

ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 4'96

*2*  
*1749492*



# 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

**И**ДЕАЛЬНЫЕ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СТЕРОИДОВ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛИКСОТИДА  
ОПРЕДЕЛЯЮТ ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА



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

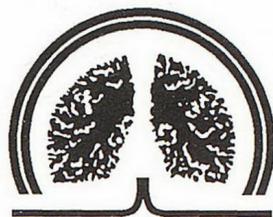
**ФЛИКСОТИД** (флутиказона пропионат) – ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов, предназначен для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей и взрослых. Выпускается в различных дозировках (50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг), а также в виде двух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

*ellcome*

95) 258-6722/6733/6755 Факс: (095) 258-6723/6734/6729

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'96

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 РФ, редакция журнала "Пульмонология"  
телефон/факс 465-48-77  
e-mail: pulmo@dol.ru

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 11.12.96. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.  
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000. Заказ 293.

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

34  
с-22

Госуд. Центр. Медицинская  
библиотека  
Министерства здравоохранения СССР

1749492

W

© Пульмонология, 1996

## СОДЕРЖАНИЕ

## TABLE OF CONTENTS

### Редакционная колонка

### Editorial column

#### Передовые статьи

#### Editorials

- Васильева О.С., Величковский Б.Т., Спиринов В.Ф.* Заболевания органов дыхания от органической пыли в сельскохозяйственном производстве. . . . . 7
- Даниляк И.Г., Погромов А.П.* 150 лет клинике госпитальной терапии ММА им.И.М.Сеченова: ее вклад в отечественную пульмонологию. . . . . 10

- Vasiljeva O.S., Velitchkovsky B.T., Spirin V.F.* Pulmonary diseases related with organic dust in agricultural workers
- Danilyak I.G., Pogromov A.P.* The 150-th anniversary of clinic of hospital therapy MMA: it's contribution to native pulmonology

#### Оригинальные исследования

#### Original Studies

- Самильчук Е.И., Гаспарян А.В., Лактионов К.К., Чучалин А.Г.* ТаqI Полиморфизм в 3' фланкирующей области гена PI при хронической патологии органов дыхания и раке легкого . . . . . 17
- Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В., Черняев А.Л.* Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия больных бронхиальной астмой легкого течения. влияние на воспаление и гиперреактивность. . . . . 21
- Гаркалов К.А., Белевский А.С.* Медико-социальное значение обучения больных бронхиальной астмой. . . . . 28
- Авдеев С.Н., Третяков А.В.* Использование неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления у больных с острой дыхательной недостаточностью . . . . . 33
- Третяков А.В., Авдеев С.Н.* Современные аспекты применения неинвазивной вспомогательной вентиляции легких у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью . . . . . 37
- Жингель И.П., Несветов А.М., Зельманович В.П.* Характеристика туберкулеза, развившегося в порочно развитом легком . . . . . 41
- Черняк А.В.* Влияние отечественных  $\beta_2$ -агонистов на гиперреактивность дыхательных путей. . . . . 46
- Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Ноников Д.В.* Применение препарата атровент в лечении бронхообструктивных заболеваний на промышленных предприятиях. . . . . 51
- Тимофеев А.А.* Действие тровентола на секрецию гистамина из тучных клеток . . . . . 55
- Ягмуров Б.Х.* Изменение свободнорадикального статуса и степени бронхиальной обструкции больных при монотерапии тровентолом. . . . . 57
- Бизюкин А.В., Хараева З.Ф.* Новое о кальциевых механизмах регуляции окислительного метаболизма фагоцитирующих клеток. . . . . 60
- Науменко Ж.К., Александров О.В., Виницкая Р.С., Неклюдова Г.В.* Влияние повышенных концентраций кислорода на свободнорадикальные процессы у больных хроническим обструктивным бронхитом с разной степенью дыхательной недостаточности . . . . . 63
- Азизов Ю.Д., Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В.* Десинхронизм дыхательной системы у больных хроническим бронхитом . . . . . 66
- Кузнецова В.К., Любимов Г.А.* Математическое моделирование влияния механических свойств аппарата вентиляции на форму отношений поток-объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха. . . . . 69
- Коутс Дж.Е., Чинн Д.Дж.* Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции. . . . . 74
- Неклюдова Г.В., Бобров А.Н.* Качественный рентгенофлюоресцентный анализ биологических объектов в пульмонологии . . . . . 76
- Артюнина Г.П., Игнаткова С.А., Гробова О.М., Петухов Р.В.* Морфологическая характеристика изменений в легких экспериментальных животных при интратрахеальном введении сульфата никеля. . . . . 79

