

1 297

ISSN 0869-0189

ТУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'96

2
1749492



СЕРЕВЕНТ

САЛЬМЕТРОЛ

Уникальный механизм действия

Самая высокая селективность
в отношении

β_2 -адренорецепторов бронхов

Пролонгированный

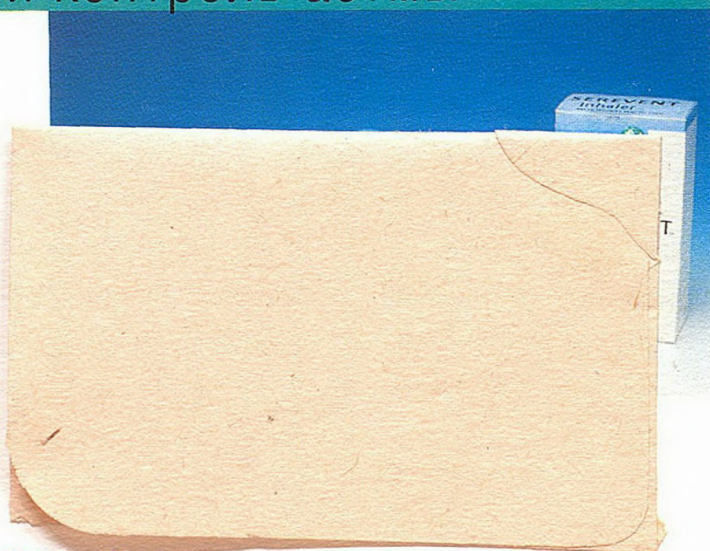
бронхолитический эффект

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

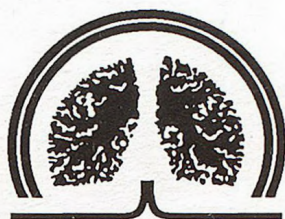
**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ
В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ОПРЕДЕЛЯЕТ УСПЕХ
ЛЕЧЕНИЯ**



GlaxoWellcome

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'96

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

ОСНОВАН В 1990 ГОДУ

*Научные труды НИИ пульмонологии МЗ РФ
К пятилетию основания института*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Г.Чучалин — главный редактор
Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), НЕСТЕРОВСКИЙ Я.И. (Челябинск), 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 и МП РФ, редакция журнала "Пульмонология"
телефон/факс 465-48-77

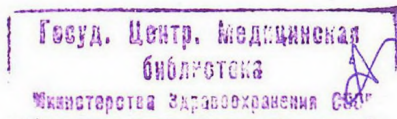
Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

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

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

Подписано в печать 04.11.96. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000. Заказ 258.

Всероссийское научное общество пульмонологов
Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «Рекламфильм»



© Пульмонология, 1996

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А.Г. Актуальная пульмонология. 7

Оригинальные исследования

- Никонова Е.В., Черняев А.Л. Уровень ошибок диагностики пневмоний по данным историй болезней у умерших в стационаре общего профиля 10
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Проблемы функционального диагноза и эргоспирометрия у больных ХОЗЛ. 13
- Антонов Н.С., Чучалин А.Г., Стулова О.Ю. Заболевания органов дыхания у работников металлургических и текстильных промышленных предприятий. 20
- Сахарова Г.М., Макрецкая О.Н., Гвоздева Э.А. Патогенетические основы назначения кислородотерапии у больных с дыхательной недостаточностью при $PaO_2 > 55$ мм рт.ст. 26
- Кронина Л.А. Клинико-лабораторная характеристика патологии легких и программ лечения у взрослых больных муковисцидозом. 30
- Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Павлов В.М. Некоторые особенности отечественных лекарственных форм β_2 -агонистов 34
- Бабак С.Л., Белов А.М., Стеблецов С.В., Григорьянц Р.А. Клинические аспекты синдрома апноэ сна 41
- Колганова Н.А., Грачева Н.М. Системное поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и бронхов у больных с дерматореспираторным синдромом 47
- Самсонова М.В. Цитологическая и бактериоскопическая характеристика бронхоальвеолярных смывов взрослых больных муковисцидозом в процессе лечения 50
- Анаев Э.Х. Эозинофилы и их морфологические и функциональные свойства при лечении бронхиальной астмы 54
- Скрябин Г.А., Орлов С.Н., Рязжский Г.Г., Покудин Н.И., Бертьем И., Чучалин А.Г. Флоретин ингибирует вход Na^+ и K^+ в альвеолы II типа через снижение внутриклеточного содержания АТФ. 58
- Соодаева С.К. Активация НАДФН-оксидазы фагоцитов пылевыми частицами 65
- Алейников С.О., Романов А.И., Солопов Е.В., Неклюдова Г.В., Петрова З.К., Тулякина Н.Е., Чучалин А.Г. Экологически-гигиенические и клинические аспекты формирования воздушной среды гипоаллергенных помещений 67
- Зайцева О.Ю., Григорьев С.П., Александров О.В. Метод аэроионотерапии в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом 73
- Кучкина Н.В., Самсонова М.В. Влияние осмотичности среды на морфофункциональное состояние нейтрофилов крови при муковисцидозе 77

Дискуссия

Черняев А.Л. Клинический и патологоанатомический диагноз в пульмонологии 80

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

Заметки из практики

Авдеева О.Е. Проблемы диагностики экзогенного аллергического альвеолита. 87

TABLE OF CONTENTS

Editorial column

Editorials

Chuchalin A.G. Actual pulmonology 7

Original Studies

- Nikonova E.V., Chernjaev A.L. Estimation of diagnostic errors of pneumonias on the basis of case histories in general hospital 10
- Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. The problems of functional diagnosis and ergospirometry in patients with COPD 13
- Antonov N.S., Chuchalin A.G., Stulova O.Y. Pulmonary diseases in industrial workers 20
- Sakcharova G.M., Makretskaya O.N., Gvozdeva E.A. Pathogenetic aspects of oxygen therapy in patients with respiratory insufficiency at PaO_2 more than 55 mm HG 26
- Kronina L.A. Clinical-laboratory characteristics of lung pathology and therapy programme in adult patients with cystic fibrosis 30
- Sokolov A.S., Skachilova S.Ya., Babarskov E.V., Pavlov V.M. Some peculiarities of russian β_2 -agonists 34
- Babak S.L., Belov A.M., Stebletsov S.V., Grigoriantz R.A. Clinical aspects of sleep apnoe syndrome 41
- Kolganova N.A., Gracheva N.M. Systemic inflammatory involvement of gastroenteral and bronchial mucosae in patients with dermato-respiratory syndrome 47
- Samsonova M.V. Cytologic and bacterioscopic characteristics of bronchoalveolar lavage in adult patients with cystic fibrosis during treatment 50
- Anaev E.H. Eosinophils and their morphological and functional properties in bronchial asthma 54
- Skryabin G.A., Orlov S.N., Ryazhsky G.G., Pokudin N.I., Bertjem I., Chuchalin A.G. Phloretin inhibits Na^+ and K^+ uptake in alveolar epithelial type cells via a reduction of cellular atp content 58
- Sohodajeva S.K. Activation of phagocyte nadph-oxydase by dust particules 65
- Aleinikov S.O., Romanov A.I., Solopov E.V., Nekludova G.V., Petrova Z.K., Tulyakina N.E., Chuchalin A.G. Ecology-hygienic and clinical aspects of air medium in hypoallergenic hospital wards 67
- Zaitseva O.Yu., Grigorjeva S.P., Alexandrov O.V. Airion therapy as a method of treatment of patients with chronic obstructive bronchitis 73
- Kuchkina N.V., Samsonova M.V. Influence of medium osmolality on morphofunctional state of blood neutrophils in cystic fibrosis 77

Discussion

Chernjaev A.L. About clinical and pathologoanatomical diagnosis in pulmonology 80

Self-estimation for professional fitness for pulmonologist

Practical notes

Avdeeva O.E. Diagnostic problems of extrinsic allergic alveolitis 87

НА ОБЛОЖКЕ:

ИЗБРАННЫЕ СВЯТЫЕ:

ПАРАСКЕВА ПЯТНИЦА, ГРИГОРИЙ БОГОСЛОВ,
ИОАНН ЗЛАТОУСТ, ВАСИЛИЙ ВЕЛИКИЙ

I-я четверть XV века, Псков.

Дерево, яичная темпера, местами сохранилась позолота.

Из собрания Государственной Третьяковской галереи.

Параскева жила в эпоху римского императора Диоклетиана. Во время террора против христиан (304) она отказалась отречься от веры и была казнена. На Руси почитается как великомученица. Григорий Богослов (329—390) — сподвижник Василия Великого. Иоанн Златоуст (350—407) — Архиепископ Константинопольский оставил большое число сочинений (около 800) где решаются нравственные проблемы семьи и воспитания, взаимоотношения семьи и государства, пламенно обличается грех знати, связанный с роскошным образом жизни. Навлек на себя гонения, был сослан. Василий Великий (329—370) — архиепископ из Кесарии, города в Малой Азии, известный борец за сохранение Святого учения. IV век был отмечен работой по созданию и упрочению канонов символики Святой Троицы. Многие еретики пытались разрушить эти основы. Никейский собор (325) не мог успокоить борьбу между отдельными группировками. Примирение завершил Василий Великий, обладавший огромным авторитетом, основанным на его стоицизме в борьбе за веру. Это было время, когда во всем мире среди христиан решались вопросы взаимоотношения бога-отца, бога-сына и святого духа. Через много веков вопрос, исходит ли святой дух только от бога-отца или “и от бога-сына тоже” привел к разделению христианства на православие и западно-европейские ветви христианства.

Редакционная колонка

Уважаемый читатель! Выходит в свет журнал "Пульмонология", который посвящен 5-летию Научно-исследовательского института пульмонологии МЗ РФ. Отразить даже основные направления исследований НИИ пульмонологии МЗ РФ на страницах одного номера журнала оказалось невозможным, поэтому в следующем (№ 4 за 1996 г.) выпуске читатель найдет продолжение творческого отчета лабораторий института.

Становление института произошло в период больших социально-экономических перемен в обществе, что оказывало и продолжает оказывать негативное влияние на организацию научных исследований. Тем более приятно говорить о достижениях связанных непосредственно с формированием института.

На первое место можно поставить интерес молодых ученых к деятельности института и общества врачей пульмонологов. За истекший период защищено более 30 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Научная программа института позволила подойти к составлению национальных программ в России по наиболее распространенным болезням органов дыхания: пневмонии, бронхиту, бронхиальной астме. По инициативе Научно-исследовательского института пульмонологии МЗ РФ за основу национальной программы по астме принят доклад ВОЗ. В настоящее время во многих регионах России проходят конференции, целью которых является внедрение национальной программы по борьбе с астмой.

Необходимо подчеркнуть, что многие ученые института приняли участие в разработке оригинальных отечественных антиастматических лекарственных препаратов. В 1995 году коллектив ученых был удостоен премии Правительства России за разработку и применение современных лекарственных препаратов, направленных на лечение бронхиальной астмы.

Другой научной темой института явилось изучение патологии органов дыхания у ликвидаторов последствий чернобыльской катастрофы. Кооперативное научное исследование позволило установить факт депонирования чернобыльской пыли в легочных структурах. Удалось разработать и достаточно эффективно внедрить схему лечения ликвидаторов. Отдаленные результаты подтверждают эффективность разработанной программы лечения.

В этой области сотрудники института продолжают фундаментальные исследования по амплификации онкогенов с целью ранней диагностики рака легкого.

Институт оказал огромное влияние на развитие русскоговорящего общества врачей-пульмонологов. Этому способствуют ежегодно проводимые конгрессы и тесное взаимодействие с Европейским Респираторным обществом.

Эта работа в значительной степени отражается на страницах журнала "Пульмонология", появление которого тесно связано с созданием НИИ Пульмонологии.

Пользуясь такой возможностью, как главный редактор я хотел бы поблагодарить сотрудников журнала "Пульмонология" за энтузиазм, высокий профессионализм в работе.

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

Атровент®

ИПРАТРОПИУМ

**Антихолинергический дозированный аэрозоль
для лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей**

Атровент

- обладает выраженным спазмолитическим действием на мускулатуру бронхов
- оказывает защитное действие посредством угнетения рефлекторной бронхоконстрикции, обусловленной раздражением блуждающего нерва
- посредством ингаляции оказывает местное действие, поэтому системные побочные эффекты исключаются

Дозировка

Аэрозоль Атровент

Обычно для взрослых и детей старше трех лет рекомендуется следующая схема:

Для профилактики дыхательной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите и астме – по 1–2 дозы аэрозоля несколько раз в день, средняя суточная доза составляет 3 раза в день по 1–2 дозы аэрозоля. Для лечения дыхательной недостаточности легкой и средней степени тяжести можно проводить дополнительную ингаляцию с помощью 2–3 доз аэрозоля.

Атровент успешно применяется при следующих показаниях:

- хронический обструктивный бронхит при наличии эмфиземы или без нее
- бронхиальная астма легкой и средней тяжести, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями сердца и органов кровообращения
- при бронхоспазмах во время и после хирургических операций
- при обусловленной инфекцией и длительной дыхательной недостаточности

Атровент капсулы для ингаляций

Взрослые и дети школьного возраста: 3 раза в день проводится ингаляция содержимым 1 капсулы.

Для лечения дыхательной недостаточности легкой / средней степени тяжести рекомендуется 1 капсула.

Форма выпуска

15 мл дозированного аэрозоля с мундштуком (300 доз аэрозоля).

100 капсул для ингаляций.



**Boehringer
Ingelheim**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, Вена
Представительство в Российской Федерации:
123007 Москва, Хорошевский проезд, 3/1

Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

© ЧУЧАЛИН А.Г., 1996

УДК 616.24

АКТУАЛЬНАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

В последние три-четыре десятилетия происходит стремительное развитие пульмонологии вследствие значительного роста числа больных с патологией органов дыхания. Необходимо подчеркнуть, что легочные заболевания исторически на всех этапах развития медицины были актуальны. На протяжении уходящего столетия эволюция болезней органов дыхания была достаточно динамичной. В первой половине XX столетия большую тревогу вызывал туберкулез органов дыхания. Его подъем отмечался в периоды мировых войн. В борьбе с туберкулезом особенно эффективными оказались профилактические программы и развившаяся химиотерапия 50—80-х годов.

Начиная с 30—40-х годов все большее значение стали приобретать аллергические заболевания дыхательных путей, среди которых значительный удельный вес приходится на бронхиальную астму. В настоящее время эпидемиологические исследования свидетельствуют, что бронхиальной астмой страдают свыше 5% от всей популяции и что атопический синдром распространен более чем у 20% детей. Ранее редко встречающиеся представители легочной патологии, такие как экзогенный аллергический альвеолит, интерстициальный фиброз легких, профессиональные легочные заболевания, трансформировались в достаточно распространенные болезни человека.

Инфекционные заболевания дыхательных путей сохраняют доминирующую роль в утрате временной нетрудоспособности, высок процент инвалидности при таких хронических заболеваниях органов дыхания, как хронический бронхит, бронхиальная астма, и у группы больных с хронической дыхательной недостаточностью, возникшей вследствие разных болезней. Особую тревогу вызывает возрастающая смертность от пневмоний и хронических легочных заболеваний.

Рак легкого относится к числу острейших проблем медицины; среди прочих локализаций рака он вышел на первое место у мужчин, продолжается его стремительный рост у женщин.

Таким образом, в 90-е годы XX столетия возникла острейшая необходимость говорить об эпидемическом характере таких легочных заболеваний, как туберкулез, бронхиальная астма и рак легких. Все перечисленные заболевания имеют разные причины, их отличает разная природа патологического процесса: аллергическое воспаление характерно для бронхиальной астмы, инвазия палочки Коха для туберкулеза и, наконец, амплифика-

ция онкогенов с последующим канцерогенезом лежит в основе рака легких. Эти разные по природе болезни легких объединила одна и та же эпидемиологическая тенденция — увеличение числа больных людей.

Интернациональные общества врачей-пульмонологов способствовали значительному прогрессу в понимании происходящей трансформации патологии легких и стимулировали проведение фундаментальных исследований механизмов болезни и научно обоснованных методов лечения. Наиболее высок авторитет Европейского респираторного общества, Американского торакального общества, Союза по борьбе с туберкулезом и Интерастмы. Работа указанных международных обществ пульмонологов оказывает большое влияние на работу национальных обществ.

В истории российской пульмонологии большую роль сыграли научно-практические конференции 80-х годов, проведенные в Туле, Красноярске, Рязани, Барнауле, Саратове. Эта география выбора места проведения конференций не была случайной. Исходили из того, чтобы развивать пульмонологию равномерно как на европейской, так и на азиатской части СССР и России. В эти же годы открывались пульмонологические отделения на базе, как правило, областных, краевых и республиканских больниц, и конференции способствовали их становлению и развитию.

Большим прогрессом явилось создание пульмонологических центров. Такие центры появились в Красноярске, Свердловске, Смоленске. Они имели различную направленность в пульмонологии: Красноярский центр специализировался на проблемах аллергических заболеваний, Свердловский — на раке легкого и профессиональных заболеваниях, Смоленский — на неспецифических заболеваниях органов дыхания. Необходимо отметить большую роль, которую играл Ленинградский институт пульмонологии.

Важным этапом в дальнейшем развитии пульмонологии явилось создание общества врачей-пульмонологов (председатель — А.Г.Чучалин), которое окончательно оформилось в 1988 г. Российское общество врачей-пульмонологов стремилось развить как научные, так и практические проекты. Расширялись его контакты в рамках бывшего СССР, также большую роль сыграло вхождение в Европейское респираторное общество. Оформление научного и практического направления в России пришлось на конец 80-х годов и его следует связывать с введением научной и практической специальности — пульмонология.

Следующий этап в развитии пульмонологии следует связывать с началом проведения конгрессов по болезням органов дыхания (Киев, 1990 г.) и открытием Института пульмонологии в Москве. Форма конгресса позволила объединить врачей многих специальностей: фтизиатров, торакальных хирургов, эндоскопистов, педиатров, аллергологов, рентгенологов, ринологов, реабилитологов, вирусологов, иммунологов, профпатологов и др. Опыт, накопленный при проведении пульмонологических конгрессов в Челябинске, Ленинграде, Москве и Новосибирске, подтвердил, что это объединение врачей действительно является эффективной формой. Выросло число врачей, активно участвующих в жизни общества, возникло естественное стремление сделать работу в рамках общества более эффективной. Этому процессу значительно способствовал выход в свет журнала "Пульмонология", первый номер которого вышел в 1990 г. Появилась возможность публикации научных и практических статей, более полно стала отражаться работа общества. Специальные выпуски были посвящены Европейскому обществу пульмонологов, консенсусам, принятым в Европе. Новые направления и новое качество работы врачей-пульмонологов консолидировал московский Институт пульмонологии. Организация института пришлась на сложные годы государственных реформ в России и критического финансового бюджета здравоохранения и медицинской науки. Сила научных идей, потребность объединиться в рамках научно-практического общества, ощущать свой профессиональный уровень в русле мировых научных достижений оказали решающее значение в становлении института, общества врачей и научно-практического журнала.

В 1996 г. исполнилось пять лет Институту пульмонологии, в его создании большую роль сыграл бывший Министр здравоохранения академик АМН А.И.Потапов. Институт пульмонологии образовался при слиянии двух проблемных лабораторий РГМУ им.Н.И.Пирогова: аллергологической, которой руководил автор статьи, и профессиональной легочной патологии, которую возглавлял академик АМН Б.Т.Величковский, а также кафедры терапии РГМУ (заведующий кафедрой — академик АМН А.Г.Чучалин).

Основными научными направлениями явились исследования в области эпидемиологии легочных заболеваний, экологической пульмонологии, аллергических заболеваний дыхательных путей, интенсивной пульмонологии и создания оригинальных отечественных противоастматических препаратов.

Раздел эпидемиологических исследований давался очень тяжело. Это было связано с тем, что отсутствовала методология современной организации эпидемиологических исследований. Необходимо подчеркнуть, что, казалось бы, в России было проведено большое количество исследований по эпидемиологии наиболее распространенных болезней органов дыхания, но большая часть из них отнесена к числу недоверительных; отсутствовали публикации международного уровня. Этот пробел был частично восполнен работами Т.Н.Биличенко и Н.С.Антонова. В работах Т.Н.Би-

личенко была установлена распространенность бронхиальной астмы в Москве и Барнауле в пределах 3—5%, в противоположность 1—3‰ по данным официальной медицинской статистики, которая основана на факте обращаемости больного человека за медицинской помощью. Иначе говоря, учитывались, как правило, только тяжелые инвалидизирующие формы болезни. Подобный подход приводит к запоздалой диагностике болезни и, как результат, малоэффективному лечению. В обществе формируется представление о неэффективности лечебных программ, возникают необоснованные фобические суждения о болезни, то есть возникает порочный круг суждений о неперспективности излечения от бронхиальной астмы, от чего более всего страдают больные люди. Научно обоснованные эпидемиологические исследования позволяют разработать стратегию по успешной борьбе с болезнью, делая акцент на профилактические программы, а также ранние диагностику и лечение бронхиальной астмы.

Н.С.Антоновым выполняется исследование по распространенности хронического обструктивного бронхита среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Удалось установить, что ингаляционное проникновение элементов "чернобыльской пыли" является фактором риска в возникновении хронического обструктивного бронхита среди ликвидаторов. По своей силе этот фактор риска равняется или же несколько превышает курение, а учитывая широкое распространение курения среди ликвидаторов, становится понятным столь высокий уровень легочных заболеваний среди этой категории лиц.

На Первом Конгрессе пульмонологов (Киев, 1990 г.) внимание было привлечено к такому научному направлению, как экологическая пульмонология. За очень короткий срок это направление в исследованиях по пульмонологии стало одним из основных. Наибольшими достижениями института явилась разработка респираторных карт России; показана прямая связь влияния поллютантов на возникновение инфекционных и аллергических заболеваний дыхательных путей человека. Впервые при проведении эпидемиологических исследований были использованы возможности космических систем. Информация для построения респираторных карт отдельных городов (Москва, Нижний Новгород, Санкт-Петербург и некоторые другие) была получена с метеоспутника "Ресурс". На примере Москвы проведено исследование распространенности бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита в зависимости от плотности поллютантов, замеренной космическим летающим аппаратом. Это исследование получило большой резонанс в научном мире, так как позволило в рамках большого города показать разную распространенность легочных заболеваний в зависимости от концентрации поллютантов и сформировать профилактические программы. Так, в этом исследовании было показано, что регулярное использование сталеварами завода им. Лихачева М-холинолитиков привело к значительному снижению гиперреактивности дыхательных путей и, таким образом, обострения хронического бронхита.

Традиционным научным направлением института, которое сложилось еще в работе кафедры и исследовательской лаборатории, явилось всестороннее изучение бронхиальной астмы. Наибольшими научными достижениями явились разработки специфической иммуносорбции иммуноглобулина Е, фармакотерапии и национальной программы России по борьбе с бронхиальной астмой.

Специфическая иммуносорбция иммуноглобулина Е была осуществлена в конце 80-х — начале 90-х годов, когда интенсивно исследовались механизмы регуляции его синтеза. Метод оказался высокоэффективным, особенно у лиц с тяжелым течением болезни, его распространение в настоящее время ограничено из-за высокой стоимости лечения.

Больших успехов удалось достичь институту в кооперации с группой химиков-аналитиков и фармакологов с целью создания оригинальных противоастматических препаратов. В настоящее время фармстатью и регистрационный номер к выпуску имеют основные противоастматические препараты.

Исторически первым препаратом, появившимся на российском рынке, был ТЕОПЭК. Он был создан совместно с В.А.Кеменовой и представляет собой пролонгированный теофиллин. В настоящее время интерес к теофиллинам вновь резко возрос из-за их способности оказывать иммуномодулирующее действие. Новая генерация теопэка — НЕОТЕОПЭК представлена агидритным монокристаллическим теофиллином, что позволило существенно улучшить его фармакокинетические свойства. Теопэк получил достаточно широкое распространение в России и более восьми лет продается через аптечную сеть. Относится к той группе противоастматических препаратов, которые входят в схемы поддерживающей терапии бронхиальной астмы и преследуют цель поддержать состояние ремиссии. Теопэк получил также свое применение для лечения ночной астмы, так как обладает пролонгированным действием (препарат высвобождается в течение 12 часов).

Интересна история создания САЛЬТОСА. Группа разработчиков — С.Я.Скачилова, В.М.Павлов и А.Г.Чучалин использовали модель вольмакса (пролонгированный сальбутамол, выпускает фирма "Glaxo"). Гемисукцинат сальбутамола обладает пролонгированным действием по сравнению с обычным сальбутамолом, и его эффект длительного воздействия был еще усилен за счет самой лекарственной формы. САЛЬТОС представляет собой таблетку сферической формы. Ядро этой таблетки состоит из гемисукцината сальбутамола, покрыто ядро целлюлозной оболочкой. В оболочке с помощью лазерного луча наносится отверстие, обеспечивающее осмогенный эффект при попадании таблетки сальтоса в желудок. Первая фаза высвобождения биологически активной субстанции наступает в течение 30 минут и ее связывают с осмогенным эффектом. Первая волна высвобождения сальтоса продолжается в течение двух часов после приема, в последующий час активность снижается и вновь возрастает к четвертому часу. Общая продолжительность действия саль-

тоса превышает 14 часов, что особенно важно учитывать при лечении ночной астмы и утренних бронхоспастических состояний, часто наблюдаемых у больных бронхиальной астмой. Большим преимуществом сальтоса является отсутствие фреоновых носителей, который необходим для дозированных ингаляторов, поэтому он рассматривается как экологически более чистый препарат.

Большой прогресс был достигнут при разработке и создании отечественного будесонида. Он отличается от своего аналога, который выпускается шведской фирмой "Астра", изоформой и технологией синтеза субстанции. Конечная лекарственная форма БЕНАКОРТ представляет собой пудру, частицы которой соответствуют размерам респираторных, поэтому ингаляция лекарственной пудры не вызывает раздражающего кашля. Одним из самых неблагоприятных свойств ингаляционных глюкокортикостероидов является развитие грибкового стоматита и фаринголарингита, приводящего к дисфонии. В отечественном будесониде удалось избежать этого неблагоприятного действия за счет носителя, обладающего противогрибковой активностью. Отдаленные результаты 3—4-летнего периода свидетельствуют о высокой эффективности бенакорта. Больные тяжелой формой бронхиальной астмы стали себя лучше чувствовать, что позволило по объективным критериям перевести их в группу средней степени тяжести.

В группе противоастматических препаратов числится также тровентол, который относится к М-холинолитикам. Тровентол не является активным бронходилатирующим препаратом, его точка приложения второй и третий тип М-холинергических рецепторов, поэтому его основное влияние направлено на кашель и формирование бронхиального секрета. Тровентол подобно атровенту потенцирует действие симпатомиметиков, которые по этой причине можно использовать в меньших дозах и добиваться пролонгированного действия.

Разработка противоастматических препаратов относится к одному из наиболее эффективных разделов деятельности института. Следует отметить, что эта часть работы института стала возможной при умелом формировании временных научных коллективов, состоящих из ученых разной ведомственной подчиненности. Предстоит следующий этап работы, который направлен на создание фарминдустрии отечественных противоастматических препаратов и широкого образования врачей и пациентов; эта часть как один из разделов входит в национальную программу России по борьбе с бронхиальной астмой.

Большая группа больных с заболеваниями органов дыхания нуждается в методах интенсивной терапии. К такой категории относятся больные пневмонией при развитии токсического шока, отека легких, больные бронхиальной астмой в период развития астматического состояния, больные с острой дыхательной недостаточностью, способной возникнуть в качестве осложнения при большой группе как легочных, так и нелегочных заболеваний. Интенсивная терапия проводится также больным с хронической дыхательной недостаточностью в период обострения основного заболевания.

В клинической практике значительная часть больных нуждается в проведении интенсивного наблюдения и применении методов интенсивной терапии.

В Институте пульмонологии сформировались две группы исследователей. Г.М.Сахарова и ее сотрудники проводят исследования по механизмам транспорта кислорода и его нарушениям при дыхательной недостаточности. Эта часть исследований позволила выработать более строгие критерии отбора больных, которым показана длительная терапия кислородом. Патофизиология дыхания исследуется З.Р.Айсановым и большой группой молодых ученых. Разработаны схемы функционального диагноза, в котором учитываются вентиляционные, диффузионные, эластические и мышечные способности органов дыхания. Цикл этих работ позволил другой группе ученых применить перспективные методы неинвазивной вентиляции при лечении больных с дыхательной недостаточностью.

Это сразу сказалось на выживаемости больных, оказались возможными продолжительные вентиляционные пособия не только в условиях стационара, но также и в домашних условиях. Неинвазивные вентиляции в настоящее время широко применяются при лечении синдрома ночного апноэ. В институте сделаны первые шаги в организации лаборатории сна, одного из перспективных направлений современной медицины.

Перспективные исследования следующего этапа связаны с генетическим разделом. Один из проектов связан с разработкой методов генной терапии муковисцидоза, который будет осуществляться группой ученых из Института генетики и клинической группой Института пульмонологии. Второй генетический проект относится к области ранней диагностики рака легкого, основанной на амплификации онкогенов.

Поступила 26.07.96.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-002.07

Е.В.Никонова, А.Л.Черняев

УРОВЕНЬ ОШИБОК ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИЙ ПО ДАННЫМ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНЕЙ У УМЕРШИХ В СТАЦИОНАРЕ ОБЩЕГО ПРОФИЛЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

ESTIMATION OF DIAGNOSTIC ERRORS OF PNEUMONIAS ON THE BASIS OF CASE HISTORIES IN GENERAL HOSPITAL

E.V.Nikonova, A.L.Chernjaev

S u m m a r y

The high level of errors in diagnosing pneumonia was revealed during analysis of 119 case histories in one of Moscow general hospitals. The reasons responsible for objective and subjective diagnostic errors were analysed. The mortality rate of community-acquired and nosocomial pneumonias was assessed and high percent of underdiagnosing of pneumonia as a complication of basic disease was found.

Р е з ю м е

На основании изучения 119 историй болезней в ГКБ № 57 была выявлена высокая частота ошибок диагностики пневмоний. Обсуждаются причины объективных и субъективных ошибок при диагностике пневмоний. Оценена летальность от пневмоний как основного заболевания и как осложнения другой патологии. Обнаружен высокий процент гиподиагностики пневмоний в качестве осложнения основного заболевания.

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

Причины гиподиагностики пневмоний (36,2%)

Объективные причины	(35,7%)
1. Кратковременность пребывания	10,9%
2. Тяжесть состояния	24,8%
Субъективные причины	(64,3%)
1. Рентгенологическая гиподиагностика	16,1%
2. Не проводили рентгенографию грудной клетки	19,6%
3. Недостаточное обследование	13,6%
4. Неправильная трактовка клинической картины	15%

Пневмония — это острое инфекционное заболевание нижних отделов дыхательных путей, подтвержденное рентгенологически и доминирующее во всей картине заболевания [4]. Она является наиболее частой патологией в стационарах общего профиля и представляет собой одну из часто встречающихся нозологий в структуре заболеваемости и смертности [3].

Несмотря на то, что современная пульмонология располагает эффективными методами лабораторной диагностики и лечения, свести до минимума диагностические и лечебно-тактические ошибки — достаточно трудная задача [1].

Правильная постановка диагноза пневмонии основана на алгоритме общеклинического обследования и анамнезе заболевания. По данным литературы, исчерпывающе собранный анамнез позволяет установить правильный диагноз в 50% случаев, тогда как комплекс других методов лишь в 30% случаев [2]. Большое значение для диагностики пневмоний имеют рентгенологические, бронхологические, клинико-лабораторные, биохимические, иммунологические, радионуклидные и функциональные методы исследования.

Использование все более эффективных методов топической, этиологической, патогенетической и функциональной диагностики болезней легких, в частности пневмоний, сокращает число диагностических ошибок [2].

Среди причин ошибок в диагностике пневмоний выделяют субъективные и объективные причины [4].

К субъективным причинам относятся:

- недостаточное внимание клинициста к пациентам старше 60 лет,
- небрежность и спешка в обследовании,
- нелогичное осмысление полученных результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, консультаций специалистов,
- отсутствие системы обследования и плохое владение методами обследования,
- игнорирование или неумелое использование анамнеза,
- неправильная или неполная формулировка окончательного диагноза.

К объективным причинам относятся:

- тяжесть состояния больного,
- отсутствие времени для правильной диагностики,
- атипичное течение болезни,
- ограничение возможностей медицины.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры ошибок диагностики пневмоний умерших больных по данным историй болезни в ГКБ № 57.

За 1992—1993 гг. было проанализировано 119 историй болезни умерших, у которых в клиническом и/или патологоанатомическом диагнозе фигурировала пневмония как основное или как осложнение основного заболевания.

В качестве основного заболевания пневмония в клинике и на аутопсии наблюдалась у 16 (13,4%) больных, явившись непосредственной причиной смерти. В одном наблюдении клинически диагноз не был поставлен по объективной причине (тяжесть состояния больного).

У 69 (58%) больных пневмония обнаружена только на аутопсии в качестве осложнения основного заболевания. Из них у 34 (49,3%) больных она явилась непосредственной причиной смерти. При этом у 25 (36,2%) из 69 больных пневмония в стационаре не была диагностирована. Причины гиподиагностики представлены в табл. Как видно из табл. субъективные причины неправильной диагностики преобладают над объективными.

В 34 (28,6%) наблюдениях из 119 пневмония была указана в клиническом диагнозе как осложнение основного заболевания, однако на аутопсии она не была выявлена, что было расценено как гипердиагностика.

Постановка диагноза по дням госпитализации: в 1-й день — 29,2%, на 2—3-й день — 9,5%, на 4—5-й день — 1,8%, позже 5 дней — 22,8%. Обнаружено, что в 29,3% больные были госпитализированы на 3—6-е сутки от начала заболевания, что затрудняло диагностику и адекватность терапии.

Следует отметить, что клинический диагноз пневмонии был подтвержден рентгенологически лишь в 22,4%, в то время как в 35,6% пневмония рентгенологически не диагностирована. Не проводилась рентгенография грудной клетки у 42% госпитализированных, причем в 1-е сутки их доля составила — 27,2%.

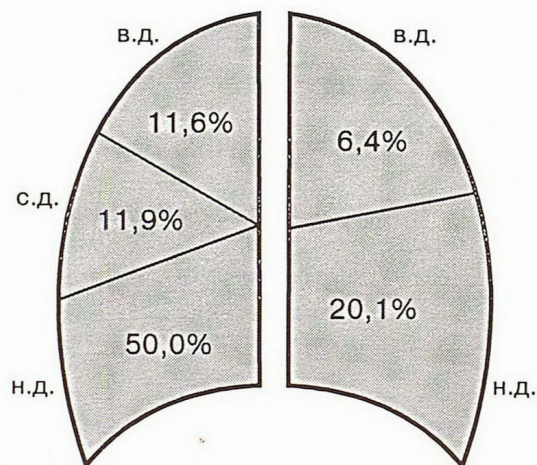


Рис. Частота встречаемости пневмоний по долям легкого.

н.д. — нижняя доля, с.д. — средняя доля, в.д. — верхняя доля.

С целью выявления этиологии пневмоний бактериологическое исследование мокроты было проведено лишь в 8,1% наблюдений. При бактериоскопическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности разреза легких при аутопсии в 82% наблюдений выявлена ассоциация микроорганизмов, а в 18% один вид бактерий. Среди последних преобладали пневмококки, составившие 54,5%. Общий анализ крови, мочи был проведен в 79,7%, при этом в 13,3% его результаты не были учтены. У 20,3% эти анализы вообще не производились.

При патологоанатомическом исследовании умерших локализация пневмонических фокусов в 1—2 сегменте одного легкого обнаружена в 60,5%. Двусторонняя полисегментарная пневмония выявлена в 39,2%. В 35,4% пневмония была обнаружена в правом легком и в 25,4% в левом легком. Частота встречаемости пневмоний по долям легкого представлена на рисунке. Очаговая пневмония встретилась в 37%, очагово-сливная в 16%, сливная — в 37%, инфаркт-пневмония в 10%.

Был проведен анализ применения антибактериальной терапии в стационаре. Так, при установлении диагноза антибактериальная терапия назначена в 47,2%. Не назначены антибиотики в 32,2% (в одном наблюдении пневмония подтверждена на аутопсии, но антибиотики больному не были назначены). В 8,8% антибиотики были назначены, но пневмония не была диагностирована.

Больным были назначены антибиотики из группы пенициллинов — 72,8%, аминогликозидов — 17,3%, тетрациклинов — 0,7%, макролидов — 2,8%, рифампицинов — 0,7%, линкомицин, метроджил — 5,7%.

Анализ историй болезней умерших больных выявил, что уровень диагностики пневмоний в стационаре общего профиля все еще остается на достаточно низком уровне.

Объективными причинами неправильной диагностики, как правило, являются тяжелое состояние больных, атипичное течение заболевания. Однако среди всех причин неправильной диагностики преобладают субъективные, что требует дальнейшего совершенствования организации медицинской помощи и обучения врачей в рамках специализации по пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Ю.Г., Силяева Н.Ф. Клинико-анатомический анализ врачебных ошибок. — М., 1994. — С.107.
2. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии. — М.: Медицина, 1988.
3. Коваленко В.Л., Гениатуллин Р.У. Острая пневмония — клинико-патологоанатомические и патогенетические аспекты // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме. — М., 1994. — С.725.
4. Черняев А.Л., Никонова Е.В. Заболеваемость, смертность и ошибки диагностики пневмоний // *Materia Medica*. — 1995. — № 4. — С.11—17.

Поступила 23.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-036.12-072.7

З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова

ПРОБЛЕМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИАГНОЗА И ЭРГОСПИРОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE PROBLEMS OF FUNCTIONAL DIAGNOSIS AND ERGOSPIROMETRY IN PATIENTS WITH COPD

Z.R.Aisanov, E.N.Kalmanova

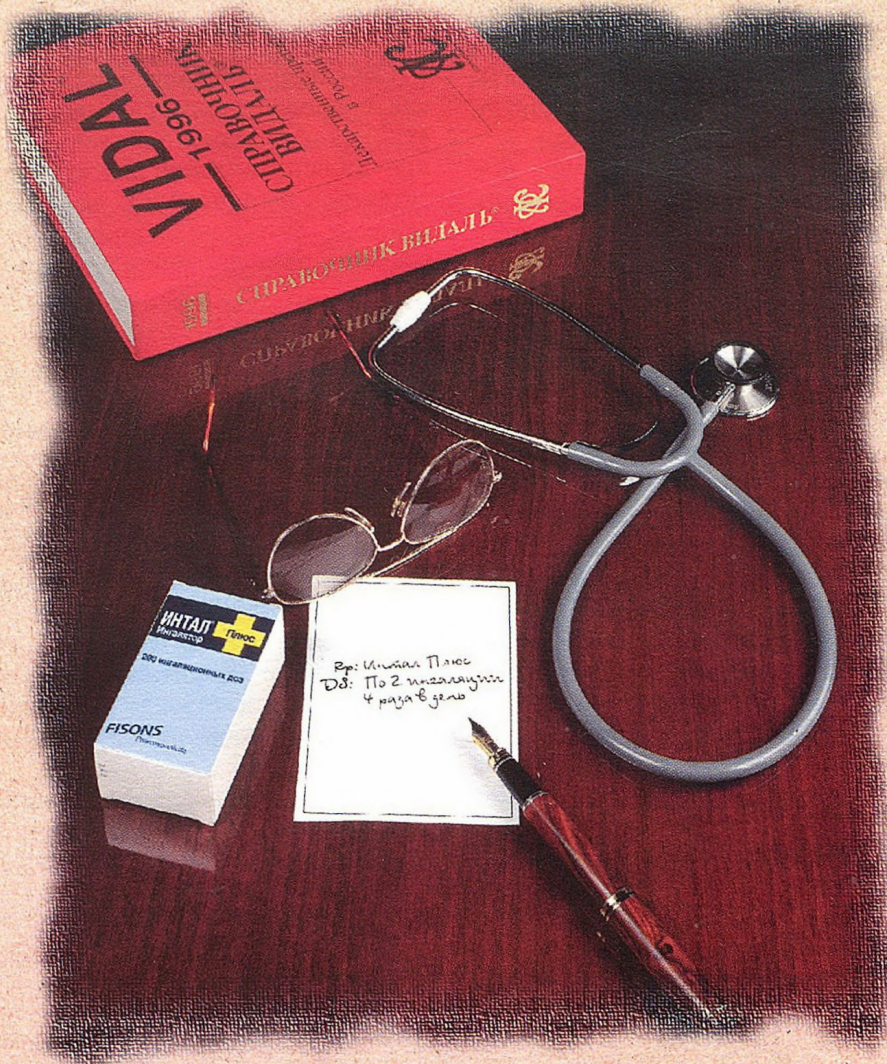
Summary

Available now methods allowing to determine functional diagnosis of COPD do not take into consideration such important factors as patient's physical work capacity and metabolic response to it. However, these factors may help to assess functional status of patients with more accuracy and to reveal subtle mechanisms of limited physical work capacity. The impairments in all components of respiratory function (bronchial conductance, lung diffusing capacity, respiratory muscle function et al.) may not be evident during rest because of ventilatory reserves available to meet the physiologic demands of exercise.

The possibility of distinguishing different mechanisms of limited physical work capacity was demonstrated in our study included 186 patients with COPD. In spite of dependence of maximal exercise capacity on expiratory airway resistance it was shown that limited physical work capacity can not be explained only by the presence of bronchial obstruction, because mechanism of exercise limitation includes not only reduction of maximal ventilatory capacity at increasing in airway resistance, but also an increasing in ventilation level necessary for determined level

Интал Плюс™

КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ + САЛЬБУТАМОЛ



УЛУЧШАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО ВРАЧА И ПАЦИЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- Быстрое облегчение симптомов, к чему стремится сам пациент
- Выраженное противовоспалительное действие, которое так необходимо пациенту для профилактики обострений заболевания
- Удобная лекарственная форма

 **RHÔNE-POULENC RORER**

FISONS

За дополнительной информацией обращайтесь: Представительство Рон-Пуленк Рорер
Российская федерация: 103062, Москва, ул. Покровка, д.45
Тел.: (095) 926 5711/12/13/14/15/16 Факс: (095) 926 5710



ИНТАЛ

Полноценная жизнь с детства

- РЕКОМЕНДОВАН ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
- ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
- СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ
- БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОКАЗАНА ТРИДЦАТИЛЕТИМ ОПЫТОМ ПРИМЕНЕНИЯ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

 **RHÔNE-POULENC RORER**



FISONS

За дополнительной информацией обращаться:

Представительство РОН-ПУЛЕНК РОРЕР:

103062, Москва, ул. Покровка, д. 45. Тел. (095) 926 57 11/12/13/14/15/16 Факс (095) 926 57 10

of oxygen uptake because of fall in gas exchange efficacy. Diffusing mechanism of limited physical work capacity in patients with COPD during exercise was displayed by fall in arterial oxygen saturation. In patients with respiratory muscle fatigue the most specific features illustrated the peculiarity of ventilatory response to physical load were dynamic changes in respiratory pattern characterized by increase in respiratory rate, fall in tidal volume, high level of dead space ventilation and slow recovering of respiratory stereotype.

The obtained findings have showed that assessment of metabolic response to physical load and evaluation of mechanisms of exercise limitation may be valuable components of functional diagnosis.

Резюме

Предложенные на сегодняшний день подходы к определению функционального диагноза больных ХОЗЛ не учитывают таких важных факторов, как способность пациента к выполнению физической нагрузки и метаболический ответ на нее, исследование которых позволило бы во многих случаях более точно оценить функциональное состояние пациента и выявить более тонкие механизмы ограничения физической работоспособности, скрытые от врача и исследователя при обычных рутинных исследованиях в состоянии покоя. Нарушение каждого из компонентов респираторной функции (бронхиальная проводимость, диффузионная способность легких, функция респираторных мышц и др.) могут не проявляться в состоянии покоя вследствие функционального запаса прочности.

Данные исследования 186 больных ХОЗЛ продемонстрировали возможность выделения различных механизмов ограничения физической работоспособности. Несмотря на зависимость максимальных уровней выполненной работы от степени выраженности экспираторного ограничения воздушного потока, было показано, что снижение толерантности к физической нагрузке не может объясняться лишь бронхиальной обструкцией, т.к. сам по себе механизм респираторного ограничения состоит не только в снижении максимальной вентиляционной способности при увеличении степени обструкции, но и в повышении уровня вентиляции, необходимого для определенного уровня потребления кислорода в связи со снижением газообменной эффективности вентиляции. Диффузионный механизм ограничения физической работоспособности у больных ХОЗЛ в условиях нагрузки проявлялся уменьшением насыщения крови кислородом. Наиболее характерным признаком, иллюстрирующим специфику вентиляционной реакции на физическую нагрузку у больных с проявлениями утомления респираторных мышц, являлась динамика изменений респираторного паттерна, который в отличие от контрольной группы характеризовался более низкими дыхательными объемами и повышением частоты дыхания, высоким уровнем вентиляции мертвого пространства и медленным восстановлением дыхательного стереотипа.

Полученные данные указывают на то, что исследование метаболической реакции на физическую нагрузку и выявление механизмов ограничения является необходимым элементом функционального диагноза больных ХОЗЛ.

В повседневной работе врач-клиницист сталкивается с проблемой, когда несмотря на тщательно проведенное объективное лабораторное и инструментальное обследование и исследование функции внешнего дыхания в покое бывает трудно определить общее функциональное состояние пациента, готовность его возвращения к привычному быту и прежним профессиональным обязанностям, назначить ему оптимальный реабилитационный режим. Кроме того, не всегда есть возможность адекватно оценить эффективность проводимой терапии. Например, при проведении бронхолитической терапии иногда субъективная оценка не совпадает с объективно выявленным бронходилатационным эффектом, а также не во всех случаях удается выявить скрытое кардиотоксическое действие препарата, которое может проявляться в повышенном тахикардическом ответе и электрокардиографических изменениях во время нагрузки [6].

Еще одним фактором, осложняющим постановку функционального диагноза у больных ХОЗЛ, а следовательно, и рациональное их ведение, является то, что с каждым годом возрастает количество пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. В этих случаях требуется определить "долевое

участие" респираторного и циркуляторного компонента в возникновении диспноэ, ограничении физической работоспособности и в соответствии с этим принимать индивидуальное решение о проводимой терапии и оценивать ее эффективность [4,6].

Оценка степени выраженности тех или иных нарушений респираторной функции является очень важным фактором, позволяющим более точно оценивать тяжесть течения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). Исследование респираторной функции в кли-

Т а б л и ц а

Степень обструкции, ее обратимости и гипервосприимчивости дыхательных путей

Баллы	FEV ₁ , % должн.	ΔFEV ₁ , %	PC ₂₀ , мг/мл
0	>80	<10	>8
1	70—80	10—19	8—>0,5
2	60—69	20—29	0,5—>0,125
3	50—59	≥30	≤0,125
4	<50	—	—

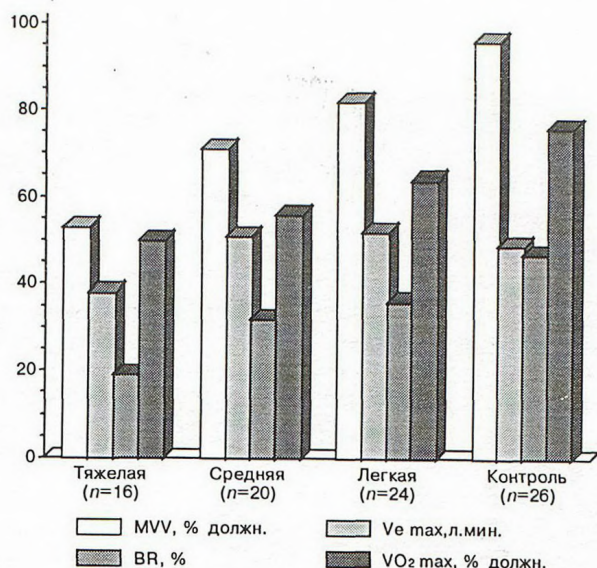


Рис.1. Физическая работоспособность и вентиляционный резерв при различной степени обструкции.

нике для оценки функционального состояния больных обструктивными заболеваниями сегодня чаще всего ограничивается определением показателей бронхиальной проводимости, а также проведением бронходилатационных или провокационных тестов, что на современном этапе является недостаточным для глубокой оценки функционального состояния пациента.

В качестве примера можно привести критерии оценки функционального состояния больных бронхиальной астмой, предложенные экспертами рабочей группы Американского Торакального Общества в 1993 г. (табл.) [2]. В качестве критериев тяжести функциональных нарушений в данном случае были предложены: степень ограничения экспираторного воздушного потока (*expiratory airflow limitation*), выраженность бронходилатационного ответа при фармакологической пробе и гиперреактивность.

Однако предложенные на сегодняшний день подходы к определению функционального класса больных ХОЗЛ не учитывают, что респираторная функция определяется не только бронхиальной обструкцией и ее обратимостью, а состоит из множества компонентов, главными из которых являются: бронхиальная проводимость, воздухонаполненность, диффузионная способность и эластические свойства легких, респираторная мышечная функция. И от суммарного соотношения этих компонентов зависит общее состояние респираторной функции. Кроме того, каждый из этих компонентов имеет функциональный запас прочности и от этого запаса зависит, в какой мере тот или иной фактор ограничивает физическую активность пациента и в конечном счете обуславливает то, что в последнее время принято называть "качеством жизни".

Исследование функционального запаса прочности этих компонентов возможно лишь в стрессовых условиях нагрузки, подобно тому, как это делается в кардиологической практике для выявления скрытой коронарной недостаточности и определения функционального класса.

В качестве иллюстрации можно привести некоторые данные эргоспирометрического исследования, полученные в клинике при обследовании 186 больных ХОЗЛ. Среди факторов, которые предположительно могут оказывать влияние на физическую работоспособность, исследовались: степень бронхиальной обструкции, диффузионная способность легких и функция дыхательных мышц.

Полученные данные продемонстрировали зависимость максимальных уровней выполненной работы (W), потребления кислорода ($VO_2 \max$) и максимально достигнутой вентиляции ($Ve \max$) от степени выраженности экспираторного ограничения воздушного потока (рис.1).

Характерным для этой категории больных было также уменьшение вентиляционного резерва ($BR\%$) — разницы между уровнем максимальной произвольной вентиляцией легких — MVV (% должн.) и максимально достигнутой минутной вентиляцией при пиковой нагрузке — $Ve \max$ (л.мин) по мере увеличения степени бронхиальной обструкции.

Респираторная стрессовая реакция характеризовалась также снижением вентиляционной эффективности по мере увеличения степени обструктивных расстройств (рис.2) и проявлялась повышением вентиляционных эквивалентов по кислороду (VeO_2) и углекислоте ($VeCO_2$), а также возрастанием фракции вентилируемого мертвого пространства (Vd/Vt).

По мере увеличения степени обструктивных нарушений среди больных ХОЗЛ увеличивался удельный вес пациентов, достигших во время физической работы вентиляционного предела.

Анализ полученных данных показывает, что снижение толерантности к физической нагрузке не может объясняться лишь бронхиальной обструкцией. Известно, что пациенты даже с умеренно выраженной бронхиальной обструкцией вовлекаются в так называемую "спираль диспноэ", что означает переход пациента к

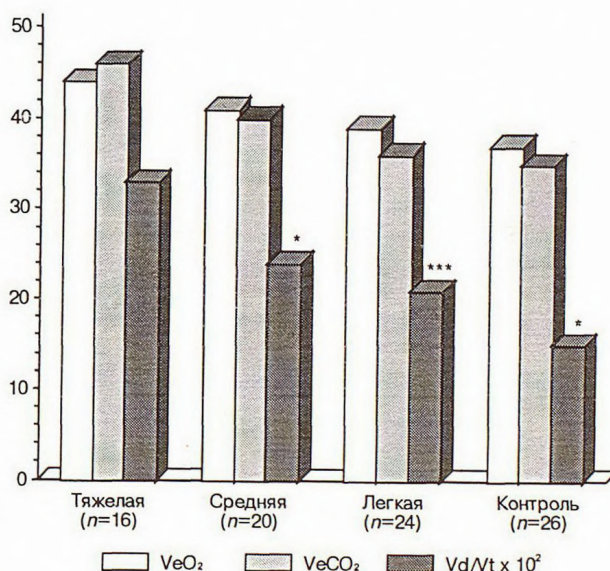


Рис.2. Вентиляционная эффективность в зависимости от степени обструкции.

