S., Mateika S., Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects // Ibid.— 1992.— Vol.145.— P.841—845.
22. Iber C., O'Brien C., Schluter J., Davies S., Leatherman J., Mahowald M. Single night studies in obstructive sleep apnea // Sleep.— 1991.— Vol.14.— P.383—385.
23. Issa F.G., Sullivan C.E. Alcohol, snoring and sleep apnea // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 1982.— Vol.45.— P.353—359.
24. Issa F.G., Costas L.J.V., Berthon-Jones M., McCauley V.J., Bruderer J., Sullivan C.E. Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea (OSA): long term experience with 117 patients // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.A108.
25. Issa F., Sullivan C. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP // Chest.— 1986.— Vol.90.— P.165—171.
26. Jarjour N.N., Wilson P. Pneumocephalus associated with nasal continuous positive airway pressure in a patient with sleep apnea syndrome // Ibid.— 1989.— Vol.96.— P.1425—1426.
27. Kribbs N.B., Pack A.I., Kline L.R. et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.887—895.
28. Kribbs N.B., Pack A.I., Kline L.R. et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea // Ibid.— P.1162—1168.
29. Krieger J., Kurtz D. Objective measurement of compliance with nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea syndrome // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1.— P.436—438.
30. Liistro G., Stanescu D.C., Veriter C., Rodenstein D.O., Aubert-Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea patients and in heavy snorers // Sleep.— 1991.— Vol.14.— P.517—525.
31. Meurice J.C., Mergu J., Rostyus C., Dore P., Paquerreau J., Patte F. Atrial arrhythmia as a complication of nasal CPAP // Chest.— 1992.— Vol.102.— P.640—642.
32. Miljeteigh H., Hoffstein V. Continuous positive airway pressure for treatment of obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.1526—1530.
33. Montserrat J.M., Ballester E., Olivi H., Reolid A., Lloberes P., Morello A., Rodriguez-Roisin R. Time-course of stepwise CPAP titration // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.1854—1859.
34. Rapoport D.M. Treatment of sleep apnea syndrome // Mt. Sinai J. Med.— 1994.— Vol.61.— P.123—130.
35. Rauscher H., Formanek D., Popp W., Zwick H. Self reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea // Chest.— 1993.— Vol.103.— P.1675—1680.
36. Reeves-Hoche M.K., Meck R., Zwillich C.W. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— P.149—154.
37. Reeves-Hoche M.K., Hudgel D.W., Meck R., Witteman R., Ross A., Zwillich C.W. Continuous vs bi-level positive airway pressure for obstructive sleep apnea // Ibid.— 1995.— Vol.151.— P.443—449.
38. Rolfe I.L., Olson L.G., Saunders N.A. Long-term acceptance of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.144.— P.1130—1133.
39. Sanders M.H., Gruendl C.A., Rogers R.M. Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea // Chest.— 1986.— Vol.90.— P.330—333.
40. Sanders M.H., Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask: physiologic and clinical implications // Ibid.— 1992.— Vol.98.— P.317—324.
41. Sanders M.H., Kern N.B., Costantino J.P. et al. Adequacy of prescribing positive airway pressure therapy by mask for sleep apnea on the basis of a partial-night trial // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.1169—1174.
42. Sforza E., Krieger J., Bacon W., Petiau C., Zamagni M., Boudewijns A. Determinants of effective continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151.— P.1852—1856.
43. Stauffer J.L., Fayter N.A., MacLurg B.J. Conjunctivitis from nasal CPAP apparatus // Chest.— 1984.— Vol.86.— P.802.
44. Strumpf D.A., Harrop P., Dobbin J., Millman R.P. Massive epistaxis from nasal CPAP therapy // Ibid.— 1989.— Vol.95.— P.141.
45. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airways pressure applied through the nares // Lancet.— 1981.— Vol.1.— P.862—865.
46. Sullivan C.E., Issa F.G. Obstructive sleep apnea // Clin. Chest Med.— 1985.— Vol.6.— P.633—650.