- Samilchuk Ye.I., Gasparyan A.V., Laktionov K.K., Chuchalin A.G.* The TaqI polymorphism in the 3' flanking region of the pi gene in the chronic pulmonary diseases and lung cancer
- Sutochnikova O.A., Samsonova M.V., Cherniak A.V., Chernjaev A.L.* Inhaled steroids in the treatment of patients with bronchial asthma. effect of inhaled steroids on airway inflammation and hyperresponsiveness
- Garkalov K.A., Belevsky A.S.* The medico-social significance of education of patients with bronchial asthma
- Avdeev S.N., Tretjakov A.V.* Non-invasive bi-level positive airway pressure ventilation (BIPAP) in the treatment of acute respiratory failure
- Tretjakov A.V., Avdeev S.N.* Modern aspects of non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of patients with severe respiratory failure
- Zhingel I.P., Nesvetov A.M., Zelmanovich V.P.* The traits of tuberculosis in a viced lung
- Cherniak A.V.* Effect of russian  $\beta_2$ - agonists on airway hyperresponsiveness
- Antonov N.S., Stulova O.Yu., Nonikov D.V.* The atrovent application in treatment of bronchoobstructive diseases at industry factories
- Timofeev A.A.* Effects of troventol on histamine secretion from mast cells
- Yagmurov B.H.* Effects of troventol on free radical status and bronchial resistance
- Bizjikin A.V., Charaeva Z.F.* Novel findings about calcium regulation mechanisms of oxydative metabolism in phagocytes
- Naumenko Zh.K., Alexandrov O.V., Vinitskaya R.S., Necludova G.V.* Effect of high oxygenation levels on free radical generation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure
- Azizov Yu.D., Ubaydullaev A.M., Liverko I.V.* Desynchronism of respiratory system in chronic bronchitis
- Kuznetsova W.K., Lyubimov G.A.* The mathematical model of changing mechanical properties of the lung on the configuration of the maximal expiratory flow-volume curves
- Cotes J.E., Chinn D.J.* Changes of body-mass index: an important parameter in long-term investigation of pulmonary function
- Necludova G.V., Bobrov A.N.* Qualitative x-ray-fluorescent analysis of biological objects in pulmonology
- Artyunina G.P., Ignatkova S.A., Grobova O.M., Petuchov R.V.* Morphological changes in lungs of experimental animals after intratracheal introduction of nickel sulfate

<b>Лекция</b>	<b>Lecture</b>
<i>Солдатов Д.Г., Авдеев С.Н., Кусакина И.А.</i> Ретроспективный анализ эпидемий бронхиальной астмы . . . . .	<i>Soldatov D.G., Avdeev S.N., Kusakina I.A.</i> Retrospective analysis of bronchial asthma epidemic
<b>84</b>	
<b>Новое о лекарственных препаратах</b>	<b>New data on pharmacological products</b>
<i>Самсыгина Г.А., Брашнина Н.П., Выхристюк О.Ф.</i> Рулид (рокситромицин) в амбулаторном лечении заболеваний респираторного тракта у детей. . . . .	<i>Samsygina G.A., Brashinyina N.P., Vychristyuk O.F.</i> Rulid (Roxithromycin) in out-patient treatment of respiratory diseases in children
<b>88</b>	
<b>Хроника</b>	<b>Current events</b>
<i>Клячкин Л.М.</i> Проблемы современной пульмонологии (по материалам 6-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания). . . . .	<i>Klyachkin L.M.</i> Problems of modern pulmonology (according with 6-th National Congress of Lung Diseases)
<b>92</b>	