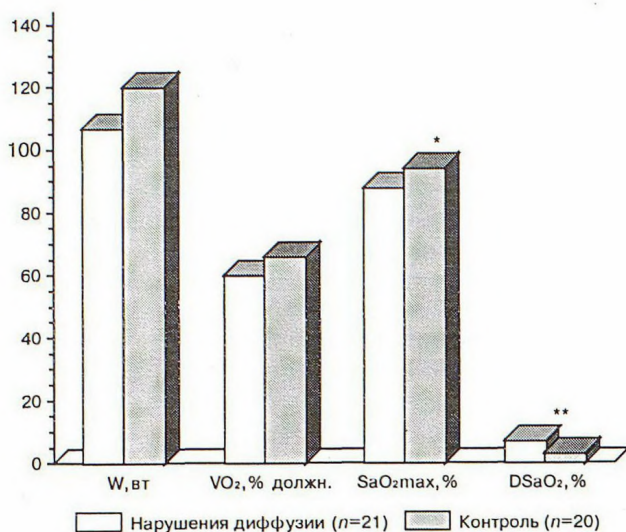


Рис.3. Диффузионные нарушения и десатурация во время нагрузки.

менее подвижному образу жизни по мере нарастания бронхиальной обструкции для предотвращения появления эпизодов одышки [3,5]. Кроме того, сам по себе механизм респираторного ограничения состоит не только в снижении максимальной вентиляционной способности при увеличении степени обструкции, но и в повышении уровня вентиляции, необходимого для данного уровня потребления кислорода в связи со снижением газообменной эффективности вентиляции.

Снижение параметров легочной диффузии у 21 пациента, не сопровождавшееся в состоянии покоя изменением показателей насыщения кислородом артериальной крови — SaO₂ (%), в условиях максимальной нагрузки проявлялось уменьшением параметров насыщения артериальной крови кислородом — SaO₂ max (рис.3) по сравнению с контрольной группой.

Наиболее характерным признаком, иллюстрирующим специфику вентиляционной реакции на физическую нагрузку у 23 больных с проявлениями респираторной мышечной усталости — РМУ (рис.4), является динамика изменений дыхательного паттерна, который в

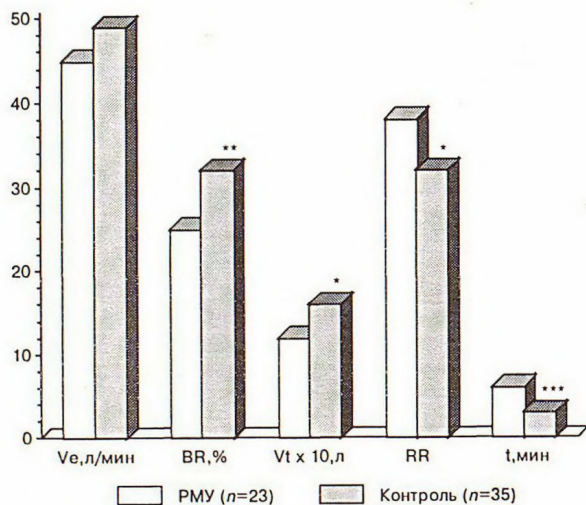


Рис.4. Вентиляционный резерв и дыхательный паттерн в зависимости от РМУ.

отличие от контрольной группы характеризовался более низкими дыхательными объемами (Vt л/мин) и повышением частоты дыхания (RR), высоким уровнем вентиляции мертвого пространства и медленным восстановлением дыхательного стереотипа (t мин). Представленные результаты показали тесную взаимосвязь между степенью обструкции и нарушением функции дыхательных мышц.

Второй фактор, определяющий условия деятельности дыхательных мышц, — уровень воздухонаполненности легких после спокойного выдоха, показателем которого является функциональная остаточная емкость, существенно не различался в двух группах, то есть не показал существенного влияния на появление симптомов РМУ в данной группе больных. Тем не менее это не означает, что данный фактор не будет влиять на функцию респираторных мышц по время нагрузки, так как нарастающая гипервоздушность при высоких уровнях вентиляции и повышению конечного экспираторного легочного объема за счет механизма воздушной ловушки может привести дыхательные мышцы, и главным образом, диафрагму к неблагоприятным условиям функционирования [4].

Качественное изменение вентиляционного стереотипа у лиц с проявлениями респираторно-мышечной дистрофии, по-видимому, может объясняться способностью организма выбирать наиболее оптимальный с точки зрения энергетических затрат дыхательный паттерн. При нарастании физической нагрузки сохраняющаяся асинхронность дыхательных движений и частичный антагонизм между интенсивно работающими дыхательными мышцами значительно затрудняют и делают энергетически невыгодными респираторные движения с высокой амплитудой, так как они требуют более высокой степени содружественности и координации.

Поэтому необходимый вентиляционный уровень достигается главным образом за счет повышения частоты дыхательных движений. Такое соотношение дыхательного объема и частоты дыхания при пиковой нагрузке вызывает повышение вентиляции мертвого пространства, которое отмечается в группе больных с симптомами респираторной мышечной усталости.

Представленные данные являются краткой иллюстрацией того, как эргоспирометрическое исследование позволяет во многом определить участие отдельных компонентов респираторной функции в ограничении физической активности. Однако для формирования более полного представления о функциональном состоянии пациента и формулирования развернутого и подробного функционального диагноза больного при легочной патологии необходимо ответить на следующие вопросы:

- 1) проявляются ли во время нагрузки какие-либо нарушения респираторной функции, не выявляемые в покое?
- 2) играют ли выявленные изменения какую-либо роль в ограничении физической активности?
- 3) какой из компонентов респираторной функции играет первостепенную роль в ограничении физической активности?

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

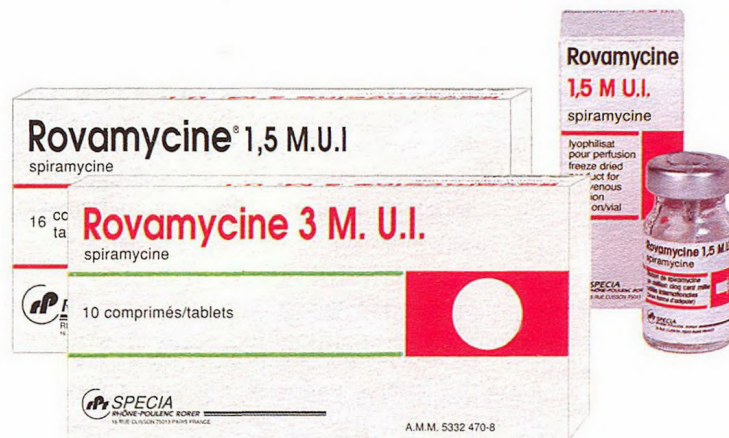
Р 3,0

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, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

Это позволит выявить как скрытые нарушения респираторной функции, так и определить то, в какой мере эти нарушения могут влиять на качество жизни пациента.

Таким образом, исследование особенностей метаболической адаптации организма на физическую нагрузку и выявление диагностических критериев, позволяющих определить преимущественные механизмы ограничения физической активности при эргоспирометрическом исследовании у лиц, страдающих ХОЗЛ, может позволить получить более полное представление о функциональном состоянии этой категории больных, их способности к тому или иному виду трудовой деятельности, эффективности проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Гиреева М.Г., Пашикова Т.Л. Клиническое значение анаэробного порога, перспективы исследования // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.137—142.
2. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. A statement of the American Thoracic Society // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.1056—1061.
3. Hamilton A., Obminski G., Summers E. et al. Endurance capacity and symptom limitation during extreme excursion // Ibid.— 1994.— Vol.149, № 4.— Pt II.— P.A776.
4. Ross R. Interpreting Exercise Tests.— Houston, Texas: CSI Software, 1989.
5. Sweer L., Zwillich C.W. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Etiology and management // Clin. Chest Med.— 1990.— Vol.11, № 3.— P.417—445.
6. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Whipp B.J. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia: Lea Febirger, 1987.

Поступила 11.07.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-057

Н.С.Антонов, А.Г.Чучалин, О.Ю.Стулова

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ И ТЕКСТИЛЬНЫХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

PULMONARY DISEASES IN INDUSTRIAL WORKERS

N.S.Antonov, A.G.Chuchalin, O.Y.Stulova

S u m m a r y

The aim of this study was to analyse the structure and spreading of pulmonary diseases amidst industrial workers with unfavourable working conditions and to reveal the risk factors influencing clinical course and developing of diseases. Early obstructive disorders of lung function were found in 30% of all examined industrial workers by using the complex research programme, it was 2 times greater than statistical findings, and chronic obstructive bronchitis was revealed in 30.6 and 12.5 % patients though considered themselves to be healthy. This study justifies that unfavourable industrial conditions and smoking are principal factors for the beginning and development of pulmonary diseases.

Р е з ю м е

Целью настоящей работы стало изучение структуры и распространенности заболеваний органов дыхания среди рабочих промышленных производств с неблагоприятными профессионально-производственными условиями и выявление факторов риска, влияющих на течение и развитие заболевания. Применение комплексной программы обследования позволило реально выявить ранние обструктивные заболевания легких у 30% обследованных работников промышленных производств, что почти в 2 раза превышает данные официальной статистики, и диагностировать у 30,6 и 12,5 % обследованных, ранее считавших себя здоровыми, хронический обструктивный бронхит. В работе убедительно показано, что неблагоприятное воздействие профессионально-производственных факторов внешней среды и курения на здоровье человека является решающим в возникновении и развитии заболеваний органов дыхания.

Распространенность хронических обструктивных заболеваний органов дыхания среди рабочих ряда отраслей

промышленности значительно выше, чем у населения, не занятого в этих сферах, и составляет более 50%

всех случаев и 1/3 дней временной утраты трудоспособности [5]. Поэтому с особой остротой в настоящее время стоят вопросы изучения влияния условий окружающей среды и факторов профессиональной деятельности на здоровье и работоспособность рабочих и технических специалистов с целью повышения эффективности их труда, снижения заболеваемости, обеспечения медико-технологической безопасности и продления профессионального долголетия. Официальная медицинская статистика в Российской Федерации по разделу пульмонологии позволяет дать лишь ориентировочную оценку распространенности заболеваний органов дыхания. Получение надежной информации требует проведения стандартизованных популяционных исследований с клинико-функциональной оценкой самого заболевания, факторов риска, окружающей и производственной среды [6].

Целью настоящей работы стало изучение структуры и распространенности заболеваний органов дыхания среди рабочих промышленных производств с неблагоприятными профессионально-производственными условиями и выявление факторов риска, влияющих на течение и развитие заболевания.

Для достижения поставленных задач нами была разработана программа эпидемиологического пульмонологического обследования на промышленных предприятиях. Схема обследования включала:

1. Анкетирование по опроснику Европейского сообщества угля и стали [12]. Учитывая наш опыт работы с различными опросниками, наиболее оптимальным и адаптированным к сложившимся условиям мы считаем опросник Европейского сообщества угля и стали, версия 1987 г., созданный в 1962 г. на основе опросника Британского медицинского исследовательского центра [8]. Главной целью его является выявление группы лиц с преобладанием определенных симптомов (респираторных) и сопоставление их с определенными факторами риска. В опроснике комплексно анализируются ответы блока по медицинскому анамнезу с акцентом на перенесенные простудные заболевания, их лечение и возможное влияние его (лечения) на последующее течение основного заболевания; аллергические реакции и заболевания для получения информации, дополняющей имеющиеся данные по кашлю и мокроте, что придает опроснику в целом большую диагностическую значимость.
2. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением степени обструкции бронхиального дерева посредством анализа кривой поток-объем

и по нарастанию бронхиального сопротивления воздушному потоку на аппарате "Flow-screen" фирмы "Erich Jaeger" (Германия). Оценивались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (FVC), форсированная емкость выдоха за 1-ю секунду (FEV₁), пиковый поток (PEF), скоростные показатели выдоха на периферийном участке 50 и 25% форсированной жизненной емкости легких (MEF_{50,25}), окклюзионное сопротивление потоку (R_{occ}); по показаниям проводились провокационные и бронходилатационные тесты.

3. Цитологическое исследование мокроты.
4. Консультацию пульмонолога с назначением и проведением комплекса профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

К обследованию были привлечены 913 работников промышленных предприятий Москвы (металлургическое, ПО ЗИЛ) и Владимирской области (текстильное производство, г.Собинка) для выявления истинной распространенности бронхолегочных заболеваний. Группы обследуемых были сопоставимы по основным параметрам: возрасту, условиям проживания, характеру трудовой деятельности, клиническому статусу (табл.1). Одновременно проверялась информативность различных функционально-аналитических методов для ранней диагностики заболеваний органов дыхания с учетом определенных факторов: возраста, производственного воздействия, курения и их влияние на вентиляционную функцию легких.

Нами была определена следующая санитарно-гигиеническая характеристика воздуха.

ПО ЗИЛ: повышенная концентрация на рабочем месте кремнийсодержащей пыли, пигмента свинца, абразивной пыли, стержневой, облицовочной, формовочной, огнеупорных смесей, мазутных паров.

ПО "Текстиль": повышенная температура, хлопковая пыль, красители, влажность, тяжесть физического труда. Следовательно, степень их воздействия в первую очередь была связана с производственным стажем. По данным многих авторов, сочетание влажности, загазованности и перепадов температуры на рабочем месте [2] считаются наиболее неблагоприятными по степени и характеру вредного воздействия на организм [18,19].

Информация о стаже работы на предприятии в условиях повышенной профессиональной вредности была взята из заводской картотеки и проверена путем опроса. Средний стаж работы в условиях профессиональной вредности составил для нашего исследования 14—15 лет.

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика группы обследованных

	Пол, %		Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Стаж работы, лет	Курение, %
	М	Ж					
ПО ЗИЛ <i>n</i> =576	68,9	31,1	70—19	194—145	130—46	50—1	59,2
ПО "Текстиль" <i>n</i> =337	25,3	74,7	70—18	192—146	102—41	47—1	25,1

Клиническая характеристика группы обследованных по данным опроса и исследования ФВД (в % от общего количества обследованных)

	Кашель		Мокрота		Дыхательный дискомфорт	Приступы одышки	Аллергия	Заболевания органов пищеварения в анамнезе	ФВД	
	постоянный	редкий	есть	нет					норма	обструкция бронхов
ПО ЗИЛ $n=576$	40,7	44,5	66,6	33,4	36,7	13,2	11,3	57,5	69,8	30,2
ПО "Текстиль" $n=337$	34	51,8	46,4	53,3	49,1	8,9	37,8	71,6	82,1	21,4

Средний возраст обследованных составлял 44 — 45 лет (на обоих предприятиях в процентном выражении это означает 22,67 и 23,8%). Возрастная группа старше 60 лет сравнительно невелика (для обоих предприятий не более 4 % — соответственно 3,51 и 3,75%).

Средний рост составляет 169,5 см, средняя масса тела (86 кг) не намного превышает норму.

С уменьшением возраста значительно возрастает рост. Значение величин роста и массы тела учитывается при проведении исследования функции внешнего дыхания.

После проведенного анкетирования в соответствии с критериями эпидемиологического диагноза [7,12,13] все обследованные были разделены на практически здоровых и больных хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания — хроническим бронхитом и бронхиальной астмой.

Ретроспективный анализ результатов анкетирования и клинического исследования для обоих ПО, представленный в табл.2, выявил: постоянный кашель беспокоил 40,7% работников ПО ЗИЛ и 34% работников ПО "Текстиль", ночной кашель чаще беспокоил работников металлургического производства. Обнаружено, что среди обследованных кашель со слизистой мокротой встречался значительно чаще, чем со слизисто-гнойной и гнойной. Причем отделение гнойной мокроты отмечалось преимущественно в группе рабочих вредных цехов ПО ЗИЛ. Первые результаты цитологического исследования мокроты показывали, что проявление признаков воспаления чаще встречалось у пациентов с признаками бронхиальной обструкции различ-

ной степени выраженности. Эта частота возрастала в зависимости от вида мокроты: слизистая, слизисто-гнойная, гнойная.

Наличие одышки, затруднения дыхания при умеренной физической нагрузке отмечали 13,2% работников ПО ЗИЛ и 8,9% работников текстильного производства, дыхательный дискомфорт по ночам беспокоил соответственно 36,7 и 49,1% обследуемых.

Перенесенные в прошлом заболевания органов дыхания чаще отмечались у работников ПО "Текстиль" (71,6%), нежели на ПО ЗИЛ (57,5%).

Следующим этапом работы являлось функциональное тестирование, результаты которого представлены в табл.3, для двух групп обследованных: практически здоровые — без признаков нарушения вентиляционной функции легких — 69,8% на ПО ЗИЛ и 78,6% на ПО "Текстиль" и лица с признаками обструкции дыхательных путей различной степени выраженности — 30,2% на ПО ЗИЛ и 21,4% на ПО "Текстиль".

Средние значения показателей ФВД для обеих групп в подгруппе практически здоровых находились в пределах ожидаемых, статистически достоверных, существенных отклонений их от должных величин не наблюдалось. Тем не менее, для работников текстильного ПО, где большинство составляли женщины, показатели ФВД значительно превышают норму. Достоверность различий для аналогичных показателей во второй подгруппе определялась лишь для FVC и FEV₁, что, возможно, связано с особенностями формирующейся патологии. В большинстве случаев нарушения вентиляционной функции выявлялись преимущественно в виде снижения скоростных показателей на

Таблица 3

Результаты функционального исследования у работников промышленных предприятий (% от должн.)

	FVC	FEV ₁	PEF	MEF50	MEF ₇₅	Rocс
Практически здоровые						
ПО ЗИЛ (69,8%)	100,18±3,04	96,36±2,95	89,31±3,32	89,21±4,28	81,53±4,72	2,77±0,4
ПО "Текстиль" (78,6%)	121,34±2,90	116,28±3,33	105,29±3,04	113,19±3,71	98,89±3,89	2,59±0,26
Лица с признаками обструкции дыхательных путей						
ПО ЗИЛ (30,2%)	92,38±3,14	83,78±3,32	80,27±2,98	61,42±4,73	50,29±4,73	3,37±0,17
ПО "Текстиль" (21,4%)	101,63±3,09	106,32±2,77	82,52±3,09	60,50±4,51	48,75±4,78	3,27±0,17

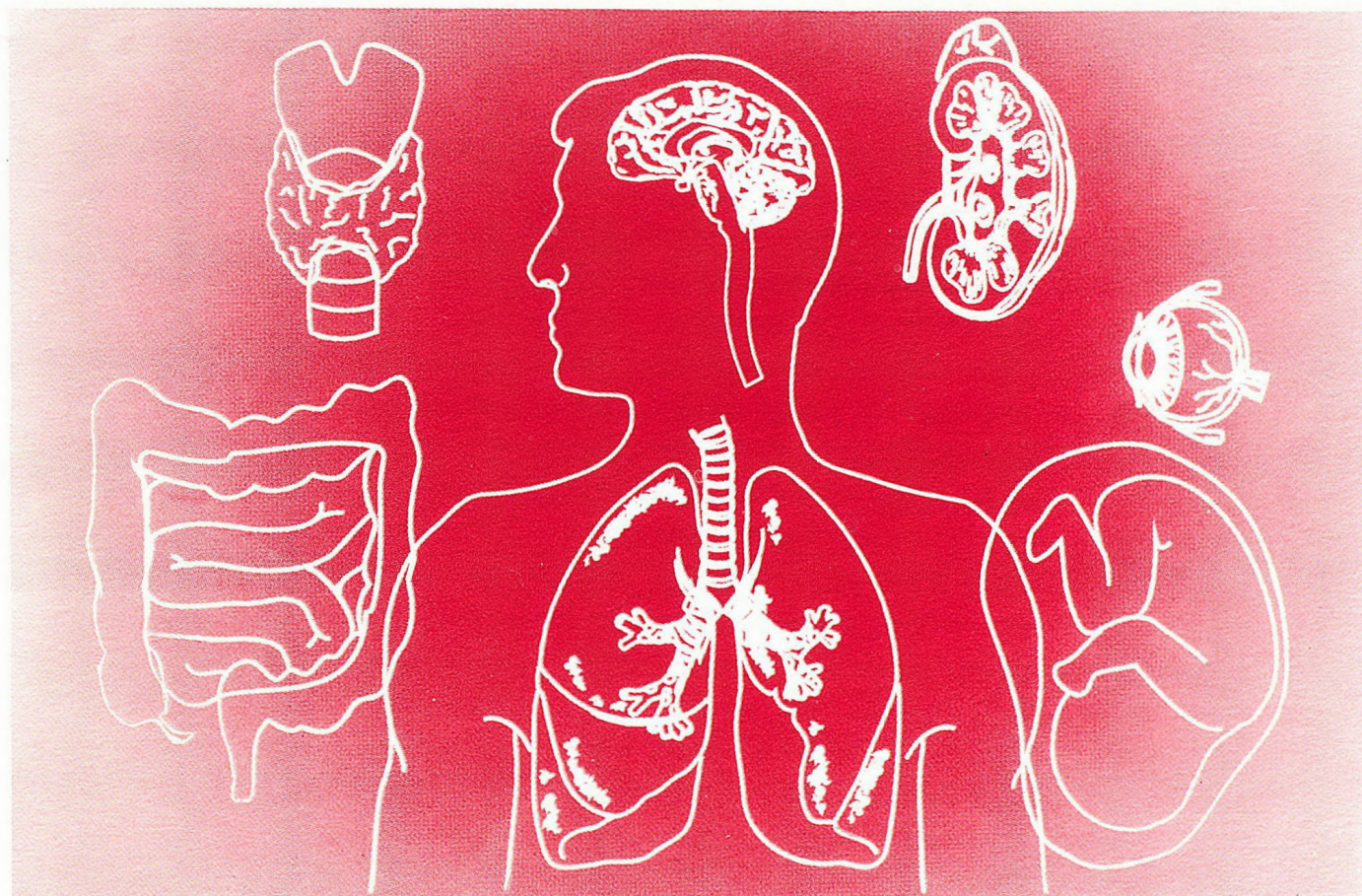
Целестон (бетаметазон)

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

Таблица 4

Клиническая характеристика групп курящих и некурящих (%)

Группы обследованных	Кашель			Мокрота		Приступы одышки	Частые ОРВИ
	редко	утром	постоянно	есть	нет		
Курящие n=482	20,3	16,8	18,9	41,1	5,3	12,4	22,2
Некурящие n=431	10,9	7,6	11,4	20,5	2,8	6,7	13,5

уровне мелких, реже — средних бронхов (см. табл.3), что важно для диагностики ранних этапов формирования бронхиальной обструкции [4].

В результате исследования вентиляционной функции легких нарушения ее выявлены у 30,2% рабочих на ПО ЗИЛ и 21,4% работников ПО "Текстиль", то есть в два раза большее число обследованных, считавших себя абсолютно здоровыми, при целенаправленном опросе отмечали у себя частый кашель и хрипы в груди, а при исследовании ФВД выявлены признаки поражения периферийных отделов бронхиального дерева, что впоследствии позволило впервые диагностировать у них хронический обструктивный бронхит.

Минимальные значения внутрибронхиального сопротивления практически одинаковы для обоих производств — 1,3—1,4 см вод. ст., максимальные для ПО ЗИЛ — 11,10 см вод. ст., для ПО "Текстиль" — 6,45 см вод. ст., в среднем от 2,5 до 2,8 см вод. ст. (при норме 3,3 — 3,5 см вод. ст.). По мере увеличения роста сопротивление уменьшается, кроме того, происходит увеличение сопротивления в зависимости от возраста обследованных и времени экспозиции в условиях неблагоприятных факторов производственной среды.

В связи с тем, что областью нормальных показателей для бронхиального сопротивления принято считать значения от 3,3 до 3,5 см вод. ст., мы проверяли наличие связи между различными симптомами и сопротивлением потоку в норме и выше нормы. В результате выяснилось, что при величине $R_{\text{occ}} > 3,5$ см вод. ст. в пять раз чаще пациентами отмечается кашель с отделением мокроты, чем при нормальных показателях сопротивления потоку.

Тот факт, что диапазон нормы не просто отражает физиологический разброс, подтверждается данными спирометрических параметров, особенно FEV₁%. В области отклонений от должных величин ($R_{\text{occ}} > 4,5$ см вод.ст.) изменения спирометрических параметров еще совсем незначительны. Это дает основание для утверждения об эффективности ранней активной терапии в этот период течения обструктивных заболеваний, когда еще возможны изменения R_{occ} под влиянием адекватной терапии [15]. Устойчивость к терапии, по-видимому, связана с тем, что при отсутствии данных R_{occ} по спирометрическим значениям невозможно

Таблица 5

Функциональный диагноз в группах курящих и некурящих (% от общего числа обследованных)

Группы обследованных	Норма	Обструктивный синдром			
		изолир.	ген. 1	ген. 2	ген. 3
Курящие n=482	61,6	18,6	15,6	2,7	1,5
Некурящие n=431	82,8	9,7	6	0,9	0,6

установить этот наиболее благоприятный для терапевтических воздействий период [14].

Диагностика обструктивного синдрома дополнялась по показаниям проведением бронхолитических (с беротеком) и бронхоконстрикторных (с метахолином хлоридом 5 и 10 мг/мл) проб. Положительным считался тест при уменьшении FEV₁ на 20% и более от наименьшего значения после растворителя. Среди работников ПО ЗИЛ снижение FEV₁ на 20% и более в ответ на провоцирующий агент наблюдалось в 9%, а среди работников ПО "Текстиль" — в 14 % случаев. В условиях текстильного производства выявлен достаточно высокий (>30%) уровень аллергической гиперчувствительности и аллергических заболеваний обследованных по результатам опроса. Эти данные в сочетании с положительными результатами провокационного теста свидетельствуют о высоком риске развития в будущем у этой категории лиц обструктивных заболеваний органов дыхания.

Курение является главной причиной заболеваний органов дыхания. В связи с этим из общего числа обследованных были выделены две основные группы: курильщики — 482 человека и некурящие — 431 человек.

На ПО ЗИЛ курильщики составили 48,8%, некурящие — 51,2%. На ПО "Текстиль" курильщиков было 25,1%, некурящих — 74,9%. Меньший процент курящих на ПО "Текстиль" объясняется тем, что основной контингент работников там — женщины, среди которых курение, как известно, распространено значительно реже.

Обе группы были обследованы и проведен их анализ по общей программе. В анкете Европейского сообщества угля и стали содержались вопросы о времени, возрасте начала курения, количестве и качестве выкуриваемых сигарет, продолжительности курения. Проведенный опрос на наличие кашля и мокроты, направленный на выявление симптомов хронического бронхита, дал положительные результаты у 53,2% обследованных (табл.4).

В табл.5 приводятся данные функционального обследования отдельно для групп курящих и некурящих

Как видно из таблицы, синдром обструкции дыхательных путей выявлен у значительно (в 2 раза) большего числа курильщиков, обследованных на обоих промышленных предприятиях (38,4 % против 17,2 % у некурящих), и половину его составляют обструктивные нарушения по мелким бронхам. Как известно,

обструкция мелких бронхов, связанная с воздействием комбинированных факторов — промышленных поллютантов и курения (особенно раннее начало его), которые являются конкурирующими и одновременно усиливающими друг друга [10], неуклонно ведет к прогрессированию заболеваний и инвалидности [3]. Поэтому ранняя диагностика и предупреждение развития заболеваний органов дыхания на ранних этапах — одна из самых важных и трудных проблем.

Таким образом, проведенное по комплексной программе обследование рабочих и служащих двух промышленных отраслей, характеризующихся неблагоприятными условиями труда и профессиональной деятельности, позволило выявить наличие значительной распространенности обструктивных заболеваний легких, преимущественно хронического обструктивного бронхита [19] для работников ПО ЗИЛ (чаще выявляемые в ходе обследования кашель с мокротой, одышка, нарушения ФВД по обструктивному типу), развившегося вследствие длительного воздействия неблагоприятных факторов производственной среды. Для текстильного производства, где более выражены факторы запыленности, перепадов температур и повышенной влажности, предрасполагающие к частым простудным заболеваниям, более распространен необструктивный тип заболеваний органов дыхания (дыхательный дискомфорт в сочетании с кашлем и мокротой, частые простудные заболевания), что полностью согласуется с данными проведенных аналогичных исследований в других регионах [4,8].

В ы в о д ы

1. Применение комплексной программы обследования на промышленных предприятиях позволило реально выявить обструктивные заболевания легких на ранних стадиях у 30% обследованных, что почти в 2 раза превышает данные официальной статистики. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что значительная часть рабочих, потенциально или уже являясь нашими пациентами, оставались вне поля зрения медицинского персонала со всеми вытекающими отсюда последствиями.
2. Внедрение предложенной программы на промышленных предприятиях позволило диагностировать соответственно у рабочих ПО ЗИЛ и ПО "Текстиль" 30,2 и 21,4% обследованных, ранее считавших себя здоровыми, хронический обструктивный бронхит. Большинству из них были предложены индивидуальные курсы вторичной профилактики и лечения выявленной патологии.
3. Использование данных измерения бронхиального сопротивления для ранней диагностики обструк-

тивных заболеваний указывает на возможность высокоэффективной их терапии.

4. Неблагоприятное воздействие профессионально-производственных факторов внешней среды и курения на здоровье человека является решающим в возникновении и развитии заболеваний органов дыхания. Поэтому необходимо внедрение лечебно-профилактических программ на промышленных предприятиях, где заболевания органов дыхания занимают ведущее место по числу дней с временной утратой трудоспособности.

Медицинские профилактические программы включают в себя систему эпидемиологического мониторинга, в том числе и с помощью подвижных диагностических лабораторий, и собственно превентивную программу фармакологического и немедикаментозного воздействия на организм человека с целью снижения неблагоприятного влияния факторов окружающей среды и производства на возникновение и течение заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александрова Н.И., Поляков В.В. // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких, реабилитация и диспансеризация больных — работников промышленности и сельскохозяйственного производства. — Саратов, 1986. — С.34—38.
2. Жюжда А.И. // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи в СССР. — Л., 1980. — С.34—35.
3. Путов Н.В., Лешукович Ю.В. // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких, реабилитация и диспансеризация больных — работников промышленности и сельскохозяйственного производства. — Саратов, 1986. — С.5—10.
4. Путов Н.В., Богданов Н.А., Лешукович Ю.В. и др. // Основные итоги изучения эпидемиологии неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи населению на экспериментальных базах. — Л., 1988. — С.5—13.
5. Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С. // Эпидемиологическая характеристика неспецифических заболеваний легких у различных профессиональных групп. — Новосибирск, 1986. — С.5—22.
6. Эпидемиологические методы изучения хронических болезней: 11 доклад комитета экспертов ВОЗ по санитарной статистике. — Женева, 1984.
7. Burney P.G., Luczynska C., Chinn S. et al. // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol.7, № 5. — P.954—960.
8. Hayes G.B., Ye T.T., Lee P.L. et al. // Environ. Res. — 1994. — Vol.66, № 1. — P.31—43.
9. Kleiner A.I. et al. // Vrach. Delo. — 1993. — № 4. — P.104.—107.
10. Lebowitz M.D. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol.140, № 3. — Pt 2. — P.35—41.
11. Medical Research Council-Standardized questionnaire on respiratory symptoms // Br. Med. J. — 1960. — Vol.3. — P.1665.
12. Minette A., Aresini G. et al. Notes on the ECSC Questionnaire for the Study of Respiratory Symptoms (1987). — Luxembourg, 1988.
13. Minette A. // Eur. Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.165—177.
14. Pairon J.C., Iwatsubo Y., Hubert C. et al. // Ibid. — 1994. — Vol.7, № 3. — P.484—489.
15. Ulmer W.T. // Eur. J. Respir. Dis. — 1986. — Suppl.146. — P.109—115.
16. Van Der Lende P., Rijcken B. et al. // Ibid. — P.49—60.

Поступила 07.12.95.

Г.М.Сахарова, О.Н.Макрецкая, Э.А.Гвоздева

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАЗНАЧЕНИЯ
КИСЛОРОДОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ $PaO_2 > 55$ мм рт.ст.**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

**PATHOGENETIC ASPECTS OF OXYGEN THERAPY IN PATIENTS WITH RESPIRATORY
INSUFFICIENCY AT PaO_2 MORE THAN 55 mm HG**

G.M.Sakcharova, O.N.Makretskaya, E.A.Gvozdeva

S u m m a r y

The aim of this study was to elaborate indication criteria for oxygen therapy and its modes for the treatment of hypoxemia with paO_2 above 55 mm Hg, on the basis of assessment of separate links of respiratory chain. We studied 18 consecutive patients (age of 41 to 80 years) with respiratory insufficiency (stage 2—3). Minute ventilation (MV), tidal volume (V_t), breathing frequency (BF), forced expiratory volume in one second (FEV_1), single-breath lung diffusing capacity (TLC_{Osb}), arterial partial carbon dioxide tension ($paCO_2$), arterial partial oxygen tension (paO_2), arterial oxygen saturation (SaO_2), arterial oxygen content (CtO_2), anion gap (AG) were measured while breathing room air (baseline) and after 2 hours of oxygen therapy. Reactions of patients to oxygen-enriched air and to carbon dioxide-enriched air were compared.

Analysis of obtained data showed that respiratory assessment during tentative oxygen treatment is very important before indication of oxygen. Some patients during oxygen therapy produced alterations in breathing pattern with reduction of V_t and increase in BF (rapid, shallow breathing). Oxygen therapy may be of little benefit in the cases of reduced diffusing capacity and high hemoglobin concentration.

Р е з ю м е

Целью настоящей работы является разработка критериев назначения кислородотерапии при $PaO_2 > 55$ мм рт.ст. и режимов ее проведения на основании исследования состояния отдельных звеньев дыхательной цепи. Проведен анализ обследования 18 больных в возрасте от 41 до 80 лет с дыхательной недостаточностью II и III степени до и после 2-часового сеанса кислородотерапии. Для исследования реакции пациентов были выбраны следующие параметры: минутная вентиляция легких (MV), дыхательный объем (V_t), частота дыхания (BF), объем форсированного выдоха за 1 сек. (FEV_1), диффузионная способность легких, измеренная по методу единичного вдоха (TLC_{Osb}), PaO_2 , парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), насыщение гемоглобина кислородом (SaO_2), содержание кислорода в крови (CtO_2), "анионный разрыв" (AG). Проведено сравнение реакции пациента на вдыхание воздушной смеси с повышенным содержанием кислорода и смеси с повышенным содержанием углекислого газа.

Анализ полученных данных показал, что при назначении кислородотерапии важным становится оценка дыхания в процессе проведения пробного сеанса. У некоторых пациентов на фоне проведения кислородотерапии наблюдается неадекватная реакция — повышение частоты дыхания при снижении дыхательного объема. При снижении диффузионной способности легких и высоком значении гемоглобина кислородотерапия будет малоэффективной.

В индустриально развитых странах продолжает отмечаться рост хронических респираторных заболеваний, часто приводящих к хронической дыхательной недостаточности. Одним из эффективных методов коррекции дыхательной недостаточности является кислородотерапия, которая применяется как для купирования острого снижения оксигенации крови, так и в виде длительной кислородотерапии.

Несмотря на достаточно широкое применение кислородотерапии, существует необходимость дальнейшего изучения механизмов ее действия и разработки более строгих критериев назначения. В настоящее время при назначении кислородотерапии учитывают значение парциального напряжения кислорода в артериальной крови ($PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст.). Однако часто требуется проведение кислородотерапии при больших

МАС CROPEN[®]

таблетки
суспензия

мидекамицин
мидекамина
ацетат



Макролидный антибиотик для детей и взрослых

- Эффективно воздействует на стрептококки, пневмококки, стафилококки, микоплазмы, хламидии.
- Обеспечивает лечение и профилактику дифтерии и коклюша, так как МИК для *B. pertussis* и *Corynebacterium diphtheriae* ниже сывороточных.
- Эффективен при урогенитальных инфекциях, вызванных хламидиями, микоплазмами или легионеллами.
- Не вызывает нарушений функции печени и пищеварения, характерных для антибиотиков.
- Это высокбезопасный препарат, который подходит как детям, так и взрослым.

Краткая инструкция по применению. Показания: инфекции, вызванные внутриклеточными патогенными микроорганизмами, и инфекции, для лечения которых препаратами выбора являются пенициллины, но больные обладают повышенной чувствительностью к ним. Эффективно воздействует на *Mycoplasma pneumoniae* - наиболее частого возбудителя атипичных пневмоний бытовой среды. Макропен - самый эффективный макролидный антибиотик для *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. **Дозировка:** Взрослым следует принимать 1 таблетку 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1600 мг. Суточная доза для детей колеблется от 30 до 50 мг/кг массы тела, разделенных на 2 приема. При тяжелых инфекциях суточную дозу следует разделить на 3 приема. Продолжительность лечения обычно 7-10 дней, в случае необходимости и дольше. Рекомендуется принимать до еды. **Противопоказания:** При гиперчувствительности к мидекамину, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. **Побочные явления:** Очень редко могут появиться слабые нарушения пищеварения (анорексия, тошнота, рвота и диарея). Могут появиться также аллергические явления на коже. **Упаковка:** 16 таблеток по 400 мг мидекамина, сухая смесь для приготовления 115 мл суспензии (175 мг мидекамина ацетата / 5 мл).

Препарат производится из активной субстанции фирмы Meiji Seika Токио, Япония.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.



Представительство в Москве
103 009 Москва
Ул. Большая Дмитровка
(бывшая Пушкинская),
д. 7/5, подъезд 3, этаж 5, кв. 25-26
Тел. (095) 564 83 07, 956 95 14
Факс (095) 956 95 12, 564 83 05

Филиал в Владивостоке
690 005 Владивосток
ул. Светланская 114
Тел. (4232) 269 366
Факс (4232) 269 366

Филиал в Санкт-Петербурге
190 000 Санкт-Петербург
пер. Гривцова, дом 10
Тел. (812) 311 17 47
Факс (812) 314 84 18

значениях PaO_2 , но, как показывает опыт, при этом очень высок риск накопления CO_2 в артериальной крови, что может приводить к самым неблагоприятным последствиям. В таких случаях требуется проведение тщательного предварительного исследования реакции пациента на вдыхание воздушной смеси с повышенным содержанием O_2 , а также разработка критерия выбора режима кислородотерапии. Кроме того, необходимо учитывать, что функциональная система обеспечения кислородом организма является многозвеневой, и снижение оксигенации тканей может быть связано с нарушением любого из звеньев, что, естественно, будет влиять на эффективность применения кислородотерапии.

Целью настоящей работы является разработка критериев назначения кислородотерапии при $PaO_2 > 55$ мм рт.ст. и режимов ее проведения на основании исследования состояния отдельных звеньев дыхательной цепи.

Для исследования состояния отдельных звеньев дыхательной цепи в настоящей работе использовались следующие методики:

1. Исследование состояния дыхательного центра проводилось по методике определения PO_1 с использованием лаборатории *МастерЛаб* фирмы "Эрих Егер" (ФРГ).
2. Исследование функции внешнего дыхания проводилось по методикам спирометрии и форсированного выдоха с использованием лаборатории *МастерЛаб* фирмы "Эрих Егер" (ФРГ).
3. Исследование газообменной функции легких проводилось с помощью диффузионного теста лаборатории *МастерЛаб* фирмы "Эрих Егер" (ФРГ).
4. Исследование оксигенации крови и насыщения гемоглобина кислородом проводилось в пробе артериальной крови с помощью лаборатории 288 фирмы "Сиба-Корнинг" (Англия).
5. Потребление тканями кислорода оценивалось по накоплению кислых продуктов метаболизма в артериальной крови на основе данных электролитного баланса (1), определяемых с помощью лаборатории 288 фирмы "Сиба-Корнинг" (Англия).

Для изучения реакции звеньев дыхательной цепи на кислородотерапию пациентам проводился сеанс кислородотерапии в течение 2 часов с помощью концентратора кислорода фирмы "Девилбисс" (США). При этом величина потока изменялась, как правило, через каждые 30 минут на 1 л/мин, начиная с 1 л/мин.

Для анализа были выбраны следующие наиболее информативные показатели: минутная вентиляция легких (MV), дыхательный объем (VT), частота дыхания (BF), объем форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), диффузионная емкость легких, измеренная по методу единичного вдоха (TLC_{osb}), PaO_2 , парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), насыщение гемоглобина кислородом (SO_2), содержание кислорода в крови (CtO_2), "анионный разрыв" (AG).

С использованием указанных методик было обследовано 18 пациентов в возрасте 41—80 лет со следующими клиническими диагнозами: бронхиальная астма

Таблица 1

Динамика параметров дыхательной системы у трех пациентов до и после сеанса кислородотерапии

Показатель	Пациенты					
	А		К		Е	
	до O_2	после O_2	до O_2	после O_2	до O_2	после O_2
FEV_1 , %	16,8		98,3		31,9	
MV, л/мин	9,15	10,20	19,20	19,60	14,30	15,50
VT, л	0,61	0,51	0,934	0,484	0,653	0,583
BF, 1/мин	15	20	20	41	22	25
TLC _{osb} , %	27		55		65	
PaO_2 , мм рт.ст.	46,6	51,8	61,4	68,6	62,2	74,3
$PaCO_2$, мм рт.ст.	66,9	57,5	33,0	33,6	57,0	57,5
SO_2 , %	82,3	88,7	94,4	95,6	84,6	88,7
CtO_2 , мл/дл	19,1	20,3	20,4	21,1	15,8	20,3
AG, мМоль/л	8,0	14,3	10,9	13,9	7,9	6,3

— 3 больных, пневмония — 1 больной, диссеминированный процесс в легких — 4 больных, хронический бронхит — 10 человек. У больных выявлялась дыхательная недостаточность II и III степени.

Обследованным пациентам назначалась кислородотерапия в связи с наличием клинических признаков дыхательной недостаточности. PaO_2 колебалось в пределах от 42,5 до 88,2 мм рт.ст., $PaCO_2$ — от 33 до 66,9 мм рт.ст., MV (% от должного) — от 24,4 до 78%, BF — от 15 до 44 в мин, FEV_1 (% от должного) — от 16,8 до 98,3%. В табл.1 для примера приведены измеряемые показатели до и после кислородотерапии у трех пациентов с различными исходными состояниями. С целью выявления общей закономерности между исходным состоянием и отрицательной реакцией пациента на кислородотерапию (накопление углекислого газа в артериальной крови — увеличение $PaCO_2$) нами был проведен графический анализ взаимосвязи между исходными параметрами и изменением $PaCO_2$. Наличия определенных закономерностей нами выявлено не было, что еще раз свидетельствует о сложной взаимосвязи отдельных дыхательных звеньев. В качестве примера на рис.1 приведен график, на котором изображено соотношение параметра PO_1CO_2 (%) и $PaCO_2$, то есть соотношение состояния дыхательного центра, его порог чувствительности к углекислому газу, и содержания углекислого газа в крови. На рисунке видно, что такой закономерности не выявлено.

Из табл.1 следует, что в динамике некоторых параметров у каждого пациента выявляются одинаковые тенденции, но отмечаются и разнонаправленные тенденции. Это в совокупности с вышесказанным свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной оценки реакции пациента на пробный сеанс кислородотерапии перед тем, как будет принято решение о назначении этого метода лечения. Как и у трех пациентов из табл.1, в среднем по группе на фоне кислородотерапии увеличились значения следующих

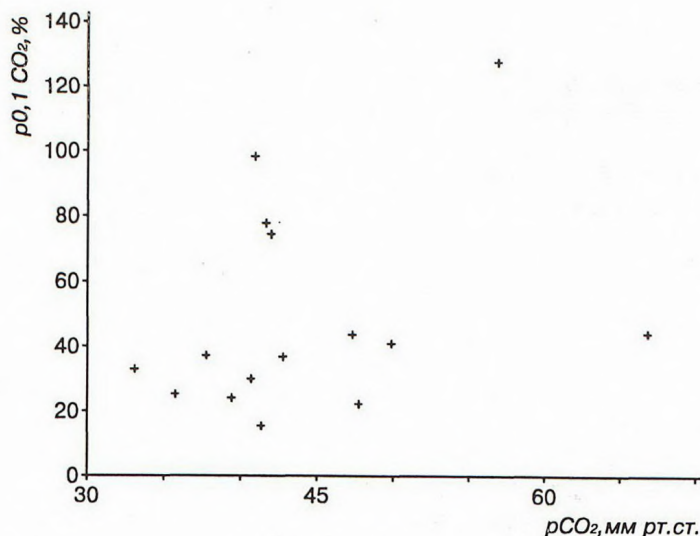


Рис.1. Соотношение $p\text{CO}_2$ артериальной крови и параметра PO.1CO_2 , отражающего порог чувствительности дыхательного центра к углекислому газу.

параметров: PaO_2 — с 69,6 до 118 мм рт.ст., SO_2 — с 91,4 до 94,5%. Разнонаправленным было изменение PCO_2 : уменьшилось или осталось без изменений у 10 пациентов, увеличилось в среднем на 2,4 мм рт. ст. — у 8 пациентов. На наш взгляд, накопление углекислого газа может быть связано с изменением функционирования системы внешнего дыхания. Из табл.1 следует, что у пациентов значительно снижался дыхательный объем (VT) и для поддержания минутной вентиляции легких (MV) увеличивалась частота дыхания (BF). В среднем по всей группе обследуемых больных эти параметры изменились следующим образом: MV — с 0,73 до 0,526 л, BF — с 19 до 29 в 1 мин. Интересно сравнить реакцию дыхательной системы пациентов на вдыхание воздушной смеси с повышенным содержанием углекислого газа (этот тест проводился при выполнении методики PO.1). В табл.2 приведены данные для трех пациентов. В среднем по группе эти параметры изменились следующим образом: MV — с 17,15 до 26,8 л/мин, VT — с 0,81 до 1,17 л, BF — не изменился — 24 в 1 мин. Такое изменение параметров свидетельствует, что в результате у пациентов развилась одышка, которая выразилась в увеличении дыхательного объема при неизменной частоте дыхания. Это

Т а б л и ц а 2

Динамика параметров ФВД у трех пациентов при вдыхании воздушной смеси с повышенным содержанием CO_2

Параметр	Пациенты					
	А		К		Е	
	до	после	до	после	до	после
MV, л/мин	11,5	14,1	28,7	44,0	15,2	18,8
VT, л	0,735	0,881	0,642	1,17	0,601	0,699
BF, 1/мин.	15,6	16,0	45,0	36,0	25,0	27,0

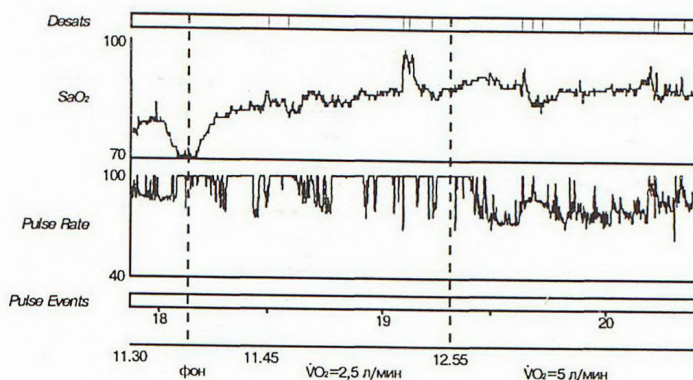


Рис.2. Зависимость SO_2 от потока кислорода в процессе сеанса кислородотерапии.

привело к необходимому увеличению минутной вентиляции легких. Таким образом, у пациентов при вдыхании смесей с повышенным содержанием CO_2 и повышенным содержанием O_2 наблюдаются различные паттерны дыхания, а следовательно, по-разному меняется работа дыхания. Большой дыхательный объем увеличивает работу по преодолению эластического сопротивления, тогда как высокая частота дыхания увеличивает работу по преодолению сопротивления потоку в воздухоносных путях. Для минимизации мышечной работы и работы дыхания пациенты с обструкцией дыхательных путей, к которым относится обследуемая нами группа (среднее значение FEV_1 58,3%), обычно дышат глубоко и медленно, то есть физиологичной реакцией для них является увеличение дыхательного объема при сохранении частоты дыхания. Таким образом, у части пациентов при вдыхании смеси с повышенным содержанием кислорода наблюдается неадекватная для них реакция — повышение частоты дыхания при снижении дыхательного объема, что требует затрат дополнительной энергии, и кислородная стоимость дыхания возрастает. Может наблюдаться ситуация, при которой увеличение содержания кислорода в крови будет недостаточным для дополнительного потребления кислорода дыхательными мышцами. Из табл.1 видно, что такая ситуация наблюдалась у пациентов А и К. По разработанной нами методике соотношение аэробного и анаэробного типов дыхания можно оценить по содержанию недоокисленных продуктов метаболизма в крови, которое выражается параметром AG (“анионный разрыв”). Увеличение значения параметра свидетельствует о накоплении кислых продуктов метаболизма, значит присоединении анаэробного дыхания в результате недостаточного поступления кислорода к тканям, что и наблюдалось у пациентов А и К. У пациента Е изменение паттерна дыхания было не таким выраженным, и при более значительном увеличении содержания кислорода в крови (StO_2 увеличилось с 15,8 до 20,3 мл/дл) значение параметра AG уменьшилось, что свидетельствует об увеличении оксигенации тканей. Таким образом, при назначении кислородотерапии у пациента важным становится оценка дыхания в процессе проведения пробного сеанса.

Важное значение при назначении кислородотерапии имеет оценка следующих звеньев дыхательной цепи: диффузионного и оксигенации крови. Для этого необходимо исследовать соотношение трех параметров: TLCOSb , PaO_2 , SO_2 . При снижении диффузионной способности легких (TLCOSb) и высоком значении насыщения гемоглобина кислородом (SO_2) кислородотерапия будет малоэффективна. Это вызвано следующим: растворенная часть кислорода, которую определяет параметр PaO_2 , составляет только 2% от общего содержания O_2 в крови (CtO_2), остальная часть кислорода связана с гемоглобином. Снижение диффузионной способности легких не позволит значительно увеличить фракцию растворенного кислорода, с другой стороны исходное высокое SO_2 не даст возможности увеличить фракцию кислорода, связанного с гемоглобином. Такая ситуация наблюдалась у пациента К (см. табл.1). CtO_2 увеличилось с 20,4 до 21,1 мл/дл, но значительное увеличение частоты дыхания привело к тому, что в результате поступление кислорода к тканям снизилось, параметр AG увеличился с 10,9 до 13,9 ммоль/л. Таким образом, при назначении кислородотерапии и выборе режима ее проведения важным параметром является SO_2 . Наиболее эффективным для кислородотерапии является поток, при котором SO_2 достигает 96%. На рис.2 приведен график SO_2 при изменении потока кислорода. У больного исходное значение SO_2 составляло 77,2%, PaO_2 42,5 мм рт.ст., PaCO_2 40,9 мм рт.ст.,

TLCOSb 11 %, FEV_1 64%, AG 7,9 ммоль/л. Ему проводился пробный сеанс кислородотерапии с исходным потоком 2,5 л/мин, учитывая низкое значение TLCOSb и PaO_2 , через 1 час поток был увеличен до 5 л/мин. После 2-часовой оксигенотерапии PaO_2 увеличилось до 47,7 мм рт.ст., SO_2 — 82,2%, PaCO_2 — 44,1 мм рт.ст., AG снизился до 5,7 ммоль/л. Из графика видно, что уже в конце первого часа при потоке 2,5 л/мин SO_2 достигло своего максимального значения 82%. Учитывая повышение PaCO_2 , на наш взгляд, данному пациенту необходимо проводить кислородотерапию при потоке кислорода 2,5 л/мин.

Таким образом, для назначения и выбора режима кислородотерапии необходимо проводить двухчасовой сеанс кислородотерапии с изменением потока кислорода каждые 30 мин, начиная с 1 л/мин. До и после кислородотерапии необходимо измерять следующие параметры: FEV_1 , MV , VT , BF , TLCOSb , PaO_2 , PaCO_2 , SO_2 , CtO_2 , AG , на основании анализа динамики которых необходимо оценить эффективность кислородотерапии и ее режим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сахарова Г.М., Бражник В.А., Гвоздева Э.А., Макрецкая О.Н., Чучалин А.Г. Оценка адекватности потребления кислорода тканями с использованием параметра "анионный разрыв" // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 2. — С.207—209.

Поступила 22.07.96.