47. Sullivan C.E., Grunstein R.G. Continuous positive airway pressure in sleep disordered breathing // Principles and Practice of Sleep Disorder Medicine / Eds M.H.Kryger, W.C.Dement, T.P.Roth.— Philadelphia: Saunders W.B., 1989.— P.559—570.
48. Takasaki Y., Orr D., Pipkin J., Rutherford R., Liu P., Bradley T.D. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnoea in congestive heart failure // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.1578—1584.
49. Turino G., Goldring R. Sleeping and breathing // N. Engl. J. Med.— 1978.— Vol.299.— P.1099.
50. Waldhorn R.E., Herrick T.W., Nguyen M.C., O'Donnell A.E., Sodero J., Potolicchio S.J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea // Chest.— 1990.— Vol.97.— P.33—38.
51. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults // N. Engl. J. med.— 1993.— Vol.328.— P.1230—1235.

Поступила 08.10.96.

От редакции

На состоявшемся в июле 1997 года 7-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания мы впервые представили Вашему вниманию электронную версию сборника тезисов конгресса. Редакцией также подготовлен аналогичный электронный сборник тезисов конгресса за 1996 год. Цена электронных версий сборников тезисов составляет 60 000 рублей. Сборники могут быть приобретены Вами в редакции журнала "Пульмонология".

Электронная версия сборника тезисов может быть просмотрена на любом компьютере, работающем под управлением ОС Windows, с помощью любой из программ просмотра HTML-файлов. Сборник снабжен полным авторским указателем, упрощающим поиск необходимой информации.

Выпуск электронной версии сборника поможет решить проблему дефицита печатных сборников тезисов, с одной стороны, и с другой, удобства и компактности материала для последующей работы с тезисами.

© МАРТЫНЕНКО Т.И., 1997

УДК 616.24-002-036.17-06:616.24-008.4

Т.И. Мартыненко

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КРАЙНЕ-ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Алтайский медицинский университет и Барнаулская городская больница № 5

Больная Б., 50 лет, поступила в Пульмонологический центр 18.03.86 с жалобами на выраженную одышку, высокую температуру тела, сухой кашель.

Заболела 11.03.86. Внезапно появился озноб, температура тела повысилась до 40°C. Самостоятельно принимала аспирин и лишь 17.03.86 г. была госпитализирована в терапевтическое отделение одной из больниц. Несмотря на антибактериальную терапию состояние больной резко ухудшилось (усилились одышка, цианоз, появились нарушения сердечного ритма, спутанность сознания).

При поступлении в Центр состояние крайней тяжести, угрожаемое для жизни. Температура тела 41°C. Положение вынужденное, ортопноэ. Дыхание частое, поверхностное с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры. Число дыханий в минуту 36—40. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. Над всем правым легким, средним и нижним отделами левого легкого определяется тупой легочный звук, дыхание жесткое, большое количество влажных мелко- и среднепузырчатых хрипов. Тоны сердца глухие, пульс 118 в минуту, АД 130/90 мм рт.ст.

На обзорной рентгенограмме легких от 18.03.86. определяется интенсивное негетогенное затемнение всего правого легкого, среднего и нижнего отделов левого легкого, без четкого верхнего контура (рис.1).

По ЭКГ признаки ишемии боковой стенки левого желудочка. Газы крови: Ра О₂ — 39 мм рт. ст., Ра СО₂ — 28,9 мм рт. ст.

Диагноз: Двусторонняя (тотальная справа, нижней доли и язычковых сегментов слева) пневмония, крайней степени тяжести. Респираторный дистресс-синдром, ОДН — III степени.