Н А О Б Л О Ж К Е:

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! У Вас в руках заключительный номер журнала "Пульмонология" за 1996 год. Значительная часть публикаций этого номера представлена работами из Научно-исследовательского института пульмонологии МЗ РФ, который недавно отметил свой 5-летний юбилей. Важное место в научной тематике института занимает экологическое направление. Помимо изучения легочной патологии у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы, это направление охватывает также и другие актуальные проблемы. Так, публикуемое в данном номере журнала исследование О.С.Васильевой и соавторов посвящено влиянию органической пыли на развитие легочной патологии у работников сельскохозяйственного производства. По результатам исследования, выявившего высокую частоту профессиональных заболеваний, авторами предложена эффективная программа профилактических и лечебных мероприятий.

Хотелось бы привлечь внимание читателей к открывающей рубрику "Оригинальные исследования" статье Е.И.Самильчук и соавторов, посвященной углубленному изучению генетического полиморфизма гена альфа-1-антитрипсина. В течение последних двух десятилетий интенсивно изучались мутации в кодирующей части гена, приводящие к аминокислотным заменам в молекуле основного ингибитора протеаз и вызывающие развитие первичной эмфиземы легких. Авторам удалось установить роль нарушения нуклеотидной последовательности в одном из участков так называемой "бессмысленной" области гена, который, по-видимому, является регуляторным элементом. Его мутация может приводить к дисбалансу протеазной и антипротеазной систем.

Среди других материалов следует отметить публикацию И.Г.Даниляк и А.П.Погромова, посвященную 150-летию клиники госпитальной терапии ММА им.И.М.Сеченова, а также обзор Л.М.Клячкина по материалам 6-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания, состоявшегося в июле 1996 г. в г.Новосибирске.

Читатель найдет на страницах номера также ряд других интересных публикаций как по вопросам клинической пульмонологии, так и по функциональным методам исследования, изучению легочной патологии в эксперименте и другим проблемам.

Пользуясь случаем, хотелось бы поздравить всех читателей журнала "Пульмонология" с наступающими праздниками Рождества и с Новым Годом!

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

# 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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-057.633

*О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, В.Ф.Спирин*

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ОТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

НИИ пульмонологии, Москва; НИИ сельской гигиены, Саратов

В течение многих лет внимание гигиенистов и профпатологов было обращено на болезни легких от воздействия неорганических пылей. Вопрос о вероятности развития легочной патологии у лиц, работающих в контакте с органической пылью, считался спорным. Накопленные в последние десятилетия данные о патогенном влиянии на организм растительных пылей побудили к коренному пересмотру ранее сложившихся представлений об их безвредности.

Поражение органов дыхания пылью органического происхождения в настоящее время приобретает социальное значение, так как, по данным ВОЗ, около 43,6% работающих лиц на земном шаре подвергаются ее воздействию. В первую очередь это относится к сельским жителям, так как целый ряд сельскохозяйственных работ сопровождается загрязнением воздушной среды органической пылью [2,7,11,12]. Сведения о распространенности заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся аллергическими реакциями, в ведущих отраслях сельскохозяйственного производства все чаще появляются на страницах печати [4,5,9,10].

В связи с вышеизложенным проблема изучения заболеваний органов дыхания у работников сельского хозяйства представляет особую актуальность. С этой целью были проведены комплексные эпидемиологические и клинико-гигиенические исследования в сельских регионах России и СНГ.

Данные анкетного опроса более 3 тыс. лиц, занятых на различных сельскохозяйственных работах, и санитарно-гигиенические характеристики рабочих мест позволили выделить профессиональные группы риска по заболеваниям органов дыхания. Прежде всего к ним относятся работники крупных сельскохозяйственных объектов промышленного типа — животноводческих комплексов, птицефабрик и комбикормовых комбинатов.