© КРОНИНА Л.А., 1996

УДК [616.233-002.2-06:616.24-008.46]-085.835.3

Л.А.Кронина

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ И ПРОГРАММ ЛЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF LUNG PATHOLOGY AND THERAPY PROGRAMME IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Kronina

Summary

12 adult patients aged of 16 to 32 years (mean 21 years) with pulmonary and pulmonary-intestinal forms of cystic fibrosis were observed. We used functional, laboratory and special methods of investigation: X-ray analysis, computed tomography, immunologic, microbiologic, morphologic ones and others. We elaborated optimal treatment programme consisted of basic therapy with programmed bronchoalveolar lavages during fibrobronchoscopy and supplement therapeutic programme. Deterioration of general condition was marked in 4 patients having refused from optimal treatment programme and the frequency of exacerbations of cystic fibrosis in this group of patients was significantly greater (4—5 episodes per year) than in the main group. Two patients died during last year of observation.

Обследовано 12 взрослых больных муковисцидозом в возрасте от 16 до 32 лет (средний возраст — 21 год) с легочной и легочно-кишечной формой муковисцидоза. Применялись лабораторно-инструментальные и специальные методы исследования: рентгенологические, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, иммунологические, функциональные, микробиологические, морфологические. Оптимизирована лечебная программа, состоящая из базисной терапии с выполнением программных фибробронхоскопий с бронхоальвеолярным лаважом и дополнительной терапевтической программы. У 4 больных, отказавшихся от оптимизированной программы лечения, происходило утяжеление состояния. Частота обострений заболевания у этих больных была выше, чем у пациентов основной группы, и составляла 4—5 раз в год. При этом в последний год наблюдения двое больных погибли.

Муковисцидоз (МВ) — это самое частое моногенное заболевание лиц белой расы, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза), в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем [3,4,8]. Одним из проявлений этого тяжелого заболевания является патология легких. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения МВ, прогноз заболевания неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных МВ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 29—31 год, в России — 14 лет [5]. Определенные успехи в лечении детей, страдающих МВ, привели к появлению значительного числа больных, перешагнувших 16-летний возраст, что требует оптимизации схем этиотропной патогенетической терапии с учетом особенностей течения МВ взрослых.

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности патологии легких у взрослых больных МВ, оптимизировать лечебную программу и оценить ее эффективность.

В период с 1993 по 1995 гг. под наблюдением находились 12 взрослых больных МВ в возрасте 16—32 лет (средний возраст $20,67 \pm 2,86$ года), среди которых 8 женщин и 4 мужчин. В этот период всех пациентов дважды в месяц осматривали амбулаторно и 2 раза в год госпитализировали. Общее число госпитализаций составило 48. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 8 больных, получавших комплексное лечение с выполнением санационных фибробронхоскопий (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ). Во 2-ю группу вошли 4 больных, отказавшихся от ФБС. Диагноз МВ у всех больных был установлен в научно-клиническом отделе муковисцидоза НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН на основании семейного анамнеза, клинико-рентгенологических данных, повышения хлоридов пота до $90,43 \pm 24,85$ ммоль/л и результатов генетического исследования. У одного из обследованных больных выявлена мутация $\Delta F508$ в обеих аутосомах, у 10 больных мутация $\Delta F508$ в одной аутосоме в сочетании с неидентифицированной мутацией в другой аутосоме, у одного пациента мутация гена МВ $\Delta F508$ в одной хромосоме сочеталась с мутацией R334W в другой.

У 10 больных диагноз МВ был установлен в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, у одного больного — в 16 лет, у одной больной в 31 год.

У 3 больных обнаружена легочная форма МВ, у 9 — смешанная легочно-кишечная. При обследовании у всех пациентов выявлены бронхолегочные осложнения, из которых наиболее прогностически неблагоприятными были кровохарканье, легочное кровотечение, пневмоторакс.

Для оценки функциональных, иммунологических и цитологических показателей использовали контрольную группу из 10 здоровых добровольцев в возрасте 17—24 лет.

Степень тяжести больных оценивалась в баллах по системе Швахмана-Брасфилда в модификации Н.И.Капанова (1995 г.) на основании суммирования баллов за общее состояние, клинические показатели, состояние питания, рентгенологические показатели [4]. Удовлетворительной степени тяжести соответствует 56—70 баллов, средней степени тяжести — 41—55, менее 40 баллов — тяжелой степени тяжести.

В исследовании была использована лечебная программа, включающая базисную и дополнительную терапию. Представленная терапия создана на основе существующих лечебных программ для больных МВ в педиатрической практике [2,4] и отличается от них использованием программных ФБС с БАЛ и спелеотерапии. Базисная терапия представляет собой мероприятия, направленные на улучшение мукоцилиарного клиренса, коррекцию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, борьбу с рецидивирующим гнойным процессом в бронхолегочной системе. Дополнительная терапия направлена на ликвидацию осложнений и назначается по показаниям.

Для изучения динамики течения заболевания и оценки эффективности проводимой комплексной терапии был использован комплекс методов исследования: общеклинические, лабораторные, рентгенологические, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, исследование ФВД с анализом показателей VC, FVC, FEV₁, FEF₇₅, FEF₅₀, FEF₂₅, PEF, TLC, RV в процентах к должным величинам, установленным в соответствии с полом, возрастом, ростом и весом каждого конкретного больного. Кроме того, оценивалось состояние диффузионной способности легких, общее сопротивление легких, сопротивление на вдохе и выдохе. Проводилось исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния артериальной крови, иммунологическое исследование. При этом определялись общие иммуноглобулины методом турбидиметрии и специфические иммуноглобулины

Т а б л и ц а 1

Средняя сумма баллов степени тяжести больных по срокам госпитализации

	1-я госпи- тализация	2-я госпи- тализация	3-я госпи- тализация	4-я госпи- тализация
1-я группа				
1.	73	70	68	69
2.	42	22	35	40
3.	52	34	29	40
4.	73	63	52	45
5.	69	68	49	39
6.	72	68	56	55
7.	70	65	60	55
8.	62	56	52	50
Итого	64,2±15,6	55,6±20,5	50,5±14,3	49,1±8,1
2-я группа				
1.	36	41	25	4
2.	42	40	29	18
3.	65	59	42	32
4.	50	29	11	6
Итого	48,2±10,7	42,2±8,25	26,7±8,7	15,0±10,0

П р и м е ч а н и е. Различия между средними суммами баллов больных 1 и 2-й групп достоверны при 4-й госпитализации ($p < 0,05$), между остальными различия недостоверны.

класса G (IgG) методом твердофазного иммуноферментного анализа [6]. Подсчитывали относительное содержание Т- и В-лимфоцитов. Показатели клеточного иммунитета (относительное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров, отношение хелперов к супрессорам) определяли методом проточной цитометрии [7]. ФБС выполнялась 1 раз в 7—10 дней во время каждого курса стационарного лечения. Санационный БАЛ проводился по общепринятой методике [6,10,11].

За время наблюдения двое больных 2-й группы (17 и 29 лет) погибли в условиях стационара. Было проведено патологоанатомическое исследование умерших.

Основными клиническими симптомами у взрослых больных МВ при первом поступлении были кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, одышка, субфебрилитет, дефицит массы. Показатели балльной оценки общего состояния при поступлении представлены в табл.1.

При ЭКГ- и ЭхоКГ-исследовании у 7 пациентов обнаружены признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца.

У обследуемых больных выявлены грубые обструктивные и рестриктивные нарушения в виде достоверного снижения показателей FEV₁, FVC по сравнению с контролем (табл.2). У всех больных обнаружена умеренно выраженная гипоксемия, гиперкапния — у 5 больных.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки до лечения наблюдалось усиление легочного рисунка. Значительное число очаговых и инфильтративных теней обнаружено у 8 больных, признаки выраженной эмфиземы легких — у 10. Расширение легочной артерии и выбухание легочного ствола, выявленное у 5 больных, явилось еще одним доказательством наличия хронического легочного сердца. У 3 больных обнаружен односторонний, а у 1 больного двусторонний пневмоторакс с наличием дольковых и сегментарных ателектазов.

При компьютерной томографии органов грудной клетки у всех пациентов обнаружены преимущественно цилиндрические бронхоэктазы, у 7 больных — признаки буллезной эмфиземы легких.

При иммунологическом исследовании у больных МВ исходно имело место повышение содержания всех классов иммуноглобулинов, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, тенденция к снижению числа Т-хелперов, повышение числа Т-супрессоров и уменьшение отношения уровня хелперов к супрессорам до 1,4 по сравнению с контролем.

При бактериологическом исследовании мокроты у 8 больных высеяна синегнойная палочка в диагностически значимых титрах, причем у одного пациента была выявлена *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas cepacia*. При этом у 1 больного синегнойная палочка обнаружена в монокультуре, у остальных больных в сочетании со стрептококком, золотистым

Т а б л и ц а 2

Динамика спирометрических показателей по срокам госпитализации

	Контроль	1-я госпитализация	2-я госпитализация	3-я госпитализация	4-я госпитализация
FVC, % должн.	96,2±4,2				
1-я группа n=8		56,0±7,2	63,4±6,3	58,3±6,2	53,4±5,5
2-я группа n=4		55,5±7,6	52,3±7,2	49,4±5,3*	39,5±6,8*
FEV ₁ , % должн.	88,2±3,0				
1-я группа n=8		45,4±9,3	46,5±6,7	42,7±4,5*	43,4±6,7*
2-я группа n=4		49,6±5,5	42,4±6,8*	33,7±3,6*	29,5±3,7*

П р и м е ч а н и е. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

стафилококком, гемофильной палочкой в диагностически значимых титрах. У 4 больных МВ при посеве мокроты обнаружена ассоциация золотистого стафилококка, эпидермального стафилококка, гемофильной палочки, нейссерии, зеленящего стрептококка и ацинетобактера.

При ФБС-исследовании у всех больных 1-й группы обнаружены признаки эндобронхита II—III стадии.

При цитологическом исследовании мокроты выявлено снижение доли альвеолярных макрофагов до $6,9 \pm 1,36\%$ и повышение доли нейтрофилов до $90,7 \pm 4,3\%$.

При анализе БАС до лечения у 8 больных выявлено уменьшение цитоза до $1,93 \pm 0,64 \times 10^6$, жизнеспособности клеток до $40,3 \pm 6,99 \times 10^6$, уменьшение доли альвеолярных макрофагов до $12,08 \pm 4,26\%$, повышение доли нейтрофилов до $82,5 \pm 4,17\%$, что свидетельствует о высокой степени активности воспалительного процесса.

Таким образом, при первой госпитализации преобладали больные в удовлетворительном состоянии с нарушением ФВД по обструктивно-рестриктивному типу с рентгенологическими признаками буллезной эмфиземы и цилиндрических бронхоэктазов и с рентгенологическими, ЭхоКГ- и ЭКГ-признаками легочного сердца, с высокой степенью активности воспалительного процесса в бронхах и легочной ткани, которая поддерживалась ассоциацией синегнойной палочки, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При первой госпитализации степень тяжести больных обеих групп оценивалась на 16 баллов. При повторной госпитализации этот показатель в обеих группах имел тенденцию к снижению по сравнению с первой госпитализацией. При третьей госпитализации через год от начала мониторинга средняя сумма баллов в 1-й группе оставалась неизменной, в то время как во 2-й группе уменьшилась на 36,9%. Отличия средних величин между группами в этот период не носили достоверной разницы, однако во 2-й группе этот показатель был на 6 баллов ниже, чем в 1-й. При последней госпитализации у больных 1-й группы средняя сумма баллов практически не изменилась, в то время как у больных 2-й группы снизилась на 11,7 балла, что свидетельствует о стабилизации состояния больных 1-й группы и о неуклонном прогрессировании степени тяжести больных 2-й группы.

После проведенного лечения ЭКГ- и ЭхоКГ-признаки легочного сердца сохраняются неизменными в 1-й группе и становятся более выраженными во 2-й. Показатели ФВД во 2-й группе неуклонно ухудшались, в то время как в 1-й группе они практически не менялись (см. табл.2).

В процессе лечения у 5 больных уменьшилось количество секрета в бронхиальном дереве, у 3 уменьшилась степень выраженности гиперемии, у одного изменился характер секрета с гнойного на слизистогнойный. При каждой госпитализации после курса комплексной терапии в БАС обнаружено достоверное увеличение доли альвеолярных макрофагов на 18% и снижение доли нейтрофилов на 20%, что

свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса как результат умеренно выраженного бактерицидного эффекта антибактериальной терапии в пределах высокой степени активности воспаления. В то же время у 4 больных 1-й группы при однократном 10-дневном курсе тиенамом (имипенем/циластатин) как составной части комплексной терапии наблюдалось уменьшение активности воспалительного процесса, о чем свидетельствуют достоверное увеличение доли альвеолярных макрофагов на 49% и снижение доли нейтрофилов на 58%. Следует отметить, что, наряду с увеличением доли альвеолярных макрофагов и уменьшением абсолютного и относительного числа нейтрофилов, нами выявлено увеличение доли эозинофилов в жидкости БАЛ на 3,34%, что скорее всего является следствием массивной антибактериальной терапии и вторичного кандидоза. Цитобактериоскопически обнаружена грамположительная и грамотрицательная микрофлора внутри- и внеклеточно, а у 3 больных — обрывки мицелия гриба. В связи с отказом 4 больных 2-й группы от ФБС судить о степени активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве не представлялось возможным.

В ы в о д ы

1. Клиническая картина патологии легких при муковисцидозе взрослых характеризуется тяжелыми нарушениями ФВД, наличием буллезной эмфиземы легких, ЭКГ и ЭхоКГ-признаками легочного сердца, что свидетельствует о неуклонном прогрессировании заболевания. Балльная оценка степени тяжести состояния больных свидетельствует об утяжелении их состояния по сравнению с детским возрастом.
2. В трахеобронхиальном дереве постоянно существует высокая степень активности воспаления, о чем свидетельствует повышение доли нейтрофилов в цитогамме БАЛ в 86 раз по сравнению с контрольной группой.
3. Уровень воспаления в бронхоальвеолярном пространстве поддерживается ассоциацией микроорганизмов с преобладанием синегнойной палочки при повышении специфических антител к аспергиллам и кандидам.
4. Комплексная лечебная программа включает базисную терапию, направленную на улучшение мукоцилиарного клиренса, коррекцию ферментативной недостаточности поджелудочной железы, борьбу с рецидивирующим воспалением в бронхолегочной системе и дополнительную терапию по показаниям, направленную на профилактику и лечение осложнений.
5. Оптимизированная программа лечения взрослых больных муковисцидозом позволяет стабилизировать клиническую картину заболевания. У 4 больных, не получавших подобного лечения, наблюдалось существенное утяжеление заболевания, и 2 больных погибли в исходе прогрессирования заболевания от легочно-сердечной и дыхательной недостаточности.

1. Виггинс Д. Бронхоальвеолярный лаваж. Методика и применение // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С.43—46.
2. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же. — 1993. — № 2. — С.52—55.
3. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Ковалев Л.Ф., Воронина О.В. Особенности клинической картины и организации помощи взрослым больным муковисцидозом // Там же. — 1995. — Приложение. — №1613.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. — М., 1995.
5. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С.6—16.
6. Лебедин Ю.С., Власенко С.Ю. Разработка и применение определения специфического иммуноглобулина G на основе иммуноферментного анализа для диагностики аспергиллеза легких // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 7. — С.61—63.
7. Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., Коган В.Ю. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. — М., 1993.
8. Collins F.S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications // Science. — 1992. — Vol.256. — P.774—779.
9. Doring G. The multifactorial virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // Cystic Fibrosis, Basis and Clinical Research / Eds N. Nolly, S. Pedersen. — Amsterdam, 1992. — P.53—100.
10. European Society of Pneumology Task Group on BAL, Report. Technical recommendation and Guidelines for Bronchoalveolar Lavage (BAL) // Eur. Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.561—585.
11. Gold P.A., Rohatgi P.K., Bergofsky E.H. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.142, № 2. — P.481—486.

Поступила 22.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 615.217.07

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

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ β_2 -АГОНИСТОВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

SOME PECULIARITIES OF RUSSIAN β_2 -AGONISTS

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

S u m m a r y

The data about 3 different broncholytic salbutamol-derived agents were considered in this article. Some peculiarities of Russian β_2 -agonists in comparison with foreign analogs were observed. The results of preclinical and pharmacokinetic surveys of Russian Salbutamol and its perspective derivatives, and features and advantages of several devices for inhalation of dry powders were presented. It was shown that properties and clinical efficacy of Russian β_2 -agonists are comparable to the best foreign analogs.

Р е з ю м е

В статье представлены данные о трех различных лекарственных формах бронхолитических препаратов на основе сальбутамола и его производных. Рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей отечественных лекарственных форм в отличие от зарубежных аналогов. Представлены результаты доклинических и фармакокинетических исследований отечественного сальбутамола и его перспективных производных, а также особенности и преимущества различных устройств для ингаляций лекарственных форм в виде сухого порошка. Показано, что по своим характеристикам и клинической эффективности отечественные лекарственные формы β_2 — агонистов адренергических рецепторов не уступают лучшим зарубежным аналогам этой группы.

Лекарственные препараты из группы β_2 -агонистов адренергических рецепторов являются одними из наиболее эффективных бронхолитических средств при терапии обструктивных заболеваний легких. В клинической практике наиболее часто используются различные лекарственные формы, созданные на основе сальбутамола [13].

Отечественный сальбутамол — белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в 95% спирте, трудно растворим в воде, мало растворим в эфире; температура плавления от 152 до 158°C (при скорости плавления 3,5°C в минуту). Количественное содержание не менее 98% и не более 101% [11].

Обеспечение качества субстанции отечественного сальбутамола гарантируется не только технологией синтеза и методами выделения и очистки, но и надежным аналитическим контролем производства. Оценка качества субстанции сальбутамола проводится в соответствии с разработанной нормативно-технической документацией и находится на уровне требований ведущих фармакопей зарубежных стран, а по такому показателю, как нормирование примесей, превосходит требования зарубежных фармакопей, так как в отечественном препарате практически отсутствуют органические примеси [16,21].

Установлено, что функциональная активность отечественных образцов сальбутамола соответствует зарубежным по всем изученным показателям. Выявлено выраженное антианафилактическое действие сальбутамола на гладкую мускулатуру трахеи и бронхов. Показана способность сальбутамола ослаблять контрактуру гладких мышц, вызванную гистамином. Большое количество экспериментов показало, что отечественный сальбутамол не отличается от зарубежного по способности стимулировать аденилатциклазу, сопряженную с β -адренорецепторами [7].

Подробно изучена острая и хроническая токсичность образцов сальбутамола отечественного производства.

По уровню среднесмертельных доз (LD_{50} при внутривенном введении составляет 80 мг/кг, при внутривенном — 270 мг/кг) сальбутамол может быть отнесен к умеренно токсичным соединениям.

Параметры острой токсичности отечественного сальбутамола не имеют существенных отличий от известных среднесмертельных доз зарубежного сальбутамола (60 и 295 мг/кг).

В хроническом эксперименте при воздействии образцов отечественного и зарубежного сальбутамола в дозах 100 и 400 мкг/кг (в 5 и 20 раз превышающих терапевтический уровень) в течение 1 месяца не выявлено патологических нарушений по изученным физиологическим, биохимическим, гематологическим показателям. При патоморфологических исследованиях внутренних органов лабораторных животных, подвергшихся воздействию сальбутамола в дозе 400 мкг/кг, отмечены слабые дистрофические изменения в печени. В остальных органах животных, также при воздействии меньшей дозы, нарушений не обнаружено. Местнораздражающего действия на слизистую полости рта и верхних дыхательных путей не отмечено.

Проведенные исследования позволяют заключить, что отечественный сальбутамол не отличается от зарубежных аналогов как по фармакологической активности, так и по уровню токсикологических доз и эффектов, наблюдаемых в хроническом эксперименте.

В настоящее время в РФ разрешены к медицинскому применению и выпускаются в промышленном масштабе следующие лекарственные формы сальбутамола: а) сальбутамол для ингаляций в виде спрея, б) сальбутамол для ингаляций в виде сухого порошка (сальбен), в) простая таблетированная форма сальбутамола (савентол), пролонгированная лекарственная

форма в виде осмогенной таблетки (сальтос), препарат для внутривенного применения — вентоколл [9,14,20].

1. Лекарственная форма для ингаляций в виде спрея представляет собой аэрозольный баллон, содержащий 0,022 г сальбутамола, 0,056 г цитеолена, и смесь хлорофторуглеродов.

Количество доз в 1 упаковке — не менее 110. Содержание сальбутамола в одной дозе 0,2 мг, разброс по содержанию сальбутамола в 1 дозе не выше +25%, что соответствует требованиям Британской Фармакопеи и согласуется с аналитической инструкцией фирмы "Польфа" (-15% — +25%).

При оценке экспериментальных данных были получены следующие результаты: бронхолитический эффект отечественного сальбутамола был сопоставим с зарубежным аналогом и достоверно не отличался. Показатели прироста бронхиальной проходимости в зависимости от дозы препарата следующие: 1 доза — 16%; 2 дозы — 20%; 3 дозы — 24%; 4 дозы — 23%; 5 доз — 22%; 6 доз — 24%.

Таким образом, дозировка, превышающая 2 аэрозольные дозы, не вызывала значительного увеличения бронхорасширяющего эффекта. В то же время, при увеличении до 4—6 доз появились побочные эффекты: тремор, сердцебиение, головокружение.

В результате клинического изучения дозозависимого эффекта было установлено, что у больных с легким течением заболевания ингаляция одной дозы препарата вызывает статистически достоверное увеличение показателей ФВД, характеризующих бронхиальную проходимость. У больных со среднетяжелым течением заболевания прирост показателей бронхиальной проходимости отмечается при ингаляции 2 аэрозольных доз препарата.

При использовании препарата в терапевтических дозировках не отмечалось достоверных изменений в показателях, характеризующих отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, увеличение частоты сердечных сокращений и пульса.

При исследовании фармакодинамики было показано, что статистически достоверный бронхорасширяющий эффект препарата начинается на 10-й минуте, максимум действия приходится на 40—60-ю минуту, продолжительность действия составляет 5—6 часов [12,15].

2. Сальбен — новая ингаляционная лекарственная форма сальбутамола в виде сухого порошка в капсулах.

Препарат Сальбен представляет собой сухой порошок сальбутамола с бензоатом натрия в соотношении 1:49. Порошок помещается в полистирольную капсулу, которая вставляется в специальный индивидуальный ингалятор — циклохалер. В одной капсуле содержится 200 доз препарата, каждая доза содержит 10 мг порошка (т.е. 0,2 мг сальбутамола). Срок годности лекарственной формы сальбутамола в капсулах, изученный как методом ускоренного старения, так и в естественных условиях составляет 2 года.

Ингаляционные лекарственные формы препаратов в виде аэрозолей с фреонами по решению ВОЗ, реко-

мендуется к 2000 году исключить из медицинского применения.

В последнее время за рубежом противоастматические средства, в том числе и сальбутамол, интенсивно применяются наряду с аэрозольной лекарственной формой, в виде сухих порошков для ингаляций. Впервые возможность использования сальбутамола в виде сухого порошка для ингаляции упоминается в 1980 г. Благодаря высокой эффективности препарата и, следовательно, низкой терапевтической дозы, использование сальбутамола в виде сухого порошка в чистом виде затруднено, поэтому эта лекарственная форма помимо сальбутамола содержит биологически приемлемый и неактивный наполнитель, разбавитель или носитель.

Активный компонент измельчают (микронизируют) до необходимых размеров частиц (не более 10 микрон) и тщательно перемешивают с наполнителем, также предварительно измельченным; иногда измельчают только лекарственный препарат. В качестве наполнителя используют лактозу, маннит, арабинозу, декстрозу [3].

Введение препарата в дыхательный тракт осуществляется с помощью как стационарных, так и индивидуальных, типа спинхалер, дискхалер, ротахалер, турбохалер и других, ингаляторов.

Ведущие зарубежные фирмы выпускают сальбутамол в виде сухого порошка с лактозой. Так, практически наиболее известны следующие лекарственные формы сальбутамола для ингаляции в виде порошка:

- вентодиск (фирма "Глаксо", Великобритания), содержащий 8 доз по 25 мг порошка, из них 23—25 мг лактозы и 0,2 мг сальбутамола.
- асталин (фирма "Сипла", Индия) — сальбутамол в капсулах, одна капсула содержит 20 мг лактозы и 0,2 мг сальбутамола, в упаковке 30 капсул и спинхалер.
- сальбувент (фирма "Лейрас", Финляндия) — сальбутамол в капсулах, в одной капсуле 0,2 мг сальбутамола и 25 мг лактозы, в упаковке со спинхалером 50 капсул.

Детальное исследование ингаляционной лекарственной формы сальбутамола и других бронходилататоров в виде сухого порошка в сравнении с аэрозольной формой свидетельствуют, что ингаляция сухим порошком также эффективна, как и аэрозоль [4, 21, 22].

Однако следует обратить внимание, что применяемые лекарственные формы сухого порошка сальбутамола с лактозой имеют и недостаток.

Длительное применение в клинической практике ингаляционных лекарственных препаратов, содержащих в качестве наполнителя лактозу, приводит к появлению у больных грибковых заболеваний полости рта, особенно при комбинированной терапии адrenomиметиков с кортикостероидными и другими препаратами.

Известно, что сахара и, в частности, лактоза могут приводить к развитию кандидозов слизистых оболочек как дыхательного, так и пищеварительного трактов. Так, *L.Knight* и *J.Fletcher* специальными исследованиями показали, что степень роста *Candida albicans* в слюне зависит от концентрации в ней сахаров, в частности,

глюкозы. Добавление глюкозы стимулировало рост этого грибка даже при нормальной бактериальной флоре полости рта.

ВНЦ БАВ совместно с НИИ пульмонологии предложена лекарственная форма для ингаляций сальбутамола в капсулах в виде сухого порошка, содержащего вместо лактозы бензоат натрия. Бензоат натрия является малотоксичным веществом, не вызывающим побочных эффектов, характерных для сахаров, более того, бензоат натрия оказывает дополнительно с лечебным действием лекарственной основы определенный положительный эффект [18].

Так, бензоат натрия обладает муколитическими свойствами и входит в состав многокомпонентных микстур, назначаемых перорально при различных легочных заболеваниях, кроме того, бензоат натрия используют внутривенно при абсцессах легких, гнойном бронхите.

Разработан ингалятор — циклохалер оригинальной конструкции для индивидуальной ингаляции порошка [1].

Для эффективного введения дозы порошка в легкие за рубежом используются три наиболее распространенные конструкции. Это капсульный ингалятор "Спинхалер", блистерный ингалятор "Дискхалер" и дозирующий ингалятор "Турбохалер".

В ингаляторе "Спинхалер" желатиновая капсула, содержащая единичную дозу лекарственного препарата, устанавливается в держатель на оси свободно вращающейся миниатюрной турбины и прокалывается металлическими иглами. При вдохе через ингалятор турбина раскручивается воздушным потоком, в который через отверстия в стенках капсулы попадает порошок лекарственного препарата. В процессе столкновений частиц порошка с лопастями турбины и стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и генерация респираторной фракции частиц. К основным недостаткам данной конструкции следует отнести неполный выход (до 50%) содержимого капсулы в процессе ингаляции и возможность попадания осколков желатиновой капсулы в дыхательные пути человека со всеми вытекающими последствиями.

В ингаляторе "Дискхалер" используются блистеры — диски из алюминиевой фольги с аксиально выполненными углублениями для единичных доз, которые заполнены порошком и герметично запечатаны вторым слоем фольги. После установки диска в ингалятор ячейка, содержащая единичную дозу, прокалывается иглой, а порошок высыпается из ячейки в приемник, откуда вместе с воздушным потоком, проникающим при вдохе, вводится в дыхательную систему человека. Недостатком этой конструкции является отсутствие такого важного узла, как диспергатор, предназначенного для разрушения агрегатов частиц порошка. Это обуславливает более низкий выход респираторной фракции препарата — то есть частиц, достигающих нижних отделов трахеобронхиального дерева.

Ингалятор "Турбохалер" содержит бункер с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижного диска с дозирующими отверстиями, и диспергатор в виде спиральной вставки в воздушном канале. При вдохе

через ингалятор воздушный поток проходит через дозирующие отверстия и увлекает с собой частицы порошка, которые поступают в диспергатор, где в результате многочисленных столкновений между собой и со стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. К недостаткам этого устройства следует отнести большую величину потерь частиц респираторной фракции в полости рта, обусловленную сильной закрученностью воздушного потока. Под действием центробежной силы частицы порошка совершают дрейфовое движение в радиальном направлении и осаждаются на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом потери могут быть очень велики: так, частицы размером 5—10 мкм осаждаются полностью, а с размерами 3 мкм — приблизительно на 50%.

Отечественный ингалятор "Циклохалер" включает в себя сменную капсулу с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижной пластины с дозирующей лункой, и диспергатор в виде прямоточного циклона с тангенциальным ходом воздушного потока, в основании которого имеется отверстие для ввода дозы порошка, а на выходе установлен пластинчатый раскручиватель воздушного потока. В процессе ингаляции воздушный поток поступает в циклон через тангенциальные сопла. Возникающее в циклоне вихревое течение воздуха через отверстие в основании проникает в дозирующую лунку. Частицы порошка увлекаются потоком в циклон, где происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. Выходя из циклона, аэрозольный поток проходит через раскручиватель, где происходит резкое торможение вращательного движения потока и дополнительное диспергирование частиц в результате их инерционных столкновений с пластинами раскручивателя. Эффективность отечественной конструкции не уступает зарубежным образцам — в нижние отделы бронхиального дерева поступает не менее 50% от исходно ингалируемой дозы, причем дисперсность активного компонента лежит в пределах 1—10 мкм (не менее 90% по массе), а размер частиц наполнителя составляет 400 мкм, что обуславливает их осаждение в более верхних отделах дыхательной системы [10,28].

Сравнительными фармакологическими исследованиями предлагаемого препарата сальбена — лекарственной формы салбутамола в капсулах в виде сухого порошка и лучших зарубежных образцов (вентодиск фирмы "Глаксо") установлено полное соответствие изученных образцов по специфической бронхолитической активности. Выявлено выраженное антианафилактическое действие лекарственной формы и показано, что разработанная лекарственная форма салбутамола в виде сухого порошка с бензоатом натрия не отличается от английского салбутамола в виде сухого порошка (вентодиск) по способности стимулировать β_2 -адренорецепторы бронхов [30].

При доклиническом токсикологическом исследовании салбутамола в капсулах в виде сухого порошка с бензоатом натрия показано, что в терапевтических дозах отсутствует неблагоприятное воздействие на

функциональное состояние жизненно важных органов, в дозе, превышающей терапевтическую в 20 раз, также отсутствовали существенные функциональные отклонения [2].

Таким образом, разработанный препарат сальбен — лекарственная форма салбутамола в капсулах в виде сухого порошка для ингаляций, по своим фармакологическим, токсикологическим характеристикам, а также качественным показателям не уступает лучшим зарубежным образцам [5].

3. Сальтос — пероральная лекарственная форма на основе салбутамола и его производных.

Создание отечественного производства салбутамола открыло перспективы как для поиска новых производных салбутамола, так и для разработки эффективных и более современных лекарственных форм. Работы в этом направлении позволили создать новое оригинальное производное салбутамола — селективный β_2 -агонист салбутамола гемисукцинат, который представляет собой комплексно связанный аддукт салбутамола с янтарной кислотой — 1 — (4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-2-(трет-бутиламино)-этанол гемисукцинат, получивший название савентол [17].

Изучены особенности физико-химических и биологических свойств салбутамола гемисукцината. Различными спектральными методами установлена структура этого соединения, показано, что дикарбоновая кислота прочно связана с двумя аминными фрагментами молекулы салбутамола. В ИК-спектре в области валентных колебаний NH-групп отсутствуют характерные для аминогрупп полосы поглощения. В УФ-спектре имеется максимум поглощения при 276 нм, ЯМР-спектр имеет сложный мультиплет группы N-CH₂ в области 2,5—2,9 м.д., синглет метиленовых протонов янтарной кислоты при 2,27 м.д., синглет протонов трет-бутильной группы при 1,13 м.д. и др. [19,25].

Благодаря "каркасной" структуре это соединение образует прочные сольваты с различными органическими молекулами.

Т а б л и ц а 1

Концентрации салбутамола гемисукцината и салбутамола сульфата в крови кроликов после внутривенного введения субстанции в дозе 11,31 мг/кг

Время, ч	Концентрация, мкг/мл	
	салбутамола гемисукцинат	салбутамола сульфат
0,08	7,173±0,923	24,66±6,210
0,24	4,299±0,465	9,90±2,810
0,50	2,256±0,313	4,65±1,970
0,75	1,294±0,522	3,19±0,540
1,0	1,278±0,199	3,85±1,400
1,5	1,007±0,232	2,97±1,340
2,0	0,608±0,103	2,84±1,450
3,0	0,316±0,071	2,66±0,299
4,0	0,198±0,054	2,49±1,270

Таблица 2

Фармакокинетические параметры салбутамола гемисукцината (СГ) и салбутамола сульфата (СС) в крови кроликов после внутривенного введения субстанции в дозе 11,31 мг/кг (в пересчете на основание салбутамола)

Параметры, обозначение, размерность	Значение $\pm$ S.E.	
	СС	СГ
Предэкспонента 1 А, $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$	$7,5 \pm 1,24$	$36,4 \pm 3,5$
Константа скорости распределения, ч^{-1}	$4,69 \pm 1,38$	$6,99 \pm 0,69$
Предэкспонента 2 В, $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$	$2,19 \pm 0,52$	$3,76 \pm 0,23$
Константа скорости выделения, ч^{-1}	$0,622 \pm 0,6109$	$0,113 \pm 0,028$
Период полураспределения $T_{1/2}$, ч	$0,145 \pm 0,042$	$0,099 \pm 0,0098$
Период полувыведения $T_{1/2}$, ч	$1,11 \pm 0,19$	$6,14 \pm 1,59$
Кажущаяся начальная концентрация СО , $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$	$9,84 \pm 1,42$	$40,1 \pm 3,6$
Константа скорости перехода из центральной камеры в периферическую K_{12} , ч^{-1}	$1,94 \pm 0,79$	$5,36 \pm 0,53$
Константа скорости перехода из периферической камеры в центральную K_{21} , ч^{-1}	$1,55 \pm 0,48$	$0,757 \pm 0,076$
Константа элиминации K_{e1} , ч^{-1}	$1,92 \pm 0,27$	$1,04 \pm 0,22$
Кажущийся объем распределения V_1 , л кг^{-1}	$1,15 \pm 0,17$	$0,282 \pm 0,025$
Клиренс общий Слт , л $\text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$	$2,208 \pm 0,046$	$0,293 \pm 0,03$
Площадь под кривой AUC , $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{ч}$	$5,12 \pm 0,09$	$38,5 \pm 6,7$

Изучение фармакокинетики и относительной биодоступности салбутамола гемисукцината проводили в сравнении с салбутамола сульфатом. Выбор последнего в качестве препарата сравнения объясняется тем, что салбутамола сульфат является высокоэффективным бронхолитическим средством и используется при сравнительном изучении бронхолитической активности новых препаратов [6].

Фармакокинетику и относительную биодоступность изучали на протяжении 4 часов после однократного внутривенного введения препарата в дозе 11,31 мг/кг (в пересчете на салбутамола-основание) кроликам породы "Шиншилла". Субстанцию препарата в изотоническом растворе хлорида натрия (физиологическом растворе) вводили в краевую вену уха кролика. Кровь отбирали из краевой вены другого уха через 5, 15, 30, 45 мин; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 ч после введения препарата, центрифугировали и отбирали по 1 мл сыворотки крови. В одну из порций сыворотки крови, не содержащей препарата, — "нулевую" сыворотку вносили 50 мкл раствора салбутамола сульфата или салбутамола гемисукцината в концентрации 200 мкг/мл (в пересчете на основание салбутамола). Осаждали сывороточные белки. Препарат из супернатанта экстрагировали этилацетатом. Сухой остаток объединенного упаренного образца растворяли в метаноле и анализировали на жидкостном хроматографе. Полнота

экстракции составляла $75 \pm 5\%$. Анализ образцов экстрактов препаратов салбутамола из сыворотки крови кролика проводили на жидкостном хроматографе модели 1С-6А с использованием флуоресцентного монитора RF-535. Длина волн: возбуждения — 278 нм, эмиссии — 308 нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь метанол — фосфатный буфер pH 7,5 в объемных соотношениях 2:3, скорость потока 1 мл/мин, время удерживания препарата 6,4 мин. Хроматограммы обрабатывались с использованием компьютерного интегратора.

Динамика изменения концентрации салбутамола сульфата и салбутамола гемисукцината приведены в табл.1.

Согласно полученным данным, изменения концентрации препаратов салбутамола в крови кроликов после внутривенного введения носит четко выраженный двухфазный характер и описывается биэкспоненциальным уравнением с использованием двучастевой фармакокинетической модели.

Фармакокинетические параметры приведены в табл.2. Из них видно, что период полураспределения салбутамола гемисукцината несколько меньше, чем для салбутамола сульфата: 0,0992 и 0,145 ч соответственно. В то же время кажущаяся начальная концентрация салбутамола гемисукцината значительно превышает СО салбутамола сульфата и составляет 40,1 мкг/мл, по сравнению с 9,84 мкг/мл для салбутамола сульфата. Обращает на себя внимание также более длительный период полувыведения салбутамола гемисукцината по сравнению с салбутамола сульфатом, который составляет соответственно 6,14 и 1,11 ч. Особенности фармакокинетического поведения салбутамола гемисукцината, а именно высокая кажущаяся начальная концентрация и длительное выведение препарата, обуславливают величину площади под кривой концентрация—время, которая намного выше для салбутамола гемисукцината, чем для салбутамола сульфата, и составляет 38,5 и 5,12 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{ч}$ соответственно. Совершенно закономерно, что для салбутамола гемисукцината характерен при этом низкий клиренс $0,239 \text{ л} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, значительно меньший, чем для салбутамола сульфата — $2,208 \text{ л} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Исходя из сравнения площадей под фармакокинетическими кривыми, можно совершенно определенно говорить о большей биодоступности салбутамола гемисукцината.

В результате токсикологических исследований определены величины средне-смертельных доз препаратов: салбутамола гемисукцинат $\text{ЛД}_{50}=288 \text{ мкг/кг}$, салбутамола сульфат $\text{ЛД}_{50}=390 \text{ мкг/кг}$.

Проведенные сравнительные фармакокинетические исследования различных водорастворимых солей салбутамола свидетельствуют о том, что гемисукцинат превосходит по биодоступности субстанцию сравнения — сульфат салбутамола в 6—7 раз. Следует отметить также характерную для салбутамола гемисукцината более высокую начальную концентрацию в крови и более медленное выделение.

Доклинические и токсикологические исследования субстанции салбутамола гемисукцината свидетельствуют, что это малотоксичное вещество ЛД_{50} при

внутрижелудочном введении белым мышам составляет 3500 мг/кг, для сальбутамола эта величина 2700 мг/кг. Острую токсичность сальбутамола гемисукцината изучали на рандомбредных белых мышах и рандомбредных белых крысах при однократном внутрижелудочном введении. Хроническая токсичность изучена в 3-месячном эксперименте на рандомбредных крысах обоего пола 2,5—3-месячного возраста при внутрижелудочном введении. Сальбутамола гемисукцинат в дозах, в 5—10 раз превышающих терапевтическую, не влиял на интегральные показатели и не вызывал у экспериментальных животных эффектов, характерных для β_2 -адреностимуляторов: тахикардию, аритмию, гипергликемию, гипокалиемию. В дозах сальбутамола гемисукцината, превышающих терапевтическую в 20 раз, отмечено некоторое кардиотропное действие, выражающееся в удлинении интервала PQ и QT и снижении зубца R₁ во всех подопытных группах. В этих же дозах сальбутамола гемисукцинат не вызывал аллергических, танатогенных и мутагенных эффектов [6,7].

При изучении специфической фармакологической активности сальбутамола гемисукцината получены следующие результаты: полное торможение бронхоспазма, вызванного гистамином и ацетилхолином, восстановление нормального дыхания животных при всех способах введения (внутривенном, внутритрахеальном и внутрибрюшинном). Контрольные животные (без введения сальбутамола гемисукцината) погибали в 100% случаев. Бронхорелаксирующий эффект носит дозозависимый характер, при внутрибрюшинном введении максимальный эффект получен в дозе 0,8 мкг/кг. Предварительное введение сальбутамола гемисукцината подавляет и анафилактический бронхоспазм, развитие которого не было отмечено в 100% случаев. По бронходилатирующей активности сальбутамола гемисукцинат не уступает лучшим зарубежным аналогам (сальбутамола сульфат "Глаксо", Великобритания; "Орион", Финляндия).

Фармакокинетические исследования свидетельствуют о более высокой биодоступности сальбутамола гемисукцината (практически в 6—7 раз) в сравнении с сальбутамола гемисульфатом [24].

Таким образом, новое производное сальбутамола — сальбутамола гемисукцинат является высокоэффективным бронходилататором, малотоксичным веществом, перспективным для разработки на его основе разнообразных лекарственных форм.

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 том числе бронхиальной астмы [23].

Разработаны основные принципы создания пероральных лекарственных форм с контролируемой скоростью высвобождения лекарственного препарата на основе так называемых осмотических терапевтических систем.

Эти системы позволяют сочетать все основные функции, необходимые для контролируемого высвобождения лекарственного препарата. Основными па-

раметрами таких лекарственных форм является безопасность применения, простота изготовления, возможность широкого сочетания вспомогательных и лекарственных веществ для обеспечения заданной скорости и количества лекарственного препарата, 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 не проницаемой 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.

Была разработана математическая модель, позволяющая оптимизировать высвобождение лекарственных препаратов с учетом диффузионного транспорта воды через полимерную мембрану, релаксационных процессов на границе раздела полимер-растворитель, кинетики растворения лекарственного вещества и осмотически активного агента, конвективного высвобождения лекарственного препарата.

С учетом математического моделирования и целого ряда экспериментальных исследований был предложен состав лекарственной формы с сальбутамолом гемисукцинатом (получившей название Сальтос) и определены физико-химические параметры полимерной оболочки для лекарственной формы [8].

Краткая характеристика разработанной лекарственной формы

Таблетки с контролируемой скоростью высвобождения, содержащие 6 мг сальбутамола гемисукцината в пероральной лекарственной форме, работающей 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.

Программируемая скорость высвобождения

Лекарственная форма предназначена для высвобождения сальбутамола гемисукцината с переменной

скоростью. При этом наблюдается два импульса: первый на 1—3-м часу (высвобождается 2 мг), второй на 8—10-м часу (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.

Воспроизводимость скорости высвобождения

При исследовании *in vitro* у лекарственной формы имеется некоторая вариабельность, но она мала и не может вызвать заметное изменение в уровне лекарства в плазме крови.

Влияние pH на скорость высвобождения

Скорость высвобождения сальбутамола гемисукцината не зависит от pH желудочно-кишечного тракта.

Время начала высвобождения сальбутамола гемисукцината

При использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, т.е. сальбутамол гемисукцинат начинает высвобождаться сразу как лекарственная форма попадает в желудок. Это достигается модификацией полимерной оболочки.

Возможность изменять скорость высвобождения

Состав лекарственной формы подобран таким образом, что, изменяя соотношение лекарственного препарата и осмотически активного агента, можно в широких пределах изменять скорость и кинетические закономерности высвобождения сальбутамола гемисукцината.

Все представленные характеристики подтверждены большим объемом доклинических и клинических испытаний, проведенных в ведущих пульмонологических центрах РФ.

Сравнительное фармакологическое исследование таблеток Сальтос с зарубежным аналогом Волмакс ("Глаксо" Великобритания), проведенное на моделях гистаминового и ацетилхолинового бронхоспазма у морских свинок, показало, что Сальтос не уступает по бронхолитической активности препарату Волмакс. Изучение общетоксического действия таблеток Сальтос проведено на собаках Бигль 1—2 летнего возраста в 3-месячном хроническом эксперименте. Препарат вводили перорально ежедневно в разовой дозе 0,5—2,5 мг/кг. Сальтос не оказал влияния на интегральные показатели, поведение животных, выделительную, поглочительную, углеводную, липидную функцию печени, состояние нервной системы, секреторную функцию почек, минеральный обмен. Отмечено незначительное кардиотропное действие, аналогичное эффекту, отмеченному у крыс при изучении субстанции при 20-

кратном увеличении дозы по сравнению с терапевтической.

Клиническая эффективность сальтоса изучена в сравнении с зарубежным аналогом-волмаксом. Двойное перекрестное исследование показало, что сальтос по клинической эффективности у лиц с бронхиальной астмой не уступает волмаксу [27]. Побочные эффекты при длительном курсовом применении не выходят за рамки для этой группы лекарственных средств (тремор, умеренная тахикардия, головная боль). При этом следует указать, что частота развития побочных эффектов, по нашим данным, у сальтоса ниже (33%), чем у волмакса — 50% [26,29]. В настоящее время сальтос и сальбен с успехом используются для лечения больных бронхиальной астмой в клиниках Екатеринбурга, Самары, Краснодара, Саратова и Нижнего Новгорода.

Таким образом, на основе сальбутамола и его производных имеются различные отечественные лекарственные формы, обладающие высокой бронхолитической активностью и не уступающие по клинической эффективности лучшим зарубежным образцам. Широкое внедрение отечественных препаратов в клиническую практику позволит значительно снизить стоимость лечения и повысить качество жизни больных с бронхообструктивными заболеваниями легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабарсков Е.В., Казначеев В.А., Лохмачев А.В. Ингалятор порошков лекарственных средств. Пат.38792 РФ.
2. Булычева Н.А., Шарина Н.Е., Андрущишина Т.Б., Ольбинская Л.И. Сравнительная оценка эффективности, переносимости и кардиогемодинамических эффектов сальбена и сальбутамола // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы. — М., 1995. — № 671.
3. Зуева Э.Ф., Скачилова С.Я., Чучалин А.Г. и др. Новые лекарственные составы для ингаляции на основе сальбутамола и будесонида // Там же. — № 750.
4. Зуева Э.Ф., Скачилова С.Я., Гирева Н.Н., Чучалин А.Г., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляции // Там же. — № 673.
5. Кисляк Л.В., Соколов А.С., Засеева О.В. Клиническая эффективность сальбена у больных бронхиальной астмой // Там же. — № 676.
6. Кузьмина С.Ю., Мирошниченко И.И., Скачилова С.Я. и др. Фармакокинетика лекарственных форм савентола у кроликов // Там же. — № 680.
7. Митрохин Н.М., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Сравнительное изучение бета-2-адреномиметической активности производных сальбутамола // Российская науч. конф. "Создание лекарственных средств": Тезисы докладов. — Купавна, 1992. — С.134.
8. Павлов В.М., Шиловост В.П., Скачилова С.Я., Кисляк Л.В. Сальтос. Бета-2-агонист для лечения и профилактики бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы. — М., 1994. — № 757.
9. 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.
10. Петругова Н.П., Бабарсков Е.В., Гирева Н.Н., Чучалин А.Г., Юрченко Н.И., Скачилова С.Я. Новый ингалятор сухих порошков лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы. — М., 1995. — № 682.
11. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П., Смирнов Л.Д. и др. Способ выделения сальбутамола: Пат. 1697383 РФ.
12. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П., Смирнов Л.Д. Сальбутамол и его производные, синтез и свойства // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й:

- Тезисы докладов.— Киев, 1990.— № 714.
13. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф., Муравская И.Д., Буров Ю.В. Фениламиноэтанола — эффективные противоастматические средства: Обзор.— М., 1990. (Обзор. информ. "Лекарственные средства, экономика, технология и перспективы получения". ВНИИ СЭНТИ. 1990.— Вып.9.)
 14. 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 докладов.— Челябинск, 1991.— № 256.
 15. Скачилова С.Я., Засеева О.В. и др. Сравнительная оценка кардиотоксического действия отечественного бета-2-агониста сальбутамола и зарубежных аналогов // Там же.— № 455.
 16. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Создание отечественного сальбутамола — селективного бета-2-симпатомиметика // Там же.— № 455.
 17. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. и др. Савентол — новый бета-2-агонист // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й: Тезисы докладов.— СПб., 1992 — С.726.
 18. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н. и др. Ингаляционные составы для лечения бронхиальной астмы: Пат. 5066173 РФ.
 19. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Чучалин А.Г., Павлов В.М., Петругова Н.П., Кисляк Л.В. Способы пролонгации бронхолитического действия бета-2-адреномиметиков на примере сальбутамола. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 764.
 20. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. Тенденции в создании лекарственных форм бета-2-агонистов. // Бюл. Всероссийск. науч. центра биологически активных веществ.— 1994.— № 1.— С.52—71.
 21. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственных формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов.— Екатеринбург, 1994.— С.172—173.
 22. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф., Буров Ю.В., Павлов В.М. Современные лекарственные формы β_2 -агонистов для фармакотерапии бронхиальной астмы // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й: Тезисы докладов.— М., 1995.— № 19.
 23. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф. и др. Новые направления в создании пролонгированных бета-2-агонистов // Там же.— № 684.
 24. Титова Е.В., Цой А.Н., Мирошниченко И.И. Клиническая фармакокинетика сальтоса // Там же.— № 687.
 25. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Поиск и создание селективных стимуляторов бета-2-адренергических рецепторов // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И. Хамида.— М.: Фарммединфо, 1992.— С.66—76.
 26. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный бета-2-агонист в лечении бронхиальной астмы // Там же.— № 471.
 27. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Зайцева Т.М., Соколов А.С., Скачилова С.Я. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного бета-2-агониста у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.59—69.
 28. Чучалин А.Г., Бабарсков Е.В., Оленев В.И., Зезин С.Б., Коркина Л.Г., Казначеев В.А., Лохмачев А.В. Ингалятор для введения лекарственных средств в виде порошка: Пат.2002467 РФ.
 29. Цой А.Н., Титова Е.В., Дуранде Т.О. Эффективность и безопасность сальтоса при курсовом применении // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 769.
 30. Шор О.А., Цой А.Н. Изучение дозозависимого эффекта новой лекарственной формы сальбутамола — сальбена, отечественного производства // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы.— М., 1995.— № 691.

Поступила 23.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-008.444-07

С.Л.Бабак, А.М.Белов, С.В.Стеблецов, Р.А.Григорьянц КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА АПНОЭ СНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CLINICAL ASPECTS OF SLEEP APNOE SYNDROME

S.L.Babak, A.M.Belov, S.V.Stebletsov, R.A.Grigoriants

Summary

Sleep apnoe syndrome (SAS) is wide-spread pathology (2—4%) which may jeopardise patients life (sudden night death), there is a strong male predominance in SAS, mean age is 30—55 years (68%). The main markers of SAS are excess weight, especially considerable obesity (more than 120% of ideal weight); increased neck circumference — in male more than 43 cm, in female more than 40 cm; systemic arterial hypertension; nasopharyngeal obstruction; pulmonary hypertension; cor pulmonale. The main symptoms of SAS are chronic loud snoring (94%); interrupting of breathing during sleep (54%); excessive daytime sleepiness (especially in transport drivers) (78%); transport and industrial accidents due to hypersomnolence and excessive daytime tiredness (40%); individual character's changes (48%); morning headaches (36%); sexual dysfunctions (42%). In spite of its wide-spreading, practical doctors recognises the SAS only in 2 cases from 10. There are three main reasons for underdiagnosing SAS. 1) Poor readines of practical doctors to recognise the main markers and symptoms of SAS. 2) The most reliable method of diagnosing SAS is polysomnography, but today these techniques are available only in nonnumerous sleep laboratories. 3) The patients are not aware that chronic loud snoring with sleep apnoes

marked by their close relatives is absolute indication to polysomnography for the purpose to diagnose SAS. At present it is possible not only diagnose SAS but also carry out the programmes of optimal management depending on main symptoms and severity of disease. This programmes include 1) general measures: weight loss with caloric restriction, widening of physical activity, alcohol and hypnotics avoidance, position training (avoid dorsal decubitus); 2) breathing with nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) during night; 3) oral appliances (prosthetic devices that either pull the tongue or the mandible forward creating a prognatism); 4) surgical management of SAS (uvulopalatopharyngoplasty (UPPP), tonsillectomy, tracheostomy, LAUP, maxillomandibular osteotomy).