Проведенные лабораторные исследования подтвердили высокую степень интоксикации, гипоксии, нарушения метаболизма: Нb — 138 г/л, эритроциты $3,83 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, Э — 2%, Ю — 1%, П — 35%, С — 46%, Л — 12%, М — 4%, токсическая зернистость нейтрофилов +++, СОЭ — 57 мм/час, рН — 7,576, АВ: 27,5, ВЕ: +6, СО: 90,4, СРБ 4+, сиаловые кислоты 2,5 ммоль/л, токсичность плазмы по парамедианному тесту — 6, осмолярность сыво-



Рис.1. Рентгенограмма органов грудной полости больной Б. до лечения.

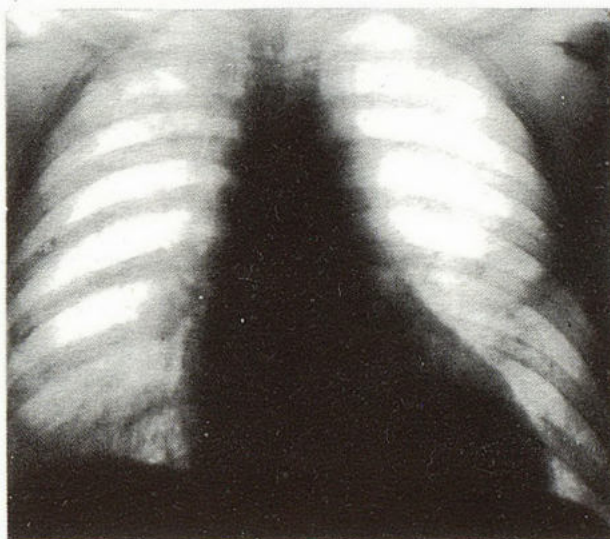


Рис.2. Рентгенограмма органов грудной полости больной Б. после лечения.

ротки 278 ммоль/кг, билирубин — 22,5 ммоль/л, сулемовый титр 1,6 мл, АКТ на 10''—14'', общий белок 59 г/л, альбумины — 40%, глобулины: α_1 — 13%, α_2 — 14%, β — 11%, γ — 22%. Анализ мочи — протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия.

Были незамедлительно начаты реанимационные мероприятия, включающие искусственную вентиляцию легких 80% кислородно-воздушной смесью, инфузионную терапию через подключичную вену (реополиглюкин 400,0, гемодез 200,0, глюкоза 5% — 300,0, свежемороженая плазма 200,0, в сочетании с форсированным диурезом). Вводились также малые дозы сердечных гликозидов (коргликон), кортикостероидов (преднизолон), дезагреганты, антикоагулянты (трентал — 5,0, гепарин 5000 ЕД через 6 часов под кожу живота), антиферментные препараты (контрикал 100 000 ЕД/сутки). Антимикробная терапия осуществлялась двумя антибиотиками: цефамезин 4 г/сутки и ампициллин 6 г/сутки. На бронхоскопии обнаружены диффузный рыхлый крупнозернистый отек с налетом фибрина, большое количество слизистой невязкой пенистой мокроты, которая была аспирирована.

Несмотря на интенсивную терапию, состояние прогрессивно ухудшалось. Наряду с отрицательной физикальной и рентгенологической картиной (непораженной оставалась лишь верхушка левого легкого), сохранялась гипертермия до 40°C, стойкая гипоксия и гипокания ($P_a O_2$ — 37,6 мм рт. ст., $P_a CO_2$ — 28,4 мм рт. ст.), дыхательный алкалоз, (рН 7,52, АВ: 23,4, ВЕ: 1,6), нарастали лейкопения ($4,5 \times 10^9$ /л), анемия (Hb — 100 г/л), Ht — 28 об %, эритроциты $3,04 \times 10^{12}$ /л. При иммунологическом исследовании выявлен глубокий вторичный иммунодефицит. При исследовании свертывающей и противосвертывающей систем выявлен ДВС-синдром.