Среднесменная запыленность в основных цехах указанных предприятий достигает 12—46 мг/м<sup>3</sup> при максимальных загрязнениях равных 165—430 мг/м<sup>3</sup>, что превышает предельно допустимые концентрации в десятки и сотни раз. Патогенные свойства производ-

ственной пыли обусловлены сложным органоминеральным ее составом и высокой проникающей способностью в дыхательные пути. Около 80—90% частиц пыли имеют размеры до 5 мк, являясь так называемой “респиральной фракцией” [6,9].

В состав аэрозолей входят растительные частицы, экскреты животных, комплекс кормовых добавок, в числе которых биовитаминные концентраты (БВК), премиксы, рыбная и костная мука, антибиотики, гормоны, витамины и ферменты. На пылевых частицах агрегированы патогенные микроорганизмы — бактерии, грибки и насекомые, присутствующие в больших количествах в рабочей зоне.

Почти обязательным компонентом органической пыли является свободная двуокись кремния, которая попадает со стен и цементных полов, растительных культур, содержащих остатки земли. Концентрации SiO<sub>2</sub> достигают в воздухе рабочих помещений 2—16%, что придает пыли особо патогенные свойства, соответствующие 3 и 4-му классам опасности [3,6].

Уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) на животноводческих комплексах и комбикормовых комбинатах оказался с достоверной частотой выше по случаям и дням нетрудоспособности, чем у сельских жителей, не имевших контакта с производственной пылью (соответственно  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Согласно оценочной шкале Е.Л.Ноткина, уровни ЗВУТ по болезням органов дыхания (БОД) работников мощных сельских предприятий достигали (за 3 года на 100 работающих) “высокого” и “выше среднего” (138,4 случая и 1121,3 дня нетрудоспособности, 70,2% болевших лиц) показателя. Показатели ЗВУТ среди работников мелких сельскохозяйственных объектов, в частности, молочно-товарных ферм и свиноферм, соответствовали “среднему” уровню и “ниже среднего” (80,3 случая и 569,3 дня, 52,7% болевших лиц). В контрольной группе — “низкому” и “очень низкому” (50,8 случая и 294,6 дня, 39% болевших лиц).

В структуре БОД первые три места по случаям и дням нетрудоспособности в основных группах заняли:

острые заболевания верхних дыхательных путей (в том числе риниты, ринофарингиты, ларингиты и синуситы), острый трахеобронхит и обострения хронического бронхита. Можно сказать, что структура БОД в определенной степени явилась отражением пылевого воздействия на дыхательные пути.

Данные ЗВУТ были подтверждены результатами массовых медицинских осмотров 4,5 тыс. работников сельского хозяйства. Среди лиц "пылевых" профессий в 53,4% случаев диагностированы нарушения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), преимущественно обструктивного характера; 38—42,3% обследованных имели жалобы и физикальные изменения со стороны органов дыхания. В 24,7% случаев выявленные признаки сопровождались гиперреактивностью бронхов на неспецифические раздражители и сенсибилизацией к производственным факторам. Прослежена своеобразная динамика гиперчувствительности (ГЧ) к пыли в разные циклы сельскохозяйственных работ.

Сенсибилизация нарастала в периоды скопления в воздухе аллергоопасных веществ, содержащихся в сене, соломе, кормах, злаковых культурах, в сезоны года, благоприятные для роста и размножения возбудителей, таких как лучистые бактерии, плесневые грибы, дрожжи, клещи и насекомые. Во время интенсивных работ, сопровождающихся большим пылевыделением, контакт с аллергенами (АГ) увеличивался. В эти периоды у значительного числа работников (24,2—48,7%) появлялись респираторные расстройства в виде кашля, затрудненного дыхания, водянистого насморка, сопровождающиеся нередко внелегочными аллергическими проявлениями: слезотечением, зудом кожи, крапивницей и др. У 36,3% лиц были положительные кожные аллергопробы с АГ зерна, патогенных грибов (*Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*), лучистых бактерий — *Actinomyces*.