Резюме

Синдром апноэ сна является распространенной патологией (2—4%), потенциально угрожающей жизни пациента (внезапная ночная смерть), наиболее часто встречающейся у мужчин в возрасте 30—55 лет (68%), основными маркерами которой являются: повышение массы тела, в особенности ее значительное увеличение (>120% от идеального веса тела); увеличение размера охвата шеи (размера воротничка): мужчины >43 см, женщины >40 см; системная гипертензия; назо-фарингеальные сужения; легочная гипертензия; легочное сердце. Основными симптомами являются: хронический громкий ночной храп (94%), периоды перехватывания дыхания или “дыхательной заслонки” во время сна (54%); выраженная избыточная дневная сонливость (особенно у лиц, управляющих транспортным средством) (78%); несчастные случаи на производстве или автодорожные происшествия, причиной которой служила дневная сонливость или дневная усталость (40%); индивидуальные изменения характера пациента (48%); утренние головные боли (36%); снижение половой потенции пациента (42%). Несмотря на значительную распространенность, синдром апноэ сна диагностируется практикующими врачами в 2 случаях из 10. Основных причин три: 1) низкая готовность практикующих врачей к узнаванию и верификации основных маркеров и симптомов заболевания; 2) наиболее достоверный способ диагностики апноэ сна — ночное полисомнографическое исследование — возможно проводить только в специально оборудованных лабораториях сна, число которых пока невелико; 3) пациенты практически не осведомлены о том, что длительный громкий ночной храп с периодами остановок дыхания, отмечаемый женами и близкими родственниками пациента, является абсолютным показанием к проведению полисомнографического исследования с целью диагностики САС. На современном этапе возможно не только производить высоко достоверную диагностику указанных состояний, но и осуществлять комплексную программу терапевтической коррекции в зависимости от степени тяжести основного состояния, выраженности симптоматики и т.д. Такая программа включает в себя: 1) устранение факторов риска: похудание (включая диету и гимнастические упражнения), отказ от алкоголя и седативных препаратов перед сном, отказ от позиции на спине во время сна; 2) вспомогательную интраназальную вентиляцию легких постоянным положительным давлением (CPAP); 3) стоматологическую коррекцию; 4) хирургическую коррекцию (УФПП, пластика носа, тонзиллэктомия, пластика нижней челюсти, трахеостомия, LAUP).

Определение и распространенность

Синдром апноэ сна (САС) — это серьезное, потенциально угрожающее жизни пациента состояние, характеризующееся развитием остановок дыхания длительностью более 10 секунд с частотой развития более 5 в час.

САС относится к варианту дыхательного расстройства и характеризуется повторяющимися коллапсами в области верхних дыхательных путей во время сна, приводящими к полной остановке дыхания. У подавляющего большинства пациентов апноэ сна сопровождается длительной историей развития громкого ночного храпа, а также практикой частых неосознанных ночных пробуждений, приводящих к хронической избыточной дневной сонливости или дневной усталости.

Существует два различных между собой типа САС: центральное и обструктивное. Центральное апноэ характеризуется как падением воздушного потока дыхания, так и недостатком дыхательных усилий, вплоть до полного их исчезновения. Обструктивное апноэ явля-

ется более собирательным понятием и объединяет различные формы, приводящие в конечном итоге к состоянию остановки дыхания. Основной их характеристикой является развитие смыкания верхних дыхательных путей, приводящее к падению воздушного потока дыхания, несмотря на сохраняющиеся регулярные дыхательные усилия.

Апноэ определяется как падение воздушного потока дыхания длительностью более 10 с. Другим родственным апноэ событием является гипопноэ — снижение воздушного потока дыхания, ассоциированное со снижением насыщения кислорода в артериальной крови. Среднечисловым значением числа апноэ и гипопноэ событий в течение одного астрономического часа является индекс апноэ-гипопноэ (АНИ), нормальное значение которого у взрослых людей не превышает пяти событий в час, без сопутствующих симптомов-маркеров. С ростом АНИ закономерно усиливается выраженность симптоматики. Начальной точкой для распознавания САС является АНИ=5, ассоциированный с состоянием избыточной дневной сонливости или дневной усталости [1].

Таблица 1

Симптомы и основные маркеры САС взрослых

Симптомы	Маркеры
Хронический громкий ночной храп	Повышение массы тела, в особенности ее значительное увеличение ($\geq 120\%$ от "идеальной массы тела")
Периоды перехватывания дыхания или "дыхательной заслонки" во время сна	Охват шеи (размер воротника): — мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 40 см.
Выраженная избыточная дневная сонливость (особенно у лиц, управляющих транспортным средством)	Системная гипертензия
Несчастные случаи на производстве или автодорожные происшествия, причиной которых служила дневная сонливость или дневная усталость	Назофарингеальные сужения Легочная гипертензия (редкий маркер) Легочное сердце (редкий маркер)
Индивидуальные изменения характера пациента на фоне утомления или дневной усталости	

По данным различных авторов, частота встречаемости данной патологии среди взрослого населения в средневозрастной группе составляет: среди мужчин — 4%, среди женщин — 2% [1]. Это сопоставимо с распространенностью бронхиальной астмы, которая в средневозрастной группе достигает 4,5% [2]. Кроме того, САС достигает своего максимального распространения среди людей с избыточным весом тела, у мужчин, пожилых. Прослеживается закономерность высокого распространения САС в группах людей, имеющих артериальную гипертензию [3].

Последствия и осложнения

В большинстве случаев пациенты с САС испытывают различной силы явления вялости, усталости, сонливости, расстройства памяти, раздражительность, трудность концентрации внимания, изменения личности, о которых они сообщают или не сообщают своим лечащим врачам [4]. Для них характерно развитие непреодолимой сонливости в самые неподходящие моменты, высокая частота совершения автодорожных происшествий, несчастных случаев на производстве [5].

К сожалению, сердечно-сосудистая система также вовлекается в патологический процесс у пациентов с САС. Так, системная гипертензия регистрируется более чем у 50% пациентов; частота утренней гипертензии линейно возрастает с ростом апной активности, причем данные имеют высокую достоверность как для людей с избыточным весом, так и у лиц без его увеличения [6,7]. Ночные аритмии также тесно взаимосвязаны с явлениями апноэ сна. Часто наблюдаемые брадиаритмии, различного типа желудочковые тахикардии являются последствием тяжелой гипоксии. Вполне возможно, что явления апноэ сна вносят свой вклад в развитие ишемических изменений миокарда,

ведут к развитию инфаркта миокарда у пациентов с аортокоронарной несостоятельностью [8,9,10].

Очень небольшое количество пациентов с выраженным САС могут быть характеризованы как лица с синдромом Пиквика (синдром ожирения + гиповентиляции), основными критериями которого являются: дневная гиперкапния и гипоксемия, артериальная гипертензия, полицитемия и *cor pulmonare* [11].

Критерии идентификации и факторы риска

Пациенты с высоким риском развития апноэ сна чаще всего те, кто длительно имеет громкий хронический храп. Если такового выявить не удастся, вероятность апноэ не велика. С другой стороны, часто наблюдаемые явления "перехватывания" ночного дыхания и "дыхательной заслонки" могут служить predisposing факторами в дальнейшем развитии САС. Опрос близких родственников и супруги пациента в этих случаях является необходимым для наиболее точного и полного сбора информации о состоянии храпа и апной периодов.

Избыточная масса тела, в особенности ожирение высокой степени, является фактором риска и достоверно утяжеляет симптоматику и течение САС.

Большинство пациентов с САС имеют ожирение различной степени, причем наиболее часто повышение массы составляет 120% от "идеальной массы тела".

Большой размер шеи у мужчин или женщин в сочетании с храпом может служить высоким predisposing фактором развития сонного апноэ. В проводимых исследованиях мужчины с охватом шеи ≥ 43 см, а женщины с охватом шеи ≥ 40 см имели достоверно самый высокий риск развития остановок дыхания во время сна [12].

Другими маркерами заболевания и факторами риска, помогающими идентифицировать пациентов с риском развития апноэ сна являются артериальная гипертензия, дневная хроническая сонливость (особенно если пациент — водитель автомобиля), автодорожные происшествия и несчастные случаи на производстве, а также труднообъяснимая легочная гипертензия и *cor pulmonale* (табл.1).

В случае жалоб пациента на избыточную дневную сонливость, при которой нет других симптомов-маркеров, указывающих на САС, подсказкой могут служить: особенности течения самого сна, сколько часов пациент спит ночью, недавно наступившие изменения паттерна сна, приведшие к ухудшению качества жизни, и т.д. Пациент может просто нуждаться в выяснении причин, приводящих к увеличению бодрствования во время сна. Если сон пациента достаточный, необходимо рассматривать другие состояния, такие, как нарcolepsia или депрессия.

Сонное апноэ имеет достаточное распространение и в детском возрасте. Наиболее частой причиной этого служит гипертрофия миндалин. Дети с явлениями САС имеют другие патологические знаки и маркеры этого состояния, нежели взрослые. Во время сна основными проявлениями заболевания у них чаще

Лечение апноэ сна

1. Устранение факторов риска:
 Похудание (включая диету и гимнастические упражнения)
 Отказ от алкоголя и седативных препаратов перед сном
 Отказ от сна в позиции на спине
2. Вспомогательная интраназальная вентиляция постоянным положительным давлением (CPAP):
 Неинвазивная
 Высокоэффективная
 Индивидуализированная
 Не вызывает привыкания
3. Стоматологическая коррекция:
 Может быть использована для коррекции апноэ легкой тяжести течения
 Не всегда эффективна
4. Хирургическая коррекция (УФПП-UPPP, пластика носа, тонзиллэктомия, пластика нижней челюсти, трахеостомия, LAUP):
 Высоко инвазивна
 Не всегда эффективна
 Имеет риск для пациента
 Требуется тщательного полисомнографического контроля на каждом этапе

являются экспонированный храп и нагрузочное дыхание. Дальнейшие проявления САС заключаются в потере массы тела (или трудности его увеличения), плохой обучаемости в школе, вторичном энурезе и поведенческих расстройствах [13].

Д и а г н о с т и к а

Если у пациента выявляется высокая предрасположенность к сонному апноэ после оценки основных симптомов и маркеров заболевания, единственным достоверным способом верификации диагноза служит исследование сна. Из всех способов диагностики сна только полисомнография, произведенная в условиях лаборатории сна, может служить оптимальным тестирующим инструментом для состояний апноэ. Включая в себя анализ стадийности сна, воздушного и дыхательного усилия, определение насыщения артериальной крови кислородом (сатурация), электрокардиографию, определение позиции тела во сне, характера двигательной активности конечностей, она дает наиболее полное и высоко достоверное представление о процессах, происходящих во время сна.

В ситуациях, когда нет возможности осуществить полисомнографическое исследование, другим способом диагностики может служить пульс-оксиметрия с одно-временной регистрацией кардиопульмонологических параметров. Достоинством этого метода служит возможность его использования в домашних условиях, простота

и достаточная достоверность. Можно использовать и простую оксиметрию для диагностики сонного апноэ; однако нужно помнить, что чувствительность и специфичность регистрации сигнала в этом случае достаточно спорна [14]. Необходимо отметить, что вариантов домашних мониторинговых систем апноэ достаточно много. В основном они основаны на регистрации комплекса кардиопульмонологических параметров (воздушный поток дыхания, дыхательные усилия, сердечные сокращения, сатурация крови) и характеристик самого сна, что позволяет их использовать для диагностики апноэ сна.

Необходимо отметить тот факт, что интерпретация получаемых данных может быть произведена только с помощью специально подготовленных специалистов в области расстройств сна, поскольку принятие решения о необходимости и характере коррекции выявленного состояния может решающим образом изменить качество и продолжительность жизни пациента.

Степень выраженности симптоматики служит критерием для наиболее ранней диагностики сна и начала адекватной терапии. Так, пациенты, предъявляющие указанные жалобы и управляющие автомобилем, а также страдающие сердечной недостаточностью или стенокардией, должны иметь самый высокий приоритет при исследованиях сна и проведении немедленной коррекции.

В а р и а н т ы л е ч е н и я

Пути лечения состояния апноэ у пациентов включают как воздействие на физиологические компоненты, так и симптоматическую терапию. Физиологическая коррекция включает в себя устранение фрагментации сна, периодов апноэ и гипопноэ, периодов десатурации. Симптоматическая терапия направлена на устранение храпа и дневной сонливости, улучшение качества жизни, уменьшение или элиминацию осложнений; при этом она не обязательно должна сочетаться с соответствующей физиологической коррекцией или уменьшать болезненное состояние.

Лечение болезненного состояния должно быть строго индивидуализированным, комплексным, произведенным под контролем специалистов в области сонного апноэ (табл.2).

Устранение факторов риска

Изолированное использование такого варианта терапии возможно лишь в случаях легкой формы апноэ сна. Воздействия на факторы риска включают похудание, отказ от употребления алкоголя и седативных препаратов в вечернее время, контроль позиции тела во время сна (отказ от сна в позиции на спине). Уменьшение массы тела путем пластических хирургических операций или специальных медикаментозных средств — довольно оспариваемое направление, но иногда оно может быть очень полезным, а в некоторых случаях и целительным.

Пациенты с легкой формой апноэ сна могут проводить лечение по устранению факторов риска по специальной программе самостоятельно в домашних условиях.

Хирургическая коррекция состояния апноэ сна

Увуло-фаринго-палато-пластика (UPPP)
 Носовая пластическая хирургия
 Тонзиллэктомия
 Вспомогательная лазерная увуло-палато-пластика (LAUP)
 Максилло-фасцилярная хирургическая коррекция
 Трахеостомия

Остальным пациентам можно рекомендовать эту программу в качестве одного из направлений комплексной индивидуальной терапии. Лечение пациентов происходит под контролем специально подготовленного персонала, с регулярными повторными осмотрами и консультациями для оценки эффективности терапии. Для пациентов, у которых удается достичь улучшения, поддерживающая терапия продолжается для усиления положительного эффекта, вплоть до полного успеха. В тех случаях, когда симптомы болезни не уменьшаются, следует думать о низкой эффективности монотерапии и осуществлении комплексного индивидуализированного лечения.

*Вспомогательная интраназальная
 вентиляция постоянным
 положительным давлением (CPAP)*

CPAP-терапия является самой эффективной неинвазивной терапией для лечения апноэ сна. Для CPAP-терапии пациент должен в период сна надевать специально подобранную маску на нос, а в некоторых случаях — на рот и нос. Маска соединяется со специальным нагнетающим воздух устройством через носовые проходы. Постоянное положительное давление в верхних дыхательных путях (CPAP) создается путем образования “пневматической планки”, повышающей уровень давления в орофарингеальной области в течение всего дыхательного цикла. Подобный вид терапии осуществляется в домашних условиях только после подбора необходимого уровня CPAP давления, купирующего состояние апноэ сна, в лабораториях сна под полисомнографическим контролем. CPAP эффективно уменьшает дневную сонливость и устраняет кардиопульмонологические расстройства. Правильно подобранный режим CPAP-терапии создает ритмичный паттерн дыхания, что приводит к улучшению качества дыхания и функциональных показателей даже у пациентов с тяжелыми его расстройствами. При анализе смертности пациентов, получавших CPAP-терапию, с пациентами, лечившимися другими видами терапии, и нелеченными, самые низкие цифры наблюдались у больных, использующих CPAP-терапию [15].

Оставаясь самым эффективным способом терапии, CPAP может быть трудным в использовании у некоторых групп пациентов. Так, например, у пациентов с тяжелыми формами апноэ сна, требующих высоких уровней CPAP-давления, может возникать нежела-

тельная реакция по типу ринита, натирания носа, кожного дискомфорта лица, сухости во рту, дыхательного дискомфорта. В этом случае с помощью воздушных увлажнителей, назальных стероидов, антихолинергических препаратов, специально подобранных масок возможно устранить нежелательные эффекты. Для большей эффективности CPAP-терапии пациента ориентируют на постоянное сотрудничество, более подробно информируют его о возможных ошибках при использовании метода, подбирают высоко индивидуализированную программу терапии.

Необходимо отметить, что по окончании первого месяца лечения после оценки характера симптомов, их выраженности, сопутствующей патологии (артериальная гипертензия), а также состояния приборов, CPAP-терапия у пациента может быть пересмотрена. В случае уменьшения массы тела, хорошего самочувствия уровень CPAP-давления может быть уменьшен, а при вновь возникшем храпе наоборот требуется увеличение режима.

Стоматологическая коррекция

Применяется только в случаях апноэ сна легкого течения. Ротовые или зубные аппликаторы, используемые в данном виде терапии, как правило, эффективны не у всех пациентов. Аппликаторы можно использовать и при явлениях изолированного громкого ночного храпа без явлений апноэ. С учетом всевозможных их вариаций, смысл их наложения сводится к смещению западающего языка вперед, выдвиганию нижней челюсти и созданию достаточного воздушного прохода в течение всего времени сна [16].

Нужно отметить, что подобная терапия может быть предпринята только после консультации и под контролем стоматолога и должна быть обязательно оценена рядом повторных полисомнографических контрольных наблюдений.

Хирургическая коррекция

Для всех видов хирургической коррекции абсолютным показанием является аномалия строения лицевого скелета или его анатомическая несостоятельность. Отрицательным моментом данного вида лечения является его тяжелая переносимость пациентами, низкая эффективность как монотерапии, необходимость постоянного ежемесячного полисомнографического контроля за состоянием апноэ сна [17]. Основные виды хирургической коррекции приведены в табл.3.

Фармакологическая коррекция

К сожалению, на сегодняшний день не найдено эффективного средства медикаментозной коррекции состояния апноэ сна.

Оксигенотерапия

Назначение оксигенотерапии в комплексную терапию можно считать оправданным, особенно при выраженных явлениях ночной десатурации. Использование оксигенотерапии в качестве монотерапии состояния

апноэ сна не оправдано, поскольку не удается ликвидировать расстройства сна и явления дневной сонливости [18].

З а к л ю ч е н и е

Несмотря на значительную распространенность, синдром апноэ сна диагностируется практикующими врачами в 2 случаях из 10. Основных причин этому три: 1) низкая готовность практикующих врачей к узнаванию и верификации основных маркеров и симптомов заболевания; 2) наиболее достоверный способ диагностики состояния апноэ сна — ночное полисомнографическое исследование — можно проводить только в специально оборудованных лабораториях сна, число которых пока невелико; 3) пациенты практически не осведомлены о том, что длительный громкий ночной храп с периодами остановок дыхания, отмечаемый женами и близкими пациента, является абсолютным показанием к проведению полисомнографического исследования с целью диагностики САС. На современном этапе возможно не только производить высокостепенную диагностику указанных состояний, но и осуществлять комплексную программу терапевтической коррекции в зависимости от степени тяжести основного состояния, выраженности симптоматики и т.д. Эффективность лечения состояния апноэ сна зависит от:

- правильной оценки клинической картины и раннего выявления основных маркеров заболевания;
- выбора правильного комплекса наиболее индивидуализированных и эффективных лечебных мероприятий;
- сотрудничества пациента на этапе получения домашней терапии с персоналом, осуществляющим контроль за основными симптомами и маркерами болезни, проводящим обучение пациента и контролирующим качество проведения СРАР-терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Yong T., Palta M., Derpesey J., Skatrud J., Werber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *N. Engl. J. Med.* 1993. — Vol.328. — P.1230—1235.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Fact Book: Fiscal Year 1993. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Public

Health Service, National Institutes of Health, February. — Washington, 1994.

3. Fletcher E.S., DeBehnke R.D., Lovoi M.S., Gorin A.B. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol.103. — P.190—195.
4. Roth T., Roehrs T.A., Conway W.A. Behavioral morbidity of apnea // *Sem. Respir. Med.* — 1988. — Vol.9. — P.554—559.
5. Findley L.J., Unverzagt M.E., Suratt P.M. Automobile accident involving patients with obstructive sleep apnea // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol.138. — P.337—340.
6. Fletcher E.C. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol.98. — P.118—128.
7. Strohl K.P., Novak R.D., Singer W. et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea // *Sleep.* — 1994. — Vol.17. — P.614—618.
8. Guilleminault C., Connolly S.J., Winkle R.A. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 1983. — Vol.52. — P.490—494.
9. Shepard J.W., Garrison M.W., Grither D.A., Dolan G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea // *Chest.* — 1985. — Vol.88. — P.335—340.
10. Hung J., Whitford E.G., Parsons R.W., Hilman D.R. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men // *Lancet.* — 1990. — Vol.336. — P.261—264.
11. Rappoport D.M., Garay S.M., Epstein H., Goldring R.M. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Picwickian Syndrome" // *Chest.* — 1986. — Vol.89. — P.627—634.
12. Davies R.J.O., Stadling J.R. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome // *Eur. Respir. J.* — 1990. — Vol.3. — P.509—514.
13. Brouillette R.T., Fernbach S.K., Hunt C.E. Obstructive sleep apnea in infants and children // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol.100. — P.31—40.
14. Gyulay S., Olson L.G., Hensley M.J., King M.T., Allen K.M., Saunders N.A. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol.147. — P.50—53.
15. Keenan S.P., Burt H., Ryan C.F., Fleetham J.A. Long-term survival of patients with obstructive sleep apnea treated by uvulopalatopharyngoplasty or nasal CPAP // *Chest.* — 1994. — Vol.105. — P.155.
16. Schmidt-Nowara W., Lowe A., Wiengand L. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review // *Sleep.* — 1995. — Vol.18, № 7. — P.501—510.
17. Tousignant P., Cosio M.G., Levy R.D., Groome P.A. Quality adjusted life years added by treatment of obstructive sleep apnea // *Ibid.* — 1994. — Vol.17. — P.52—60.
18. Phillips B.A., Schmitt F.A., Berry D.T.R., Lamb D.G., Amin M., Cook Y.R. Treatment of obstructive sleep apnea: a preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA // *Chest.* — 1990. — Vol.98. — P.325—330.

Поступила 17.06.96.

Н.А.Колганова, Н.М.Грачева

СИСТЕМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫМ СИНДРОМОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

SYSTEMIC INFLAMMATORY INVOLVEMENT OF GASTROENTERAL AND BRONCHIAL MUCOSAE IN PATIENTS WITH DERMATO-RESPIRATORY SYNDROME

N.A.Kolganova, N.M.Gracheva

S u m m a r y

The aim of this study was to evaluate the role of inflammatory lesions of gastroenteral and bronchial mucosae in the genesis of allergic reactions, particularly of dermato-respiratory syndrome. 55 patients with atopic dermatitis and dermato-respiratory syndrome were observed. In all patients the complex assessment of gastroenteral tract and bronchoalveolar lavage were conducted. Obtained findings revealed that there was a strong correlation between functional gastroenteral impairments and inflammatory activity in bronchoalveolar spaces. Morphological changes in mucosae of bronchial and gastroenteral tracts and simultaneous allergic dermatological manifestations may justify the presence of systemic allergic inflammation.

Р е з ю м е

Задачей настоящей работы явилось выяснение роли поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и бронхов в генезе аллергических реакций, в частности, изучение морфологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и бронхов при дермато-респираторном синдроме. В исследованиях участвовали 55 больных с диагнозом дермато-респираторный синдром и атопический дерматит. Всем больным было проведено всестороннее обследование желудочно-кишечного тракта и бронхоальвеолярный лаваж. Анализ данных показал, что нарушение функциональной деятельности пищеварительного тракта коррелирует с наличием цитологической картины воспаления в бронхо-легочном отделе; морфологические изменения слизистой оболочки бронхов и желудочно-кишечного тракта при кожных проявлениях аллергии свидетельствуют о субклиническом течении аллергического воспаления.

Как показали эпидемиологические исследования последних лет, в современных экологических условиях отмечается высокая частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у людей, страдающих аллергическими заболеваниями. В то же время функциональные нарушения деятельности пищеварительной системы способствуют развитию и обострению различных аллергических заболеваний, в частности дермато-респираторного синдрома (ДРС), представляющего собой одновременное наличие бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД), острой и хронической крапивницы, отека Квинке [2,7,9].

До настоящего времени нет единого представления о характере и механизмах поражения ЖКТ при аллергических заболеваниях. В одних исследованиях ведущая роль придается нарушению всасывания и ферментативной недостаточности в тонком кишечнике [3,6], в других — изменениям биоценоза толстого кишечника [4,10], в третьих — поражениям гепатобилиарной системы [5,8]. Анализ данных литературы, а также проведенные нами ранее исследования [2] дают основания

полагать, что одним из основных звеньев патологического процесса при аллергических заболеваниях является сочетанное поражение слизистой оболочки как ЖКТ, так и бронхолегочного отдела.

В задачу настоящей работы входило выявление роли поражения слизистой оболочки ЖКТ и бронхов в генезе аллергических реакций, в частности изучение морфологии слизистой оболочки ЖКТ и бронхов при ДРС.

В исследованиях участвовали 55 больных, все исследования согласно Хельсинской Конвенции о правах человека проводились только при наличии добровольного согласия пациентов.

Состав контингента больных и его характеристика по возрасту, полу, тяжести заболевания представлены в табл.1.

Как видно из таблицы, большинство больных составляют лица молодого возраста до 30 лет. Почти у всех больных имела место генетическая предрасположенность к аллергическим заболеваниям: анамнестические данные указывали на наличие атопии у родителей

Клиническая характеристика контингента больных с аллергическими заболеваниями органов дыхания и кожи

Диагноз	Количество больных	Пол		Возраст, лет					Тяжесть течения			Сопутствующие заболевания
		м	ж	до 20	21—30	31—40	41—50	старше 51	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Дерматореспираторный синдром (АБА+АтД)	52	34	18	29	8	7	6	2	28	19	5	52
Атопический дерматит	3	1	2	1	1	1	1	—	—	3	—	3

и на ранние (на первом году жизни) проявления аллергии в виде кожного диатеза.

Аллергическое обследование больных выявило поливалентную сенсибилизацию, у них отмечалась гиперчувствительность к пищевым, бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Нередко обострения связывались с приемом лекарственных препаратов.

Всем больным было проведено обследование ЖКТ, которое включало:

- определение кислотности желудочного сока,
- дуоденальное зондирование,
- ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря и поджелудочной железы
- гастроскопию
- биопсию слизистой оболочки дна и пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, дистальных отделов толстой кишки.

Биоптаты слизистой оболочки разных отделов ЖКТ фиксировались 10% нейтральным забуференным раствором формалина и заливались в парафин.

Гистологические срезы окрашивались гематоксином Эрлиха и эозином, прочным зеленым по Ван-Гизону, азур П-эозином по Романовскому, шифф-йодной кислотой по Мак-Манусу, основным коричневым по Шубичу, прочным красным В по Пирсу и акридиновым оранжевым по Уолтерсу. Геликобактерии и кампилобактерии определялись в биоптатах бактериоскопически с помощью акридинового оранжевого в собственной модификации. Полученные гистологические и гистохимические препараты слизистой оболочки подвергались морфометрическому анализу.

При установлении диагноза хронического гастрита использовалась современная Сиднейская классификация, изучение состояния микробиоценоза кишечника проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава СССР.

Результаты исследований показали, что у 52 (94%) больных имеют место патологические изменения микробного пейзажа кишечника и лишь у 3 (6%) больных отмечались нормальные показатели биоценоза. Изменения микрофлоры проявлялись снижением роста микроорганизмов — представителей резидентной флоры (бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии) и возрастанием количества условно-патогенных микроорганизмов (стафилококк, протей, кандиды и др.). Обращают на себя внимание высокая частота дисбактериоза II

степени (субкомпенсированная форма) — 19 (35%), и III степени (значительные изменения симбиотных микроорганизмов с существенным снижением их содержания) — 21 (36%) больных. В то же время больные с выраженным дисбактериозом IV степени составили всего 8% (4 человека) от общего числа обследованных, несмотря на длительный анамнез основного заболевания, высокую частоту комбинированных форм аллергии, а также выявление практически у всех пациентов сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Вероятно, это связано с тем, что большинство больных в наших наблюдениях составляли лица молодого возраста с высокой резистентностью и значительными компенсаторными возможностями. Число больных с дисбактериозом I степени (8) составили 15%.

Изучение сопутствующей гастроэнтерологической патологии у больных с проявлениями ДРС выявило различные функционально-морфологические изменения ЖКТ.

При эндоскопическом обследовании верхних отделов пищеварительного тракта в 50% случаев обнаружены хронический гастрит, гастродуоденит в сочетании с рефлюкс-эзофагитом или дуоденогастральным рефлюксом; кроме того отмечены эрозивный гастрит (3 больных), язвенная болезнь желудка (1 случай). Реже выявлялась некомпенсированная патология: дуоденогастральный рефлюкс (3), рефлюкс-эзофагит (3), бульбит, недостаточность кардии (1). При эндоскопическом обследовании дистальных отделов толстой кишки лишь у 6 пациентов обнаружены явления проктосигмоидита; в большинстве случаев слизистая оболочка толстой кишки была охарактеризована как не имеющая патологических изменений.

При дуоденальном зондировании и УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы в группе больных с ДРС у 50% обследованных отмечена дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Исследование кислотности желудочного сока в 78% случаев выявило снижение ее (в отдельных случаях — до анацидного состояния.)

Гистологические исследования биоптатов слизистой оболочки из различных отделов желудка позволили отнести найденные изменения к хроническому фундальному и/или антральному гастриту и лишь у 2 пациентов состояние слизистой оболочки можно было считать нормальным. (Классификация найденных изме-

Таблица 2

Частота обнаружения гелико- и кампилобактерий в слизистой оболочке разных отделов ЖКТ у больных с аллергическими заболеваниями органов дыхания и кожи

Результаты исследования	Отделы желудочно-кишечного тракта			
	Желудок		Двенадцатиперстная кишка	Толстая кишка
	Фундальный отдел	Антральный отдел		
Количество биоптатов	23	33	31	37
Число гелико-и кампилобактерположительных биоптатов	17 (74%)	28 (85%)	17 (55%)	24 (65%)
Число гелико-и кампилобактернегативных биоптатов	6 (26%)	5 (15%)	14 (45%)	13 (35%)

нений была проведена в соответствии с Сиднейской номенклатурой).

Почти у всех больных с ДРС на слизистой желудка находились гелико- и кампилобактерии, что в комплексе с гистологическими показателями способствовало определению таких состояний слизистой оболочки как хронический фундальный гастрит В и хронический антральный гастрит В (табл.2 и 3).

У наблюдавшихся больных состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки было оценено согласно классификации Уайтхеда как хронический диффузный дуоденит без атрофии или с минимальной атрофией кишечных ворсинок; минимальная активность процесса отмечена у 14 пациентов, при этом все они были геликобактернегативными. Хронические дуодениты с умеренной и выраженной активностью процесса (5 и 10 больных соответственно) во всех случаях сопровождались обнаружением на слизистой оболочке геликобактерий. Следует отметить, что среди пациентов с хроническим дуоденитом с умеренной активностью процесса, сопровождавшейся умеренной атрофией кишечных желез, были выявлены 2 больных, у которых он сочетался с желудочной метаплазией, и оба случая были геликобактерположительными.

У 27 больных с диагнозом ДРС и АтД проводилось изучение цитологического профиля бронхоальвеолярного лаважа. Оно показало увеличение абсолютного и относительного содержания клеток в лаваже. При локализованном дерматите число нейтрофилов было увеличено с 10 до 20%, а эозинофилов с 1 до 10% по сравнению с контролем. При генерализованном АтД количество нейтрофилов в бронхиальном лаваже было увеличено до 36%, а эозинофилов до 16% по сравнению с контролем. Цитологическая картина, кроме того, характеризовалась снижением доли плоского эпителия, повышением числа эозинофилов и тучных клеток. Больше количество тучных клеток в лаваже определялось также при обострении АтД на фоне БА, чем в тех же условиях, но без обострения. Цитологическое исследование лаважа у больных ДРС показало увеличение количества эозинофилов и тучных клеток

с признаками дегрануляции по сравнению с аналогичной картиной у больных только с БА. В бронхиальном лаваже больных ДРС отмечено достоверно большее количество эозинофилов, чем, например, у больных с хронической крапивницей, когда более характерной считается нейтрофильная реакция. В то же время картина бронхиального лаважа при различных клинических формах дерматита не имела достоверных различий. Возможно, это объясняется тем, что воспалительные изменения происходили на уровне более дистальных бронхов и бронхиол, недоступных для лаважа.

Электронно-микроскопические исследования лаважа показали что в бронхах больных ДРС имеют место признаки активации альвеолярных макрофагов: отмечено увеличение количества цитоплазматических выростов, активное состояние митохондрий и цитоплазматической сети ретикулина, однако бактериологических изменений у этих больных по сравнению с аналогичным лаважем при БА не обнаружено.

Анализ приведенных данных показывает, что нарушение функциональной деятельности и биоценоза в ЖКТ коррелирует с наличием цитологической картины воспаления в бронхиальном лаваже и коже. Морфологические изменения свидетельствуют о субклиническом течении аллергического воспаления в слизистой оболочке бронхов и ЖКТ при кожных проявлениях аллергии. Следовательно, можно говорить об определенной корреляции между степенью поражения кожи и воспалительной аллергической реакции в ЖКТ и

Таблица 3

Состояние слизистой оболочки разных отделов ЖКТ у больных с аллергическими заболеваниями органов дыхания и кожи

Отделы ЖКТ	Количество биоптатов	Результаты исследований	Диагноз аллергического заболевания	
			ДРС	АтД
Желудок	38	Хр. фундальный гастрит В	17 (45%)	1 (3%)
		Хр. антральный гастрит В	18 (47%)	2 (5%)
Двенадцатиперстная кишка	18	Хр.дуоденит с минимальной активностью (+)	2 (11%)	—
		Хр.дуоденит с умеренной активностью (++)	11 (62%)	1 (5%)
		Хр.дуоденит с выраженной активностью (+++)	2 (11%)	2 (11%)
Толстая кишка	24	Хр.колит с минимальной активностью (+)	10 (42%)	1 (4%)
		Хр. колит с умеренной активностью (++)	10 (42%)	1 (4%)
		Хр. колит с выраженной активностью (+++)	1 (4%)	1 (4%)

бронхах, а также наличием дисбактериоза, обусловленного присутствием гелико- и кампилобактерий.

Дальнейшие исследования этой проблемы, очевидно, дадут основания для коррекции общепринятой терапии и обязательного обследования и лечения патологии ЖКТ у больных со всеми формами аллергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева Н.М., Гончарова Г.И. и др. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных клиническими инфекциями. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. - М., 1986.
2. Калинина Е.П., Колганова Н.А. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице // Пульмонология. — 1994. — № 1. — С.37—42.
3. Мазурин А.В., Куттыкджанова Г.Г. и др. Клинико-эндоскопические параллели при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при пищевой аллергии // Вопр. охр. мат. — 1981. — № 3. — С.8—13.
4. Макарова С.Г., Мазо В.К. Возможное участие кишечной микрофлоры в проявлении пищевой аллергии у детей // Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии. — Нижний Новгород, 1991. — С.119.
5. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. — М.: Медицина, 1983.
6. Путова В.М. и др. Роль поражений желудочно-кишечного тракта в генезе крапивницы // Тер. арх. — 1992. — № 2. — С.87—89.
7. Синявская О.А. Аллергический диатез как основа формирования аллергодерматозов // Физиобальнеотерапия нейродермита у детей. — Свердловск, 1991. — С.6—9.
8. Торопова Н.П. и др. Показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы и функциональное состояние билиарной системы у детей с нейродермитом // Вестн. дерматол. — 1980. — № 3. — С.8—10.
9. Чернова Р.А. и др. Состояние естественной колонизации буккального эпителия при аллергических кишечных заболеваниях у детей // Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии. — Нижний Новгород, 1991. — С.84—89.
10. Чистова Л.В. и др. Секреторный гуморальный иммунитет и микробная сенсибилизация в условиях нарушенного биоценоза кишечника при хронических вирусных заболеваниях печени у детей // Там же. — С.31—39.
11. Misiewicz J.J., Tytlat G.N.Y., Goodwin C.S. et al. The Sydney system a new classification of gastritis // Congress of Gastroenterology, 9-th. Working Party Reports. — Melbourne: Blackwell, 1990. — P.1—10.
12. Whitehead R. Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. 4-th Ed. — Philadelphia: Saunders, 1990.

Поступила 15.07.96.

© САМСОНОВА М.В., 1996

УДК 616.24—003.4—004—07:616.233—008.8—074

М.В.Самсонова

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CYTOLOGIC AND BACTERIOSCOPIC CHARACTERISTICS OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS DURING TREATMENT

M.V.Samsonova

S u m m a r y

The purpose of this study was to investigate the activity of inflammatory reactions in bronchoalveolar system of adult patients with cystic fibrosis during complex treatment.

Bronchoalveolar lavages from 8 patients with cystic fibrosis were estimated before and after complex therapy. On the basis of cytologic and bacterioscopic observations the inflammatory process of high activity and presense of mixt-infection were found in obtained samples. Improvements in cytologic parameters were not detected during complex therapy but it was possible to decrease the activity of inflammatory process in bronchoalveolar system by means of adequate antibacterial therapy.

Р е з ю м е

Целью настоящего исследования явилось изучение активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе взрослых больных муковисцидозом в процессе комплексного лечения.

Исследованы бронхоальвеолярные смывы 8 больных муковисцидозом при поступлении и после курса комплексной терапии. На основании цитологического и бактериоскопического исследования выявлен воспалительный процесс высокой степени активности с наличием микст-инфекции. На фоне комплексной

терапии не обнаружено нормализации цитологических показателей. При адекватной антибактериальной терапии удастся добиться снижения активности воспалительного процесса в бронхоальвеолярном пространстве.

Наследственные заболевания представляют собой важный раздел современной клинической медицины. В последнее время большое внимание уделяется изучению одного из наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний — муковисцидозу (МВ). Хронический воспалительный процесс в легких является определяющим в клиническом течении МВ взрослых и обуславливает тяжесть состояния больных. Однако исследования, связанные с изучением воспалительного процесса в легких у взрослых больных, немногочисленны. Использование метода бронхоальвеолярного лаважа у больных с МВ было ограничено, поскольку подобные исследования у детей сопряжены с высоким риском развития осложнений. В то же время в мировой литературе дискутируется вопрос о целесообразности проведения бронхоальвеолярного лаважа у больных МВ.

В этой связи целью настоящего исследования явился анализ активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе взрослых больных МВ в процессе комплексного лечения при изучении бронхоальвеолярных смывов (БАС).

Обследовано 8 больных смешанной легочно-кишечной формой МВ (3 мужчин и 5 женщин в возрасте 16—31 года, средний возраст $20,67 \pm 2,83$ года). Диагноз МВ был подтвержден у всех больных при генетичес-

ком исследовании, при этом у одной больной выявлена мутация $\Delta F508$ в гомозиготном состоянии, остальные пациенты — гетерозиготные носители гена МВ с мутацией $\Delta F508$ в одном аллеле и другой мутацией. Контрольную группу составили 6 мужчин без патологии органов дыхания (средний возраст $23,2 \pm 3,1$ года).

Материалом для исследования послужили БАС больных МВ и обследуемых контрольной группы. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по традиционной методике в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [7]. В полученном БАС определяли общий цитоз, жизнеспособность клеточных элементов. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимза, проводили подсчет различных клеточных элементов. Количественное бактериоскопическое исследование проводили, подсчитывая общее число микроорганизмов на 100 клеток БАС, учитывая микроорганизмы, располагающиеся внеклеточно, в эпителиальных клетках и фагоцитах. Выполняли микробиологическое исследование БАС.

Больные МВ находились под наблюдением в течение трех лет и имели в среднем по 3 госпитализации. При ретроспективном анализе состояния больных, поступавших в стационар, не было выявлено достоверных отличий клинических, рентгенологических и эндоскопических показателей, а также цитологических показателей БАС в различные периоды госпитализации. С учетом этого при анализе полученных данных каждое поступление больного в стационар рассматривали как отдельное наблюдение.

Все исследования БАС больных МВ проводили в динамике до и после 10-дневного курса комплексной терапии с внутривенным введением антибактериальных препаратов, а также с применением муколитических, бронхолитических лекарственных средств и санационных бронхоскопий. Дополнительно всем больным назначали курс лечебной физкультуры, постуральный дренаж, массаж. Общее число исследований БАС до и после лечения составило 37.

Проводили статистическую обработку полученных данных с использованием стандартного пакета программ "Statgraphics".

Результаты клинического обследования больных МВ при поступлении представлены в табл.1. При рентгенологическом исследовании у всех больных обнаружены признаки эмфиземы, усиление бронхосудистого рисунка, некоторое расширение тени корней легких. Выявленные при эндоскопическом исследовании изменения слизистой оболочки бронхов были расценены как гнойный эндобронхит II—III степени.

При поступлении в БАС больных МВ обнаружено достоверное, по сравнению с контрольной группой, повышение общего числа клеток в 1 мл (цитоз), снижение среднего значения клеточной жизнеспособности, достоверное увеличение содержания полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и снижение доли альвеолярных макрофагов. Относительное число эпите-

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных муковисцидозом

Характеристика	Больные МВ n=8
Пол (муж./жен.)	3/5
Возраст, годы	$20,67 \pm 2,83$ (16—31)
Показатели функции внешнего дыхания	
ОФВ ₁ , % от должн.	$55,20 \pm 11,87$
ФЖЕЛ, % от должн.	$74,60 \pm 15,57$
ОО, % от должн.	$271,40 \pm 33,86$
DLco	$22,00 \pm 12,11$
Генотип МВ	
$\Delta F508/\Delta F508$	1
$\Delta F508$ /другая	7
Хлориды пота, ммоль/л	$99,43 \pm 24,85$ (65,0—120,6)
Лейкоциты крови ($\times 10^3$ /мл)	$7,86 \pm 0,85$ (5,4—9,5)
Иммуноглобулины плазмы, г/л	
Ig G	$24,66 \pm 9,38$ (2,4—36,9)
Ig A	$7,36 \pm 6,28$ (1,2—20,2)
Ig M	$2,39 \pm 1,23$ (1,2—3,2)

П р и м е ч а н и е. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ОО — остаточный объем; DLco — диффузионная способность легких по СО.

Цитологические и цитобактериоскопические показатели БАС в группах контроля, больных муковисцидозом до и после комплексной терапии с использованием тиенама

Показатель	Контроль n=6	Муковисцидоз до лечения n=15	Муковисцидоз после традиционной терапии n=13	Муковисцидоз после лечения тиенамом n=4
Жизнеспособность	63,67±5,65	37,86±7,35*	49,60±7,49*	64,60±11,76
Цитоз × 10 ⁶ /мл	0,68±0,32	1,98±0,69	3,89±2,20*	2,70±1,20*
Цитограмма				
Эпителиальные клетки	1,35±0,24	1,36-0,64	2,60±1,46	1,20±0,97
	0,0084±0,0016	0,018—0,004	0,047±0,026	0,015±0,015
Макрофаги	88,41±2,13	8,79—1,64*	11,60±2,72*	33,40±9,54*##
	0,540±0,078	0,181—0,056*	0,412±0,213	0,580±0,170#
Нейтрофилы	3,39±0,79	87,64—2,12*	83,40±3,63*	60,40±8,23*#
	0,020±0,004	1,731—0,620*	3,429±2,000*	1,90±0,11*
Лимфоциты	6,88±2,30	1,64—0,84	1,40±0,73	2,20±0,73
	0,041±0,013	0,041—0,002	0,002±0,001	0,10±0,07
Эозинофилы	0	0,57—0,17	1,00±0,60	0,25±0,14
		0,018—0,001	0,002±0,001	0,001±0,001
Микроорганизмы на 100 клеток БАС	8,33±1,19	145,5—55,24*	88,75±37,70*	83,40±44,84*

Примечание. В числителе — относительное число клеточных элементов (%), в знаменателе — абсолютное число клеточных элементов (10⁶/мл)

— достоверные отличия в группе больных муковисцидозом до лечения и после терапии с использованием тиенама ($p < 0,05$);

— достоверные отличия в группе больных муковисцидозом после традиционной терапии и терапии с использованием тиенама ($p < 0,05$).

* — достоверные отличия в группах больных муковисцидозом и контрольной группе ($p < 0,05$).

лиальных клеток, а также лимфоцитов и эозинофилов в БАЛ больных МВ достоверно не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе. При подсчете абсолютного числа различных клеточных элементов в БАЛ больных основной группы также выявлено статистически значимое повышение числа ПЯЛ в лаважной жидкости при достоверном снижении числа альвеолярных макрофагов. Содержание лимфоцитов, эозинофилов и клеток бронхиального эпителия в контрольной и исследуемой группах достоверно не отличалось (табл.2).

При проведении цитобактериоскопического исследования в жидкости БАЛ больных МВ исходно было обнаружено большое число полиморфной микрофлоры. При этом в 44,8% наблюдений были выявлены грамположительные кокки, в 27,6% обнаруживали ассоциацию грамположительных кокков и грибов. Грамотрицательные палочки, идентифицированные в дальнейшем при микробиологическом исследовании как *Ps. aeruginosa*, были выявлены цитобактериоскопически у трех больных.

При проведении количественного бактериоскопического исследования обнаружено достоверное увеличение числа микроорганизмов на 100 клеток БАС по сравнению с контрольной группой.

При микробиологическом исследовании БАС больных МВ при поступлении в диагностически значимых

титрах (более 10⁶ микробных тел в 1 мл) были выявлены *St.aureus* — в 50% наблюдений, *Ps.aeruginosa* — в 50%, *Str.viridance* — в 50%, у одной больной была обнаружена *H.Influenzae* и у одной больной — *Acinetobacter*. В 75% наблюдений выявлена смешанная бактериальная флора.

После курса комплексной терапии больные отмечали улучшение отхождения мокроты в 50% наблюдений, изменялся ее характер с гнойного на слизисто-гнойный, уменьшалась частота приступов кашля. У двух больных уменьшилась степень выраженности одышки. При рентгенологическом исследовании обнаружено снижение объема инфильтратов в легких. Эндоскопически наблюдали незначительное уменьшение отека слизистой оболочки бронхов и количества бронхиального секрета в просвете бронхов.

При исследовании БАС после курса терапии выявлена тенденция к увеличению относительного количества альвеолярных макрофагов и уменьшению доли ПЯЛ (см. табл.2). При определении абсолютного числа различных клеточных элементов описанные тенденции сохранялись.

При количественном цитобактериоскопическом исследовании БАС больных МВ также наблюдали лишь тенденцию к снижению содержания микроорганизмов. После проведенного антибактериального лечения, как

правило, не происходило качественного изменения состава микробной флоры, однако у 3 пациентов отмечено появление в бронхиальном смыве больных мицелия или спор гриба. При проведении микробиологического исследования бронхиальных смывов на фоне терапии была обнаружена элиминация лишь грамположительной флоры у 6 пациентов при сохранении персистенции синегнойной инфекции.

Группа больных МВ (4 человека) с синегнойной инфекцией дыхательных путей получала антибактериальную монотерапию тиенамом (имипенем/целастатин) в дозе 1,0—2,0 г препарата в сутки внутривенно капельно в течение 6 дней.

Значительные изменения были выявлены в этой группе больных при цитологическом исследовании: обнаружено достоверное повышение относительного числа альвеолярных макрофагов и снижение доли ПЯЛ в БАС. Общее число клеток в 1 мл БАС снижалось до значений, выявленных в контрольной группе. При оценке абсолютного содержания клеточных элементов в 1 мл БАС не выявлено достоверных изменений после проведенного комплексного лечения. Наблюдалась тенденция к снижению абсолютного числа микроорганизмов на 100 клеток БАС. При лечении тиенамом в БАС больных МВ повышалось число альвеолярных макрофагов, содержащих в цитоплазме липидные гранулы, — содержание таких клеток составило в среднем 4,8% от общего числа макрофагальных элементов. В БАС появлялись апоптозно измененные ПЯЛ с базофильными округлыми образованиями, число которых достигало в некоторых клетках 8, единичные округлые базофильные образования встречались внеклеточно. Апоптозно измененные клетки были обнаружены также в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Среди альвеолярных макрофагов выявлены клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Помимо этого в БАС в этой группе больных отмечали появление гигантских многоядерных клеток.

Полученные данные о клеточном составе бронхоальвеолярной лаважной жидкости у взрослых больных МВ свидетельствуют о высокой степени активности воспалительного процесса. Абсолютное число клеток в БАС больных МВ было повышено в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой, что связано прежде всего с повышенным абсолютным числом ПЯЛ. Число этих клеток при МВ оказывается увеличенным в 86 раз, однако в то же время наблюдается достоверное снижение абсолютного числа АМ, что свидетельствует об угнетении макрофагального звена местной защитной системы. Полученные данные по анализу клеточного состава БАС у больных МВ согласуются с проведенными ранее исследованиями [2,8], однако более выраженное повышение ПЯЛ в данном исследовании связано с тяжестью заболевания, обусловленной более старшим возрастом больных, а также с тем обстоятельством, что исследования лаважной жидкости проводили у больных в фазу обострения заболевания.

Результаты цитобактериоскопического исследования при МВ показали, что в качестве возбудителей инфекционного процесса имеет место микстинфекция.

При этом наиболее часто у больных МВ встречается синегнойная инфекция, что согласуется с данными *N.Hoiby et al.* [5].

Впервые в данной работе анализ клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости был использован для оценки эффективности проводимой комплексной терапии у взрослых больных МВ. Исследования БАС в динамике после проведенного комплекса лечебных мероприятий показали, что несмотря на активную терапию с применением антибактериальных средств, обладающих широким спектром действия, обнаружены лишь незначительные положительные тенденции в восстановлении клеточного состава. При цитобактериоскопическом исследовании не обнаружено достоверного снижения числа микроорганизмов после проведенного лечения, при этом не наблюдали изменения спектра выявляемых микроорганизмов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в проанализированных наблюдениях проводимая антибактериальная терапия была недостаточно эффективна. Согласно Европейским рекомендациям по оценке антибактериальной терапии [4], результаты цитобактериоскопического и микробиологического исследований следует трактовать как персистенцию микроорганизмов в бронхолегочном пространстве.

По данным цитологического исследования наибольшая эффективность в наших наблюдениях обнаружена при использовании в качестве антибактериального препарата тиенама. Об этом свидетельствуют снижение доли ПЯЛ в цитограмме БАЛ и повышение практически в три раза относительного числа альвеолярных макрофагов. В то же время необходимо отметить, что даже в этих наблюдениях доля полиморфно-ядерных нейтрофилов в БАЛ не уменьшалась до значений контрольной группы.

При лечении тиенамом, помимо изменения количественного содержания макрофагов в БАС, были обнаружены вакуолизированные альвеолярные макрофаги и макрофаги, содержащие большое число липидных гранул. По нашему мнению, появление таких форм альвеолярных макрофагов, возможно, связано с их участием в поддержании гомеостаза сурфактанта на поверхности альвеол [3]. Вторым возможным объяснением появления большого числа альвеолярных макрофагов, нагруженных включениями липидной природы, является возможность развития у взрослых больных МВ альвеолярного легочного протеиноза вследствие нарушения липидного обмена. Известно, что альвеолярный липопротеиноз может быть морфологическим признаком, сопутствующим различным вирусным и грибковым заболеваниям, пневмоцистным инвазиям и инфекциям широкого профиля. В связи с этим в последнее время высказывается мнение о том, что легочный альвеолярный протеиноз следует рассценивать как неспецифическую реакцию на разнообразные повреждающие факторы [1]. В связи с резко выраженным нарушением мукоцилиарного клиренса бронхиального дерева при МВ эскалация макрофагов и обеспечение обмена липидов или сурфактанта оказывается нарушенной. Улучшение санации бронхоальвео-

лярного пространства после проведенной антибактериальной терапии в сочетании с лечебным БАЛ приводит к частичному восстановлению этой функции фагоцитов, что проявляется обнаружением таких клеток при исследовании БАС.

При исследовании БАЛ больных МВ после проведенной антибактериальной терапии тиенамом отмечали появление апоптозно измененных ПЯЛ. Было показано, что апоптоз является одним из механизмов контроля над процессом воспаления и повреждения ткани, связанным с удалением нейтрофилов из очага воспаления. В литературе имеются данные о том, что липополисахаридный компонент эндотоксина, а также некоторые медиаторы воспаления ингибируют концентрационно-зависимое развитие апоптоза ПЯЛ [6]. В связи с этим повышение числа апоптозно измененных ПЯЛ в БАЛ при лечении тиенамом, по-видимому, следует связывать с антибактериальным действием препарата. По нашему мнению, появление в БАС апоптозных тел и апоптозно измененных ПЯЛ можно расценивать как положительный эффект лечения. В то же время появление таких клеток, возможно, связано с токсическим действием антибактериального препарата.