На 3-й день к проводимой терапии, включавшей с первых часов криоплазменно-антиферментный комплекс, был подключен плазмаферез. С учетом стабильной гемодинамики (АД колебалось в пределах 120/60—150/90 мм рт.ст.) и нормального ЦВД (120 мм вод.ст.), наличия отека легких, объем эксфузируемой крови был увеличен до 1500 мл, а удаляемой плазмы — 1000 мл одномоментно. Плазмопотеря возмещалась коллоид-

ными и кристаллоидными растворами до 800 мл и свежемороженной плазмой 400 мл с 20 000 ЕД гепарина. В общей сложности за 3 сеанса, проводимых через день, удалено 3000 мл плазмы, введено 1800 мл свежемороженной плазмы, 400 000 ЕД контрикала.

Уже после первого сеанса значительно уменьшились клинические симптомы эндотоксикоза, снизилась температура до 37,5° С, уменьшилась одышка, интенсивность и объем затенения на рентгенограмме, напряжение кислорода в крови достигло 100 мм рт. ст. Впервые в течении 2 часов больная дышала без аппарата. ИВЛ продолжалась 5 суток.

В результате комплексного лечения, включавшего плазмаферез и криоплазменно-антиферментную терапию через 7 дней были купированы все угрожающие жизни осложнения, больная выведена из критического состояния. На рентгенограмме от 25.03.86 инфильтрация сохранялась лишь в проекции верхней доли правого легкого и нижней доли левого легкого (рис.2). Общий анализ крови от 25.03.86: лейкоциты — $7,6 \times 10^9$ /л, Hb — 96 г/л, эритроциты — $2,89 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 46 мм/час, общий белок — 70,0 г/л, альбумины — 35%, глобулины: α_1 — 7%, α_2 — 9%, β — 15%, γ — 34%.

Контрольное исследование гемостаза свидетельствовало о выраженной гипокоагуляции при отсутствии продуктов паракоагуляции как следствие деблокирования микроциркуляции в легких.

На 13-й день больная переведена из отделения интенсивной терапии при полной клинической стабилизации состояния. А клинко-рентгенологическое выздоровление констатировано через 42 дня от начала лечения.

Таким образом, больную с двусторонней субтотальной пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом, применение в комплексном лечении плазмафереза и криоплазменно-антиферментной терапии позволило вывести из крайне тяжелого состояния, устранить ДВС-синдром, восстановить функцию легких, способствовать полному рассасыванию легочных инфильтратов.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ по материалам Симпозиума, организованного фирмой "RHONE-POULENC RORER" в рамках 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания; Новосибирск 1—4 июля 1996 г.

За последние 20 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре современных пневмоний. Наряду с изученными пневмотропными инфектами появились и ранее неизвестные (*Ledionella spp.*, *Chlamydia pneumonia*, *Hantavirus* и др.), существенно дополнившие и видоизменившие традиционные клинико-эпидемиологические представления о легочных воспалениях. Естественное, что подобная трансформация этиологического спектра пневмоний неизбежно влечет за собой необходимость соответствующей модификации антимикробного лечения данной патологии.

В ряду наиболее клинически значимых возбудителей современных внебольничных пневмоний весьма значительный удельный вес факультативных (*Ledionella spp.*, *Mycoplasma pneumonia*) и облигатных (*Chlamydia pneumonia*) внутриклеточных возбудителей. Эпидемиологии, оптимизации диагностики и рационализации антимикробного лечения этих инфекций и был посвящен спутный симпозиум, организованный известной фармацевтической фирмой "Rhône-Poulenc Rorer".

В докладе профессора В.Е.Ноникова (Москва) основное внимание было уделено клиническим вариантам течения внебольничных пневмоний и их рациональной антибиотикотерапии. Докладчиком было высказано мнение о целесообразности разделения пневмоний на типичные и атипичные. Последние, этиологически связываемые прежде всего с микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной инфекциями, характеризуются известными особенностями клинико-рентгенологического течения. Так, в ряду манифестных клинических симптомов атипичных пневмоний преобладающими являются лихорадка (озноб не характерен), головные боли, миалгии, сухой надсадный кашель; иногда отмечается диарея, симптомокомплекс синусита. В большинстве случаев "атипичное" течение легочного воспаления не сопровождается физикальными признаками консолидации легочной ткани. Как правило, при рентгенографии органов грудной клетки у больных с микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной пневмониями визуализируется интерстициальная, реже сегментарная или лобарная паренхиматозная инфильтрация легочной ткани.