Диагнозы острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы были установлены в 51,2% случаев, что оказалось выше, чем в контрольной группе (13,3%,  $p < 0,01$ ), и в 7 раз больше числа заболеваний, зарегистрированных по обращаемости в амбулаторных картах. Отмечена четкая зависимость частоты вновь выявленных заболеваний от длительности профессионального стажа, особенно среди работников кормоцехов, зерноскладов, зернохранилищ и операторов-животноводов (рис.1).

У 26,7% работников "пылевых профессий" выявленные заболевания расценены как профессиональные. Их удельный вес среди всей выявленной бронхолегочной патологии составил 51,9%. Структура профессиональных заболеваний представлена следующими формами: пылевой бронхит — 27,8%; экзогенный аллергический альвеолит — 12,8%, зерновая лихорадка — 16,3%; бронхиальная астма — 11,6%, а также многочисленная группа аллергических заболеваний верхних дыхательных путей (вазомоторный ринит, риносинусопатии и др.) — 31,5% (рис.2).

Основанием для связи легочного заболевания, в частности хронического бронхита, с профессией яви-

лась отмеченная зависимость сроков появления симптомов от уровней среднесменной запыленности в рабочей зоне и профессионального стажа работы. В каждой производственной группе была выявлена значимая обратная корреляция между сроками развития пылевого бронхита от начала работы и концентрацией пыли на рабочих местах ( $r = -0,74$ ;  $r = -0,82$  и т.д.)

С помощью исчисления стандартизированных по возрасту коэффициентов была подтверждена непосредственная связь развития бронхита со стажем и отсутствием существенного влияния возраста. Проведенные клиничко-функциональные и морфологические исследования подтвердили принадлежность заболеваний к производственным факторам согласно общеизвестным критериям: обструктивные нарушения ФВД, суб- и атрофические процессы в слизистой бронхов, обнаружения большого количества альвеолярных макрофагов с цитоплазмой, нагруженной пигментом органической пыли.

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что на развитие профессиональной бронхиальной астмы основное влияние оказывают два причинных фактора: вид трудовой деятельности и состав и свойства пыли (доля их влияния — 44,3 и 32,5% соответственно), в то время как концентрация пыли и стаж работы существенного значения не имели (13 и 15,3% соответственно). Тем не менее, проведенные клиничко-гигиенические параллели свидетельствуют о том, что необходимым условием для развития аллергического состояния и появления приступов удушья является работа в условиях воздействия органической пыли на протяжении одного—двух лет. Как видно на рис.3, частота вновь выявленных аллергических заболеваний существенно возрастает в первые 5—7 лет работы с последующей стабилизацией на протяжении 8—10 лет. Возможно, массивные дозы аллергенов способны сенсибилизировать в первые годы контакта не только

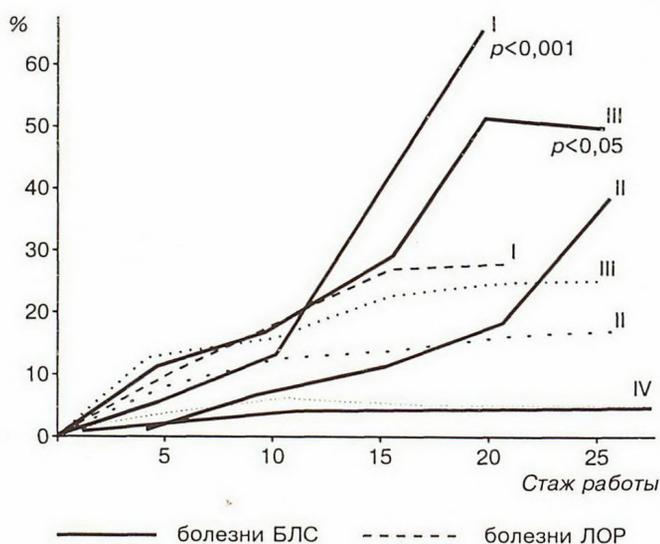


Рис.1. Зависимость частоты заболеваний ЛОР-органов и бронхолегочной системы (БЛС) от стажа и характера работы ( $\chi^2$ -пр.).