Таким образом, проведенное цитологическое исследование позволило сделать вывод о том, что при адекватном подборе антибактериального препарата удастся снизить активность воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ. Появление в БАС активированных форм альвеолярных макрофагов и

апоптозно измененных нейтрофилов является свидетельством активизации местной клеточной защитной системы и, возможно, может служить критерием эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В.В., Эккерт Х. Электронно-микроскопическое изучение патогенеза экспериментальной масляной пневмонии // Бюл. exper. биол. — 1980. — № 3. — С.362—366.
2. Климанская Е.В., Овчинникова А.А., Федоров А.А. и др. Бронхиальный лаваж при легочной форме муковисцидоза у детей и подростков // Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. — Л., 1976. — С.122—123.
3. Филиппенко Л.Н. Участие легочных макрофагов в регуляции количества сурфактанта на поверхности альвеол // Бюл. exper. биол. — 1977. — № 12. — С.646—650.
4. European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products / Eds T.R. Beam, D.N. Gilbert, C.M. Kunin // Clinical Infectious Diseases. — 1993. — Suppl. — P.21—98.
5. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. Pathogenic mechanisms of chronic P.aeruginosa infection in CF patients // Antibiot. Chemother. — 1987. — Vol.39. — P.69—76.
6. Lee A., Whyte M.K., Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory process // J. Leukoc. Biol. — 1993. — Vol.54, № 4. — P.283—288.
7. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Ed. H.Klech, W.Pohl // Eur.Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.561—585.
8. Volkov I.K., Kapranov N.I. BAL in children with cystic fibrosis // Internatoinal Children Fibrosis Congress, 11-th. — Dublin, 1992. — P.447.

Поступила 22.06.96.

© АНАЕВ Э.Х., 1996

УДК 616.248—085—07:616.155.35—091

Э.Х.Анаев

ЭОЗИНОФИЛЫ И ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EOSINOPHILS AND THEIR MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES IN BRONCHIAL ASTHMA

Е.Н.Анаев

Summary

Blood and sputum eosinophil counts, levels of eosinophil cationic protein (ECP), serum IgE, forced expiratory volume in one second (FEV₁), morphometrical parameters of eosinophils were assessed in 20 consecutive patients with acute exacerbation of moderate atopic bronchial asthma characterized by initial blood and sputum eosinophilia. Before treatment blood eosinophil count ranged from 4.1 to 20.2×10⁸ cell/l; sputum eosinophil count — from 18 to 61% (60% of all sputum eosinophils were degranulated), the mean value of ECP concentration was 45.2±11.6 mkg/l; IgE level was 593.5±68.2 mU/ml and FEV₁ — 65.4±4.5% respectively. Morphometrical assessment revealed increased main parameters of eosinophils compared with that ones of healthy individuals. During exarcebation of asthma there was noted a strong correlation between eosinophil counts in blood and sputum ($r=0.89$; $p<0.05$), and also between levels of ECP and IgE ($r=0.70$; $p<0.05$). After treatment the improvement in general condition was

accompanied by trustworthy fall in blood eosinophils count (more than 2,3 fold), in sputum eosinophil count (more than 2,2 fold); ECP level — by 36%; IgE level — by 28% and increase in of FEV₁ — by 28%, and also decrease in morphometrical dimensions of eosinophils was revealed. There were reliable correlations between fall in ECP concentration and FEV₁ increment, between aforementioned changes in blood eosinophil count and changes of FEV₁ and ECP. These findings demonstrate the significance of blood and sputum eosinophilia in the cause of bronchial asthma and association between inflammatory changes in airways and clinical course of bronchial asthma during treatment.

Резюме

Содержание эозинофилов в крови (ЭК) и мокроте (ЭМ), уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) и общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови и значение объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁), а также морфометрические характеристики ЭК и ЭМ были изучены у 20 пациентов с обострением среднетяжелой атопической бронхиальной астмой (БА), характеризующейся эозинофилией крови и мокроты в начале 4-недельного периода лечения. При обострении БА абсолютное число ЭК составило $4,1-20,2 \times 10^8$ клеток/л, ЭМ — 18—61%, из которых около 60% клеток были дегранулированными (ДЭМ); концентрация ЭКП сыворотки в среднем составила $45,2 \pm 11,6$ мкг/л, уровень IgE — $593,5 \pm 68,2$ мЕд/мл, среднее значение ОФВ₁ — $65,4 \pm 4,3\%$ от должного. При морфометрическом исследовании ЭК исходно выявлены клетки с достоверно увеличенными основными показателями по сравнению со здоровыми людьми. В этот период заболевания выявлена сильная корреляционная связь между числом ЭК и ЭМ ($r=0,89$; $p<0,05$), а также между уровнем IgE и ЭКП сыворотки ($r=0,70$; $p<0,05$), что характеризует обострение процесса. В конце лечения наряду с улучшением клинического состояния больных выявлено достоверное снижение числа ЭК в 2,3 раза, ЭМ — 2,2 раза, ДЭМ — 3,1 раза; уровень ЭКП снизился на 36%, IgE — 32% при увеличении значения ОФВ₁ на 28%. Морфометрически после лечения обнаружены ЭК и ЭМ меньших размеров. Уменьшение ЭК в процессе лечения коррелировало со снижением ЭКП и приростом ОФВ₁, также выявлена связь между изменениями ЭКП сыворотки и ОФВ₁. Таким образом, показаны изменения свойств ЭК и ЭМ, а также связь степени воспаления в стенке бронхиального дерева с клиническим течением БА в процессе лечения.

В связи с широкой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости бронхиальной астмой (БА) проблема ее диагностики и лечения остается в центре внимания многих исследователей. В настоящее время получила широкое признание гипотеза, что в основе БА лежит хроническое воспаление стенки бронхиального дерева [3,9,15]. Эозинофилам принадлежит одна из ведущих ролей в развитии воспалительного процесса при БА [4,9,13].

Активированные эозинофилы высвобождают гранулярные белки и другие медиаторы воспаления, которые повреждают эпителиальные клетки бронхов, вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток [7,8,10]. В литературе имеются противоречивые данные о связи степени воспаления бронхиального дерева с клиниче-

ским течением БА [5,11,12,18]. Нет данных о морфометрическом исследовании эозинофилов крови и бронхиального секрета при этом заболевании.

Цель настоящей работы — изучить морфологические и функциональные характеристики эозинофилов крови и мокроты у больных БА и их связь с клинической картиной заболевания в процессе лечения.

Обследовано 20 больных БА в возрасте 22—56 лет (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст $36,6 \pm 2,2$ года), находящихся на стационарном лечении по поводу обострения заболевания. В соответствии с общепринятыми рекомендациями у всех пациентов на момент исследования установлена атопическая форма БА средней степени тяжести в стадии обострения [1,2]. Длительность заболевания в среднем $6,2 \pm 1,6$ года. Контроль-

Таблица 1

Морфометрические характеристики эозинофилов крови и мокроты у больных БА в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатель	Кровь				Мокрота		
	Здоровые	Больные			Больные		
		Исходно	17-е сутки	29-е сутки	Исходно	17-е сутки	29-е сутки
ПК, мкм ²	$91,6 \pm 6,0$	$122,6 \pm 7,4^*$	$113,5 \pm 4,1^*$	$118,8 \pm 5,2$	$50,5 \pm 2,2$	$49,5 \pm 1,7$	$48,4 \pm 2,3$
ПЦ, мкм ²	$58,4 \pm 4,8$	$77,7 \pm 5,5^*$	$69,1 \pm 2,5^*$	$69,9 \pm 3,9$	$31,5 \pm 1,7$	$26,8 \pm 1,1$	$27,2 \pm 2,4$
ПЯ, мкм ²	$33,1 \pm 2,1$	$44,9 \pm 2,8^*$	$44,4 \pm 4,2^*$	$48,9 \pm 2,0^{*,**}$	$19,1 \pm 0,8$	$22,7 \pm 1,2$	$21,2 \pm 1,6^{**}$
ЯЦО	$0,74 \pm 0,09$	$0,65 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,09^{**}$	$0,76 \pm 0,05^{**}$

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p<0,05$ по сравнению с исходным показателем.

ная группа включала 12 здоровых людей в возрасте 19—36 лет (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $28,7 \pm 1,2$ года).

Проводилась традиционная лекарственная терапия, которая включала короткий курс глюкокортикостероидов (ГКС) парентерально, производные метилксантинов, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликат натрия), бета-2-симпатомиметики, отхаркивающие препараты.

Эффективность лечения оценивали по изменению основных клинических симптомов заболевания и показателей лабораторно-инструментальных исследований, проводимых трижды: исходно (на 2-е сутки после поступления), на 17 и 29-е сутки после поступления. В контрольной группе исследование проводилось однократно.

Оценка динамики симптомов БА (приступы удушья, одышка, кашель с мокротой, хрипы) проводилась по разработанной нами 4-балльной шкале, при которой трем баллам соответствовало максимальное проявление признака, "0" — отсутствие.

Спирография проводилась с помощью спирографа фирмы "Sensor-Medics" (США) при поступлении в стационар и перед выпиской в утренние часы натощак.

Измерение общего IgE сыворотки проводили иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "Labodia-Хема" (Швейцария-Россия). За норму принимали уровень не более 130 мЕд/мл.

Определение эозинофильного катионного протеина (ЭКП) сыворотки крови проводилось радиоиммунологическим методом с помощью набора фирмы "Pharmacia Diagnostics" (Швеция) на автоматическом гамма-счетчике фирмы "LKB" (Швеция). В норме концентрация ЭКП не более 12 мкг/л. Реагенты предоставлены научно-производственной фирмой "Хема" (Москва).

Цитологическое исследование включало подсчет клеток в мазках крови и мокроты, окрашенных после фиксации в смеси Никифорова по методике Романовского-Гимзы с использованием наборов фирмы "Sigma" (США). В мазках крови и мокроты при увеличении в 1000 раз проводили подсчет цитогаммы на 200 клеток с помощью микроскопа LABORLUX-S фирмы "Leica" (Германия).

Морфометрическое исследование эозинофилов крови и мокроты проводилось с использованием системы "SPD" с помощью микроскопа LABORLUX-S с телеприставкой и с выведением изображения клетки на экран компьютера. Оценивались такие морфометрические показатели, как площадь клетки (ПК), площадь цитоплазмы (ПЦ), площадь ядра (ПЯ) и ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО).

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием непарного t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. При проведении корреляционного анализа использовали также изменения показателей в процессе лечения (Δ).

Исходно у всех пациентов преобладали частые приступы удушья (потребность в ингаляциях симпатомиметиков составляла до 10 раз в сутки), кашель с трудноотделяемой мокротой, тахипноэ, одышка при

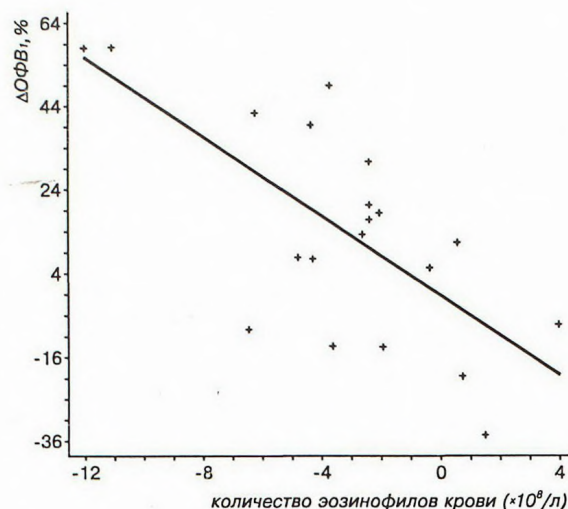


Рис. Корреляционная зависимость между изменением абсолютного числа эозинофилов крови и изменением ОФВ₁ в процессе лечения. $r = -0,69$; $p < 0,005$; $n = 20$.

физической нагрузке; в легких выслушивались рассеянные сухие хрипы на фоне ослабленного дыхания. Значения отдельных симптомов БА составили в среднем $2,76$ — $2,94$ балла, сумма баллов — $7,4 \pm 0,9$.

В анализе крови больных выявлена эозинофилия от $4,1$ до $20,2 \times 10^9$ клеток/л (в среднем $6,8 \pm 0,9 \times 10^9$ /л; в контроле $1,7 \pm 0,3 \times 10^9$ /л). Также обнаружена эозинофилия мокроты от 18 до 60% (в среднем $33,9 \pm 6,0\%$), из них дегранулированных форм $56,4 \pm 4,8\%$. Концентрация ЭКП сыворотки составила $45,2 \pm 11,6$ мкг/л (в контроле $4,7 \pm 2,4$). Уровень общего IgE сыворотки в среднем составил $592,5 \pm 68,2$ мЕд/мл (в контроле $93,5 \pm 44,1$).

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у всех больных выявлено нарушение вентиляции по обструктивному типу. Показатель объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в среднем составил $65,4 \pm 4,3\%$ от должного.

При морфометрическом исследовании эозинофилов крови исходно выявлены клетки с достоверно увеличенными основными показателями по сравнению с контролем (табл.1). Это может свидетельствовать об активации эозинофилов при обострении БА, что согласуется с литературными данными [13,14]. Морфометрические показатели эозинофилов мокроты также представлены в табл.1.

При проведении корреляционного анализа между относительными показателями числа эозинофилов крови и мокроты у больных в период обострения выявлена сильная достоверная связь ($r = 0,89$; $p < 0,05$). В этот же период имелась такой же силы и направленности связь между концентрацией IgE и ЭКП сыворотки ($r = 0,70$; $p < 0,05$). В процессе и после лечения зависимости не обнаружено, что может свидетельствовать об уменьшении степени воспаления.

В процессе 4-недельного лечения наблюдалось улучшение клинического состояния больных (резкое урежение приступов удушья, уменьшение одышки и кашля, облегчение отхождения мокроты или ее отсутствие), что выражалось в достоверном уменьшении значений

симптомов БА до 0,18—0,53 и суммы баллов до $4,3 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). По результатам лабораторных методов исследований обнаружено достоверное снижение абсолютного числа эозинофилов крови в 2,3 раза, числа эозинофилов мокроты — в 2,2 раза, доли дегранулированных форм эозинофилов мокроты — в 3,1 раза ($p < 0,005$). Концентрация ЭКП сыворотки снизилась до $29,2 \pm 0,8$ мкг/л, а уровень общего IgE уменьшился на 32% по сравнению с исходным показателем. Такое значимое уменьшение эозинофилии крови и мокроты, а также снижение концентрации ЭКП сыворотки может быть связано с эозинопеническим действием проводимого лечения, включавшего ГКС, кромогликат натрия, β_2 -агонисты и метилксантины. Это согласуется с данными большинства авторов [10,14,16,17,19,20].

При исследовании ФВД после лечения выявлено значительное улучшение бронхиальной проходимости, о чем свидетельствует достоверный прирост показателя ОФВ₁ на 28% от должного ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением.

При морфометрическом исследовании эозинофилов крови в конце курса лечения обнаружены клетки с меньшими показателями ПК и ПЦ и увеличенными ПЯ по сравнению с исходными значениями. Это, по-видимому, связано с изменением пула эозинофилов и поступлением их из желудочно-кишечного тракта, легких и селезенки и/или усиленным эозинофилопоезом у больных БА. Выявленные морфометрические изменения эозинофилов крови в процессе лечения, возможно, носят компенсаторно-приспособительный характер, направленный на поддержание оптимальных ядерно-цитоплазматических взаимоотношений в клетках при нормализации клинического состояния больных.

При исследовании морфометрических параметров эозинофилов мокроты в процессе лечения наблюдалась недостоверная тенденция к уменьшению показателей ПК и ПЦ при достоверном увеличении значения ПЯ и ЯЦО.

Проведенный корреляционный анализ между числом эозинофилов периферической крови и уровнем общего IgE сыворотки исходно, в процессе и в конце лечения не выявил связи. Это согласуется с литературными данными [6].

В процессе лечения обнаружена умеренная достоверная прямая корреляционная зависимость между снижением числа эозинофилов крови и концентрации ЭКП сыворотки ($r = 0,67$; $p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении степени эозинофильного воспаления. Также наблюдалась достоверная сильная обратная корреляционная связь между снижением абсолютного числа эозинофилов крови и изменением показателя ОФВ₁ ($r = -0,69$; $p < 0,005$) — рис.1. Подобная связь числа эозинофилов крови с показателями ФВД получена в исследованиях ряда авторов [11,12]. Кроме того, в процессе лечения появлялась сильная достоверная обратная зависимость между приростом показателя ОФВ₁ и снижением концентрации ЭКП сыворотки ($r = -0,83$; $p < 0,05$). Наличие таких связей косвенно свидетельствует о тесной взаимозависимости между активностью эозинофильного воспаления и степенью проходимости дыхательных путей.

Таким образом, нами показано, что степень воспаления в стенке бронхиального дерева, которая оценивалась по морфологическим и функциональным показателям эозинофила, строго коррелирует с клиническим течением БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международный консенсус по проблемам диагностики и лечения бронхиальной астмы: Резюме докладов.— Спб., 1992.
2. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.3—8.
4. Bousquet J., Chané P., Lacoste J.Y. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // N. Engl. J. Med.— 1990.— Vol. 323, № 15.— P.1033—1039.
5. Bousquet J., Chané P., Vignola A.M. et al. Eosinophil inflammation in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.S33—S38.
6. Chabasse D., Sabbah A., Drouet M., Hosquet P. Eosinophilie sanguine et taux d'IgE. Frequence et etude comparee dans l'atopie // Rev. franc. Allerg.— 1980.— Vol.20, № 3.— P.125—130.
7. Frigas E., Motojima S., Gleich G.J. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma // Eur. Respir. J.— 1991.— Suppl.13.— P.123s—135s.
8. Gleich G.J., Flavahan N.A., Fujisawa T., Vanhoutte P.M. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: A model for bronchial hyperreactivity // J.Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.776—781.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung, and Blood Institute.— Washington, 1995.— P.176.
10. Gorski P., Palczynski C. Eosinophils in bronchial asthma // Allergol. et Immunopathol. 1989.— Vol.17, № 2.— P.113—116.
11. Griffin E., Hakansson L., Formgren H. et al. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia // J. Allergy Clin. Immunol.— 1991.— Vol.87.— P.548—557.
12. Horn B.R., Robbin E.D., Theodore J., von Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma // N.Engl.J. Med.— 1975.— Vol.292.— P.1152—1155.
13. Kroegel C. The role of eosinophils in asthma // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.5—17.
14. Kroegel C., Matthys H. Mit dem eosinophilen Granulozyten assoziierte Erkrankungen. Neue pathogenetische und therapeutische Aspekte // Arzneimitteltherapie.— 1992.— Bd 10, № 5.— S.140—151.
15. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma // Am. Rev.Respir.Dis.— 1993.— Vol.147.— P.697—704.
16. MacLeod D., Djukanovic R. Low-dose Theophylline: a new anti-inflammatory role in asthma management? // Monaldi Arch. Chest.Dis.— 1996.— Vol.51, № 1.— P.30—34.
17. Manolitsas N.D., Wang J., Devalia J.L. et al. Regular albuterol, nedocromil sodium, and bronchial inflammation in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.151, № 6.— P.1925—1930.
18. Spry C.J.F. Eosinophils: a Comprehensive Review, and Guide to the Scientific and Medical Literature.— Oxford: Oxford Univ. Press, 1988.
19. Teixeira M.M., Williams T.J., Hellewell P.G. Anti-inflammatory effects of a short-acting and a long-acting beta-2-adrenoceptor agonist in guinea pig skin // Eur.J.Pharmacol.— 1995.— Vol.272.— P.185—193.
20. Zimmerman B., Lanner A., Enander I. et al. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy // Clin.Exp. Allergy.— 1993.— Vol.23.— P.564—570.

Г.А.Скрябин*, С.Н.Орлов#, Г.Г.Ряжский*, Н.И.Покудин*, И.Бертjem#,
А.Г.Чучалин*

ФЛОРЕТИН ИНГИБИРУЕТ ВХОД Na^+ И K^+ В АЛЬВЕОЦИТЫ II ТИПА ЧЕРЕЗ СНИЖЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ АТФ

* НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;

Исследовательский Центр Университета г.Монреаль, Канада

PHLORETIN INHIBITS Na^+ AND K^+ UPTAKE IN ALVEOLAR EPITHELIAL TYPE CELLS VIA A REDUCTION OF CELLULAR ATP CONTENT

G.A.Skryabin*, S.N.Orlov#, G.G.Ryazhsky*, N.I.Pokudin*, I.Bertjem#, A.G.Chuchalin*

Summary

Bipolar organic compound phloretin has a marked effect on transport and cellular metabolism of glucose, uptake of non-metabolized glucose analogs and epithelial cell growth. We have studied effect of phloretin on Na^+ and Rb^+ uptake in rat alveolar epithelial type cells. Type cells were isolated by elastase digestion, purified by a differential adherential technique and then cultured on plastic in Dulbeccos medium with 10% fetal bovin serum. $^{22}\text{Na}^+$ and $^{86}\text{Rb}^+$ were used as tracers for Na^+ and K^+ accumulation in the presence or absence of phloretin (0–250 μM). The ATP content was determined by the adapted firefly luciferase assay.

Incubation of type cells with various concentration of phloretin leads to inhibition of Na and Rb uptake and a reduction of cellular ATP content. The effect is present in the presence and absence of external glucose and maximum inhibition was detected at a concentration of 250 μM . Sodium uptake was decreased from 46.0 ± 2.7 in control up to 5.5 ± 0.8 nmol/mg protein/5 min in the presence of 250 mM of phloretin and rubidium/ potassium uptake was decreased from 35.3 ± 2.8 to 1.8 nmol/mg protein /15 min. At the same concentration of drug cellular ATP content was reduced from 0.96 ± 0.16 to 0.03 ± 0.02 nmol/mg protein. These results indicate that phloretin induces a reduction in cellular ATP content which lead to decrease in Na^+ and K^+ uptake in type II epithelial cells.

Резюме

Флоретин, диполярный органический комплекс способен ингибировать транспорт и клеточный метаболизм глюкозы, накопление неметаболизируемых аналогов глюкозы и транспорт Na^+ в различных типах клеток. Мы обнаружили, что в альвеоцитах 2 типа флоретин в значительной степени ингибирует вход как Na^+ , так и K^+ . Используемые в работе альвеоциты 2 типа изолировались с помощью ферментации эластазой, очищались посредством дифференциальной адгезирующей технологии и культивировались на пластике в среде Дульбекко в присутствии 10% бычьей сыворотки. В качестве меток для Na^+ и K^+ мы использовали $^{22}\text{Na}^+$ и $^{86}\text{Rb}^+$. Внутриклеточное содержание АТФ определяли с помощью адаптированной люциферин-лициферазной реакции.

Было обнаружено, что инкубация альвеоцитов 2 типа в присутствии различных концентраций флоретина приводит к снижению входа Na^+ и K^+ одновременно с падением уровня содержания внутриклеточного АТФ. Наибольший эффект наблюдался в присутствии 250 μM флоретина. Результаты свидетельствуют, что флоретин вызывает снижение уровня внутриклеточного АТФ и это ведет к ингибированию накопления Na^+ и K^+ в альвеоциты 2 типа.

Введение

Эффективный газовый обмен через альвеолярный эпителий зависит от поддержания легочной поверхности относительно свободной от жидкости. Эксперименты, проведенные с использованием изолированных легких [1,26], легочных долей [2] и *in vivo* [31,37] подтверждают, что активный транспорт Na лежит в основе переноса жидкости через легочный эпителий. Согласно общепринятой гипотезе абсорбция жидкости следует за транспортом Na^+ через Na^+ -

канал, локализованный на апикальной мембране альвеолярной эпителиальной клетки [23]. Далее, ион Na^+ выводится из клетки с помощью Na^+ - K^+ -АТФазы, локализованной на базальной стороне альвеоцита II типа [23].

В настоящее время уже идентифицировано несколько ион-транспортующих систем, вовлеченных в транспорт Na^+ и K^+ через плазматическую мембрану альвеолярной эпителиальной клетки II типа. Na^+ -канал, ингибируемый низкими концентрациями амилорида или его структурных аналогов [23] и активируемый

β_2 -адренергическими агонистами [41], рассматривается как основной диффузионный путь для входа Na^+ . Другим механизмом входа Na^+ считается электро-нейтральный Na^+-H^+ -антипортер. Однако было показано, что этот переносчик активируется в монослое альвеоцитов II типа крысы [7] и в суспензии клеток [29] только при внешнем закислении. Кроме того, в альвеоцитах II типа Na^+-H^+ -обменник локализован в основном на базолатеральной стороне клетки и, вероятно, не может вносить большой вклад в трансэпителиальный транспорт Na^+ [34]. Дополнительно к выше-названным системам были получены доказательства о наличии в альвеоцитах II типа Na^+ -амино [6,8], Na^+ -фосфат [8] и $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ [22] котранспортеров.

Более того, существование некоторых дополнительных Na^+ и K^+ транспортирующих путей было продемонстрировано преимущественно для свежeweделенных альвеоцитов II типа. Присутствие Na^+ -зависимого транспорта аналогов глюкозы было обнаружено для свежeweделенных альвеоцитов морской свинки [16] и для культуры клеток альвеоцитов II типа крысы [18]. Глюкозозависимый транспорт Na^+ наблюдали в суспензии везикул, полученных из апикальной мембраны легких быка [32]. Исследования с использованием буметанида, специфического ингибитора $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ -котранспорта [44], продемонстрировали наличие этого ион-транспортирующего пути в свежeweделенных альвеоцитах кролика, крысы и морской свинки [4,17]. *Kemp et al.* также описали K^+-H^+ АТФазу для свежeweделенных альвеоцитов морской свинки [17].

Было обнаружено, что флоретин, диполярное органическое соединение, способен изменять активность систем, транспортирующих Na^+ , K^+ и глюкозу, в различных типах эпителиальных клеток. Например, в почечном [28] и кишечном [19,20] эпителии обнаружили существование Na^+ -независимого переносчика глюкозы, высокочувствительного к флоретину. В MDCK [42] и HeLa [43] культивированных эпителиальных клеточных линиях флоретин ингибирует $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспорт. В непигментированном [10] и пигментированном [15] мерцательном эпителии флоретин ингибирует симпорт Na^+ и аскорбата.

Кроме того, было показано, что флоретин подавляет активность Na^+/Li^+ (Na^+/Na^+)-обмена в эритроцитах [40].

Эксперименты, проведенные на изолированном перфузироваанном легком и *in situ* показали, что чувствительность альвеолярного эпителия к флоретину была значительно ниже, чем других типов эпителиальной ткани. Например, флоретин не влияет на скорость транспорта глюкозы в легкие кролика [39] и не изменяет абсорбцию жидкости в легких крысы [2,3]. Только для свежeweделенных альвеоцитов II типа морской свинки был отмечен незначительный эффект 1 ммоль флоретина на Na^+ -независимый транспорт глюкозы [16].

В представленной работе мы исследовали эффект флоретина на Na^+ и K^+ -транспорт в культивированном монослое альвеоцитов II типа. Нам удалось обнаружить, что флоретин сокращает Na^+ - и K^+ -вход намного сильнее, чем другие хорошо изученные к настоящему

времени ингибиторы систем транспорта Na^+ и K^+ . Наши результаты подтверждают, что ингибирование Na^+ и K^+ -транспорта вызывается посредством снижения в присутствии флоретина содержания внутриклеточного АТФ.

Материалы и методы

Материалы и экспериментальные растворы. Все использованные реагенты, за исключением специально отмеченных, были производства фирмы "Sigma". Радиоизотопы были получены от *Amersham Canada*. Среда А содержала (в mM): 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl_2 , 5 глюкоза, 20 Хепес (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-етансульфоновая кислота), pH доводили до 7,4 с помощью Трис(гидроксиметиламинометан). Флоретин и другие ингибиторы растворяли в ДМСО (диметилсульфооксид) ("Fisher Scientific", США) и присутствовали в среде в разведении 1:1000. Контрольная среда содержала процент ДМСО, аналогичный контрольному.

Выделение и культивирование клеток. Альвеоциты выделяли у взрослых самцов крыс линии *Sprague-Dawley* (175—250 г.), как описывалось ранее. Легкие анестезированных крыс отмывались от крови и затем обрабатывались в присутствии эластазы ("Worthington Biochemical", США) при 37°C в течение 30 мин. После этого ткань измельчали в присутствии ДНКазы (1 тип, "Boehringer Mannheim") и добавляли бычью сыворотку ("GIBCO", США) для того, чтобы остановить протеолиз. Клетки затем очищали на покрытых IgG пластиковых чашках [11]. Чистота выделения, которую определяли с помощью окрашивания посредством щелочной фосфатазы [12], была $87 \pm 5\%$. Жизнеспособность, которую определяли с помощью окрашивания трипановым-синим, была во всех случаях более 95%. Выделенные клетки высевали на пластиковые культуральные планшеты ("Corning", США) и поддерживали в среде Дульбекко в присутствии бычьей сыворотки и 40 мг/литр гентамицина при 37°C в атмосфере с содержанием 95% воздуха и 5% CO_2 . Клетки использовали в работе по истечении пятого дня, и день выделения принимался условно за первый день. Культуральную среду меняли через день. Ежедневно клетки проверялись на конfluence с помощью фазово-контрастного микроскопа ("Nikon", Japan).

Регистрация входа Na^+ K^+ . Для регистрации накопления ионов Na^+ и K^+ мы использовали изотопы $^{22}\text{Na}^+$ и $^{86}\text{Rb}^+$. Клеточный монослой дважды промывали стандартным фосфатным буфером (pH 7,4) и преинкубировали в течение 30 минут при 37°C в среде А. В экспериментах по изучению входа Na^+ в альвеоциты в среду А добавляли убаин, чтобы подавить активность Na^+, K^+ -АТФазы и повысить внутриклеточный пул Na^+ . Далее клетки инкубировали в присутствии ингибиторов различных ион-транспортирующих систем, иногда убирая из среды инкубации глюкозу. Раствор затем заменяли на аналогичную среду с $^{22}\text{Na}^+$ или $^{86}\text{Rb}^+$. По окончании определенного срока инкубации вход изотопов останавливали добавлением холодной среды В, которая содержала (в mM): 100 MgCl_2 , 10

Хепес-трис (pH 7,4). Клетки затем лизировали в 1% растворе Na-додецилсульфата + 4mM EDTA, и радиоактивность клеточного лизата определяли в 5 мл в анализаторе *TriCarb 1600* (Packard Instrument, Downers Grove, США). Вход ионов подсчитывался, учитывая уровень внутриклеточной радиоактивности, внеклеточной специфической радиоактивности, содержания белка, и выражался в нмоль/мг белка.

Измерение уровня АТФ. Внутриклеточное содержание АТФ в альвеоцитах II типа определяли с помощью люциферин-люциферазного метода. Использовали метод, описанный ранее [21], но смоделированный для монослоев. Клетки промывали, преинкубировали и затем инкубировали в среде А в присутствии или отсутствии флоретина и в некоторых экспериментах в среде без глюкозы 5, 10, 15, 20 мин. Инкубацию останавливали добавлением и отмывкой холодным фосфатным буфером и холодным 0,5 М Трис-ацетатом (pH 7,4), и затем помещали немедленно на лед. Далее клетки быстро переводили во взвешенное состояние и обрабатывали 0,5% Тритон X-100. Суспензию встряхивали 10 с и центрифугировали при 3000 g 1 мин для удаления обломков плазматической клеточной мембраны. Световую эмиссию измеряли на люцинометре *BioOrbit* (Финляндия). Для этого 0,1 мл супернатанта смешивали с 0,05 мл экстракта, содержащего люциферин-люциферазу в 0,35 мл Трис-ацетат. Тест проводили дважды, и содержание АТФ определяли используя калибровочную кривую. Содержание АТФ в альвеоцитах выражали в нмоль АТФ на мг клеточного белка.

Определение выхода лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Содержание ЛДГ в среде инкубации определяли для оценки возможного повреждающего эффекта флоретина на плазматическую мембрану альвеоцитов. ЛДГ является свободновзвешенным цитоплазматическим белком, и его выход является своеобразным сигналом о повреждении мембраны [27]. Монослой клеток промывали, преинкубировали и инкубировали в присутствии и отсутствии флоретина 20 мин, как описано выше. После инкубации 0,1 мл среды инкубации использовали для анализа. В некоторых определениях монослой обрабатывали Тритон X-100, вызывая таким образом полное повреждение клеток и 100% выход ЛДГ из альвеоцитов. Данные были представлены как процент выхода ЛДГ после инкубации с различными концентрациями флоретина от выхода ЛДГ из Тритон-обработанных клеток.

Результаты

Вход Na^+ и K^+ . На рис.1 представлена кинетика входа Na^+ ($^{22}\text{Na}^+$) и K^+ ($^{86}\text{Rb}^+$) в культивируемый монослой альвеоцитов II типа. Очевидно, что вход K^+ остается линейным в течение первых 15 мин и нарастает к 30-й мин. Первоначальная скорость входа $^{86}\text{Rb}^+$ для первых 15 мин, т.е. на линейном участке, равна $2,4 \pm 0,2$ нмоль/мг белка $\cdot \text{мин}^{-1}$ ($n=8$). Вход Na^+ в присутствии убаина сохранял линейность первые 5 мин, увеличивался первые 10 мин и сохранял устойчивое равновесие вплоть до 40 мин. Первоначальная

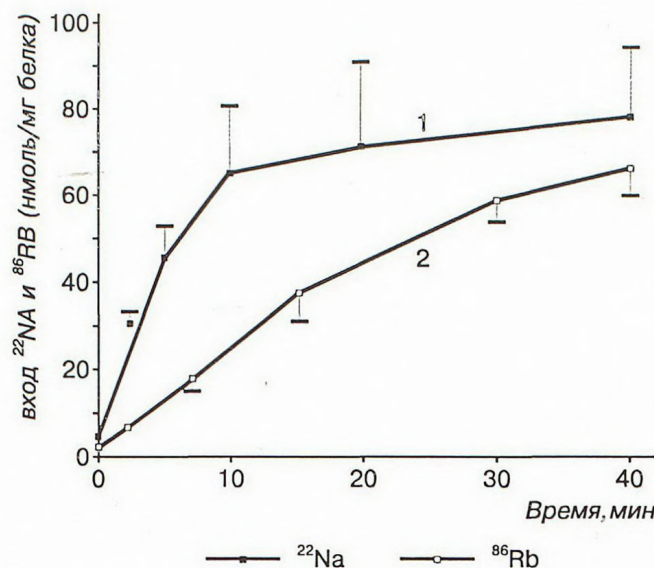


Рис.1. Кинетика входа ^{22}Na и ^{86}Rb в альвеоциты II типа. Вход ^{22}Na оценивался в присутствии 1 мМ убаина. Представлены средние значения $\pm \text{SE}$ в каждой временной точке выхода ^{22}Na ($n=12$ монослоев) и входа ^{86}Rb ($n=6$).

скорость входа $^{22}\text{Na}^+$, определенная для первых 5 мин, была $8,9 \pm 0,5$ нмоль/мг белка $\cdot \text{мин}^{-1}$ ($n=4$). Учитывая эти данные, накопление Na^+ в альвеоцитах регистрировали в течение первых 5 мин, а вход K^+ — первых 15 мин.

На рис.2 сравнивается эффект различных концентраций флоретина, амилорида, бензамилла или этилизпропиламилорида (EIPA). Видно, что флоретин в концентрации 10 мкМ не модифицирует вход Na . Используя данные представленные в табл.1, можно сделать вывод, что вход Na в альвеоциты является более чувствительным при 10 мкМ концентрации ингибитора к EIPA по сравнению с амилоридом или с бензамиллом. Однако в области от 60 до 250 мкМ

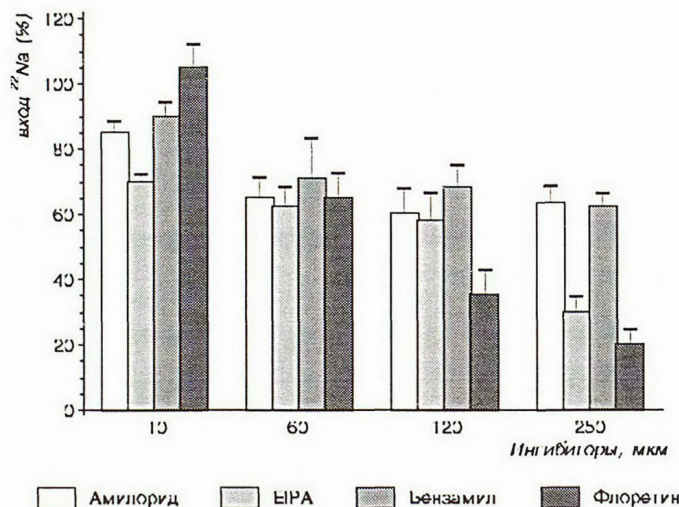


Рис.2. ^{22}Na в альвеоциты II типа в присутствии флоретина, амилорида, бензамилла и EIPA. Значения определялись через 5 мин после инкубации с ^{22}Na . Данные выражены как процент от контрольных значений ($38,1 \pm 1,9$ нмоль/мг белка, $n=17$ монослоев) в отсутствие ингибиторов. Представлены средние значения $\pm \text{SE}$; $n \geq 5$ для каждой концентрации препаратов.

Таблица 1

Вход $^{22}\text{Na}^+$ в альвеоциты II типа в присутствии амилорида и его структурных аналогов (бензамил, EIPA)

	Вход $^{22}\text{Na}^+$, нмоль/мг белка/5 мин
Контроль	38,4±1,2
+10 мкМ амилорид	30,2±1,8
+10 мкМ бензамил	29,8±1,6
10 мкМ EIPA	22,8±1,6

Примечание. В таблице представлены средние значения $\pm$ SE входа $^{22}\text{Na}^+$ в альвеоциты II типа в отсутствие (контроль, $n=44$ монослоев) или в присутствии: амилорида ($n=26$), бензамила ($n=14$), EIPA ($n=15$).

Флоретин становится более сильным ингибитором. Максимальное ингибирование (80% от контроля, $p<0,001$) регистрировали с 250 мкМ флоретина. Значительное ингибирование входа Na (60% от контроля) также наблюдали в присутствии 250 мкМ EIPA. Отсутствие глюкозы в среде инкубации не повлияло на эффект флоретина (см. табл.2).

На рис.3 представлен ингибирующий эффект (70% от контроля) 1 мМ уабаина на вход K^+ . В присутствии уабаина 10 мкМ буметанида вызывает дальнейшее снижение входа K^+ . 250 мкМ концентрация флоретина подавляет вход K^+ вплоть до 90%. Дальнейшее добавление уабаина на фоне флоретина не вызывает дополнительного снижения входа K^+ .

Внутриклеточное содержание АТФ. Содержание АТФ в альвеоцитах II типа после 5 дней роста в культуре равняется $0,91 \pm 0,04$ нмоль/мг белка ($n=16$). Содержание внутриклеточной воды, определенное с помощью распределения ^{14}C -мочевины равняется $0,3 \pm 0,09$ мкл/мг белка ($n=16$). С учетом этих данных было высчитано, что внутриклеточная концентрация АТФ для культивированных альвеоцитов II типа в контроле равна $3,04 \pm 0,15$ мМ.

Рис.4,А показывает, что флоретин ингибирует уровень АТФ в альвеоцитах и в доза-зависимой манере. Самый низкий уровень АТФ наблюдали в присутствии 250

Таблица 2

Влияние флоретина на поглощение $^{22}\text{Na}^+$ альвеоцитами II типа в присутствии или отсутствии глюкозы

	$^{22}\text{Na}^+$ поглощение, нмоль/мг белка/5 мин
Контроль (5 мМ глюкозы)	31,3±3,4
+250 мкМ флоретина	11,1±1,1*
без глюкозы	37,6±1,2
без глюкозы + 250 мкМ флоретина	12,8±2,4 *

Примечание. Средние значения $\pm$ SE, $n \geq 4$ монослоям;
* — $p < 0,001$



Рис.3. Вход ^{86}Rb в альвеоциты II типа в отсутствие или присутствии флоретина (250 мкМ), уабаина (1 мМ) или в композиции уабаина с флоретином или с буметанидом (10 мкМ). Данные выражены как процент от контрольных значений ($37,1 \pm 1,1$ нмоль/мг белка, $n=18$ монослоев) в отсутствие ингибиторов. Представлены средние значения $\pm$ SE; $n \geq 5$. * — $p < 0,0001$; + — $p < 0,05$.

мкМ флоретина. На рис.4,Б видно, что эффект флоретина развивался во времени. Самый низкий уровень АТФ наблюдался после 20 мин инкубации альвеоцитов с 250 мкМ флоретина. Отсутствие глюкозы в среде инкубации не повлияло на эффект флоретина 120 мкМ на внутриклеточное содержание АТФ (табл.3).

Уровень ЛДГ. Учитывая, что ингибирование входа Na^+ и K^+ так же, как и снижение уровня внутриклеточного АТФ в альвеоцитах, может быть связано просто с повреждением плазматической мембраны, мы исследовали уровень выхода ЛДГ из клеток в присутствии различных концентраций флоретина. Данные представлены в табл.4. Видно, что флоретин не изменяет выход ЛДГ из альвеоцитов вплоть до 250 мкМ концентрации.

Обсуждение

Данные, представленные в работе, демонстрируют, что флоретин является более сильным ингибитором транспорта моновалентных катионов по сравнению со всеми ранее известными ингибиторами ионтранспортующих систем для Na и K .

Последние несколько лет все более признанным становится гипотеза, что Na транспортируется через альвеолярный эпителий, как минимум через две популяции Na -каналов [24,25]. Фармакологически эти две популяции подразделяются с учетом чувствительности к амилориду и его структурных аналогов. Первая популяция (названная Н-тип) имеет высокую чувствительность к амилориду или бензамилу и намного более низкую чувствительность к EIPA. Исследования с использованием монослоя эмбриональных эпителиальных клеток, помещенных в камере Уссинга, продемонстрировали, что амилорид или бензамил ингибируют -40—70% коротких циркулирующих токов (Isc) в субмикромольных концентрациях, в то время как диметиламилорид (вещество, структурно близкое к EIPA) не проявляет эффекта вплоть до 100 мкМ [30]. Вторая популяция (L-тип) менее чувствительна к амилориду или бензамилу, чем к EIPA. В нашем исследовании EIPA был более сильным ингибитором

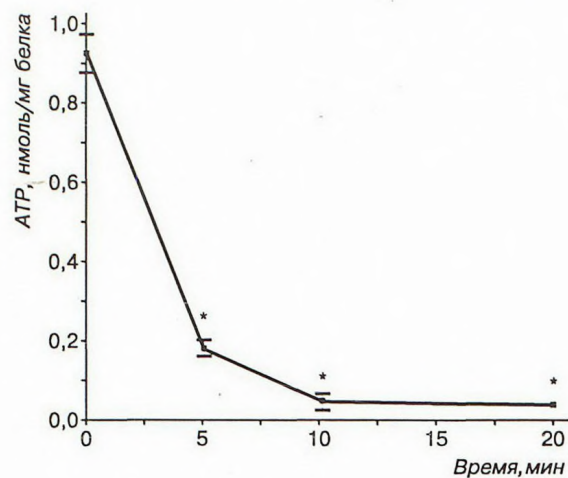
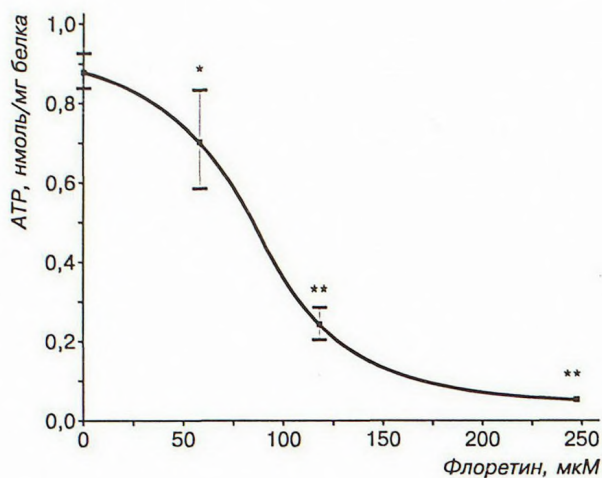


Рис.4. Влияние флоретина на концентрацию внутриклеточного АТФ. А — кривая доза-зависимой концентрации внутриклеточной АТФ от концентрации флоретина. Значения были получены через 10 мин после добавления флоретина, как описано в разделе "Методы". Представлены средние значения $\pm$ SE; $n \geq 4$. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0001$. Б — влияние флоретина (250 мкМ) на содержание внутриклеточного АТФ. Представлены средние значения $\pm$ SE; $n \geq 4$. * — $p < 0,0001$.

для входа Na по сравнению с амилоридом или бензамиллом (см.табл.1). Эти данные показывают, что в нашем случае транспорт Na через плазматическую мембрану альвеоцитов осуществляется через каналы L-типа. Наши данные согласуются с данными *Matalon et al.* для культивируемых эмбриональных альвеоцитов II типа [24] и мембранных везикул, изолированных из зрелых клеток [25]. Однако имеются данные, которые вступают в противоречие с нашими данными и данными *Matalon. Russo et al.* [33] обнаружили, что вход Na в культивированные альвеоциты II типа в тех же экспериментальных условиях был более чувствительным к амилориду или бензамиллу и не изменялся в присутствии диметиламилорида. По нашему мнению, различия могут быть вызваны присутствием дексаметазона в культуральной среде и применением другого типа сыворотки.

Добавление флоретина, в отличие от амилорида или его аналогов, приводит к прогрессивному ингибированию входа Na в области от 10 до 250 мкМ вплоть до 80% (см. рис.2). Эффект флоретина на транспорт Na может быть связан не только с блокированием

Na-каналов, но также и с ингибированием Na-H-антипорта, Na-R-²Cl-котранспорта, Na-глюкоза-котранспорта и Na-Na-обмена. Первые две названные ионотранспортирующие системы уже идентифицированы в альвеоцитах II типа [7,17]. Однако известно, что в отсутствие стимулирующих воздействий активность Na-H-обмена в альвеоцитах незначительна [7,29]. Более того, было показано, что флоретин не воздействует на эти ион-транспортирующие системы в эритроцитах [36]. Учитывая данные, представленные ниже, трудно представить вовлечение ингибирования Na-глюкоза-симпорт в процесс снижения входа Na в присутствии флоретина.

- 1) Отсутствие глюкозы в среде инкубации не изменяет уровень входа Na (см. табл.2, [33]).
- 2) Флоретин ингибирует вход Na одинаково и в присутствии, и в отсутствии глюкозы в среде инкубации (табл.2).

Мы не обнаружили значительного эффекта буметанида на вход Na в альвеоциты II типа (данные не представлены). Это соответствует результатам экспериментов *Russo et al.* [33]. Таким образом, можно

Т а б л и ц а 3

Влияние флоретина на содержание клеточного АТФ в присутствии или отсутствии глюкозы

	АТФ, нмоль/мг белка
Контроль (5 мМ глюкоза)	1,01 $\pm$ 0,09
+120 мкМ флоретина	0,22 $\pm$ 0,03*
без глюкозы	0,95 $\pm$ 0,04
без глюкозы + 120 мкМ флоретина	0,23 $\pm$ 0,06*

П р и м е ч а н и е. Данные были определены через 10 мин после добавления 120 мкМ флоретина, как описано в разделе "Методы". Средние значения $\pm$ SE, $n=5$ монослоев. * — $p < 0,001$.

Т а б л и ц а 4

Выход ЛДГ из альвеоцитов II типа в присутствии флоретина

	Выход ЛДГ, %
Контроль	5,49 $\pm$ 0,3
Флоретин 60 мкМ	3,89 $\pm$ 0,2
Флоретин 120 мкМ	5,63 $\pm$ 0,5
Флоретин 250 мкМ	7,55 $\pm$ 1,4
Клетки, обработанные Тритоном X-100	100

П р и м е ч а н и е. Данные оценивались в процентах по сравнению с высвободившейся ЛДГ из клеток после обработки Тритоном X-100 (0,5%). Средние значения $\pm$ SE, $n=4$ монослоев.

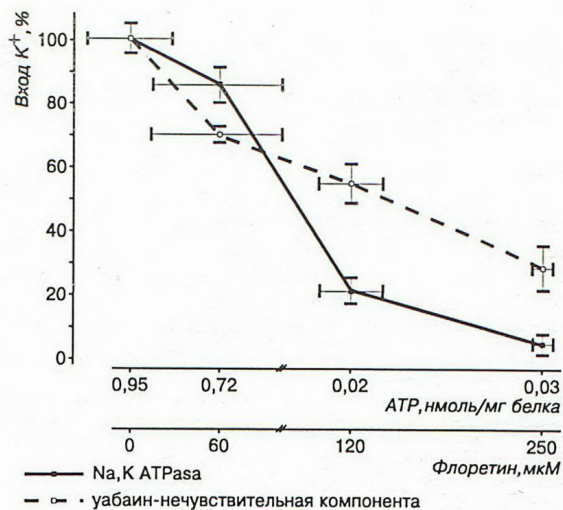


Рис.5. Взаимоотношение между концентрацией АТР и активностью убаин-чувствительной убаин-нечувствительной компонентами по входу K^+ в альвеолы II типа в присутствии флоретина. Значения выражены как процент активности в условиях контроля ($24,6 \pm 3,3$ и $13,8 \pm 3,4$ нмоль/мг белка/15 мин для убаинчувствительной и убаин-нечувствительной компонент, соответственно) $\pm$ SE; $n > 6$.

сделать вывод, что ингибирование входа Na флоретином не связано с подавлением активности Na-K-Cl-котранспорта.

Kemp et al. недавно продемонстрировали, что вход K в альвеолы II типа связан с активностью Na-K-АТФазы (убаинчувствительной компоненты) и Na-K-²Cl-котранспорта (убаин-нечувствительной, буметанид-чувствительной компоненты). Наши результаты совпадают с этими наблюдениями. Однако интересно было обнаружить, что подобно выходу Na транспорт K также ингибировался флоретином в значительно большей степени, чем убаином, или даже убаин и буметанидом вместе взятыми (см. рис.3).

Одним из возможных объяснений такого действия флоретина на транспорт Na и K могло быть повреждение плазматической мембраны альвеоцитов. Однако данные, представленные в табл.4, демонстрируют, что выход ЛДГ в присутствии флоретина не отличается от контроля. С другой стороны, ингибирование ионного транспорта может быть связано с изменением клеточного метаболизма. Действительно, как показано на рис.4, флоретин вызывает сокращение уровня АТФ в альвеоцитах в дозависимой манере. Снижение уровня АТФ было не зависимо от присутствия глюкозы в среде инкубации и, следовательно, не было связано с ингибированием флоретином Na-глюкоза контранспорта (см. табл.3).

Было обнаружено, что флоретин способен проникать через липидный бислой [38]. Таким образом, можно предположить, что флоретин также способен проникать через митохондриальную мембрану и ингибировать окислительное фосфорилирование. Действительно, было обнаружено, что флоретин ингибирует NADH-зависимое окисление в субмитохондриальных частицах, выделенных из сердца быка, с константой полуингибирования 100 мкМ [9].

Известно, что АТФ взаимодействует с Na-K-АТФазой на каталитическом ($K_{0,5} \sim 1-2$ мМ) и регуляторном ($K_{0,5} \sim 50$ мкМ) сайтах [45]. Однако в регуляцию активности ионных переносчиков и каналов АТФ вовлекается через фосфорилирование [46], и сродство протеинкиназ к АТФ находится в пределах 10–15 мкМ. На рис.5 видно, что при $[АТФ]_i \approx 0,8$ мМ активность Na-K-помпы и убаин-нечувствительной компоненты ингибировалась примерно на 80 и 40% соответственно. Эти результаты соответствуют данным по сродству к АТФ для Na-K-АТФазы и ионных переносчиков, представленных выше.

Представленные данные демонстрируют, что флоретин является неспецифическим ингибитором транспорта Na и K в альвеолы II типа. Можно сделать вывод, что эффект флоретина на ион-транспортирующие системы связан со снижением уровня внутриклеточного содержания АТФ в клетках.

Представленная работа была частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (Грант № 96-04-50232).