Клинико-рентгенологическая дифференциация типичных и атипичных пневмоний актуальна прежде всего потому, что бактериологические методы выделения культуры *M.pneumonia*, *C.pneumonia*, *L.pneumophila* весьма трудоемки и продолжительны, а существующие методы иммунологической диагностики (иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции) носят заведомо ретроспективный характер.

Важность разграничения типичных и атипичных легочных воспалений объясняется и известным своеобразием антимикробной терапии выделяемых вариантов пневмоний. Так, в лечении атипичных пневмоний в настоящее время преимущество отдается макролидам, в ряду препаратов 2-го ряда фигурируют тетрациклины, фторхинолоны, рифампины.

Профессором В.Е.Нониковым было обращено внимание на завоевывающую все большую популярность ступенчатую (stepdown) схему антибактериальной терапии пневмоний: первоначально антибактериальный препарат назначается в виде внутривенного введения, а по достижении клинического эффекта (спустя 24—72 часа) целесообразен переход на прием этого же антибиотика в пероральной лекарственной форме. По мнению докладчика, безусловный интерес представляет антибиотик макролидного ряда ровамицин (спирамицин), характеризующийся высокой антимикробной активностью в отношении целого ряда пневмотропных возбудителей, в том числе внутриклеточных, применяемый в двух лекарственных формах — для внутривенного капельного введения (1,5 — 3,0 млн. МЕ каждые 8—12 часов) и перорального приема (3,0 млн. МЕ каждые 8—12 часов).

Доклад профессора А.И.Синопальникова (Москва) был посвящен оптимизации этиологического диагноза внебольничных пневмоний. Докладчиком было подчеркнуто, что при всей значимости анализа клинико-рентгенологических особенностей пневмонии и актуальной эпидемиологической ситуации в плане выбора инициальной антибиотикотерапии, пожалуй, лишь клинический диагноз крупозного легочного воспаления приравнивается к этиологическому диагнозу (*Streptococcus pneumonia*-инфекция). К сожалению, в подавляющем большинстве случаев не удается, основываясь на анализе конкретной клинико-рентгенологической картины заболевания, высказаться с определенностью о вероятной этиологии пневмонии.

Результативность традиционных бактериоскопического и бактериологических методов этиологической диагностики пневмоний в настоящее время оценивается весьма сдержанно: так, при бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты число ложноположительных результатов достигает 88%, а ложноотрицательных — 38%; частота же диагностических "удач" при посеве мокроты, как правило, не превышает 50%.

Не удовлетворяет требованиям актуальной этиологической диагностики легочных воспалений и иммунологическое типирование потенциальных пневмотропных инфекций, поскольку при данном диагностическом подходе положительный результат может быть получен в лучшем случае лишь к исходу 4-й недели от начала заболевания.

В настоящее время ввиду ограниченной ценности традиционных методов этиологической верификации пневмоний все большую популярность приобретает разделение легочных воспалений по патогенетическому принципу, учитывающему место и некоторые особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности больного: внебольничные (распространенные) пневмонии; госпитальные (внутрибольничные) пневмонии; аспирационные пневмонии; пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. При этом в рамках каждого из выделенных патогенетических вариантов обсуждается вполне конкретный перечень возбудителей.

Так, развитие внутрибольничных пневмоний чаще связывают с грамотрицательной инфекцией (*Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Legionella spp.*) либо с грамположительной кокковой флорой (*Staphylococcus aureus*). Для этиологии аспирационных пневмоний характерно участие неклостридиальных облигатных анаэробов в чистом виде или в сочетании с преимущественно грамотрицательной палочковой флорой, упоминавшейся выше. Пневмонии у лиц с тяжелыми иммунологическими нарушениями чаще вызываются цитомегаловирусной инфекцией, *Pneumocystis carinii*, патогенными грибами, микобактерией туберкулеза.