ЛИТЕРАТУРА

1. Basset G., Crone C., Saumon G. Significance of active ion transport in transalveolar water absorption: a study on isolated rat lung // J. Physiol. Lond.— Vol.384.— P.311–324.
2. Basset G., Crone C., Saumon G. Fluid absorption by rat lung in situ: pathways for sodium entry in the luminal membrane of alveolar epithelium // Ibid.— P.325–345.
3. Basset G., Saumon G., Bouchonnet F., Crone C. Apical sodium transport in pulmonary epithelium in situ // Biochim. Biophys. Acta.— 1988.— Vol.942, № 1.— P.11–18.
4. Bland R.D., Boyd C.A.R. Cation transport in lung epithelial cells derived from fetal, newborn and adult rabbits // J. Appl. Physiol.— 1986.— Vol.61, № 2.— P.507–515.
5. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem.— 1976.— Vol.72.— P.248–254.
6. Brown S.E.S., Kim K.J., Goodman B.E., Wells J.R., Crandall E.D. Sodium-amino acid cotransport by type II alveolar epithelial cells // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol.59.— P.1616–1622.
7. Brown S.E.S., Heming T.A., Benedict C.R., Bidani A. ATP-sensitive Na⁺-H antiport in type II alveolar epithelial cells // Am. J. Physiol.— 1991.— Vol.261.— P.C954–C963.
8. Clerici C., Soler P., Saumon G. Sodium dependent phosphate and alanine transport but sodium-independent hexose transport in type II alveolar epithelial cells in primary culture // Biochim. Biophys. Acta.— 1991.— Vol.1063.— P.27–35.
9. De Jonge P.C., Wieringa T., Van Putten J.P., Krans H.M., Van Dam K. Phloretin - an uncoupler and an inhibitor of mitochondrial oxidative phosphorylation // Ibid.— 1983.— Vol.772.— P.219–225.
10. Delamere N., Coca-Prados M., Aggarwal S. Studies on regulation of the ascorbic acid transporter in a cell line derived from rabbit non-pigmented ciliary epithelium // Ibid.— 1993.— Vol.1149.— P.102–108.
11. Dobbs L.G., Gonzalez R., Williams M.C. An improved method for isolating type II cells in high yield and purity // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134.— P.1268–1275.
12. Edelson J.D., Shannon J.M., Mason R.J. Alkaline phosphatase: a marker of alveolar type II cells differentiation // Ibid.— 1988.— Vol.138.— P.1268–1275.
13. Feng Z.-P., Clark R.B., Berthiaume Y. Identification of nonselective cation channels in cultured adult rat alveolar type II cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.— 1993.— Vol.9.— P.248–254.
14. Fisher A.B., Furia L., Berman H. Metabolism of rat granular pneumocytes isolated in primary culture // J. Appl. Physiol.— 1980.— Vol.49.— P.743–750.

15. Helbig H., Korbmacher C., Wohlfarth J., Berweck S., Kuhner D., Wiederholt M. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells // *Am. J. Physiol.*—1989.— Vol.256.— P.C44—C49.
16. Kemp P.J., Boyd C.A. Pathways for glucose transport in type II pneumocytes freshly isolated from adult guinea pig lung // *Ibid.*—1992.— Vol.263.— P.L612—L616.
17. Kemp P.J., Roberts G.C., Boyd C.A.R. Identification and properties of pathways for K⁺ transport in guinea-pig and rat alveolar epithelial type II cells // *J. Physiol. Lond.*—1994.— Vol.476.— P.79—88.
18. Kerr J.S., Reicherter J., Fisher A.B. 2-Deoxy-D-glucose uptake by rat granular pneumocytes in primary culture // *Am. J. Physiol.*—1982.— Vol.243.— P.C14—C19.
19. Kimmich G.A., Randles J. A Na-independent, phloretin-sensitive monosaccharide transport system in isolated intestinal epithelial cells // *J. Membr. Biol.*—1975.— Vol.23. № 1.— P.57—76.
20. Kimmich G.A., Carter-Su C., Randles J. Energetic of Na-dependent, sugar transport by isolated intestinal epithelial cells: evidence for a major role for membrane potentials // *Am. J. Physiol.*—1977.— Vol.233, № 5.— P.E357—E362.
21. LaCagnin L.B., Bowman L., Ma J.Y.C., Miles P.R. Metabolic changes in alveolar type II cells after exposure to hydrogen peroxide // *Ibid.*—1990.— Vol.259.— P.L57—L65.
22. Lumban R.L., Crandall E.D. Na⁺-HCO₃ symport modulates intracellular pH in alveolar epithelial cells // *Ibid.*—1991.— Vol.260.— P.L555—L561.
23. Matalon S. Mechanism and regulation of ion transport in adult and mammalian alveolar type II pneumocytes // *Ibid.*—1991.— Vol.261. P.C727—C738.
24. Matalon S., Bauer M.L., Benos D.J., Kleymen T.R., Lin C., Cragoe E.J., O'Brodovich H. Fetal lung epithelial cells contain two populations of amiloride-sensitive Na channels // *Ibid.*—1993.— Vol.264.— P.L357—L364.
25. Matalon S., Bridges R., Benos D.J. Amiloride-inhabitable Na conductive pathways in alveolar type II pneumocytes // *Ibid.*—1991.— Vol.260.— P.L90—L96.
26. Matthay M.A., Berthiaume Y., Staub N.C. Long-term clearance of liquid and protein from the lung of unanesthetized sheep // *J. Appl. Physiol.*—1985.— Vol.59.— P.928—934.
27. Michell D.B., Santone K.S., Acosta D. Evaluation of cytotoxicity in cultured cells by enzyme leakage // *J. Tissue Culture Meth.*—1980.— Vol.6.— P.113—116.
28. Mullin J.M., Kofeldt L.M., Russo L.M., Hagee M.M., Dantzig A.H. Basolateral 3-O-methyl glucose transport by cultured kidney (LLC-PK1) epithelial cells // *Am. J. Physiol.*—1992.— Vol.262, № 3, Pt 2.— P.F480—F487.
29. Nord E.P., Brown S.E.S., Crandall E.D. Characterization of Na⁺-H⁺ antiport in type II alveolar epithelial cells // *Ibid.*—1987.— Vol.252.— P.C490—C498.
30. O'Brodovich H., Rafii B., Post M. Bioelectric properties of fetal alveolar epithelial monolayers // *Ibid.*—1990.— Vol.258.— P.L201—L206.
31. O'Brodovich H., Hannam V., Seear M., Mullen J.B.M. Amiloride impairs lung water clearance in newborn guinea pigs // *J. Appl. Physiol.*—1990.— Vol.68.— P.1758—1762.
32. Oelberg D.G., Xuy F., Shabarek F. Sodium-coupled transport of glucose by plasma membranes of type II pneumocytes // *Biochim. Biophys. Acta.*—1994.— Vol.1194.— P.92—98.
33. Russo R.M., Lubman R.L., Crandall E.D. Evidence for amiloride-sensitive sodium channels in alveolar epithelial cells // *Am. J. Physiol.*—1992.— Vol.262.— P.L405—L411.
34. Lubman R.L., Crandall E.D. Polarized distribution of Na⁺-H⁺ antiport activity in rat alveolar epithelial cells // *Ibid.*—1994.— Vol.266.— P.L138—L147.
35. Saumon G., Basset G. Electrolyte and fluid transport across the mature alveolar epithelium // *J. Appl. Physiol.*—1993.— Vol.74, № 1.— P.1—15.
36. Grinstein S. *et al.* Mechanisms of regulation of Na-H exchanger // *J. Membr. Biol.*—1986.— Vol.90.— P.1—12.
37. Smedira N., Gates L., Hastings R., Jayr C., Sakuma T., Pittet J.F., Matthay M.A. Alveolar and lung liquid clearance in anesthetized rabbits // *J. Appl. Physiol.*—1991.— Vol.70.— P.1827—1835.
38. Verkman A.S., Solomon A.K. A stepwise mechanism for the permeation of phloretin through a lipid bilayer // *J. Gen. Physiol.*—1982.— Vol.80, № 4.— P.557—581.
39. Wangenstein D., Barlett M. D- and L-glucose transport across the pulmonary epithelium // *J. Appl. Physiol.*—1984.— Vol.57, № 6.— P.1722—1730.
40. Waters B., Thakar J., Lapiere Y. Erythrocyte lithium transport variables as a marker for manic-depressive // *Neuropsychobiology.*—1983.— Vol.9, № 2.— P.94—98.
41. Yue G., Shoemaker R.L., Matalon S. Regulation of low-amiloride-affinity sodium channels in alveolar type II cells // *Am. J. Physiol.*—1994.— Vol.267.— P.L94—L100.
42. Aiton J.F., Brown C.D., Ogden P., Simmons N.L. K⁺ transport in "tight" epithelial monolayers of MDCK cells // *J. Membr. Biol.*—1982.— Vol.65.— № 1—2.— P.99—109.
43. Aiton J.F., Chipperfield A.R., Lamp J.F., Ogden P., Simmons N.L. Occurrence of passive furosemide-sensitive transmembrane potassium transport in cultured cells // *Biochim. Biophys. Acta.*—1981.— Vol.646, № 3.— P.389—398.
44. O'Grady S.M., Palfrey H.C., Field M. Characteristics and functions of Na-K-2Cl cotransport in epithelial tissues // *Am. J. Physiol.*—1987.— Vol.253.— P.C177—C192.
45. Jorgensen P.L. Mechanism of the Na⁺-K⁺-pump. Protein structure and conformations of pure (Na⁺-K⁺)-ATPase // *Biochim. Biophys. Acta.*—1982.— Vol.694, № 1.— P.27—68.
46. Chipperfield A.R. The Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransport system // *Clin. Sci.*—1986.— Vol.71, № 5.— P.465—476.

Поступила 22.06.96.

С.К.Соодаева

АКТИВАЦИЯ НАДФН-ОКСИДАЗЫ ФАГОЦИТОВ ПЫЛЕВЫМИ ЧАСТИЦАМИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

ACTIVATION OF PHAGOCYTE NADPH-OXYDASE BY DUST PARTICIPLES

S.K.Sohodajeva

S u m m a r y

The effects of "Bazhenov" chrysotile-asbestos, quartz DQ₁₂ (international standart) and opsonized zimosan on the main enzyme system of "respiratory burst" — NADPH-oxydase — were analyzed in this study. It was found that all these stimulators evoke direct activation of NADPH-oxydase in peritoneal phagocytes and human blood leucocytes. In spite of some diminished enzyme activity under influence of dust particules compared with zimosan influence, asbestos promotes irreversible enzyme activation leading to axcessive generation of reactive oxygen species in the organism.

Р е з ю м е

Проведено исследование влияния Баженовского хризотил-асбеста, кварца DQ₁₂ (международный стандарт) и опсонизированного зимозана на основную ферментную систему "дыхательного взрыва" — НАДФН-оксидазу. Выявлено, что все использованные стимуляторы вызывают непосредственную активацию НАДФН-оксидазы как перитонеальных фагоцитов, так и лейкоцитов крови человека. Несмотря на то, что активность ферментной системы при воздействии пылевых частиц несколько ниже, чем под влиянием зимозана, асбест способствует необратимой активации, приводящей в конечном итоге к длительной и чрезмерной генерации активных форм кислорода (АФК) в организме.

В настоящее время установлено, что развитие патологических процессов под воздействием пыли на организм обусловлено избыточной генерацией АФК фагоцитами [2,7,8]. Предполагается, что механизмы, посредством которых пылевые частицы индуцируют выделение АФК клетками, могут быть связаны с непосредственной активацией основной ферментативной системы "дыхательного взрыва" — НАДФН-оксидазы [6]. Однако до сих пор какие-либо конкретные данные об этом отсутствуют.

Исходя из этого было проведено исследование влияния различных пылей и опсонизированного зимозана на активность НАДФН-оксидазы перитонеальных макрофагов крыс, а также лейкоцитов крови человека.

Изолированные фагоциты (3×10^6 клеток) активировали 1 мг опсонизированного зимозана, кварца DQ₁₂ или хризотил-асбеста в течение 14 минут при 37°C при мягком перемешивании. Затем останавливали реакцию холодным раствором Хенкса и выделяли мембранные препараты НАДФН-оксидазы путем дифференциального центрифугирования.

На рис. приведены результаты измерения активности ферментной системы в перитонеальных макрофагах. Самая высокая активность была зарегистрирована при стимуляции клеток опсонизированным зимозаном — $2,15 \pm 0,12$ нмоль O₂⁻ в мин на мг белка. Под действием

хризотил-асбеста и кварца DQ₁₂ она была несколько ниже и составляла 1,71 и 1,57 нмоль O₂⁻ в мин на мг белка соответственно.

Измеренная активность НАДФН-оксидазы лейкоцитов крови здорового донора, индуцированная используемыми стимуляторами, была выше, чем перитонеальных макрофагов, что связано с включением вспомогательных систем стимуляции глюкозомонофосфатного шунта гранулоцитов. В препаратах, выделенных после воздействия опсонизированного зимозана на гранулоциты, она равнялась $3,1 \pm 0,2$ нмоль O₂⁻ в мин на мг белка, 1,76 и 1,96 нмоль O₂⁻ в мин на мг белка после экспозиции с кварцем и асбестом соответственно.

В специальной серии экспериментов определяли влияние флавоноида рутина на активность НАДФН-оксидазы при стимуляции фагоцитов опсонизированным зимозаном. При этом клетки подвергали воздействию активатора в течение 7 мин при 37°C, затем добавляли 10^{-3} М рутина и продолжали совместную инкубацию еще 7 мин при мягком перемешивании. Полученные данные свидетельствуют (см. рис), что при воздействии флавоноида активность фермента ингибируется практически одинаково — на 76% в перитонеальных макрофагах и на 74% в лейкоцитах крови человека.

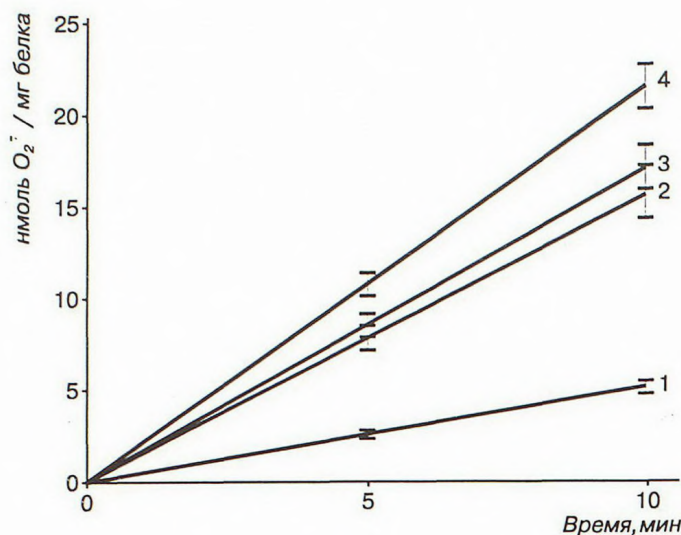


Рис. Изменение активности НАДФН-оксидазы перитонеальных макрофагов при воздействии различных пылей и опсонизированного зимозана.

1 — опсонизированный зимозан + рутин (10^{-3} М); 2 — DQ₁₂; 3 — хризотил-асбест; 4 — опсонизированный зимозан.

Таким образом, под воздействием использованных стимуляторов происходит непосредственная активация НАДФН-оксидазы как в перитонеальных макрофагах, так и лейкоцитах крови человека. Величина этой реакции сравнима для асбеста и кварца и несколько ниже вызванной опсонизированным зимозаном. Рутин в концентрации 10^{-3} М эффективно ингибирует активность ферментной системы.

Из исследованных стимуляторов наибольшей активирующей способностью в отношении НАДФН-оксидазы обладал опсонизированный зимозан, который связывается со специфическими рецепторными структурами на поверхности мембраны, что создает оптимальные условия для активации “дыхательного взрыва”. Взаимодействие хризотил-асбеста с клетками происходит за счет электростатического притяжения положительно заряженных волокон и анионных групп на мембране. Частицы кварца связываются путем образования множественных водородных связей. Соответственно в случае пылей взаимодействие менее специфично, что и отражается, по-видимому, в пониженной, в сравнении с зимозаном, активации ферментной системы. Тем не менее, воздействие пыли, в особенности асбеста, приводит к более серьезным нарушениям. Как правило, при фагоцитозе частиц активность НАДФН-оксидазы возрастает локально, то есть активируется оксидаза той части мембраны, которая инвагинируется и образует фагосому. Последняя отграничена от всего остального объема клетки местами слияния мембран с тем, чтобы избежать утечки активного кислорода и повысить его локальную концентрацию [9]. Органические объекты фагоцитоза подвергаются окислитель-

ной модификации АФК, что приводит к их фрагментации и увеличивает атакуемость гидролитическими ферментами [4]. Практически одновременно с удалением стимулятора НАДФН-оксидаза переходит в исходное неактивное состояние [5]. Однако, в отличие от опсонизированного зимозана, при воздействии пыли активация ферментной системы становится необратимым процессом, так как объект фагоцитоза не исчезает. Соответственно фагоцит продолжает продуцировать супероксидный радикал, способный участвовать в окислительно-восстановительных реакциях на поверхности пылевой частицы (особенно асбеста, обладающего развитой поверхностью с каталитически активными центрами), с образованием более агрессивных радикальных форм — гидроксильных и криптогидроксильных радикалов [3]. Причем нами установлено, что каталитические центры на поверхности волокон успешно конкурируют за донора восстановительных эквивалентов — НАДФН, способствующего усилению радикалообразования. При таком лавинообразном нарастании процесс переходит границы фагосомы и приводит к окислительной модификации структур самой клетки. Так как большая часть молекулярного кислорода расходуется не на дыхание, а на образование АФК, в клетке развивается состояние частичной гипоксии, при которой радикалообразование опосредовано взаимодействием ксантиноксидазы с продуктами распада АТФ — ксантином и гипоксантином. Гипоксия, а также непосредственное воздействие АФК приводят к повреждению митохондрий, которые становятся дополнительным источником супероксида [1]. В конечном итоге клетка не выдерживает “оксидативного стресса”, погибает и разрушается. Продукты этого распада, будучи до того модифицированы АФК, являются стимуляторами НАДФН-оксидазы соседних клеток, волокна повторно фагоцитируются и процесс опять вступает в “порочный круг”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989.
2. Величковский Б.Т. // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.6—16.
3. Соодаева С.К., Коркина Л.Г., Величковский Б.Т., Клегерис А.М. // Бюл. exper. биол. — 1991. — № 9. — С.252—254.
4. Archakov A.I., Bachamanova G.I. Cytochrome P-450 and Active Oxygen. — London, 1990.
5. Bellavite P. // Free Radical. Biol. Med. — 1988. — Vol.4. — P.225—261.
6. Kamp D.W., Graceffa Ph. et al. // Ibid. — 1992. — Vol.12. — P.293—315.
7. Mossman B.T., Bignon J., Corn M. et al. // Science. — 1990. — Vol.247. — P.294—301.
8. Rom W.N., Travis W.D., Brody A.K. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol.143. — P.408—422.
9. Rossi F. // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — Vol.853. — P.65—69.

Поступила 11.07.96.

*С.О.Алейников, А.И.Романов, Е.В.Солопов, Г.В.Неклюдова, З.К.Петрова,
Н.Е.Тулякина, А.Г.Чучалин*

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ГИПОАЛЛЕРГЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ; Центр санэпиднадзора Москвы;
Центр санэпиднадзора МЦ УДП РФ; Центр реабилитации МЦ УДП РФ

ECOLOGY-HYGIENIC AND CLINICAL ASPECTS OF AIR MEDIUM IN HYPOALLERGENIC HOSPITAL WARDS

S.O.Aleynikov, A.I.Romanov, E.V. Solopov, G.V.Nekludova, Z.K.Petrova, N.E.Tulyakina, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

This work is devoted to investigation of possible creation of ecologically pure air medium in hospital wards by means of aircleaning recirculating device "AER-O-MED 150" produced by the firm "ACS" (Germany). Peculiarity of air medium quality of therapeutic ward was studied with the help of complex hygienic methods. The method of application of this device was elaborated to regulate air cleaning from aerosolic, biologic and gas pollutants up to optimal level for patients suffering from allergic bronchopulmonary diseases. Thus, by means of rather inexpensive and easily reproducible in home and hospital conditions technique, this air medium may be formed corresponding to requirements of hypoallergic wards.

Р е з ю м е

Работа посвящена изучению возможности формирования экологически чистой воздушной среды внутренних помещений путем их оснащения воздухоочистительной рециркуляционной установкой "АЭР-О-МЕД 150" производства фирмы "ACS" (Германия). С помощью комплекса гигиенических методов изучали особенности качества воздушной среды палат терапевтического отделения. Была отработана методика использования прибора, позволяющего регулировать степень очистки воздушной среды от аэрозольных, биологических и газообразных поллютантов вплоть до уровня, оптимального для больных аллергическими бронхолегочными заболеваниями. Таким образом, с помощью относительно недорогого и легко воспроизводимого в больничных и домашних условиях средства может быть сформирована воздушная среда, отвечающая требованиям, предъявляемым к современным экологически чистым гипоаллергенным помещениям.

Антропогенное воздействие на окружающую среду часто придает ей новые устойчивые свойства, неблагоприятные для здоровья населения. В ряде регионов Российской Федерации с высоким уровнем загрязнения воздушного бассейна определяется тенденция постоянного увеличения числа аллергических бронхолегочных заболеваний [5,6,8]. Существующие в настоящее время жилые и больничные здания в большинстве случаев не обеспечивают эффективной защиты от атмосферных поллютантов. Кроме того, их воздушная среда обогащена токсико-аллергенными субстанциями внутреннего происхождения (отделочные материалы, предметы интерьера, домашние животные, насекомые и т.д.).

Значительная часть поллютантов задерживается в органах дыхания, вызывая не только местные повреждения, но и нарушение гомеостаза всего организма [4,9]. На фоне постоянного воздействия воздушных поллютантов (даже в концентрациях ниже ПДК) течение

заболеваний респираторной системы характеризуется частыми рецидивами и рефрактерностью проводимой терапии [1,2].

В Европейской программе достижения здоровья для всех важное значение придается "здоровому" жилищу. Последнее рассматривается в качестве средства, препятствующего опасному и вредному влиянию факторов окружающей среды на организм человека и создающего благоприятные условия для его жизнедеятельности. В значительной степени данный эффект может быть достигнут путем улучшения качества воздушной среды.

Среди средств оптимизации воздуха в помещениях привлекают внимание рециркулярные установки последнего поколения [3,11]. Простота воспроизведения и эксплуатации в больничных и жилых помещениях, а также относительно невысокая стоимость являются важными условиями для их широкого использования.

Цель работы — изучение санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических аспектов формирования экологически чистой гипоаллергенной среды во внутренних помещениях.

Задачи работы:

1. Изучение особенностей качества воздушной среды больничных помещений.
2. Изучение условий планировки, отделки, интерьера, вентиляции и микроклимата помещений, влияющих на степень чистоты воздушной среды внутренних помещений.
3. Создание типовой модели экологически чистого гипоаллергенного помещения на базе больничной палаты путем оснащения ее рециркуляционными воздухоочистительными установками.
4. Определение эффективности проведенных мероприятий в отношении степени чистоты воздушной среды.

Методы исследований

1. Методы изучения аэрозольного загрязнения воздуха помещений:

- а) определение концентрации аэрозольных частиц разной дисперсности по принципу эквивалентного диаметра с помощью счетчика *ПКЗВ-906*;
- б) гравиметрический метод определения массовой концентрации пыли с использованием устройства *ПУ-3*;
- в) микроскопический метод исследования состава пыли;
- г) рентгеноспектральный анализ воздушной пыли с помощью прибора *"Spectroscan"*.

2. Методы определения концентрации микробной и грибковой флоры в воздухе помещений.

Использовали комплекс бактериологических методик. Забор проб воздуха производили аспирационным методом с помощью аппарата Кротова. Использовали следующие питательные среды: 2% мясопептонный агар и среду Сабуро.

3. Методы изучения газового состава воздушной среды помещений:

- а) определение концентрации органических соединений с помощью метода хромато-масс-спектрометрии на приборе *GC-MS-AIR "Saturn-3"*;
- б) определение концентрации O_2 и CO_2 электрохимическим методом с помощью прибора *ГКМ-1*;
- в) определение концентрации O_3 хемилюминесцентным методом с помощью прибора *АНКАТ 7601*;

4. Методы определения дополнительных параметров, рекомендуемых для проверки при аттестации чистых помещений в соответствии с ГОСТ Р 50766-95:

- а) определение концентрации легких аэроионов с помощью прибора *A-5000*;
- б) определение величины неионизирующих излучений:
 - определение величины индукции магнитных полей с помощью прибора *МПУ-1*;
 - определение величины электрических полей с помощью приборов *"ИЭСБ 5ц"* и *"ЭЛОН"*.

5. Методы исследования параметров микроклимата помещений:

- а) определение температуры и относительной влажности с помощью термогигрометра *HI 8564* фирмы *"Hanna Instruments"*;
- б) определение скорости воздушного потока в помещении и кратности воздухообмена с помощью термоанометра *ТА-051*.

6. Определение концентрации клещей домашней пыли осуществляли микроскопическим методом [7].

Изучение аэрозольного загрязнения воздушной среды проводили в соответствии с рекомендациями Государственного Стандарта РФ (ГОСТ Р 50766-95) и Федерального стандарта США (FED-STD-209 E).

Исследование концентрации в воздухе микробной и грибковой флоры проводили в соответствии с рекомендациями МУ 42 51 93 и приказом № 720 МЗ РФ.

Изучение газового состава воздушной среды, дополнительных параметров воздушной среды и микроклимата выполняли в соответствии с методиками, описанными в РД 52 04 [10].

Оборудование для формирования воздушной среды внутренних помещений

Воздухоочистительная рециркулярная установка *"АЭР-О-МЕД 150"*, производства фирмы *"ACS"* (Германия).

Прибор предназначен для фильтрации и очистки воздуха в процессе его рециркуляции внутри помещения. Установка работает по принципу механического фильтра. Фильтрационный элемент состоит из следующих последовательно расположенных слоев: мембранного слоя грубой очистки, слоя с кислотной пропиткой, слоя с щелочной пропиткой, слоя активированного угля, мембранного слоя тонкой очистки. Биологическая чистота воздуха достигается за счет инактивации микроорганизмов в кислотно-основных слоях. В этих же слоях происходит денатурация аллергенов. Поглощение токсических газообразных веществ происходит в слое активированного угля. Очистка от аэрозольных загрязнений осуществляется в мембранных слоях. Производительность установки плавно регулируется в интервале 50—150 м³/час [11].

Программа исследований

1. Выбор испытуемой и контрольной палаты с идентичными архитектурно-планировочными характеристиками, отделкой, интерьером, вентиляцией, параметрами микроклимата и условиями функционирования.

2. Составление эколого-гигиенической характеристики помещений.

3. Проведение исходной аттестации качества воздушной среды.

4. Определение основных источников токсико-аллергенных субстанций.

5. Изучение динамики качества воздушной среды.

6. Оснащение испытуемого помещения прибором *"АЭР-О-МЕД 150"*.

7. Гигиеническая экспертиза прибора в условия микроклимата испытываемой палаты.

8. Изучение динамики качества воздушной среды помещения при работе прибора на протяжении восьми часов в ночное время с производительностью $50 \text{ м}^3/\text{час}$ (при данном режиме низкий уровень шума не мешает ночному отдыху) и 14 часов в дневное время с производительностью $150 \text{ м}^3/\text{час}$.

9. Проведение сравнительного анализа между показателями качества воздушной среды в испытываемом и контрольном помещениях.

10. Определение эффективности очистки воздушной среды помещений с помощью воздухоочистительной установки.

Результаты исследований

В качестве испытываемого и контрольного помещений были выбраны две больничные палаты, находящиеся на пятом этаже здания санатория, расположенного в Подмоскowie. Палаты квартирного типа с отдельными санузлами. Двери палат открывались в отдельный отсек, расположенный перпендикулярно по отношению к основному коридору терапевтического отделения. Обе палаты имели стандартную планировку и отделку. Интерьер характеризовался наличием значительного количества мягкой мебели.

Отделение было оснащено приточно-вытяжной вентиляционной системой. Поступление воздуха происходило в коридор, а из него в палаты, выход — через вытяжное отверстие, расположенное в санузле. Микроклимат палат характеризовался следующими данными: температура воздуха $21-25^\circ\text{C}$, относительная влажность $30-45\%$, скорость воздушного потока $0,1 \text{ м/с}$, кратность воздухообмена 1,3 за час.

Изучение физических факторов показало, что величина магнитных и электрических полей не превышала предельно допустимого уровня. Концентрация легких аэроионов обоего заряда составляла $200-300 \text{ ион/см}^3$.

Микроскопический анализ пыли показал преобладание в ней частиц текстильных принадлежностей,

отделочных материалов, эпидермиса человека, насекомых и неорганической пыли.

При рентгеноспектральном анализе была определена группа металлов, концентрация которых находилась ниже уровня ПДК (рис.1). Количественный анализ аэрозольных загрязнителей показал, что массовая концентрация пыли не превышала $0,2 \text{ мг/м}^3$. Преобладали аэрозольные частицы диаметром от 0,3 до 1,0 мкм. Данная фракция представляет собой особый интерес в связи с тем, что может легко проникать в бронхолегочную систему и содержать широкий круг аллергенов. Изучение концентрации аэрозольных частиц в разных участках палаты показало отсутствие достоверных различий. Данный факт объясняется хорошим смешиванием воздушных потоков в небольшом объеме помещения.

Концентрация аэрозольных частиц в палате была меньше, чем в воздухе коридора, но больше, чем в наружном воздухе (рис.2). В связи с этим степень аэрозольного загрязнения палат зависела от направления потока воздуха.

Вентиляционная система практически не препятствовала поступлению в помещение аэрозольных загрязнителей, что определяло взаимосвязь между чистотой воздушной среды атмосферного и палатного воздуха. Данное положение объясняет зависимость колебаний концентрации аэрозолей от времени года и погодных условий. За период с августа по декабрь (после прохождения дождей и мокрого снега) концентрация аэрозольных частиц снизилась в 2,6 раза.

Мощным источником аэрозольных частиц являлась мебель и постельные принадлежности. Перестилание постели сопровождалось 2—3-кратным увеличением концентрации пылевых частиц диаметром от 0,5 до 10 мкм. Частицы диаметром 0,5—1,0 мкм длительное время оставались в воздухе. Более крупные частицы быстро осаждались.

Механическая уборка помещения (включая влажную уборку и обработку помещения с помощью пылесоса) сопровождалась снижением концентрации преимущественно крупнодисперсной пыли диаметром от 1,0 до

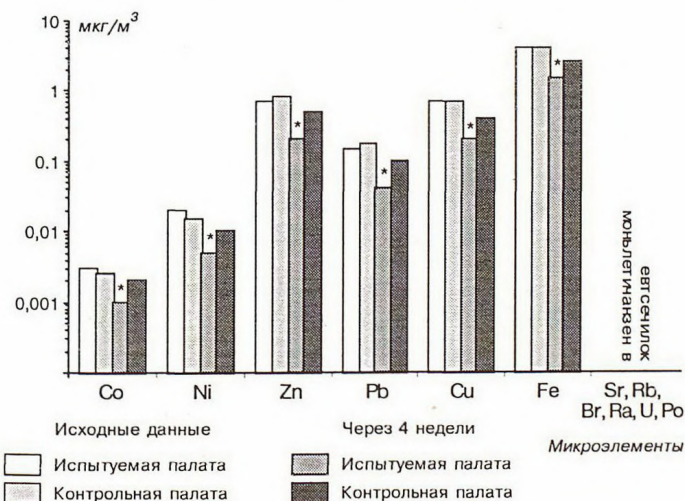


Рис.1. Динамика концентрации микроэлементов в больничной пыли при работе прибора "АЭР-О-МЕД 150". Примечание: * — $p < 0,05$.

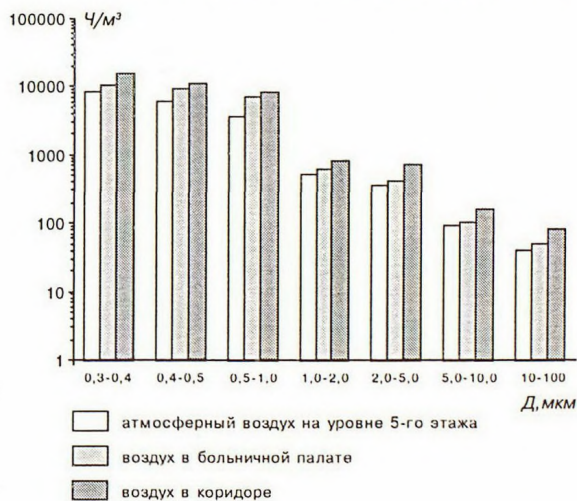


Рис.2. Распределение частиц пыли по размерам в больничных помещениях.

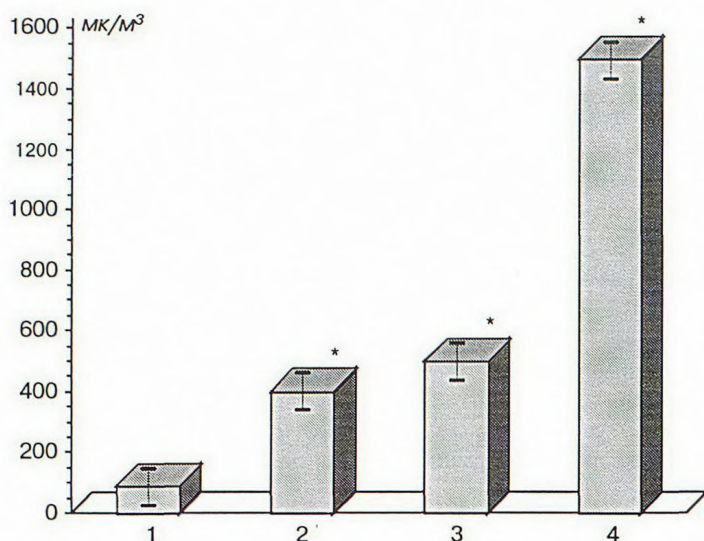


Рис.3. Концентрация микробов в воздухе: 1 — атмосферы, 2 — испытываемой палаты, 3 — контрольной палаты, 4 — выдыхаемом человеком. Измерения выполнены в декабре 1995 года. Примечание: * — $p \leq 0,05$.

100 мкм. Количество более мелких аэрозолей напротив возрастало.

Изучение воздушной микрофлоры показало наличие значительного количества бактерий и грибов (рис.3,4). Наружный воздух содержал их существенно меньше. В воздухе коридора концентрация микрофлоры колебалась в широких пределах. Интенсивным источником микробной флоры являлся человек. В выдыхаемом здоровым человеком воздухе концентрация микробов была в 2—3 раза выше, чем в воздухе палаты. Несколько иная ситуация определялась в отношении грибковой флоры. В выдыхаемом воздухе концентрация грибов была ниже, чем в воздухе палаты.

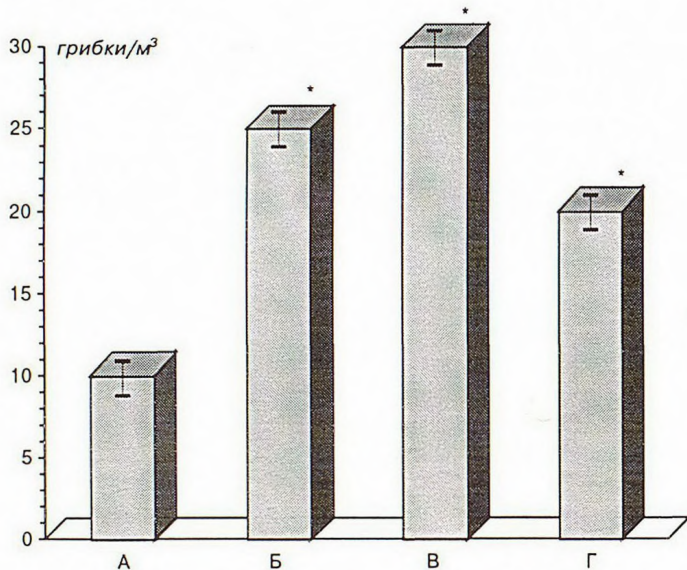


Рис.4. Концентрация грибов в воздухе: А — атмосферы, Б — испытываемой палаты, В — контрольной палаты, Г — выдыхаемом человеком. Исследования выполнены в декабре 1995 г.

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Исследование образцов (проб) воздуха на органические соединения методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Gc-MS-FIR Saturn 3 (декабрь 1995 г.)

№	Наименование ингредиента	Обнаруженная концентрация		
		а	и	к
1	Дихлордиформетан	5,971	35,287	32,311
2	Хлорметан	3,31	4,71	0,0
3	Фреон-114	0,211	3,453	0,735
4	Винил хлорид	0,0	0,0	0,0
5	Бромметан	0,682	0,782	0,782
6	Хлорэтан	0,0	0,0	0,0
7	Трихлорфторметан	3,236	35,026	26,771
8	1,1-Дихлорэтилен	0,0	0,0	0,129
9	Хлористый метилен	0,609	51,503	30,893
10	Фреон-113	0,697	0,966	0,816
11	1,1-Дихлорэтан	0,0	0,232	1,013
12	Цис-1,2-Дихлорэтилен	0,0	0,371	0,138
13	Хлороформ	0,251	0,915	0,612
14	1,1-Трихлорэтан	0,5	0,462	0,467
15	1,2-Дихлорэтан	0,0	0,114	0,193
16	Бензол	10,185	6,993	6,593
17	Четыреххлористый углерод	1,187	0,928	0,935
18	1,2-Дихлорпропан	0,101	0,0	0,0
19	Трихлорэтилен	0,148	0,098	0,309
20	цис-1,3-Дихлорпропилен	0,0	0,205	0,215
21	транс-1,3-Дихлорпропилен	0,0	0,336	0,0
22	Толуол	4,492	17,887	9,114
23	1,1,2-Трихлорэтан	0,446	0,209	0,0
24	1,2-Дибромэтан	0,011	0,0	0,0
25	Тетрахлорэтилен	0,168	0,847	0,866
26	Хлорбензол	0,406	0,487	0,416
27	Этилбензол	0,876	2,749	2,253
28	мета, пара-Ксилолы	3,079	8,964	8,031
29	Стирол	1,87	3,201	2,709
30	орто-Ксилол	1,098	3,011	2,937
31	1,1,2,2-Тетрахлорэтан	0,0	0,0	0,0
32	1,3,5-Триметилбензол	0,446	1,129	2,774
33	1,2,4-Триметилбензол	1,815	4,435	12,817
34	1,3-Дихлорбензол	0,0	0,106	0,108
35	1,4-Дихлорбензол	0,0	0,124	0,126
36	1,2-Дихлорбензол	0,0	0,0	0,0
37	1,2,4-Трихлорбензол	0,0	0,0	0,731
38	Гексахлорбутадиен	0,0	0,0	0,0

Примечание. Единица измерения мкг/м³; а — атмосфера; и — испытываемая палата; к — контрольная палата

Отмечены сезонные колебания концентрации воздушной микрофлоры. В атмосферном воздухе в зимний период количество микробов и грибов было значительно меньше, чем в летне-осеннее время.

В пробах пыли, собранной с постельных принадлежностей и ковров, обнаружены единичные газа-

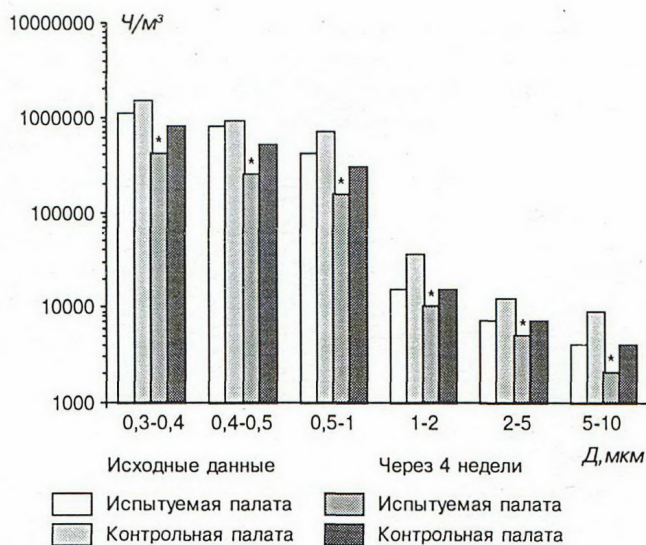


Рис.5. Динамика концентрации аэрозольных частиц разной дисперсности при работе прибора "АЭР-О-МЕД 150".
Примечание: * — $p < 0,05$.

мовые клещи. Представителей аллергенной группы клещей не найдено.

Изучение газового состава воздуха показало присутствие широкого спектра органических соединений, относящихся к различным классам токсичности. Концентрация их в воздухе палат и атмосферы различалась. В зимнее время в атмосферном воздухе преобладала концентрация бензола, в то время как концентрация остальных соединений была более высокой в палатах (табл.1).

Концентрация кислорода и углекислого газа оставалась во время всего периода исследования стабильной, составляя соответственно 21 и 0,03%.

Концентрация озона в палатах составляла 15—20 мкг/м^3 , в атмосфере — 20—35 мкг/м^3 . Отмечено периодическое снижение концентрации озона в помещениях независимо от его уровня в атмосферном воздухе. В большинстве случаев это совпадало с повышением концентрации фреона в воздухе палаты,

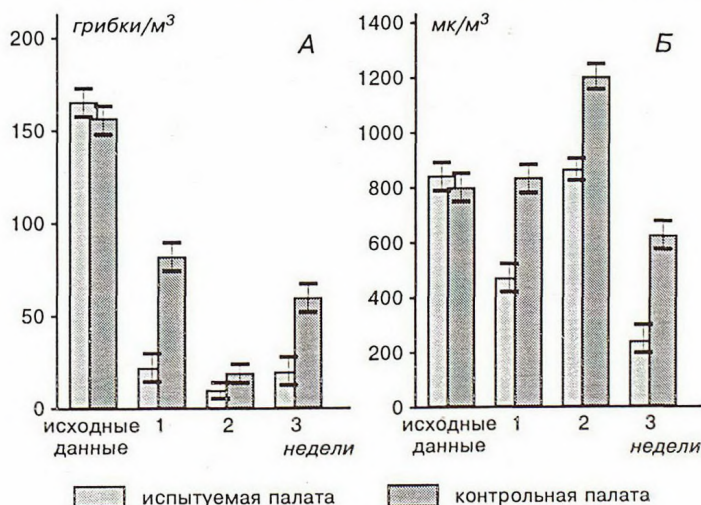


Рис.6. Динамика концентрации грибковой (А) и микробной (Б) флоры. Исследования выполнены в летне-осенний период 1995 г.

Таблица 2

Динамика концентрации органических соединений (мкг/м^3) в воздухе больничных палат

№	Наименование ингредиента	Исходные данные		Через 4 недели	
		и	к	и	к
1	Дихлордифторметан (фреон-12)	39,860	35,740	40,832	4598,804
2	Хлорметан	4,028	4,156	0,000	0,000
3	Фреон-114	1,158	1,024	7,251	0,000
4	Винилхлорид	0,345	0,408	0,000	0,000
5	Бромметан	0,000	0,000	34,231	34,058
6	Хлорэтан	17,781	16,560	0,000	0,000
7	Трихлорфторметан (фреон-11)	45,010	46,540	49,537	269,898
8	1,1-Дихлорэтилен	0,406	0,390	0,000	2,268
9	Хлористый метилен	0,000	0,000	0,000	0,000
10	Фреон-113	1,940	1,860	0,000	0,000
11	1,1-Дихлорэтан	3,173	3,080	0,000	0,000
12	цис-1,2 Дихлорэтилен	1,145	1,130	0,000	0,000
13	Хлороформ	1,363	1,220	7,732	14,811
14	1,1,1-Трихлорэтан	0,204	0,186	52,734	52,648
15	1,2-Дихлорэтан	0,339	0,276	8,764	8,948
16	Бензол	14,728	14,826	0,000	0,000
17	Четыреххлористый углерод	1,293	1,128	14,696	14,507
18	1,2-Дихлорпропан	0,192	0,187	0,000	0,000
19	Трихлорэтилен	1,464	1,350	0,000	0,000
20	цис-1,3-дихлорпропилен	0,000	0,000	0,000	0,000
21	транс-1,3-Дихлорпропилен	0,000	0,000	0,000	0,000
22	Толуол	131,407	128,056	3,821	85,06
23	1,1,2-Трихлорэтан	1,380	1,270	0,000	0,000
24	1,2-Дибромэтан	13,285	13,137	93,587	93,601
25	Тетрахлорэтилен	1,890	1,750	13,852	72,209
26	Хлорбензол	1,820	1,670	22,709	22,798
27	Этилбензол	32,91	31,720	0,213	8,202
28	мета, пара-Ксилолы	109,563	107,470	0,000	0,000
29	Стирол	14,871	14,134	55,332	58,046
30	орто-Ксилол	40,233	41,220	0,000	4,509
31	1,1,2,2-Тетрахлорэтан	0,061	0,059	0,000	0,000
32	1,3,5-Триметилбензол	25,758	24,611	55,256	58,819
33	Гексахлорбутадиен	7,508	7,417	0,000	0,000

Примечание. и — испытуемая палата, к — контрольная палата.

источником которого являлись используемые больными ингаляторы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что воздушная среда испытуемого и контрольного помещений содержит значительные, близкие по величине концентрации аэрозольных, биологических и газообразных поллютантов.

Следующий этап работы заключался в создании физической модели гипоаллергенного помещения на базе больничной палаты путем ее оснащения сред-

ствами, способствующими повышению чистоты воздушной среды.

Испытуемое помещение было оснащено рециркуляционной воздухоочистительной установкой "АЭР-О-МЕД 150". Прибор был установлен в зоне с наибольшим смешиванием воздушных потоков, на расстоянии 1,5 метра от постелей пациентов.

При работе прибора на протяжении месяца происходило постепенное снижение концентрации аэрозольных частиц диаметром от 0,3 до 10,0 мкм (рис.5). Наименьшая концентрация аэрозолей зафиксирована в конце четвертой недели работы прибора.

Соответственно со снижением концентрации аэрозольных частиц снижалось содержание в воздушной среде ряда металлов (см. рис.1).

Под влиянием работы прибора в воздушной среде происходило снижение концентрации микробной и грибковой флоры (рис.6).

На протяжении всего времени исследований отмечалась высокая лабильность концентрации газообразных органических соединений. Однако к концу четвертой недели работы прибора содержание частиц из них в испытываемой палате стало значительно ниже, чем в контрольном помещении (табл.2).

Концентрации озона, кислорода и углекислого газа в испытываемом и контрольном помещениях существенно не различались. Такая же ситуация определялась и в отношении легких аэроионов.

Следует отметить, что эффективность очистки воздушной среды зависела от ряда условий. Необходимо было соблюдение режима закрытых фрамуг и дверей для избежания случайных забросов загрязненного воздуха. Увеличение кратности воздухообмена с помощью принудительной вентиляции также оказывало отрицательное влияние в связи с изменением соотношения между объемами воздуха, проходящими через помещение и прибор.

Таким образом, с помощью доступного и легко воспроизводимого в больничных и жилых условиях средства можно произвести оптимизацию и нормализацию качества воздушной среды внутренних помещений.

В ы в о д ы

1. Воздушная среда палат терапевтического стационара содержит комплекс аэрозольных, биологических и газообразных поллютантов, источниками которых является как атмосферный воздух, так и

отделочные материалы, предметы интерьера помещений и находящиеся в них люди.

2. Оснащение помещения воздухоочистительным прибором "АЭР-О-МЕД 150" позволило снизить загрязненность воздушной среды аэрозольными, микробиологическими и частично газообразными поллютантами.
3. Эффективность очистки воздушной среды с помощью прибора "АЭР-О-МЕД 150" зависит от ряда условий: — соотношения между объемом воздуха, проходящего через помещение, и производительностью прибора; — относительной "герметичности" помещения; — интенсивности постоянных источников загрязнения.
4. Использование воздухоочистительной установки "АЭР-О-МЕД 150" при соблюдении условий ее эксплуатации (указанных выше) позволяет привести качество воздушной среды палат терапевтического стационара в соответствие с современными требованиями, предъявляемыми к экологически чистым гипоаллергенным помещениям.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антонов В.Б. Клинические и эпидемиологические особенности экологически обусловленной бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— № 1.— С.62—65.
2. Антонов В.Б. Антропогенные экологические болезни // Клин. мед.— 1993.— № 4.— С.15—19.
3. Васильева И.И., Чучалин А.Г. Новые аспекты лечения бронхиальной астмы с помощью воздухоочистительного аппарата "АЭР-О-МЕД 150" // Пульмонология.— 1994.— № 1.— С.65—68.
4. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология // Там же.— 1991.— № 1.— С.65—68.
5. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ в 1992 году // Экоинформ.— 1993.— № 2.
6. Государственный доклад о состоянии окружающей Среды РФ в 1991 году // Экоинформ.— 1993.— № 0—1.
7. Дубинина Е.В., Плетнев Б.Д. Методы обнаружения и определения аллергических клещей.— Л.: Наука, 1977.— С.49.
8. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1994 году.— М., 1995.— С.114.
9. Руднев М.И. Структурно-функциональные и биохимические механизмы влияния факторов окружающей среды на организм человека и экспериментальных животных.— М.: Медицина, 1986.— С.30—34.
10. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. РД 52.04.186-89.— М., 1991.— С.695.
11. Jorde W., Schata M. Wirksamkeit von Luftreinigungsgeräten bei Krankheiten mit inhalativer Allergeninvasion // Atemwegs und Lungenkrankh.— 1988.— Bd 14, № 10.— S.492—497.

Поступила 20.03.96.

О.Ю.Зайцева, С.П.Григорьев, О.В.Александров

МЕТОД АЭРОИОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, РГМУ, Москва

AIRION THERAPY AS A METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

O.Yu.Zaitseva, S.P.Grigorjeva, O.V.Alexandrov

Summary

The influence of different doses of negative-charged airions on pulmonary function tests, free radical ion generation, anti-radical activity and electroconductance of acupuncture points was studied in 91 patients aged from 17 to 72 years with chronic obstructive bronchitis and chronic lung insufficiency and in 12 healthy volunteers aged from 20 to 33 years. The ranges of favourable action of oxygen airions were determined with regard to the severity of respiratory insufficiency and optimal programme of airiontherapy in the contest of complex treatment for chronic obstructive bronchitis was elaborated.

Резюме

Изучено влияние различных доз отрицательных аэроионов кислорода на показатели функции внешнего дыхания, свободнорадикальной и антирадикальной активности, электропроводимости точек акупунктуры 91 больного хроническим обструктивным бронхитом с различной степенью хронической легочной недостаточности в возрасте от 17 до 72 лет и 12 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 53 лет. Были определены диапазоны положительного действия аэроионов в зависимости от выраженности хронической легочной недостаточности, разработана оптимальная методика применения аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом.

Аэроионотерапия (АИТ) известна достаточно давно, и к настоящему времени накоплено значительное число наблюдений лечебного и профилактического действия отрицательных аэроионов (АИ) кислорода. Доказана эффективность и целесообразность использования АИТ при лечении многих заболеваний, в том числе и хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) [1,7,8,11,13]. Несмотря на длительную историю применения АИТ при бронхолегочной патологии, до сих пор отсутствуют научно обоснованные методические рекомендации по проведению АИТ у больных ХОЗЛ.

Целью работы являлась разработка методики применения АИТ в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) с различной степенью хронической легочной недостаточности (ХЛН).

Обследован 91 больной ХОБ в возрасте 17—72 лет и 12 здоровых добровольцев в возрасте 20—53 лет. ХЛН I ст. была выявлена у 40 больных, ХЛН II ст. — у 31, ХЛН III ст. — у 20. Основную группу (ОГ) составили 69 больных ХОБ, вместе с традиционным лечением получавших АИТ с помощью портативного аэроионизатора "Москва СА-1". В контрольную группу (КГ) были включены 22 пациента. Всем больным проводилось исследование общепринятых показате-

лей легочной вентиляции, определялся уровень люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов и активность антирадикального фермента — супероксиддисмутазы (СОД) по методу *M.Nishikimi* [15]. Также оценивалось функциональное состояние организма с помощью акупунктурного метода *И.Накатани*.

Для выявления дозозависимого эффекта была использована ступенчатая схема повышения дозы АИ с шагом от 2 до 5 млрд. между сеансами в зависимости от степени ХЛН.

Основная группа больных с ХЛН I ст. получала АИ в постепенно увеличивающейся дозе от 5 до 20 млрд за один сеанс. После однократного сеанса АИТ в дозе 5, 10 и 15 млрд./сеанс было выявлено улучшение вентиляционной способности легких в виде повышения показателей ФВД, преимущественно скоростных (табл.1). После сеанса АИТ больные чувствовали облегчение дыхания, улучшалось самочувствие, уменьшалась интенсивность кашля, мокрота становилась менее вязкой и легче отделялась. Применение дозы 20 млрд. сопровождалось снижением показателей легочной вентиляции у большинства больных. Среди механизмов улучшения показателей легочной вентиляции можно назвать действие отрицательных АИ на мукоцилиарный транспорт [5] и бронхиальную прохо-

Показатели ФВД в процессе подбора дозы аэроионов (А — до и В — после сеанса)

Показатели		ХЛН I ст.				ХЛН II ст.			ХЛН III ст.
		5 млрд.	10 млрд.	15 млрд.	20 млрд.	5 млрд.	10 млрд.	15 млрд.	20 млрд.
ЖЕЛ, л	А	3,07±0,62	3,18±0,32	3,33±0,31	3,43±0,52	2,64±0,90	2,92±0,91	3,20±0,61	2,07±0,25
	В	3,14±0,40	3,27±0,28	3,52±0,52	3,57±0,50	2,96±0,81	3,10±0,84	3,00±0,56	2,00±0,20
ОФВ _{1,л}	А	2,09±0,34	2,13±0,10	2,19±0,13	2,20±0,23	1,43±0,12	1,64±0,52	2,05±0,53	0,89±0,09
	В	2,12±0,13	2,20±0,10	2,35±0,12	2,38±0,31	1,59±0,21	1,72±0,48	1,88±0,61	0,93±0,11
ИТ, %	А	65,0±2,5	66,0±3,1	65,3±3,2	64,2±2,6	53,2±3,5	56,0±2,94	62,6±3,33	43,6±1,96
	В	68,0±2,9	67,3±3,0	66,8±2,9	65,7±2,9	54,9±3,8	56,0±3,62	61,2±2,96	46,1±2,34
МОС ₂₅ , л/с	А	3,84±0,53	4,04±0,67	4,24±0,31	4,51±0,71	2,52±0,21	2,65±0,42	2,84±0,31	0,93±0,14
	В	4,05±0,71	4,32±0,50	4,59±0,42	4,57±0,63	2,98±0,31	2,70±0,44	2,79±0,40	1,22±0,30
МОС ₇₅ , л/с	А	0,92±0,08	0,95±0,09	0,98±0,09	1,01±0,21	0,55±0,11	0,59±0,17	0,68±0,09	0,34±0,07
	В	1,03±0,10	1,13±0,12*	0,96±0,14	0,91±0,19	0,62±0,19	0,62±0,13	0,51±0,16	0,37±0,07

П р и м е ч а н и е. * — значимые изменения показателей по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

димось, осуществляемое опосредованно через рецепторный аппарат верхних дыхательных путей и зоны иннервации обонятельного и тройничного нервов [9]. Улучшение параметров легочной вентиляции происходит, возможно, и за счет улучшения функции дыхательной мускулатуры, в частности диафрагмы [10].

Известно, что дисбаланс между уровнем образования активных форм кислорода (АФК) и антирадикальной активностью имеет значение в развитии ХЛН и ее прогрессировании у больных ХОБ [4], а также что наиболее вероятным механизмом действия отрицательных АИ является стимуляция антиоксидантной системы, осуществляемая опосредованно через первоначальную индукцию свободнорадикальных процессов [3].

Поэтому существует риск токсического действия АИ, во избежание которого, а также для оценки выраженности положительного эффекта АИ в зависимости от их дозы мы исследовали показатели свободнорадикальной и антирадикальной активности и выяснили, как они зависят от дозы АИ.

По мере увеличения дозы АИ происходит повышение уровня ХЛ лейкоцитов, что можно объяснить увеличением образования свободных радикалов в ответ на воздействие на организм больного одного из наиболее активных продуктов превращения отрицательных АИ — супероксид-радикала [3]. Одновременно с этим сразу после сеанса происходило снижение активности основного фермента антиоксидантной защиты (АОЗ) — СОД, что приводило к увеличению соотношения ХЛ/СОД, которое мы использовали в качестве показателя степени дисбаланса между свободнорадикальной и антирадикальной активностью. Как известно, антирадикальная система способна активироваться в ответ на оксидантный стресс, стараясь компенсировать увеличение свободных радикалов [6]. Эта адаптационная реакция антиоксидантной системы на действие окислителей, проявляющаяся в повышении ее активности в легких [12] и крови [16], не только компенсирует увеличенное количество свободных ради-

калов, но и способствует уменьшению процесса их образования, нивелируя первоначальный негативный эффект [3]. Выявленное после воздействия аэроионов повышение уровня образования свободных радикалов уже через сутки компенсируется за счет активации антиоксидантной системы — увеличивается активность СОД. Таким образом, происходит снижение соотношения ХЛ/СОД ниже исходного уровня, что особенно выражено при использовании 10 и 15 млрд. АИ ($p < 0,05$). Подобные положительные изменения данных показателей у больных с ХЛН I ст. наблюдались при дозах, не превышающих 15 млрд./сеанс. При более высоких дозах происходило нарастание степени дисбаланса за счет значительной интенсификации процессов образования АФК и истощения ферментативного звена АОЗ, то есть соотношение ХЛ/СОД через сутки после сеанса АИТ оставалось выше исходного уровня (табл.2), что расценивалось нами как проявление неблагоприятного действия АИ.

При изучении динамики показателей электропроводимости точек акупунктуры (ТА) было отмечено улучшение состояния большинства энергетических меридианов, в том числе легких и сердца, при дозах 5, 10 и 15 млрд./сеанс, значения данных показателей приближались к уровню здоровых людей. После сеанса аэроионизации в дозе 20 млрд. наблюдались отрицательные изменения, в частности, электропроводности ТА меридиана легкого (с $-0,017 \pm 0,015$ до $-0,147 \pm 0,040$; $p < 0,05$). Отмечено было и падение энтропийного показателя, характеризующего выраженность отклонений от нормальных значений всех изучаемых показателей электропроводимости.

Таким образом, диапазоны положительного действия отрицательных АИ на показатели ФВД, свободнорадикальной и антирадикальной активности и электропроводности ТА для больных ХОБ с ХЛН I ст. совпадают и ограничиваются 15 млрд./сеанс.

Аналогичное исследование было проведено у больных с ХЛН II ст. Положительное влияние на ФВД

Показатели свободнорадикальной и антирадикальной активности в процессе подбора дозы аэроионов

Показатели		ХЛ, усл. ед.			СОД, Е/мгНв			ХЛ/СОД		
Здоровые		47,73±2,17			127,7±8,7			0,39±0,32		
	Доза АИ, млрд.	до сеанса	после	след. день	до сеанса	после	след. день	до сеанса	после	след. день
ХЛН I ст.	5	64,4±2,0	67,9±1,9	62,3±2,1	98,5±6,4	88,7±6,0	103,3±5,7	0,65±0,02	0,77±0,03*	0,60±0,07
	10	61,3±2,1	68,5±1,8*	57,0±2,1	88,4±5,7	75,3±3,4	106,1±4,1*	0,69±0,02	0,91±0,05*	0,53±0,05*
	15	68,5±2,1	80,4±2,8*	69,7±1,6	94,3±3,9	75,4±4,9*	110,3±5,9	0,73±0,03	1,07±0,04*	0,63±0,04*
	20	63,4±2,4	76,9±1,8*	69,2±2,2	109,7±7,9	77,9±4,2*	117,3±6,2	0,58±0,04	0,99±0,04*	0,59±0,05
ХЛН II ст.	4	80,0±2,1	85,3±2,0	77,0±1,5	53,9±5,2	47,2±4,6	61,3±5,7	1,52±0,17	1,84±0,21	1,28±0,13
	8	82,0±3,3	91,0±2,9*	80,2±3,8	60,1±2,9	49,9±3,8*	73,7±4,5*	1,39±0,11	1,87±0,17*	1,10±0,06*
	12	74,3±3,4	86,7±3,6*	74,8±2,8	56,9±4,9	42,2±3,5*	65,7±7,5	1,36±0,15	2,14±0,22*	1,21±0,15
	15	76,8±2,7	95,3±3,3*	79,0±3,1	50,7±3,9	34,9±3,8*	47,7±4,3	1,53±0,11	2,82±0,24*	1,68±0,11
ХЛН III ст.	3	99,0±2,3	106,6±2,5	97,6±2,4	37,8±2,5	33,2±1,7	41,2±1,0	2,67±0,18	3,24±0,19	2,42±0,17
	5	99,8±3,2	109,6±2,3*	100,6±3,3	31,5±0,7	26,9±0,4*	36,1±1,4*	3,18±0,16	4,10±0,15*	2,81±0,17*
	8	99,0±1,2	113,4±1,1*	104,0±2,0	35,7±2,3	28,8±2,2*	36,4±1,9	2,90±0,25	4,08±0,32*	2,98±0,27

Примечание. * — значимые изменения показателей по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

больных второй группы (см. табл.2) оказывают дозы 5 и 10 млрд./сеанс, что проявилось улучшением всех изучаемых параметров легочной вентиляции с максимальным увеличением их в среднем на 10%. Доза 15 млрд. АИ за сеанс оказывает неблагоприятное действие, что сказалось как на скоростных, так и на объемных показателях.

Уменьшение соотношения ХЛ/СОД ниже исходного уровня наблюдалось на следующий день после воздействия 4, 8 и 12 млрд. АИ за сеанс. Сразу после сеанса аэроионизации с использованием дозы 15 млрд. АИ происходило значительное увеличение показателя ХЛ/СОД (с $1,53 \pm 0,11$ до $2,82 \pm 0,24$; $p < 0,05$), который и на следующий день оставался выше, чем до процедуры.

Доза в 5 и 10 млрд./сеанс оказывает положительное воздействие и в виде улучшения показателей электропроводимости ТА, характеризующих состояние энергетических меридианов легких и сердца. Использование дозы в 15 млрд./сеанс сопровождалось отрицательными изменениями, главным образом в состоянии меридиана сердца (с $-0,191 \pm 0,079$ до $0,084 \pm 0,023$, при норме $-0,289 \pm 0,098$). Обращало на себя внимание падение энтропийного показателя (с $0,666 \pm 0,101$ до $0,469 \pm 0,076$), что свидетельствовало о резком нарастании энергетического дисбаланса организма.

Таким образом, диапазон положительного действия отрицательных АИ у больных ХОБ с ХЛН II ст. ограничивается 10 млрд./сеанс.

Учитывая тяжесть состояния больных с ХЛН III ст. с наличием у них выраженного дисбаланса между активностью свободнорадикальных и антирадикальных процессов, доза АИ была исходно ограничена 8 млрд./сеанс. Однократный сеанс АИ в дозе 5 млрд. не оказал существенного воздействия на показатели

ФВД и ТА ($p > 0,05$). Попытка использования более высоких доз АИ (8 млрд./сеанс) сопровождалась как ухудшением субъективного состояния некоторых больных, так и отрицательной динамикой всех изучаемых показателей ФВД и состояния меридианов.

Показатели уровня ХЛ лейкоцитов и активности антирадикальных ферментов положительно реагировали на дозы 3 и 5 млрд./сеанс. При дозе 8 млрд./сеанс, несмотря на незначительное ее увеличение, соотношение ХЛ/СОД через сутки оставалось высоким (см. табл.2), что являлось проявлением неблагоприятного действия АИ. Аналогичная динамика наблюдалась и при изучении показателей электропроводимости ТА. Таким образом, диапазон положительного действия АИ для больных ХОБ с ХЛН III ст. ограничивался 5 млрд./сеанс.

Результаты изучения зависимости эффективности АИТ от продолжительности курса лечения показали, что после 10-го сеанса дальнейшей положительной динамики изучаемых показателей не наблюдалось. Комплексное лечение с использованием АИТ по разработанной схеме оказало более выраженное нормализующее влияние на изучаемые показатели по сравнению с традиционной терапией, что проявилось более значительным улучшением как объемных, так и скоростных показателей ФВД у больных, в комплексное лечение которых была включена АИТ (увеличение ОФВ₁ с $44,0 \pm 3,7$ до $66,2 \pm 5,2\%$; $p < 0,05$ в основной группе больных с ХЛН II ст., против увеличения с $50,5 \pm 4,3$ до $58,5 \pm 5,9\%$ в контрольной группе). После лечения у больных ХОБ было отмечено достоверное уменьшение интенсивности образования АФК в основных и контрольных группах, что можно объяснить стиханием воспалительного процесса, от активности которого зависит активность свободнорадикальных

процессов. Однако достоверное и более значительное увеличение активности ферментативного звена АОЗ, в частности СОД, наблюдалось только у больных, в комплексное лечение которых включалась АИТ: активность СОД в основной группе больных с ХЛН II ст. достоверно увеличилась на 59%, в то время как в контрольной группе процент прироста был в два раза меньше (26%). Эффективность АИТ подтверждается и положительной динамикой показателей электропроводимости ТА, прежде всего характеризующих состояние меридианов легких и сердца, а также энтропийного показателя (с $0,530 \pm 0,067$ до $0,830 \pm 0,129$; $p < 0,05$) у больных с ХЛН II ст., что свидетельствует об улучшении функционального состояния и уменьшении энергетического дисбаланса организма больных, получавших сеансы АИТ. Наименее выраженное улучшение изучаемых показателей после лечения наблюдалось у больных третьей группы, что можно объяснить выраженными изменениями слизистой бронхиального дерева, уменьшением количества рецепторов бронхов, утомлением дыхательной мускулатуры, явлениями эмфиземы и пневмосклероза, а также истощением компенсаторных механизмов и более значительным поражением не только бронхолегочной системы, но и других органов и систем у больных с ХЛН III ст.

На основании результатов нашей работы можно сделать следующие выводы:

1. По мере прогрессирования ХЛН у больных ХОБ происходит сужение диапазона положительного действия АИ: при наличии ХЛН I ст. он ограничивается 15 млрд./сеанс, ХЛН II ст. — 10 млрд./сеанс, а ХЛН III ст. — 5 млрд./сеанс.
2. Максимальным положительным терапевтическим эффектом без проявлений токсического влияния на организм больных ХОБ обладают отрицательные АИ в дозах 12 млрд./сеанс для пациентов с ХЛН I ст., 8 млрд./сеанс — с ХЛН II ст. и 5 млрд./сеанс — с ХЛН III ст.
3. Курсовая АИТ должна состоять из 15-20 сеансов, что необходимо для получения наиболее выраженного нормализующего действия АИ на легочную вентиляцию, соотношение свободнорадикальной и антирадикальной активности и общее функциональное состояние организма (показатели электропроводимости ТА) больных ХОБ с ХЛН различной степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобрякова В.М., Бойчук А.А., Литваковская Т.Г. Дополнительный эффект от применения аэроионотерапии и электроаэрозольтерапии при санаторно-курортном лечении детей с бронхиальной астмой // Съезд физиотерапевтов и курортологов Украины, 2-й: Тезисы докладов. — Ялта, 1974. — С.216—217.
2. Богомолец В.И., Носарь В.И., Курбаков Л.А. Влияние искусственного горного воздуха на дыхание и кровообращение больных, страдающих хроническим пылевым бронхитом // Актуальные проблемы современной физиологии. — Киев, 1986. — С.148—149.
3. Гольдштейн Н.И. Аэроионы: возможная роль активных форм кислорода в механизмах биологического действия // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине. — Рига, 1988. — С.80—108.
4. Григорьев С.П. Состояние системы "перекисное окисление липидов — антирадикальная активность" у больных хроническим бронхитом с хронической легочной недостаточностью: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 1989.
5. Кубатина Л.В., Александров О.В., Григорьев С.П. К вопросу о механизмах лечебного действия аэроионотерапии при хроническом обструктивном бронхите // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме. — М., 1994. — № 575.
6. Кубатнев А.А., Андреев С.В. О соотношении процессов генерации и детоксикации липидных перекисей в нормальном и гипертрофированном сердце // Метаболизм миокарда. — М., 1981. — С.251—262.
7. Мадаев В.В. Применение аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
8. Портнов Ф.Г. Электроаэрозольтерапия. — Рига: Зинатне, 1976. — С.200.
9. Портнов Ф.Г. Моделирование регионального осаждения аэроионов в легких человека // Биофизика. — 1984. — Т.29, № 5. — С.883—885.
10. Рыбчинская Л.П., Гринин Г. Особенности изменения пневмотахометрии и активности ацетилхолинэстеразы в дыхательных мышцах под влиянием отрицательной аэроионизации // Аспекты адаптации. — Горький, 1973. — С.188—189.
11. Ben-Dov I. Effect of negative ionisation of inspired air on the response of asthmatic children to exercise and inhaled histamine // Thorax. — 1983. — Vol.38, № 8. — P.584—588.
12. Galstom M., Levytska V., Schwartz M. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — Vol.129, № 2. — P.258—283.
13. Jones D.P., O'Connor S.A., Collins J.V., Watson B.W. Effects of long-term ionized air treatment on patients with bronchial asthma // Thorax. — 1976. — Vol.31, № 4. — P.428—432.
14. Krueger A.P., Smith R.F. Studies on the effects of gaseous ions on the mammalian trachea // International Bioclimatology Congress, 2-nd: Proceedings. — New York: Pergamon Press, 1962. — P.498—506.
15. Nishikini M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol.2, № 46, P.849—853.
16. Sevanian A. et al. // J. Toxic. Environ. Health. — 1982. — Vol.10, № 45. — P.743—756.

Поступила 18.06.96.

Н.В.Кучкина, М.В.Самсонова

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧНОСТИ СРЕДЫ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

INFLUENCE OF MEDIUM OSMOLALITY ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BLOOD NEUTROPHILES IN CYSTIC FIBROSIS

N.V.Kuchkina, M.V.Samsonova

S u m m a r y

The effects of different osmolality levels on functional activity and morphometrical parameters of blood neutrophiles in cystic fibrosis were observed in this study. Functional activity of neutrophiles was estimated on the basis of their ability to produce reactive oxygen species (ROS) (respiratory burst reaction).

There were found some nonsignificant morphometrical changes of neutrophiles under isoosmotic condition, hypoosmotic swelling and hyperosmotic shrinking. Modification of functional neutrophile activity to form the respiratory burst reaction and dependency of this reaction on osmolality were not revealed.

Р е з ю м е

Проведено исследование влияния различной осмотичности среды на функциональную активность нейтрофилов крови при муковисцидозе, определяемую по их способности к образованию высокореактивных метаболитов кислорода (реакция "кислородного взрыва"), а также на морфометрические показатели этих клеток.

Показано, что несмотря на изменения некоторых морфометрических характеристик нейтрофилов при муковисцидозе в условиях изоосмоса, а также в условиях гипоосмотического набухания или гиперосмотического сжатия, модификации функциональной способности клеток к формированию реакции "кислородного взрыва", а также осмотической зависимости этой реакции не выявлено.

Необходимым условием участия нейтрофилов в иммунной реакции является активация этих клеток, сопровождающаяся хемотаксисом, адгезией, дегрануляцией, фагоцитозом, а также перестройкой окислительного метаболизма. При этом наблюдается "кислородный взрыв", то есть резкое возрастание потребления клеткой кислорода и образование его высокореактивных метаболитов — супероксид-аниона ($O_2^{\cdot -}$), пероксида водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала ($HO^{\cdot}$) и синглетного кислорода (1O_2) [2]. Образование активных форм кислорода играет главную роль в бактерицидном действии нейтрофилов, определяя тем самым их роль в воспалительных реакциях [10].

Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что изменение объема клетки, происходящее при изменении осмотических условий среды, играет существенную роль в регуляции клеточных функций, в том числе пролиферации и программируемой смерти клеток, синтезе и метаболизме белков [6]. Исследование осмотической регуляции "кислородного взрыва" в нейтрофилах представляет собой интерес, поскольку в местах локализации этих клеток *in vivo* может происходить

изменение осмотичности внеклеточной среды, связанное с протеканием воспалительной реакции [4].

Единичные данные, имеющиеся в литературе [8,12], а также результаты наших исследований [5] свидетельствуют, что реакция "кислородного взрыва" нейтрофилов является осмотически регулируемой. В этой связи особый интерес представляет исследование осмотической зависимости функциональной активности нейтрофилов при муковисцидозе в силу того, что генетически обусловленное нарушение транспорта ионов хлора в эпителиальных клетках может обуславливать наиболее выраженное изменение осмотичности внеклеточной среды [11].

В настоящей работе исследовано влияние различной осмотичности среды на способность нейтрофилов крови больных муковисцидозом продуцировать высокореактивные кислородные метаболиты, а также проведена оценка морфометрических показателей этих клеток в условиях гипоосмотического набухания и гиперосмотического сжатия.

Исследование проводили на нейтрофилах периферической крови 6 взрослых больных муковисцидозом

и 6 лиц, не страдающих заболеваниями бронхолегочной системы (доноров). Для выделения клеток в качестве основы был выбран метод, предложенный *Вонг* [1], включающий седиментацию декстраном и градиентное центрифугирование на фиколл-паке (плотность 1,077 г/мл). Остаточные эритроциты удаляли изоосмотическим лизисом, используя 0,83 NH_4Cl . Клетки суспендировали в среде А (140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl_2 , 1 мМ MgCl_2 , 1 мМ Na_2HPO_4 , 5 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES-трис, pH 7,4) до концентрации 2×10^7 клеток в 1 мл и хранили во льду. В полученной суспензии содержание нейтрофилов составляло около 97%, а их жизнеспособность, определенная в тесте с трипановым синим, — 99%.

Образование активных форм кислорода в ходе реакции “кислородного взрыва” регистрировали методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) [9] с помощью хемилюминометра ПХЛ-01 (Москва, Россия). Реакцию проводили в 1 мл среды различной осмотичности (pH 7,4), содержащей люминол (10^{-4} М) и 2×10^5 нейтрофилов. Активацию “кислородного взрыва” индуцировали форбол-12-мирикат-13-ацетатом (ФМА; 10^{-8} М). Во всех случаях нейтрофилы (2×10^5 кл/мл) инкубировали при 37°C в течение 3 мин до внесения активатора.

Гипоосмотическую среду (200—300 мосМ) получали добавлением к среде А (320 мосМ) аналогичной среды, не содержащей NaCl, а гиперосмотическую (345—620 мосМ) — добавлением к среде А сахарозы. Значения осмотичности рассчитывали как для идеальных растворов.

Морфометрическое исследование нейтрофилов проводили с помощью компьютерной системы анализа изображения. В полуавтоматическом или интерактивном режиме проводили выделение клеток и их ядер с последующим измерением площади клетки, цитоплазмы и ядра. Необходимое для исследования количество клеток определяли в пробном эксперименте с учетом биологической вариабельности.

При анализе люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофилов периферической крови было обнаружено, что максимальное значение ответа, индуцированного ФМА, у больных муковисцидозом составило 688 ± 87 отн.ед., что достоверно отличалось от значения, выявленного в контрольной группе доноров (489 ± 51 отн.ед.). Показатели спонтанной хемилюминесценции в исследуемой и контрольной группах также практически не отличались друг от друга ($9,0 \pm 3,9$ и $6,8 \pm 1,4$ отн.ед. соответственно). Хотя к настоящему времени исследования хемилюминесценции нейтрофилов крови, характеризующей способность этих клеток формировать реакцию “кислородного взрыва” в ответ на их стимуляцию, при муковисцидозе проведены рядом исследователей [3,7], результаты этих исследований противоречивы. Так, *Roberts, Stiehm* [7] указывают на повышение уровня хемилюминесценции в нейтрофилах больных муковисцидозом. В то же время данные *Graft et al.* [3] свидетельствуют о нормальном уровне хемилюминесценции в нейтрофилах при данной патологии. На наш взгляд, такие различия могут быть связаны с использованием авто-

рами в качестве индукторов “кислородного взрыва” соединений, различающихся между собой по природе и механизму действия. Данные, полученные нами, согласуются с результатами, представленными *Graft et al.* [3], однако необходимо отметить, что в группе больных муковисцидозом наблюдается тенденция к повышению интенсивности ФМА-индуцированной хемилюминесценции по сравнению с контрольной группой.

При изучении влияния различной осмотичности среды инкубации на формирование реакции “кислородного взрыва” в нейтрофилах было обнаружено, что увеличение осмотичности от 320 до 620 мосМ или ее снижение до 200 мосМ, приводящее, соответственно, к существенному уменьшению или увеличению объема этих клеток, оказывает модулирующее влияние на интенсивность хемилюминесценции. Как при гиперосмотическом сжатии, так и при гипоосмотическом набухании клеток наблюдается ярко выраженная дозовая зависимость ингибирования интенсивности хемилюминесценции, индуцированной ФМА, по сравнению с условиями изотомии (320 мосМ). Снижение осмотичности среды инкубации от 320 до 200 мосМ приводит к двукратному уменьшению интенсивности хемилюминесценции нейтрофилов крови больных муковисцидозом, а повышение осмотичности от 320 до 420 мосМ вызывает 70% ингибирование реакции (рисунок).

Анализ полученных данных свидетельствует, что дозовая зависимость и степень ингибирования интенсивности хемилюминесценции при повышении или снижении осмотичности среды инкубации клеток в группе больных муковисцидозом коррелирует с наблюдаемыми показателями в контрольной группе (см. рисунок).

При морфометрической оценке нейтрофилов крови было выявлено, что в условиях изотомии (320 мосМ) площадь всей клетки и площадь цитоплазмы у больных муковисцидозом достоверно меньше, чем в контрольной группе. Однако ядерно-цитоплазматическое отношение в нейтрофилах при муковисцидозе достоверно выше, чем в контроле (таблица). С нашей точки зрения, такие морфометрические изменения нейтро-

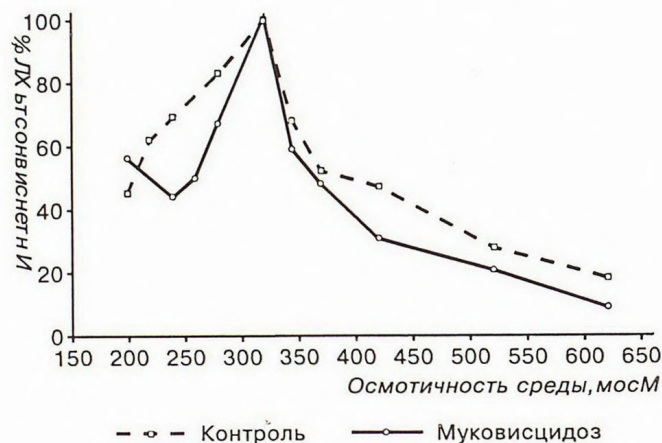


Рис. Влияние осмотичности среды на интенсивность ФМА-индуцированной ХЛ нейтрофилов крови (за 100% принята интенсивность ХЛ в изотонической — 320 мосМ — среде).

Морфометрия нейтрофилов крови в средах различной осмотичности

	Контроль	p	Муковисцидоз
Изоосмос (320 мосМ)			
Площадь клетки, мкм ²	48,18±1,37	<0,001	32,93±1,17
Площадь цитоплазмы, мкм ²	27,42±1,35	<0,001	15,71±0,99
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,83±0,06	<0,01	1,22±0,08
Гипоосмос (240 мосМ)			
Площадь клетки, мкм ²	59,21±3,25	<0,001	47,79±2,20
Площадь цитоплазмы, мкм ²	30,89±2,01	<0,01	23,42±1,31
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,98±0,05		1,11±0,07
Гиперосмос (520 мосМ)			
Площадь клетки, мкм ²	29,09±0,66	<0,01	26,20±1,12
Площадь цитоплазмы, мкм ²	13,91±0,07	<0,01	11,45±1,13
Ядерно-цитоплазматическое отношение	1,17±0,07		1,06±0,007

филов можно объяснить либо их ускоренным созреванием в кровяном русле в условиях хронического воспалительного процесса, либо наличием дополнительного выброса этих клеток из депо. Наблюдаемое увеличение показателя ядерно-цитоплазматического отношения свидетельствует в пользу того, что нейтрофилы крови больных муковисцидозом более зрелые и обладают достаточно высокой активностью. Это подтверждается данными, полученными нами при исследовании реакции "кислородного взрыва" методом хемилюминесценции.

При помещении клеток в условия различной осмотичности было показано, что площадь клетки и площадь цитоплазмы при муковисцидозе достоверно меньше, чем у доноров, как в гипоосмотической (240 мосМ), так и в гиперосмотической (520 мосМ) среде (см. табл.) При этом следует отметить, что гипоосмотическое набухание было более выражено в клетках при муковисцидозе: площадь клетки увеличивалась по сравнению с изоосмотическим состоянием на 45%, в контроле же наблюдали увеличение площади клетки лишь на 23%. Однако в гиперосмотической среде сжатие нейтрофилов было выше в группе контроля: площадь клетки уменьшалась на 40% по сравнению с

условиями изоосмоса, тогда как при муковисцидозе — приблизительно на 20%. При этом не выявлено отличий ядерно-цитоплазматического отношения в группе контроля и при муковисцидозе при помещении нейтрофилов в различные осмотические среды (см. табл.)

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что изменение некоторых морфометрических характеристик нейтрофилов крови при муковисцидозе не оказывает влияния на способность этих клеток к формированию реакции "кислородного взрыва", определяющей их бактерицидное действие. При этом не выявлено нарушений в осмотической регуляции реакции "кислородного взрыва".

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouym A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1xg // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl.97.— P.77—98.
2. Clark R.A. The human neutrophil respiratory burst oxidase // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol.161.— P.1140—1147.
3. Graft D.F., Mischler E., Farrell P.M., Busse W.W. Granulocyte chemiluminescence in adolescent patients with cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol.125.— P.540—543.
4. Hoffmann E.K., Simonsen L.O. Membrane mechanisms in volume and pH regulation in vertebrate cells // Physiol. Rev.— 1989.— Vol.69.— P.315—382.
5. Kuchkina N.V., Orlov S.N., Pokudin N.I., Chuchalin A.G. Volume-dependent regulation of respiratory burst of activated human neutrophils // Experientia.— 1993.— Vol.49.— P.995—997.
6. Lang F., Ritter M., Volkl H., Haussinger D. The biological significance of cell volume // Renal Physiol. Biochem.— 1993.— Vol.16.— P.48—65.
7. Roberts R.L., Stiehm E.R. Increased phagocytic cell chemiluminescence in patients with cystic fibrosis // Am. J. Dis. Child.— 1989.— Vol.143.— P.944—950.
8. Sato N., Kashima K., Shimizu H., Uehara Y., Shimomura Y., Mori M. Hypertonic glucose inhibits the production of oxygen-derived free radicals by rat neutrophils // Life Sci.— 1993.— Vol.52.— P.1481—1486.
9. Takahashi R., Edashige K., Sato E.F., Inoue M., Matsuno T., Utsumi K. Luminol chemiluminescence and active oxygen generation by activated neutrophils // Arch. Biochem. Biophys.— 1991.— Vol. 285.— P. 325-330.
10. Thelen M., Dewald B., Baggiolini M. Neutrophil signal transduction and activation of the respiratory burst // Physiol. Rev.— 1993.— Vol.73.— P.797—821.
11. Widdicombe J.H., Wine J.J. The basis defect in cystic fibrosis // Trends Biochem. Sci.— 1991.— Vol.16.— P.474—477.
12. Zhou F.Q., Manahan F.J., Yu A.W., Rahman M.A., Nawab Z.M., Fisher K.A., Ing T.S. Effects of hypertonic peritoneal dialysis solution on neutrophil superoxide production // Artif. Organs.— 1990.— Vol.14.— P.410—412.

Поступила 14.06.96.

А.Л.Черняев

КЛИНИЧЕСКИЙ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Заболевания органов дыхания, в том числе различные виды опухолей и врожденная патология, в последнее десятилетие выходят на одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости и смертности, обладая одним из самых высоких темпов роста. Это обусловлено ухудшением экологических и социальных условий во многих странах мира и, в частности, в России. В последние 5 лет увеличивается число больных с пневмонией, хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, туберкулезом, опухолями легких.

В XX веке сложились достаточно четкие представления об основных принципах и правилах составления клинического и патологоанатомического диагнозов, то есть учение о диагнозе. В основе формулировки диагноза должен лежать нозологический принцип. Нозология — это синтез наших знаний о болезнях, тогда как нозологическая форма — результат их анализа [10]. Нозология как “некоторая абстракция, обезличенная клиника” (Давыдовский И.В., 1956) — понятие общепатологическое, нозологическая единица — понятие клинко-морфологическое, “питающее” учение о болезнях. Нозологическая форма — это определенная болезнь, выделенная на основании установленных этиологии и патогенеза и /или характерной клинко-морфологической картины. Это единица номенклатуры и классификации болезней (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1988, т.1, с.148)

Однако в последние годы на Западе и у нас в стране наблюдается тенденция к замене нозологической единицы синдромом. С этим положением трудно согласиться, так как синдром — это совокупность связанных единым патогенезом симптомов, характерных для различных заболеваний [10]. В практической деятельности пульмонологов часто встречаются моменты, когда используется эмпирический подход к лечению. Такой эмпиризм основан на научном знании врача определенных нозологических единиц и имеет право на жизнь в процессе экстренного лечения пациента. Тем не менее в последующем необходимо уточнять конкретную нозологическую форму.

Целью настоящей статьи является стандартизация принципов и правил построения клинического и патологоанатомического диагнозов.

Важным разделом в работе пульмонологов и патологоанатомов является правильное построение диагнозов и их сопоставление в случаях смерти больных. Несмотря на большое число методических рекомендаций, инструкций и писем МЗ РФ, этот раздел работы врачей все еще не лишен ряда недостатков.

При изучении болезни оценивается и анализируется большой комплекс патологических изменений в различных системах организма. Кроме того, на эти системы постоянно оказывает влияние множество внешних факторов. Отражением этого сложного процесса является диагноз — процесс познания сущности патологических изменений, состояний, болезней [1,3,4,6].

Диагностический и лечебный процесс представляют собой диагностическое единство. В связи с этим клинический диагноз не может быть только перечнем выявленных у больного нозологических единиц, синдромов и симптомов, а должен быть логичным и наиболее полно отражать все патологические изменения и соответствовать следующим принципам:

1. Нозологическому (с учетом требований Международной классификации болезней, травм и причин смерти — МКБ, и возможности статистического учета);
2. Интранозологическому (уточнение формы, стадии активности, тяжести, степени нарушения функции);
3. Патогенетическому (отражение последовательности развития патологических процессов и заболеваний, степени их взаимосвязи, особенностей их интегральных проявлений и последствий);
4. Динамическому (изменение патологических состояний в течение заболевания и его лечения);
5. Структурному (оформление диагноза с учетом патогенеза, отражение последовательности, подчиненности процессов, особенностей их взаимодействия);
6. Деонтологическому (учет влияния диагностических сведений о больном).

Отражение в клиническом диагнозе в той или иной мере этих принципов в случае летального исхода облегчает проведение клинико-анатомических сопоставлений и оформление заключительного патологоанатомического диагноза, отражающего морфологическую основу заболевания, процессов их взаимосвязей и особенности танатогенеза [11].

Накопленный медицинский опыт в области организации специализированной помощи, дающей наилучший лечебный эффект, требует нового подхода и к оформлению диагнозов.

К сожалению, отсутствие общепринятого определения основного заболевания в клиническом понимании иногда является причиной различий в подходе к этому вопросу со стороны лечащего врача и патологоанатома. Однако в патологоанатомической практике четко утвердилось понятие основного заболевания как болезни, которая сама по себе или через связанные с ней осложнения привела больного к смерти.

В клиническом диагнозе основным заболеванием следует считать ту нозологическую единицу, которая в данный момент и при данных условиях имеет наиболее выраженные проявления, угрожающие жизни, здоровью и трудоспособности больного, служит причиной обращения за медицинской помощью, требует главного внимания и усилий врача, проведения первоочередных лечебно-профилактических мероприятий или приводит к смерти больного [1—4, 9].

Исходя из приоритетности клинических проявлений заболеваний и необходимости проведения специальной терапии, в МКБ IX пересмотра выделены родовые понятия болезней, такие как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, хронические неспецифические заболевания легких и другие, объединяющие ряд нозологических видов.

Клинический, как и патологоанатомический, диагноз должен содержать в себе следующие рубрики:

- основное заболевание,
- осложнение,
- сопутствующее заболевание,
- непосредственная причина смерти.

Последствия реанимационных мероприятий, а также вид оперативного вмешательства записывают в отдельной строке диагноза (чаще в основном диагнозе или в его осложнениях). Можно использовать рубрики “осложнения лечения и реанимации”.

При оформлении клинического и патологоанатомического диагнозов и заполнении врачебного свидетельства о смерти следует использовать терминологию, имеющуюся в номенклатуре болезней МКБ и в общепринятых классификациях, которые, однако, не всегда совпадают. Поэтому построение диагноза — это творчество врача с учетом логических схем; принципов и правил.

У лиц пожилого и старческого возраста при наличии многих заболеваний выделяют основное заболевание, отдавая предпочтение:

- нозологической единице, имеющей наибольшую вероятность быть первой причиной смерти;

— более тяжелой по характеру, осложнениям и последствиям нозологической форме;

— заболеванию, имеющему более высокую вероятность по частоте и летальным исходам;

— заболеванию, танатогенез которого был ведущим.

Следует также иметь в виду, что отбор одной причины смерти для статистики заболеваемости в соответствии с рекомендациями ВОЗ основан на учете состояния, по поводу которого проводится лечение или исследование в течение соответствующего эпизода больничного или другого вида обслуживания. Однако, помимо выбора одной причины, для углубления научной разработки следует по возможности более полно кодировать и анализировать причины смерти.

Если у больного имелось одновременное сочетание нескольких нозологических единиц, одинаковых по тяжести, то такие случаи расценивают как многопричинные. В практике чаще всего имеет место бикаузальный генез заболевания и смерти, то есть сочетание двух нозологических единиц, вызывающих у больного новое патологическое состояние, ускоряющее наступление смерти.

В отличие от монокаузальных случаев сочетание двух нозологических единиц обозначают термином **“комбинированное основное заболевание”**. К числу комбинированных заболеваний относят следующие сочетания нозологических единиц:

- два конкурирующих заболевания, не поддающихся разделению из-за тесноты клинико-морфологических проявлений, каждое из которых (само по себе или через осложнения) могло бы привести больного к смерти;
- два сочетанных заболевания, отличающихся от конкурирующих тем, что летальный исход наступает в результате случайного совпадения по времени двух основных заболеваний, каждое из которых в данных условиях не могло привести больного к смерти, однако в совокупности они явились причиной смертельного исхода;
- основное и фоновые заболевания.

К **фоновым заболеваниям** (при комбинированном основном заболевании) относят те, которые имели важное значение в патогенезе основного заболевания, обусловили его тяжесть или сыграли роль в возникновении и неблагоприятном течении осложнений.

При оформлении комбинированного основного заболевания следует отметить, что пока, к сожалению, статистическому учету подлежит только нозологическая единица, стоящая на первом месте. Однако в ряде регионов и клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Челябинска уже в настоящее время шифруют все нозологические единицы, указанные в диагнозе.

К **осложнениям** относят нозологические единицы, синдромы и патологические процессы, которые патогенетически (непосредственно или опосредованно) связаны с основным заболеванием. При наличии нескольких процессов выделяют основные осложнения, приводящие к смерти, и добавочные — второстепенные. Предпочтительней их перечисление в рубрике ослож-

нений по возрастанию остроты, последней следует указывать непосредственную причину смерти.

Сопутствующими заболеваниями считают важнейшие нозологические единицы (синдромы), которые по данным клиники и вскрытия не были непосредственно связаны с основным заболеванием и не ускорили летального исхода.

Примеры формулировки пульмонологических диагнозов

Монокаузальные диагнозы:

1. *Основное заболевание:* Хронический обструктивный бронхит, диффузный сетчатый пневмосклероз, буллезная эмфизема легких.
Осложнения: Легочное сердце. Дыхательная недостаточность (ДН) III. Недостаточность кровообращения (НК) III. Отек легких.
2. *Основное заболевание:* Бронхоэктатическая болезнь: двусторонние нижнедолевые бронхоэктазы. Хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких.
Осложнения: ДН III ст. Легочное сердце. НК II. Отек легких.
3. *Основное заболевание:* Правосторонняя нижнедолевая плевропневмония (бактериологически и/или бактериоскопически — пневмококковая).
Осложнения: ДН III ст. НК II. Отек легких.
4. *Основное заболевание:* Хронический диффузный бронхит в стадии обострения: пневмония левосторонняя верхнедолевая очагово-сливная; диффузный пневмосклероз, эмфизема легких.
Осложнения: ДН II ст. Отек легких и головного мозга.

До настоящего времени формулировка диагнозов и их сличение в случае смерти больных с БА остается достаточно сложной задачей. В клинике формулировка диагноза основана на виде БА, степени тяжести, зависимости от гормональной терапии.

5. *Основное заболевание:* БА, инфекционно-аллергическая (эндогенная) среднетяжелого течения: хронический диффузный катаральный бронхит, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких.
Осложнения: Легочное сердце. ДН II ст, НК II ст.
Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь IIБ. Постинфарктный кардиосклероз.
6. *Основное заболевание:* БА, атопическая (экзогенная), тяжелого течения, гормонозависимая: хронический диффузный бронхит, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких.
Осложнения: Синдром Иценко-Кушинга, остеопороз трубчатых костей и тел позвонков. ДН II ст.
Сопутствующая патология: Хроническая язва тела желудка. ИБС: стенокардия напряжения.

В случаях смерти больных на высоте астматического статуса клинический и патологоанатомический диагнозы формулируются практически одинаково.

7. *Основное заболевание:* БА, инфекционно-аллергическая (эндогенная), тяжелого течения, гормонозависимая — астматический статус: хронический диффузный тотальный обструктивный брон-

хит ("стекловидные" пробки в просвете субсегментарных бронхов, густая мокрота в просвете главных, долевых и сегментарных бронхов, острое вздутие легких или острое вздутие в сочетании с эмфиземой легких).

Осложнения: Очаговые дистелектазы нижних долей легких. Венозное полнокровие внутренних органов. Мелкоочаговые кровоизлияния под плеврой, эндокардом. Отек легких. Отек головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие.

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II А. Атеросклероз аорты, венечных артерий сердца.

В случае смерти больного БА при доказанной передозировке β_2 -агонистов диагноз в клинике и патологоанатомический диагноз должны быть следующими:

8. *Основное заболевание:* БА, инфекционно-аллергическая (эндогенная), тяжелого течения: хронический диффузный бронхит, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких.

Осложнения: Передозировка β_2 -агонистов (конкретный препарат). Очаги ишемии миокарда задней стенки левого желудочка. Венозное полнокровие внутренних органов. Массивный отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты.

Если больные длительно страдали хроническим бронхитом с последующим развитием БА (приступов удушья) с формированием легочного сердца или возникновением бронхопневмонии как обострения хронического бронхита, то в клиническом диагнозе на первом месте будет фигурировать диагноз БА, в стадии ремиссии. Патологоанатомический же диагноз в этом случае будет сформулирован по-другому. Однако при сличении клинического и патологоанатомического диагнозов расхождение ставить неправомерно.

9. *Основное заболевание:* Хронический катарально-склеротический диффузный бронхит, диффузный пневмосклероз, буллезная эмфизема легких. Бронхиальная астма (анамнестически или клинически в стадии ремиссии).

Осложнения: Легочное сердце (желудочковый индекс: ЖИ=0,93). Венозное полнокровие внутренних органов. Двусторонний гидроторакс (по 1000 мл). Асцит (1000 мл.) Отек легких и головного мозга.

Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь (масса левого желудочка 200 г, артериолонефросклероз). Атеросклероз аорты.

Второй пример касается больных, умерших от обострения хронического бронхита без манифестации БА.

10. *Основное заболевание:* Хронический катарально-гнойный бронхит в стадии обострения: двусторонняя нижнедолевая очагово-сливная бронхопневмония: диффузный пневмосклероз; эмфизема легких. БА инфекционно-аллергическая (эндогенная) в стадии ремиссии.

Осложнения: Венозное полнокровие внутренних органов. Отек легких и головного мозга.

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты

и венечных артерий сердца. Постинфарктный кардиосклероз задней стенки левого желудочка.

Таким образом, формулировка клинического и патологоанатомического диагнозов имеет ряд сложностей и несоответствий, однако процесс установления того или иного диагноза носит динамический характер. Приведенные примеры формулировки диагнозов не являются догмой, а лишь руководством для взаимопонимания клиницистов и патологов. Приобретение новых научных знаний в патогенезе БА позволит совершенствовать постановку диагноза и его сличение в случаях смерти.

К концу 70-х годов была сформирована новая международная система стандартизации онкологических заболеваний (раков) с учетом распространенности первичной опухоли (дескриптор T), степени поражения региональных лимфатических узлов (N) и отдаленного метастазирования (M) [14]. Система TNM — это символический международный язык для координации распространенности опухоли. Каждый из дескрипторов имеет по два-четыре значения. Обычно дескрипторы TNM определяются на основании данных клинического, рентгенологического, эндоскопического и хирургических методов. Границы распространения опухоли уточняются после радикального хирургического лечения. Если проводится гистологическая верификация рака, то добавляется буква "p" (pTNM). Окончательный вариант кодификации обсужден на заседании Международного противоракового союза в Стокгольме, опубликован и рекомендован в 1986 г. [15].

Кодификация TNM (1986):

T — первичная опухоль

TiS — предынвазивный рак (*carcinoma in situ*).

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T₁ — опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой; без признаков инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии или необычная инвазивная опухоль любых размеров с поверхностным распространением в пределах стенки бронха, включая главный.

T₂ — опухоль более 3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, вызывающая ателектаз или обструктивный пневмонит, распространяющаяся на область корня. По данным бронхоскопии, проксимальный край опухоли располагается на 2 см дистальнее карины. Любые сопутствующие ателектазы или обструктивный пневмонит не распространяются на все легкое.

T₃ — опухоль любого размера, прорастающая грудную стенку (включая рак синдромом Панкоста), диафрагму, медиастинальную плевро или перикард без поражения сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода или тел позвонков, или опухоль, распространяющаяся на главный бронх на 2 см проксимальнее карины без ее инфильтрации.

T₄ — опухоль любого размера с поражением средостения, сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода, тел позвонков или карины бифуркации или нали-

чие злокачественного плеврального выпота (в отсутствие элементов опухоли в пунктате, геморрагической окраски его или признаков, указывающих на экссудат, опухоль относят к категории T₁ — T₃).

T_x — диагноз подтвержден цитологическим исследованием мокроты, но опухоль не обнаруживается рентгенологически и бронхоскопически или недоступна выявлению (обследование не может быть проведено).

N — регионарные лимфатические узлы

N₀ — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.

N₁ — метастазы в перибронхиальных и(или) лимфатических узлах корня легкого на стороне поражения, включая прямое прорастание первичной опухоли.

N₂ — метастазы в бифуркационных и медиастинальных лимфатических узлах на стороне поражения.

N₃ — метастазы в лимфатических узлах средостения или корня на противоположной стороне, в прескаленных или подключичных зонах.

M — отдаленные метастазы

M₀ — нет признаков отдаленного метастазирования.

M₁ — имеются отдаленные метастазы (следует уточнить их локализацию: легкое, кости, печень, головной мозг, лимфатические узлы, костный мозг, плевра, кожа, глазное яблоко, другие органы).

Группировка по стадиям:

Скрытый рак — T_xN₀M₀

0 стадия — TiS, *carcinoma in situ*

I стадия — T₁N₀M₀, T₂N₀M₀

II стадия — T₁N₁M₀, T₂N₁M₀

III а стадия — T₃N₀M₀, T₃N₁M₀, T₁₋₃N₂M₀

III б стадия — T₁₋₄N₃M₀, T₄N₀₋₃M₀

IV стадия — T₁₋₄N₀₋₃M₁

Основные параметры дескрипторов всегда должны быть перед глазами диагноста, хирурга, морфолога. В практических и учебных целях удобно пользоваться компактной схемой.

TiS — прединвазивный рак.

T₁ — диаметр опухоли не более 3 см. Висцеральная плевра не поражена. Проксимальнее долевого бронха нет распространения. Ателектаза доли нет. Поверхностное поражение в пределах стенки.

T₂ — диаметр опухоли более 3 см. Ателектаз доли (справа не более двух долей). Край опухоли на 2 см дистальнее карины.

T₃ — прорастание соседних структур (грудная стенка, диафрагма, средостение). поражение главного бронха менее 2 см от карины. Ателектаз всего легкого. Нет поражения сердца, сосудов, трахеи.

T₄ — поражение средостения: сердца, сосудов, трахеи, пищевода, позвонков. Выпот только злокачественный (если без элементов опухоли, то T₁₋₃).

N₁ — поражение лимфатических узлов корня.

N₂ — поражение бифуркационных и медиастинальных узлов на стороне первичного очага.

N₃ — поражение противоположных лимфатических узлов средостения, прескаленных, надключичных.

11. *Основное заболевание:* Центральный рак правого верхнедолевого бронха $T_2N_2M_1$. Метастазы рака в паратрахеальных и прикорневых лимфатических узлах, в левом легком, в печени и головном мозге. *Осложнения:* Раковая кахексия. Ателектаз верхней доли правого легкого. Отек легких и головного мозга.
12. *Основное заболевание:* Периферический рак 3 сегмента левого легкого с распространением $T_1N_2M_1$. Метастазы рака в лимфоузлах средостения, плевре, правом легком, печени и головном мозге. *Осложнения:* Двусторонний гидроторакс. Желтуха. Отек легких и головного мозга.
13. *Основное заболевание:* Диффузный двусторонний бронхоальвеолярный рак $T_4N_3M_0$. Метастазы рака в клетчатке переднего средостения. *Осложнения:* ДН III. Отек легких и головного мозга.

Для морфологического анализа наблюдения идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) целесообразно распределить на три группы. 1-я группа характеризуется острым течением процесса, больные, как правило, погибают в течение 2 лет от начала заболевания. Во 2-й группе течение подострое, больные живут 2—4 года. В 3-й группе больные с хроническим течением процесса живут более 4 лет. В каждой из этих групп имеются четыре подгруппы: а) с поражением доли, б) распространенное поражение, в) с применением глюкокортикоидов, г) без применения глюкокортикоидов [6].

Формулировка диагнозов при диссеминированных процессах в легких с учетом микроскопической картины по биопсии легких должна включать характеристику течения.

14. *Основное заболевание:* ИФА, леченный глюкокортикоидами, хроническое течение с распространенным поражением и исходом в интерстициальный фиброз и сотовое легкое. *Осложнения:* Легочное сердце. ДН III. НК II—III ст. Отек легких.
15. *Основное заболевание:* ИФА, острое течение с поражением нижней доли правого легкого. *Осложнения:* ДН III, отек легких.
16. *Основное заболевание:* ИФА, леченный глюкокортикоидами, подострое течение с поражением трех долей легких, краевая буллезная эмфизема легких. *Осложнения:* ДН III. правосторонний спонтанный пневмоторакс.
17. *Основное заболевание:* ЭАА, хроническое течение с исходом в диффузный интерстициальный фиброз. *Осложнения:* Легочное сердце. Флеботромбоз голени. Тромбоэмболия легочной артерии.

Советская и российская фтизиатрия и патологическая анатомия по праву должны гордиться огромными достижениями в изучении туберкулеза и выделения

стадий и форм течения этого тяжелого заболевания [13]. Формулировке диагнозов посвящены несколько методических рекомендаций и статей И.П.Соловьевой [7,12]. Однако в клинической практике неспециализированных учреждений, где все чаще встречается туберкулез, подробная детальная формулировка клинических диагнозов не всегда возможна и необходима. Поэтому, на наш взгляд, для формулировки диагнозов в пульмонологической практике более приемлема международная клиническая классификация туберкулеза, принятая в 1973 г.

18. *Основное заболевание:* Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, фаза прогрессирования — множественные каверны правого легкого и гигантская плотностенная каверна верхней доли левого легкого. *Осложнения:* Ацинозно-лобулярная казеозная пневмония в нижних долях обоих легких. Облитерация плевральных полостей. Легочное сердце.
19. *Основное заболевание:* Посттуберкулезный диффузный пневмосклероз в исходе хронического гематогенного туберкулеза легкого, эмфизема легких. *Осложнения:* Бронхоэктазы в нижних долях обоих легких. Легочное сердце. НК II—III ст.
20. *Основное заболевание:* Гематогенный туберкулез с поражением легких, печени, почек, толстой кишки и лимфатических узлов.
21. *Основное заболевание:* Острый генерализованный милиарный туберкулез с поражением легких, печени, селезенки, оболочек головного мозга.

Комбинированное основное заболевание

22. Конкурирующие основные заболевания.