Наибольшие трудности возникают при попытке представить этиологическое "лицо" внебольничных (распространенных) пневмоний ввиду их известного клинического полиморфизма, а также весьма широкого спектра пневмотропных возбудителей, потенциально связываемых с данной патогенетической рубрикой легочного воспаления.

Далее профессор А.И.Синопальников подробно остановился на результатах изучения этиологии современных внебольничных пневмоний, проводимом в течение последних лет им совместно с сотрудниками Главного военного клинического госпиталя им.Бурденко. В ходе этого исследования, наряду с бактериологическими методами диагностики с целью идентификации активного течения микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной инфекции, широко использовались иммуноферментный анализ и реакция иммунофлюоресценции.

Как оказалось, весьма своеобразна этиология внебольничных пневмоний тяжелого течения (диагноз последних устанавливался в соответствии с известными критериями *British Thoracic Society*, 1992): *Str.pneumoniae* — 17,5%, *St.aureus* — 10,5%, *Pseudomonas aeruginosa* — 10,5%, *Legionella pneumophila* — 7,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 7,0%, *Chlamydia spp.* — 3,5%, *Haemophilus influenzae* — 1,8; существенно, что в 33,4% случаев возбудитель легочного воспаления тяжелого течения не был обнаружен.

Этиологический спектр внебольничных пневмоний легкого и среднетяжелого течения у лиц преимущественно молодого и среднего возраста (менее 65 лет) был представлен следующими возбудителями: *Str.pneumoniae* — 21,1%, *H.influenzae* — 11,7%, *M.pneumoniae* — 17,4%, *C.pneumoniae* — 13,6%, смешанная инфекция — 23%, возбудитель не обнаружен — 25,4%.

В противоположность этому у лиц старше 65 лет и/или страдающих сопутствующими заболеваниями (хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет) внебольничные пневмонии легкого и среднетяжелого течения имели иную этиологическую структуру: *Str.pneumoniae* — 16,5%, *H.influenzae* — 9,4%, *Klebsiella spp.* — 8,7%, *Enterobacter spp.* — 7,1%, *Escherichia coli* — 10,3%, *Proteus spp.* — 3,9%, *St.aureus* — 7,1%, *L.pneumophila* — 3,4%, возбудитель не обнаружен — 35,4%.

Выявленные в ходе комплексного исследования клинко-этиологические взаимосвязи, по мнению А.И.Синопальникова, помогут преодолеть в определенной части случаев эмпирический подход в назначении инициальной антибактериальной терапии больным внебольничной пневмонией.

В докладе профессора Л.С.Страчунского (г.Смоленск) были представлены результаты многоцентрового исследования по применению ровамицина (спирамицин) при внебольничных пневмониях в России. В исследование было включено более 200 пациентов — в большинстве случаев с клинко-рентгенологических позиций легочное воспаление характеризовалось как типичное (89,8%); преимущественно имело место легкое (19,4%) и среднетяжелое (63,8%) течение пневмонии. В ряду бактериологических "находок" в мокроте чаще выделялись *Str.pneumoniae* (31,5%), *Str.pyogenes* (21,2%), *H.influenzae* (16,0%), *St.aureus* (10,3%) и ассоциации микроорганизмов (21,1%).

Ровамицин назначался первоначально в виде внутривенных капельных вливаний (1,5 — 3,0 млн. МЕ каждые 8 — 12 часов), а по прошествии 2—3 дней больные продолжали прием препарата внутрь (3 млн МЕ каждые 8—12 часов) — 140 больных, реже (85 больных) лечение начиналось сразу же с приема ровамицина внутрь. Как исключение (4 больных) курс лечения ровамицином был ограничен его парентеральным введением.