- 1) Периферический рак нижней доли правого легкого ($T_1N_1M_1$). Метастазы рака в лимфатических узлах ворот легких и в печени.
- 2) ИФА, хроническое течение. Распространенное поражение всех долей легкого. *Осложнения:* Легочное сердце, ДН III. Флеботромбоз голени. Тромбоэмболия легочной артерии.
23. *Сочетанные основные заболевания.*
 - 1) Хронический диффузный обструктивный бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких.
 - 2) Постинфарктный крупноочаговый кардиосклероз на фоне атеросклероза венечных артерий сердца и артериальной гипертензии (гипертонической болезни). *Осложнения:* Легочное сердце. НК III. Флеботромбоз нижних конечностей. Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии.
24. *Основное и фоновое заболевания.*

Основное заболевание: Тотальная двусторонняя плевропневмония с абсцедированием.

Фоновое заболевание: Хронический алкоголизм (анамнестически) или хроническая алкогольная интоксикация.

Несмотря на принятый на 5-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания консенсус по пневмониям, формулировка и ее место в клиническом и патологоанатомическом диагнозе продолжают широко дискутироваться среди практических врачей. В связи с этим в статье приведены лишь три примера клини-

ческого диагноза, когда пневмония является основным диагнозом.

Формулирование клинического диагноза должно быть основано на основных принципах и правилах построения диагноза, включая рубрику основного и сопутствующего заболевания, а также всех видов осложнений основного заболевания, исходя из классификационных схем нозологий МКБ IX.

В статье приведено мнение автора на принципы формулировки пульмонологического диагноза, однако не следует понимать ее содержание как некую инструкцию. Процесс написания диагноза динамичен и во многом зависит от творчества конкретного врача и уровня знаний относительно той или иной нозологической единицы на настоящий момент. Основной целью статьи явилось приглашение широкого круга пульмонологов к обмену мнением относительно формулировки диагноза при патологии легких, что в дальнейшем может привести к выработке определенной договоренности по каждой нозологической единице при написании клинического и патологоанатомического диагнозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Оформление патологоанатомического диагноза. — М., 1984.
2. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и дифференциальной патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. — М.: Медицина, 1984.
3. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. — М., 1994.
4. Автандилов Г.Г., Райнова Л.В., Преображенская Т.М. Основные требования к составлению патологоанатомического диагноза и оформлению свидетельства о смерти. — М., 1987.
5. Биопсийно-секционный курс: Учебно метод. указания для практических и самостоятельных работ студентов лечебного факультета / Под ред. О.Д. Мишнев. — М., 1995.
6. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н.В. Путова. — М.: Медицина, 1984.
7. Патологоанатомическая диагностика и трактовка основных форм туберкулеза: Метод. рекомендации. — М., 1993.
8. Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. 9-й пересмотр ВОЗ (МКБ-9) Т.2. — М., 1980.
9. Саркисов Д.С. Избранные лекции по курсу общей патологии. Некоторые вопросы современного учения о болезни. — М.: НИО "Квартет", 1993. — Вып.3. — С.99—123.
10. Серов В.В. О содержании основных клинических понятий — синдром, нозологическая форма, групповое понятие болезни // Арх. пат. — 1996. — № 3. — С.6—9.
11. Смольяников А.В., Автандилов Г.Г., Уранова Е.В. Принципы составления патологоанатомического диагноза. — М.: ЦОЛИУВ, 1977.
12. Соловьева И.П. Классификация туберкулеза и типовые признаки его основных клинико-анатомических форм // Пульмонология. — 1993. — № 3. — С.86—92.
13. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. — М.: Медицина, 1976.
14. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994.
15. Mountain C.F., Zukerman I.M., Hammer S.P. et al. Lung cancer classification // J. Surg. Oncol. — 1987. — Vol.35 — P.147—156.

Поступила 22.06.96.

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии; кафедра клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования ММА им.И.М.Сеченова

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 57

50-летний больной, длительно злоупотреблявший алкоголем, доставлен в стационар в тяжелом состоянии: лихорадка до 39°C, спутанность сознания, одышка до 35 в мин, кашель с отделением гнойной мокроты. При рентгенологическом исследовании выявлено гомогенное затемнение верхней доли правого легкого с подчеркнутой междолевой бороздой, вогнутой кверху. В мокроте большое количество нейтрофильных лейкоцитов, грамнегативные палочки. Наиболее оптимальным антимикробным препаратом в данной ситуации является:

- А. Бензилпенициллин
- Б. Ампициллин

- В. Амоксиклав
- Г. Гентамицин
- Д. Карбенициллин

№ 58

45-летний больной, курильщик, обратился с жалобами на длительный малопродуктивный кашель, преимущественно в ночные часы. Противокашлевые препараты малоэффективны. В прошлом заболевания легких не отмечал. В течение нескольких лет страдает артериальной гипертонией, по поводу которой получает капотен в суточной дозе 75 мг. При предыдущем обращении к врачу в связи с предполагающейся левожелудочковой недостаточностью был дополнительно

назначен фуросемид в суточной дозе 40 мг. При осмотре патологических изменений не выявлено. АД 150/95 мм рт.ст. Рентгенологически увеличение размеров сердца, эхокардиографически — гипертрофия левого желудочка при нормальном сердечном выбросе, ОФВ₁ — 70% от должного. Какое положение относительно дальнейшего ведения больного правильно?

- А. Провести цитологическое исследование БАЛЖ
- Б. Провести исследование ФВД с провокационными пробами (обзидан, ацетилхолин)
- В. Увеличить дозу фуросемида
- Г. Отменить фуросемид
- Д. Отменить капотен

№ 59

У 65-летнего больного, жалующегося на слабость, одышку, кашель со слизисто-гнойной мокротой, при рентгенологическом исследовании диагностирована пневмония в нижней доле левого легкого. В течение последнего года дважды перенес пневмонию с затяжным течением. Нв — 90 г/л, л — $5,0 \times 10^9$ /л без изменения в формуле, тромбоциты 90×10^9 /л, СОЭ 65 мм/час. С целью исключения иммунодефицита проведено иммунологическое исследование, при котором выявлено резкое повышение концентрации IgG (5800 мг%) при снижении уровней IgA и IgM. Обсуждаются различные диагностические гипотезы. Какой из методов исследования необходимо выполнить в первую очередь?

- А. Бронхоскопия с исследованием БАЛЖ, полученной из левого нижнедолевого бронха.
- Б. Исследование крови на наличие туберкулезного антигена.
- В. Исследование мокроты на наличие *Chlamidia pneumoniae*.
- Г. Исследование в крови титров антител к ДНК и ревматоидного фактора.
- Д. Исследование пункциата костного мозга.

№ 60

30-летней больной по поводу правосторонней нижнедолевой пневмонии амбулаторно назначен пеницил-

лин. На фоне лечения отмечено некоторое улучшение (снижение температуры), однако через неделю появилась одышка, кровохарканье, перебои в сердце, отеки нижних конечностей. При осмотре — одышка, тахикардия, экстрасистолия, ритм галопа, набухание шейных вен. Рентгенологически — увеличение размеров сердца со слабой пульсацией. При дальнейшем исследовании у больной с наибольшей вероятностью может быть обнаружено:

- А. Наличие БК в БАЛЖ
- Б. Вегетации на аортальном клапане, по данным эхокардиографии
- В. Зубец Q в III и aVF отведениях
- Г. Сужение просвета правого нижнедолевого бронха при томографическом исследовании
- Д. Наличие LE-клеток в крови.

№ 61

55-летний больной с наличием в анамнезе артериальной гипертонии, приступов стенокардии обратился с жалобами на одышку. При обследовании выявлены влажные хрипы в нижних отделах легких, нарушение бронхиальной проходимости (ОФВ₁ составляет 70% от должн.), показатели диффузионной способности в пределах нормы. Обсуждаются диагностические концепции. Какое (какие) утверждение правильно?

1. У больного отсутствует застойная сердечная недостаточность;
2. Наиболее вероятно наличие эмфиземы легких;
3. Обструктивные нарушения дыхания являются следствием застоя в легких;
4. Наличие влажных хрипов свидетельствует против обструктивного заболевания легких.

Выберите правильный ответ из предлагаемых ниже:

- А. 1, 2, 4
- Б. 2, 3
- В. 1, 4
- Г. 3
- Д. 1, 2, 3, 4

Ответы к ситуационным задачам
см. на странице 95.

О.Е.Авдеева

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА

НИИ пульмонологии МЗ РФ

DIAGNOSTIC PROBLEMS OF EXTRINSIC ALLERGIC ALVEOLITIS

O.E.Avdееva

Summary

Extrinsic allergic alveolitis (EAA) can be a difficult diagnostic problem. The symptoms of EAA are nonspecific and frequently misdiagnosed as viral infections or recurrent bacterial pneumonias. The history of exposure to allergen may be not apparent at presentation and specific questioning is usually required. We present the clinical case of "bird fancier's lung" demonstrating these diagnostic problems. The significance of different diagnostic approaches and treatment programmes is also discussed in this article.

Резюме

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) является сложным для диагностики заболеванием. Симптомы ЭАА неспецифичны и часто ошибочно рассматриваются как проявления других заболеваний — острых вирусных инфекций, рецидивирующих пневмоний. Бывает достаточно сложно выявить контакт с причинным антигеном, требуется направленный сбор анамнеза. Представлен клинический пример ЭАА — "легкого любителей птиц", демонстрирующий сложные диагностические проблемы. В статье также обсуждаются принципы обследования и терапии больных ЭАА.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя большую группу разнообразных по этиологии и механизмам развития заболеваний, общими чертами которых является наличие воспаления и дезорганизации альвеол, межальвеолярных пространств, приводящих в конечном итоге к развитию легочного фиброза. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы ИЗЛ является экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) [3].

ЭАА (другое название заболевания — гиперчувствительный пневмонит) включает в себя группу близких между собой воспалительных заболеваний легких, развивающихся в ответ на повторную ингаляцию различных антигенов, являющихся продуктами бактерий, грибов, животных белков, некоторых реактогенных химических соединений. Заболевание не является редким, частота его по некоторым данным достигает 42 на 100 тысяч населения в общей популяции. Однако диагностируется ЭАА довольно редко, особенно на амбулаторном этапе. Проблемы в диагностике возникают по разным причинам. Практические врачи плохо знакомы с данной нозологией. Сведения

о контакте с антигеном часто не выявляются даже при прицельном расспросе пациента. Симптомы ЭАА часто путают с острыми респираторными вирусными заболеваниями или с рецидивирующими бактериальными пневмониями [5]. При хроническом течении ЭАА нередко больной длительно наблюдается по поводу хронического бронхита, хронической пневмонии, хотя данные заболевания имеют довольно выраженные различия. Приводим клинический пример диагностики и лечения одной из наиболее часто встречающихся форм ЭАА — "легкого любителей птиц".

Больная Ш., 56 лет, поступила в 57 ГКБ в феврале 1996 г. При поступлении предъявляла следующие жалобы: одышка при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, субфебрильная температура, слабость и выраженная потливость. Считала себя больной с мая 1995 г., когда впервые появился сухой кашель. Лечилась амбулаторно по поводу острого бронхита. В июле 1995 г. больную вновь стал беспокоить сухой кашель в утренние часы, а затем в течение суток. В сентябре появилась одышка и субфебрильная температура. Больная обратилась к терапевту по месту жительства и была направлена в стационар с диагнозом: двусторонняя пневмония. В течение 2 месяцев стационарного лечения получала антибактериальную терапию. Однако самочувствие больной ухудшалось, прогрессировала одышка, беспокоил сухой кашель. На рентгенограммах был выявлен двусторонний диссеминированный

процесс, после чего больная была обследована на наличие туберкулеза, диагноз не подтвердился. При поступлении в нашу клинику состояние больной расценено как среднетяжелое. При осмотре обращало на себя внимание: диффузный теплый цианоз, цианоз губ, усиленный сосудистый рисунок на лице. Кожные покровы теплые, влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких жесткое дыхание, в нижних отделах звучная крепитация, "треск целлофана". ЧДД — 22 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 90 в минуту, АД — 130/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет.

Анамнез жизни: живет в Московской области в собственном доме, домашних животных нет. Профессиональные вредности отрицает. Ранее работала в детском саду, в настоящее время пенсионерка. В мае 1995 г. в дом были приобретены три африканских попугая, с которыми больная имела постоянный контакт (уборка, кормление). Аллергоанамнез без особенностей, вредные привычки отрицает.

Общий анализ крови: Hb 118 г/л, л. $9,6 \times 10^9$ /л, п/я 3%, с/я 76%, э. 3%, лимф. 14%, мон 4%, СОЭ 34 мм/час.

Биохимический анализ крови: СРБ +++, фибриноген 5 г/л, ЛДГ 470 ед. Иммунологический анализ крови: IgE 16,7 ед (норма до 130 ед), ЦИК — 172 ед (норма до 140 ед), IgG антитела к *Candida* 3,2 (отр), IgG антитела к *Aspergillus* 2 (отр), IgG антитела к антигенам сыворотки попугаев 1:32 (норма 1:8), IgG антитела к *Chlamydia* — отр.

Функция внешнего дыхания: RV — 75,5% от долж., ITGV — 74,8%, TLC — 67,9%, RV/TLC — 38%, Rtot — 0,29 кПа·с/л — 96,6%, SRtot — 0,826 кПа·с — 85%. Заключение: рестриктивный тип нарушения функции дыхания.

FVC 1,94 л — 65,3%, VCin 2,04 л — 66,6%, FEV₁ 1,72 л — 68,3%, индекс Тифно 78,5%, PEF 121%, FEV₂₅ 125%, FEV₅₀ 67%, FEV₇₅ 52%, TL CO SB(DC) 44%, TL COVa 37%.

Заключение: умеренно выраженное нарушение бронхиальной проходности на уровне мелких бронхов. Снижение диффузионной способности легких.

Рентгенограмма легких: легочные поля уменьшены в размере, прозрачность понижена, синдром "матового стекла", очагово-сетчатая диссеминация с преимущественным поражением средних и нижних отделов.

Больной была проведена фибробронхоскопия с взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и трансбронхиальной биопсией. Показатели цитограммы БАЛ — цитоз 0,6·1 000 000, альвеолярные макрофаги 38%, нейтрофилы 7%, лимфоциты 33%, эозинофилы 15%, тучные клетки 7%.

При гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии обнаружено выраженное утолщение межальвеолярных перегородок, очаги фиброзной ткани, большое число нечетко отграниченных гранулем, состоящих преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов и эпителиоидных клеток, в просветах альвеол содержится большое количество макрофагов и гистиоцитов, что следует расценивать как сочетание хронической и подострой стадии экзогенного альвеолита.

На основании жалоб, анамнеза заболевания и результатов обследования больной поставлен клинический диагноз: Экзогенный аллергический альвеолит, гиперчувствительность к аллергенам птиц, подострое течение, дыхательная недостаточность II ст.

Лечение включало: преднизолон 70 мг/сут. в течение двух месяцев с последующим снижением дозы до 15 мг/сут; альфа-токоферол 0,2×2 раза/сут; вентер 1,0×4 раза/сут.

Таким образом, данная больная около года наблюдалась по поводу бронхита, пневмонии, туберкулеза. Лишь пристальный расспрос пациентки и проведенные диагностические исследования позволили правильно выставить диагноз и назначить адекватную терапию.

Наиболее хорошо изучены среди многочисленных форм ЭАА — "легкое фермера" и "легкое любителей птиц". "Легкое фермера" впервые было описано Campbell (1932 г.) у пяти пациентов-фермеров с острыми респираторными симптомами, следовавшими после длительной работы с влажным сеном [1].

"Легкое голубевода" было описано гораздо позже — в 1965 г. Reed у трех пациентов, разводивших голубей [4].

Наиболее часто встречающимися этиологическими антигенами являются [6]:

- термофильные актиномицеты ("легкое фермера", багассоз, "легкое лиц, пользующихся кондиционерами"),
- грибки родов *Aspergillus*, *Penicillium* ("легкое сыроваров, "легкое сварщиков солода", субероз),
- сывороточные протеины птиц ("легкое любителей попугаев", "легкое голубеводов"),
- реактогенные химические соединения (диизоцианат толуена, некоторые лекарства).

Патогенность перечисленных агентов зависит от размера ингалируемых частиц, дозы и продолжительности экспозиции. Возможно, определенное значение имеет генетическая предрасположенность к ЭАА, так как заболевание развивается лишь у 5—15% лиц, подвергавшихся влиянию виновного антигена.

В развитии ЭАА основную роль играют 3 и 4-й типы аллергических реакций (по Gell, Coombs), возможно, имеет определенное значение и неиммунологическое воспаление. В пользу 3-го типа реакций говорит развитие симптомов болезни через 4—8 часов после экспозиции с виновным антигеном. Проведение срочных биопсий (в эти же сроки — 4—8 часов) выявило инфлюкс нейтрофилов в просвет альвеол, наличие нейтрофильных хемотаксических факторов в БАЛ. Гистологические находки при подостром и хроническом течении ЭАА — наличие макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации в альвеолах и интерстициальной ткани легочной паренхимы, формирование гранулем — дают основание предполагать значение клеточно-опосредованного механизма (4-го типа) развития заболевания. Клеточный паттерн БАЛ при ЭАА обычно отражает воспаление в альвеолах и интерстиции легких. Обычной находкой БАЛ является повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов, представленных в основном субпопуляцией CD8⁺. Иногда в БАЛ обнаруживается значительное содержание тучных клеток.

Антигены птиц довольно хорошо изучены. В развитии ЭАА играют роль большое число протеинов, особенно сывороточный гамма-глобулин. Эти антигены были найдены во многих продуктах: в сыворотке птиц, их помете, секретах кожных желез, яичных белках и желтках.

ЭАА проявляется в виде двух весьма четко очерченных синдромов. При острой форме заболевания быстро, уже через 4—8 часов после экспозиции с виновным аллергеном, развиваются респираторные и системные симптомы. Заболевание характеризуется появлением одышки, сухого кашля, лихорадки, озноба, слабости. Такая клиническая картина часто расценивается как острая вирусная инфекция. Симптомы длятся 12—24 часа, затем полностью регрессируют и появляются вновь лишь при повторной экспозиции с антигеном. При осмотре состояние пациента часто расценивается как тяжелое, выявляют цианоз и звучную крепитацию в легких на высоте вдоха.

Если экспозиция с органической пылью длительная и пролонгированная, то может развиваться хроническая форма ЭАА, при которой острые эпизоды с ознобами и лихорадкой встречаются более редко. Пациенты жалуются на персистирующие эпизоды диспноэ,

одышку при физической нагрузке, непродуктивный кашель. Другими примечательными симптомами заболевания являются потеря аппетита и снижение массы тела. Заболевание часто приводит к развитию легочного фиброза, а на поздних этапах — хронического легочного сердца.

В анализах крови при остром течении ЭАА выявляют лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемию. Может также отмечаться повышенный уровень антител к различным вирусным антигенам, что скорее всего отражает контакт с вирусами в прошлом, но может вносить путаницу при постановке диагноза ЭАА [5].

Диффузия в агаровом геле с сывороткой больного выявляет наличие преципитирующих антител у пациентов с ЭАА. Антигены обычно представлены IgG и IgM. Следует помнить, что у 30—50% лиц, контактирующих с голубями и не имеющих симптомов заболевания, также в сыворотке находят преципитирующие антитела. Наиболее специфичным и чувствительным тестом для диагностики ЭАА является провокационный ингаляционный тест с очищенным антигеном. Результаты теста оцениваются по снижению ЖЕЛ, повышению числа лейкоцитов в крови, повышению температуры тела [2].

Характерными нарушениями легочных функций в острую фазу являются гипервентиляция, рестриктивные нарушения, снижение диффузионной способности легких, гипоксемия, иногда обструкция на уровне мелких дыхательных путей. У многих больных, обследуемых через 12—14 час после экспозиции, не выявляют каких-либо функциональных изменений. У пациентов с хроническим течением заболевания чаще всего обнаруживают рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, снижение диффузионной способности. Во многих случаях заболевание может прогрессировать несмотря на элиминацию причинного антигена. Рентгенологические изменения у больных ЭАА разнообразны, зависят от времени исследования после острых эпизодов, течения и тяжести заболевания. При нечастых обострениях ЭАА рентгенологическая картина может не отличаться от нормы. Наиболее часто выявляют очагово-сетчатую диссеминацию, синдром "матового стекла". На поздних стадиях ЭАА отмечаются явления интерстициального фиброза с формированием "сотового легкого".

Дифференциальный диагноз проводится с другими формами ИЗЛ, наиболее часто с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и саркоидозом. При этих заболеваниях отсутствуют указания на причинный аллерген. Саркоидоз часто представлен экстрапульмональными симптомами, лимфоцитарным альвеолитом с преобладанием в БАЛ CD4⁺ лимфоцитов.

Основным условием терапии ЭАА является устранение контакта с виновным антигеном, однако на практике это бывает весьма трудно осуществить из-за эмоциональной привязанности птичников к своим пернатым и по финансовым соображениям у фермеров. При острой форме альвеолита клинические проявления, как правило, обратимы, при отсутствии контакта с антигеном пациенты не предъявляют никаких жалоб, полное восстановление легочных функциональных показателей отмечается у 50—60% больных. Если при остром течении элиминация антигена не позволяет быстро достичь прежних функциональных показателей или налицо тяжелое течение ЭАА, назначают кортикостероиды в дозе 40—60 мг до купирования симптомов, затем дозу снижают до 10 мг сроком на 6—8 недель. При хронических формах ЭАА требуется более агрессивная терапия с назначением стероидов в дозах 1 мг/кг веса в течение 2—3 месяцев с последующим постепенным уменьшением дозы в течение года. Однако при поздних стадиях заболевания, когда имеется выраженный интерстициальный фиброз с развитием "сотового легкого", даже агрессивная терапия не приносит успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell J.M. Acute symptoms following work with hay // Br. Med. J.— 1932.— Vol.2.— P.143—144.
2. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A., Krall J.M. Positive "Alveolar" responses to antigen inhalation provocation test. Their validity and recognition // Thorax.— 1980.— Vol.35.— P.145—147.
3. Kaltreider H.B. Hypersensitivity pneumonitis // West J. Med.— 1993.— Vol.159.— P.570—578.
4. Reed C.E., Sosman A.J., Barbee R.A. Pigeon breeders lung — a newly observed interstitial pulmonary disease // J. Am. Med. Assoc.— 1965.— Vol.193.— P.261—265.
5. Reynolds S.P. Extrinsic allergic alveolitis: an easy overlooked diagnosis // Br. J. Hosp. Med.— 1994.— Vol.52.— P.257—259.
6. Salvaggio J.E. Hypersensitivity pneumonitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.558—571.

Поступила 26.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [615.33:577.182.62].035

Аленка Йерман, Йозе Дриновец

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Словения

CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS

Alenka Jerman, Jozhe Drinovets

Summary

The conclusive evidence in support of the efficacy of macrolide antibiotics against intracellular infection causing pathogens and *Helicobacter pylori* on one side and the development of new macrolide antibiotics (midecamycin, clarithromycin, azithromycin, roxithromycin) on the other reversed the increased interest in this group of antibiotics and revived their popularity. Macrolides present an effective alternative to penicillins in patients with allergy to penicillin. They are characterized by an excellent tissue and body fluids penetration. Following reabsorption, their main route of excretion is through the liver, therefore no reduction in dosage is required in patients with impaired renal function. Compared with erythromycin, the newer macrolides possess a more favorable pharmacokinetic profile and are associated with less side effects. In the near future, not only further development of new forms of macrolide antibiotics may be expected but also a proof of their efficacy against various pathogens in a range of clinical conditions.

Резюме

Благодаря доказанной эффективности макролидных антибиотиков против внутриклеточных возбудителей инфекции и микроорганизма *Helicobacter pylori*, а также появлению новых макролидных антибиотиков (мидекамицина, кларитромицина, азитромицина, рокситромицина), увеличился интерес к ним и восстановилось их значение. Макролиды представляют собой эффективную замену пенициллинам у больных с аллергией к ним. Важным свойством макролидов является отличное проникновение в ткани и жидкости организма. После реабсорбции они выделяются в основном через печень, поэтому необходимости в снижении доз вследствие уменьшения функции почек нет. Новейшие макролиды обладают, в сравнении с эритромицином, более выгодной фармакокинетикой и вызывают меньше побочных явлений. В ближайшем будущем можно ожидать, наряду с появлением новых макролидов, также подтверждение их эффективности при различных клинических состояниях и различных возбудителях.

Введение

Антибиотики из группы макролидов применяются уже почти сорок лет и относятся к самым безопасным противомикробным препаратам [1]. Основным показанием к их применению является лечение инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожных покровов и подкожной ткани, особенно у детей и взрослых с аллергией к бета-лактамам антибиотикам, и инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами и атипичными возбудителями, например микоплазмами [2]. В соответствии с определением Вудварда в 1957 г. макролиды являются липофильными молекулами, для которых характерно основное

лактонное кольцо, содержащее от 12 до 16 атомов с небольшим количеством двойных связей или без них и без атомов азота. Более широкое понятие макролидов включает в себя так же азалиды (азитромицин), содержащие в лактонном кольце атом азота. Классификация макролидов по строению представлена на рис. 1 [2,3].

В последнее время интерес к макролидам снова возрос. Причиной является развитие соединений, которые по сравнению с более старыми соединениями характеризуются большей эффективностью против грамположительных, грамотрицательных и внутриклеточных микроорганизмов (мидекамицина ацетат), более инте-

Эффективность различных макролидов против микоплазм (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
эритромицин	0,008—0,03	>32	0,12—2
рокситромицин	0,008—0,03	8—>64	0,06—1
мидекамина ацетат	0,004—0,03	0,008—0,12	0,003—0,25
klarитромицин	0,002—0,008	8—64	0,015—0,25
азитромицин	<0,002—0,004	2—16	0,12—1

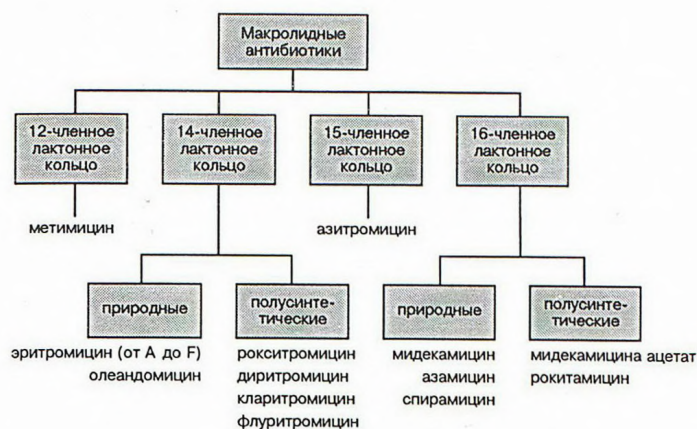


Рис.1. Классификация макролидных антибиотиков по строению.

ресными фармакологическими свойствами (азитромицин), эффективность против микроорганизма *Helicobacter pylori* (кларитромицин) и более низкой токсичностью. В отличие от большинства других антибиотиков макролиды достигают больших концентраций в тканях и внутри клеток [4].

Микробиология

Макролиды действуют прежде всего на грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium*), на некоторые грамотрицательные бактерии (*Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*), на внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы, легионеллы) и спирохету *Borrelia burgdorferi* [5].

Ацетат мидекамина является единственным макролидом, эффективным против бактерии *Mycoplasma hominis*. На *Haemophilus influenzae* макролиды оказывают сильное действие *in vivo*, хотя их действие *in vitro*, за исключением азитромицина, менее сильно.

Эффективность разных макролидов против некоторых бактерий приведена в табл.1—3 [6, 7].

Макролиды ингибируют синтез белков в бактерии на уровне рибосом.

У грамположительных микроорганизмов причиной устойчивости к макролидам может быть строение рибосом, а у грамотрицательных бактерий устойчивость возникает, вероятно, в результате невозможности проникновения макролидов через их клеточную стенку [8].

Грамположительные кокки, устойчивые к эритромицину, устойчивы также ко всем остальным макролидам, имеющим 14-звеневое и 15-звеневое кольцо. Макролиды с 16-звеневым кольцом обладают несколько более слабой эффективностью против чувствительных к эритромицину грамположительных кокков, однако они эффективны также против тех микроорганизмов, которые индуцировано устойчивы к эритромицину [9].

Макролидным антибиотикам обычно приписывается бактериостатическое действие. Это кажется действительным для маленьких концентраций в испытаниях *in vitro*. Однако обнаружено, что макролиды в больших концентрациях действуют бактерицидно. Эффект макролидов в основном ограничивается действием на быстро делящиеся клетки [3,10].

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации макролидов (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
эритромицин	0,06—0,25	0,01—0,06	0,008—0,03	0,06—1	0,06—1	0,12—0,25
рокситромицин	0,06—0,25	0,03—0,06	0,008—0,03	0,12—1	0,25—4	0,12—0,25
кларитромицин	0,03—0,25	<0,01—0,03	0,008—0,03	0,06—0,5	0,12—2	0,03—0,06
диридрицилин	0,06—0,25	0,01—0,06	0,03	0,5—4	0,12—1	0,25—0,5
азитромицин	0,06—0,50	0,03—0,12	0,01—0,03	0,03—0,06	0,03—0,5	0,25
йозамидин	0,5—1	0,06—0,25	0,06—0,5	0,25—2	0,03—2	0,5—2
спирамидин	1—4	0,06—0,12		0,25—2	0,25—2	0,25—2
рокитамидин	0,25—1	0,12—0,25		0,12—1	0,12—2	0,25—1
мидекамина ацетат	0,5—2	0,06—1		0,5—>4	0,5—4	0,5—1
мидекамин	0,25—4	0,12—1				

Таблица 3

Эффективность различных макролидов против хламидий и легионелл (МИК в мг/л)

Антибиотик	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Legionella spp.</i>
эритромицин	0,06	0,06	0,25—2
рокситромицин	0,25	0,03	0,03—0,25
мидекамицина ацетат	0,5	0,06	0,06—0,5
klarитромицин	0,007	0,007	<0,03—0,06
йозамицин	0,25	0,03	
азитромицин	0,5	0,125	0,06—0,5
спирамицин	4,0	0,5	

Для макролидных антибиотиков характерно синергическое действие с иммунной системой. Они концентрируются в фагоцитах и повышают чувствительность бактерий к фагоцитозу и внутриклеточное уничтожение бактерий в фагоцитах [11].

Клиническая фармакология

В табл.4 приведены самые важные фармакокинетические данные о макролидах у здоровых взрослых. Всасывание макролидов после перорального приема и их судьба в организме представлены на рис.2 [4]. Макролиды отличаются чрезвычайно хорошим проникновением в ткани и жидкости организма. Исключение представляет спинномозговая жидкость. В тканях макролиды достигают, как правило, больших концентраций, чем в сыворотке, за исключением рокситромицина, достигающего в сыворотке и тканях сопоставимых концентраций. Большие концентрации достигаются макролидами в аденоидной и тонзиллярной тканях, куда они проникают медленнее, в выделениях среднего уха, околоносовых пазухах и бронхах. По сравнению с концентрациями, достигаемыми во внеклеточной жидкости, внутриклеточные концентрации макролидов в 90—123 раза больше в альвеолярных макрофагах, в 4—12 раз больше в клеточных культурах

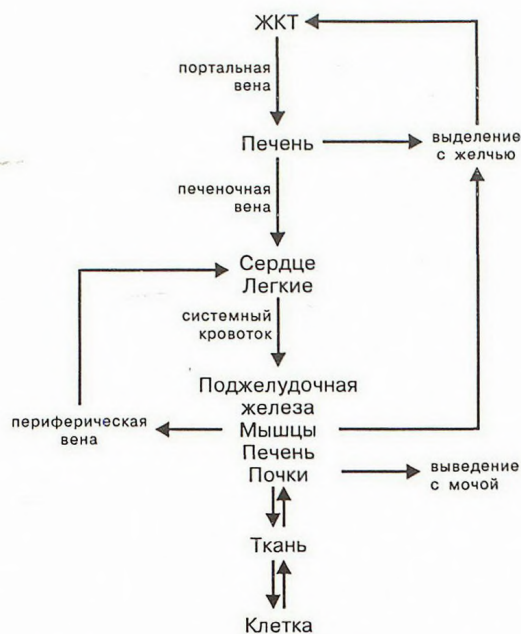


Рис.2. Всасывание макролидных антибиотиков после перорального приема и их судьба в организме.

разных тканей человеческих органов и в 10—13 раз больше в нейтрофильных лейкоцитах [5]. Самое большое (внутриклеточное) накопление субстанции в тканях отмечено у азитромицина, который, однако, не достигает терапевтически эффективных концентраций в плазме крови [12].

Макролиды в основном выделяются в активном виде желчью, в результате чего отмечаются большие концентрации в кале [4,13]. В ходе перитонеального диализа и гемодиализа сывороточные концентрации макролидов значительно не уменьшаются. Период полувыведения эритромицина в сыворотке у больных на гемодиализе сходен с периодом полувыведения у больных с нормальной функцией почек, вследствие чего нет необходимости в снижении дозы. Применение доз меньше стандартных рекомендуют больным, страдающим тяжелым нарушением функции почек. Эритромицин проникает в материнское молоко.

Таблица 4

Некоторые параметры, полученные в исследованиях сывороточных концентраций макролидов ($\pm$ с.о.)

Антибиотик	Доза, мг	t_{max} , ч	c_{max} , мг/л	$t_{1/2}$, ч	AUC, мг.ч/л
эритромицина стеарат	500	$1,2 \pm 0,6$	$2,1 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,4$	$7,3 \pm 3,9$
мидекамицина ацетат	600	0,66	2,38	1,27	4,86
рокситромицин	150	$1,9 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,7$	$10,5 \pm 1,4$	81 ± 10
klarитромицин	400	$1,9 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$	
диритромицин	500	$3,9 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,1$	от 20 до 50	$1,0 \pm 0,2$
азитромицин	500	(1,7)	0,4	от 11 до 14	3,4
спирамицин	2000	$3,1 \pm 0,5$	$3,1 \pm 1,9$	$3,8 \pm 3,0$	$8,5 \pm 3,0$
йозамицин	1000	0,72	3,78	1,24	7,92

Клинические показания, принятые для применения макролидов

I. Стандартное лечение

1. Инфекции, вызываемые бактериями *Mycoplasma pneumoniae*
Legionella spp.
Campylobacter spp.
Bordetella pertussis
2. Уничтожение микро-организма *Corynebacterium diphtheriae*
3. Угри, инфекции мягких тканей и кожи, воспаление среднего уха, бронхит и заболевания, передаваемые половым путем, особенно если возбудителем является хламидия.

II. Альтернативные антибиотики для больных с аллергией к пенициллинам и для больных с негоспитальными инфекциями дыхательных путей

III. Пробное применение эритромицина вследствие его агонистического действия на мотилин

П р и м е н е н и е
в к л и н и ч е с к о й п р а к т и к е

Показания к клиническому применению макролидов приведены в табл.5 [14,15]. Эритромицин является одним из наиболее тщательно изученных макролидов.

Помимо основных показаний его можно с пользой применять для предотвращения острой ревматической атаки у лиц с аллергией к пенициллинам. То же самое относится и к профилактике бактериального эндокардита. Комбинированное лечение эритромицином и аминогликозидами значительно уменьшает частоту инфицирования ран при колоректальных вмешательствах [8]. Эритромицин в противоположность другим макролидам чаще вызывает гепатит и диарею. Вследствие прокинетического (мотилиномиметического) эффекта его действие исследовали у диабетиков, страдавших атонической гастроэнтеропатией, после проведения панкреатодуоденэктомии, и у больных гатроэзофагеальным рефлюксом [1,16].

Мотилиномиметическое действие проявляют все макролиды, имеющие 14- и 15-звеньевое кольцо, между тем как макролиды с 16-звеньевым кольцом (мидекамицин, мидекамецин ацетат, спирамицин, рикамицин) таким действием не обладают и не вызывают сокращений в пищеварительном тракте [1].

Относительно кларитромицина доказано, что в комбинации с омепразолом эффективно уничтожает *H. pylori*. Остальные макролиды до этого времени не применялись, то есть не доказана их эффективность, сопоставимая с эффективностью кларитромицина [17, 18,19].

За прошедшие несколько лет с азитромицином проведены обширные исследования. Он отличается чрезвычайно выгодным для больного длительным периодом полувыведения, обеспечивающим одноразовый суточный прием и кратковременное лечение, однако

Побочные эффекты макролидных антибиотиков

Ожидаемые и доказанные эффекты	Необычные и редкие или спорные эффекты
Пищеварительные (боли в животе, метеоризм, диарея и умеренная тошнота со рвотой)	Гипертрофический пилоростеноз
Аллергические(реакции на коже)	Болезнь Шенлейна—Геноха
Гепатотоксические (холестатический гепатит)	Психиатрические осложнения
Ототоксичные (шум в ушах и проходящая глухота)	Гипотермия
Местное раздражение (после парентерального введения)	Ухудшение миастении
	Иммунологическая гемолитическая анемия
	Рано или поздно появляющаяся сверхчувствительность
	Астма (ингаляционный спирамицин)
	Внезапная почечная недостаточность
	Интерстициальный нефрит
	Острый панкреатит
	Язвенный эзофагит
	Желудочковая пароксизмальная тахикардия
	Спастическая непроходимость кишечника
	Псевдомембранозный колит

его применение может быть все еще проблематично из-за маленькой сывороточной концентрации и много-недельного или многомесячного накопления в клетках, в том числе и половых [20,21,22].

Мидамецин и мидамецилин ацетат подвергались обширным исследованиям в Японии и Италии. Согласно результатам исследования побочные явления оказались менее частыми и более слабыми по сравнению с эритромицином. Мидамецилин ацетат является наиболее эффективным макролидом для лечения инфекций, вызываемых микоплазмами и уреаплазмами[13].

Побочные явления, вызванные применением макролидных антибиотиков, приведены в табл.6 и 7 [1].

Данные о гепатотоксическом потенциале различных макролидных антибиотиков [1]

Значительный	Незначительный	Несущественный или отсутствующий
тролеандомицин эритромицин	йозамицин мидекамицин мидекамецин ацетат флуэритромицин кларитромицин рокситромицин	спирамицин рокамидолин диритромицин азитромицин

В ы в о д ы

1. Макролиды относятся к самым безопасным антибиотикам и широко применяются в развитых странах.
2. Доказана очень высокая эффективность макролидов в уничтожении внутриклеточных возбудителей инфекций, в том числе хламидий, легионелл, микоплазм и уреаплазм. Они представляют собой эффективную замену пенициллинам у больных с аллергией к ним.
3. Новые макролиды реже вызывают гепатит и пищеварительные расстройства и они эффективны против микроорганизма *Helicobacter pylori*.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials // Drug Safety.— 1993.— Vol.9.— P.346—364.
2. Bryskier A., Agouridas C., Chantot J.F. Structure and activity // Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. New York: Marcel Dekker, 1993.— P.3—11.
3. Mazzei T., Mini E., Novelli A., Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.C.— P.1—9.
4. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolite antibiotics // Ibid.— P.11—26.
5. Auckenthaler R.W., Zwahlen A., Waldvogel F.A. Macrolides // Peterson P.K., Verhoef J. The Antimicrobial Agents Annual / 1.— Amsterdam: Elsevier, 1986.— P.115—126.
6. Acar J.F., Goldstein F.W. In vitro activity against gram-positive and gram-negative bacteria // Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins.— New York: Marcel Dekker, 1993.— P.13—24.
7. Ridgway G.L. Current Challenges in the Global Anti-infectives.— London: London Press Centre, 1993.— P.1—21.
8. Calia F.M. Erythromycin // Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. Eds. Infectious Diseases.— Philadelphia: Saunders, 1992.— P.223—231.
9. Hamilton-Miller J.M.T. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci // Antimicrob. Chemother.— 1992.— Vol.29.— P.141—147.

10. Wiley P.F. Macrolide antibiotics // Kuemmerle H.P., Diakos G.K., Jeljaszewicz J., Spizy K.H., Umerzawa H. Eds. Clinical Chemotherapy — Antimicrobial Chemotherapy.— Stuttgart: Thieme, 1983.— P.163—176.
11. McDonald P.J., Prull H. Macrolides and the immune system // Scand. J. Infect. Dis.— 1992.— Vol.83, Suppl.— P.34—40.
12. Peters D.N., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin — A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy // Drugs.— 1992.— Vol.44.— P.750—799.
13. Holliday S.M., Faulds D. Miocamycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Ibid.— 1993.— Vol.46.— P.720—745.
14. Adam D. Clinical use of the new macrolides, azalides, and streptogramins in pediatrics // J. Chemother.— 1992.— Vol.4.— P.371—375.
15. Reese R.E., Betts R.F. A Practical Approach to Infectious Diseases. 3-rd Ed.— Boston: Little Brown, 1991.— P.964—968.
16. Peeters T.L. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agent // Gastroenterology.— 1993.— Vol.105.— P.1886—1899.
17. Okamoto S., Haruma K., Uemura N., Sanuki E., Kawaguchi K., Inoue K., Sumii K., Kajiyama G. Study of eradication of *Helicobacter pylori* by the combination of roxithromycin, bismuth subnitrate, and omeprazole // Einhorn J., Nord C.E., Norrby S.R. Eds. Recent Advances in Chemotherapy.— Washidton: American Society for Microbiology, 1993.— P.233—233.
18. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs.— 1992.— Vol.44.— P.117—164.
19. Peterson W.L., Graham D.Y., Marshall B., Blaser M.J. et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized, double-blind trial // Am. J. Gasroenterol.— 1993.— Vol.88.— P.1860—1864.
20. Rodvold K.A., Piscitelli S.C. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics. An overview of pharmacokinetics, interactions, and safety // Clin. Infect. Dis.— 1993.— Vol.17, Suppl.I.— P.S192—S199.
21. Foulds G., Johnson R.B. Selection of dose regiments of azithromycin // J. Antimicrob. Chemother.— 1993.— Vol.31, Suppl.E.— P.39—40.
22. Neu H.C. Clinical use in adults // Neu H.C. et al. Eds. The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins.— New York: Marcel Dekker, 1993.— P.85—94.

Паступила 23.06.96.

№ 57

Г. Выбор первичного антимикробного препарата у больных пневмонией основан на ориентировочной диагностике этиологического варианта пневмонии. Наличие у больного грамотрицательной флоры в мокроте в сочетании с клинико-анамнестическими и рентгенологическими данными (алкогольный анамнез, тяжелое течение пневмонии с выраженной интоксикацией, верхнедолевая локализация с подчеркнутой выпуклой кверху междолевой бороздой) позволяют предполагать этиологическую роль *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридендера). Нередко происходит формирование большого одиночного абсцесса. Как известно, бинзилпенициллин, аминопенициллины (ампициллин), карбопенициллины (карбенициллин) неэффективны против *Klebsiella*. Препаратом выбора в данной ситуации следует считать аминогликозиды (гентамицин).

№ 58

Д. Известно, что одним из побочных эффектов ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл и др.), наряду с кожными высыпаниями и гиперкалиемией, является кашель. Последний обусловлен, по-видимому, влиянием этих препаратов на калликреин-кикиновую систему, определяющим, кстати, многие позитивные эффекты ингибиторов АПФ. Кашель возникает приблизительно у 5% больных, получающих ингибиторы АПФ, причем в 2% из-за выраженности данного симптома препараты приходится отменять. Трактовка такого симптома, как кашель, представляет трудности у больных с сердечной недостаточностью, так как данный симптом встречается приблизительно у трети этих больных. У данного больного с длительной гипертонией в анамнезе также было сделано предположение о наличии сердечной недостаточности. Однако отсутствие рентгенологических признаков легочного застоя, а также других проявлений сердечной недостаточности в сочетании с данными эхокардиографии делают маловероятным предположение о сердечной недостаточности, тем более что данный симптом появился уже на фоне лечения копотеном — одним из активных препаратов в лечении сердечной недостаточности. Поэтому в данной ситуации целесообразно наблюдать больного после отмены капотена, а в случае продолжающегося кашля провести исследование ФВД с провокационными пробами для исключения бронхиальной гиперреактивности.

№ 59.

Д. Наличие у больного рецидивирующих пневмоний с затяжным их течением на протяжении относительно короткого промежутка времени заставляет предполагать иммунодефицитное состояние, которое скорее всего носит вторичный характер и может быть следствием туберкулеза, опухолевого процесса, системного васкулита и т.д. Однако выявление резкого повышения уровня IgG свидетельствует о селективной гиперпродукции данного иммуноглобулина, то есть о наличии клона иммунокомпетентных клеток, секретирующих IgG, — моноклональная гаммапатия. Последняя чаще всего выявляется при лимфопролиферативных опухолевых заболеваниях (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема), однако может встречаться также (хотя значительно реже) при других заболеваниях (системные васкулиты, некоторые инфекционные заболевания, злокачественные опухоли). Наличие у больного анемии, тромбоцитопении и резкого увеличения СОЭ также не противоречит миеломной болезни. Поскольку диагноз миеломной болезни требует морфологической верификации, то наиболее информативным методом исследования в данной ситуации является исследование костного мозга. Основным морфологическим признаком миеломной болезни считается наличие в костном мозге атипичных плазматических клеток (миеломных клеток) свыше 20%. Менее выраженный плазмодитоз не является диагностически значимым, так как может встречаться при других вышеуказанных заболеваниях.

№ 60

Б. Развитие сердечной недостаточности у больной с пневмонией заставляет в первую очередь предполагать наличие инфекционного эндокардита с поражением миокарда (экстрасистолия, ритм галоп) и, возможно, перикарда. Инфекционный эндокардит является одним из осложнений пневмоний, в частности пневмококковой пневмонии, как проявление септицемии и возникает приблизительно у 25% таких больных. Одним из методов диагностики инфекционного эндокардита является эхокардиография, позволяющая выявить вегетации на аортальных клапанах и определить наличие и степень регургитации крови из левого желудочка в аорту. Наличие зубцов Q в III и aVF отведениях чаще является следствием очаговых (рубцовых) изменений в заднедиафрагмальной области левого желу-

дочка, хотя глубокий зубец Q_{III} в сочетании с S_I может появляться при острых перегрузках правого желудочка, например, при эмболиях крупных ветвей легочной артерии, в частности при отрыве пристеночных тромбов у больных с эндокардитами.

№ 61

Г. Застойная сердечная недостаточность, как правило, не вызывает выраженных нарушений бронхиальной проходимости, а ведет обычно к рестриктивным дыхательным нарушениям вследствие застоя крови в малом круге. При этом объем выдыхаемого

воздуха может уменьшаться, однако скорость выдоха не меняется, в связи с чем не происходит выраженного снижения показателей ОФВ₁. Нормальная диффузионная способность отвергает наличие эмфиземы легких. Хотя влажные хрипы являются одним из клинических признаков застоя в малом круге, их наличие не исключает ХОЗЛ, в частности при развитии пневмосклероза. При застойной сердечной недостаточности влажные хрипы, в отличие от так называемых пневмосклеротических, более динамичны и исчезают после соответствующей терапии.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 21.05.96.

В. Е. Н о н и к о в, М. В. П е т р о в. Внутрибольничные пневмонии.

За 1,5 года в многопрофильной клинике на 1400 коек наблюдалось 65 больных с внутрибольничными пневмониями (ВП): 37 мужчин и 28 женщин (средний возраст 72 года). ВП диагностированы в терапевтических (32), психиатрических (20) и хирургических (13) отделениях. У всех лиц ВП подтверждена рентгенологически. Для этиологической верификации ВП проводились: бактериологическое исследование мокроты и смывов с бронхов, посевы крови на стерильность. Всем больным с ВП осуществлялись бактериологические посевы мазков с задней стенки ротоглотки. При посевах мокроты, смывов с бронхов, мазков с задней стенки ротоглотки получено 179 штаммов микроорганизмов. Из грамотрицательных бактерий чаще встречались: нейссерии (14), синегнойная палочка (9), клебсиелла (8), ацинетобактер (7), протей (6), энтеробактер (5), кишечная палочка (4), цитробактер (4). Среди грамположительных бактерий преобладали: стрептококки (61), стафилококки (21), пневмококки (13). У 2 пациентов этиологический диагноз ВП удалось доказать с помощью получения гемокультур стафилококка и ацинетобактера. Антибактериальная монотерапия была успешной лишь у 17 из 65 больных, а у 48 потребовалось проводить коррекцию лечения 1—2 и более раз. При монотерапии эффект чаще был получен при назначении аминогликозидов, ампициллина и офлоксацина. Весьма эффективным было сочетание гентамицина с ампициллином и метронидазолом. При безуспешности лечения исходным антибиотиком впоследствии обычно использовались цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, азитромицин, аугментин. Прово-

димая терапия была эффективной у 52 из 65 больных. Летальность составила 20%. Возраст умерших от 56 до 85 лет (12 из 13 умерших были старше 70 лет).

Прения

В о п р о с : Можно ли считать штаммы, полученные при бактериологических посевах мазков с задней стенки ротоглотки, этиологическими микробными агентами ВП?

О т в е т : Имеются сообщения зарубежных авторов, в которых на большом количестве больных показана прямая зависимость между колонизацией ротоглотки аэробными грамотрицательными бактериями, возникающей у ряда пациентов уже через несколько дней с момента поступления в клинику, с их аспирацией и последующим развитием у этих лиц ВП, причем риск колонизации ротоглотки возрастает в зависимости от продолжительности пребывания больного в стационаре.

В о п р о с : В чем заключается профилактика ВП?

О т в е т : Первоочередной задачей профилактики ВП является уменьшение колонизации потенциально патогенными бактериями верхних дыхательных путей и таким образом уменьшение вероятности аспирации этих микроорганизмов в нижние дыхательные пути. С этой целью используются следующие меры: внимание к факторам окружающей среды, например, мытье рук, мониторинг респираторного оборудования на бактериальную контаминацию и др., профилактическое назначение антибиотиков, иммунологическая коррекция.

БЕКОТИД ВЕНТОЛИН

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИНАТ

САЛЬБУТАМОЛ

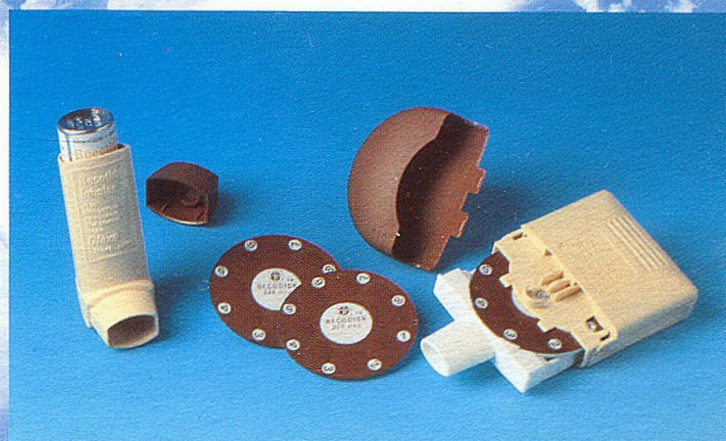
■ **УБЕДИТЕСЬ В
РАЗНИЦЕ МЕЖДУ
ПАЦИЕНТАМИ,
СТРАДАЮЩИМИ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ...**

...И ЖИВУЩИМИ С НЕЙ

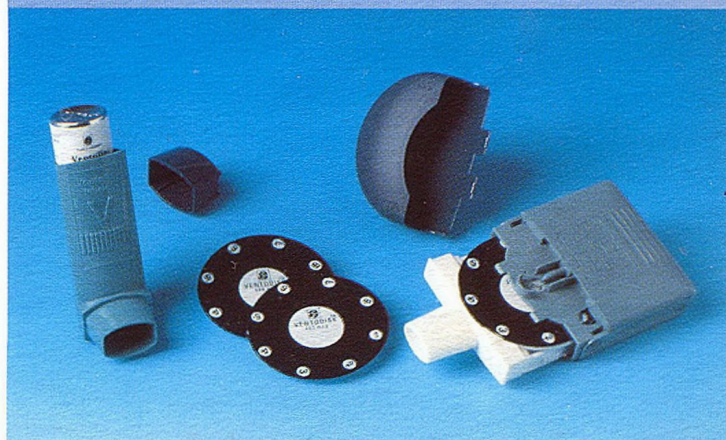
■ **ОПТИМАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АСТМЫ**

■ **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

■ **НОРМАЛЬНАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ—
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**



**КОМБИНИРОВАННОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61.

Тел.: (095) 128-9461/9469/8441/9372

Факс: (095) 120-0123

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
bronхиальной 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