Весьма показательной была динамика ведущих клинических симптомов пневмонии на фоне проводимого лечения: на 4-е сутки температура тела нормализовалась у 79% больных, признаки интоксикации регрессировали в 73% случаев, а кашель исчезал в 9% случаев. К исходу 14-х суток от начала терапии стойкая апирексия отмечалась в 99% случаев, симптомы интоксикации были ликвидированы в 94% случаев, а кашель сохранялся лишь у 32% больных.

Показательна и эволюция скиалогической картины пневмонической инфильтрации — спустя 2 недели от начала лечения ровамицином рентгенологические признаки инфильтрации сохранялись в 82% случаев, а через 3 недели — только в 14% случаев.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии ровамицином оказалась относительно невысока и была представлена следующим перечнем: онемение кончика языка, пальцев рук (2,9%), кожный зуд (1,9%), боли в эпигастрии (1,4%), диарея (1,4%), тошнота (1%), сердцебиение (1%), металлический привкус во рту (0,5%).

В целом, клиническая эффективность ровамицина в лечении внебольничных пневмоний оценивалась весьма высоко: в 90% случаев результаты антибиотикотерапии были признаны хорошими, в 5,7% случаев — удовлетворительными и лишь в 4,3% случаев — неудовлетворительными.

Анализируя результаты многоцентрового национального исследования по оценке клинической эффективности и индивидуальной переносимости ровамицина у больных с внебольничной пневмонией, профессор Л.С.Страчунский счел возможным сделать следующие выводы: 1. Ровамицин является высокоэффективным препаратом для лечения внебольничных пневмоний, вызванных как типичными, так и "атипичными" возбудителями (к числу последних относятся прежде всего внутриклеточные возбудители — *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). 2. Ровамицин хорошо переносится, его применение безопасно у пациентов различного возраста. 3. При лечении пневмоний легкой степени тяжести ровамицин можно применять внутрь, при тяжелой и средней степени тяжести — рекомендуется ступенчатое (т.е. последовательно парентеральное и пероральное) применение препарата.

Вопросам эффективности и безопасности ровамицина при лечении внебольничных пневмоний было посвящено и выступление академика РАМН Л.Д.Сидоровой (г.Новосибирск). Обобщая опыт использования препарата у 22 больных внебольничной пневмонией (в том числе у 9 пациентов с тяжелым течением легочного воспаления), докладчик сообщила о высокой клинической эффективности ровамицина (85%). В ходе проведенного исследования было подтверждено, что макролидный антибиотик ровамицин является высокоэффективным при тяжелых и средней степени тяжести внебольничных пневмониях (как типичных, так и "атипичных"). К числу безусловных достоинств препарата следует отнести возможность его введения как в парентеральной (внутривенные капельные вливания), так и в пероральной лекарственной формах, что позволяет реализовать на практике столь популярную в настоящее время ступенчатую схему антибиотикотерапии легочных воспалений.

В заключение, авторы считают своей приятной обязанностью выразить искреннюю благодарность сотрудникам фирмы "Rhône-Poulenc Rorer" за деятельную поддержку столь перспективного и актуального направления развития пульмонологии в России и прекрасную организацию самого симпозиума, явившегося по общему признанию одним из заметных событий научной программы 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.

А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский

СЕРЕВЕНТ

САЛЬМЕТЕРОЛ

Уникальный механизм действия

Самая высокая селективность

в отношении

β_2 -адренорецепторов бронхов

Пролонгированный

бронхолитический эффект

Ингаляционный путь введения

- Наилучший контроль симптомов бронхиальной астмы
- Уменьшение частоты приступов бронхиальной астмы
- Устранение симптомов ночной астмы и улучшение качества сна
- Снижение потребности в других препаратах
- Удобство применения (1 раз в день)
- Улучшение качества жизни

12-часовой контроль астмы

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ
В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ОПРЕДЕЛЯЕТ УСПЕХ
ЛЕЧЕНИЯ**



GlaxoWellcome

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