I — работники свинокомплексов; II — фермеры; III — кормоприготовители; IV — контрольная группа.

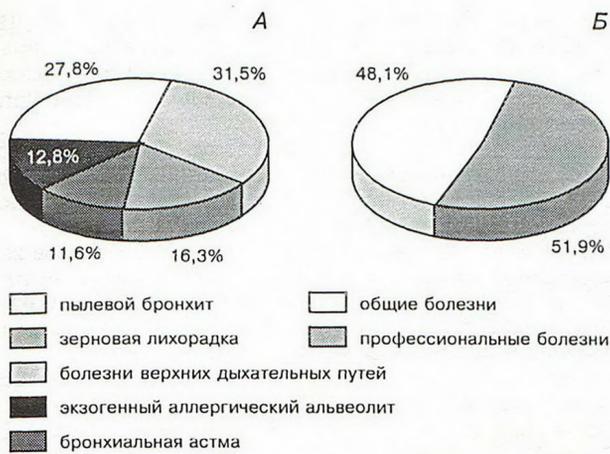


Рис.2. Структура (А) и удельный вес (Б) профессиональных заболеваний среди выявленных неспецифических заболеваний легких.

лиц с высокой реактивностью, но и гораздо большие контингенты. При увеличивающейся продолжительности экспозиции и доз АГ аллергизируется большая часть работников, проявляя в последующем гиперергическую реакцию и на малые количества агентов [1]. Это обуславливает подъем кривой графика в первые годы работы. Последующая стабилизация и даже снижение уровня заболеваемости могут означать иммунологическую толерантность, наступающую либо в результате непрерывной экспозиции пыли, либо в связи с длительным персистированием АГ в тканях. Появление острых аллергических состояний, таких как зерновая лихорадка и острые приступы астмы, было связано с высокой запыленностью за короткий период времени (12—72 часа).

Результаты реэкспозиции органической пыли на рабочих местах с 5—8-часовым мониторингом ОФВ<sub>1</sub> позволили подтвердить диагноз профессионального аллергического заболевания. Как представлено на рис.4 на примере бронхиальной астмы, равномер-

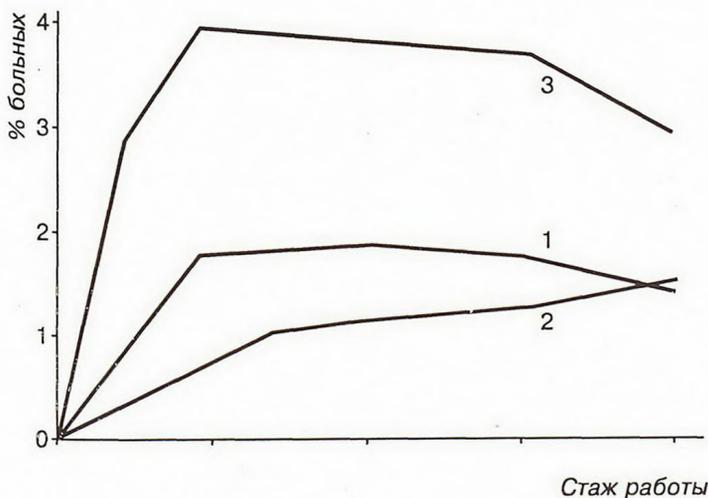


Рис.3. Частота вновь выявленных случаев профессиональной бронхиальной астмы в зависимости от профессии и стажа работы (в %).

1 — работники свинопредприятий, 2 — работники ферм, 3 — работники кормопроизводства.

ная запыленность воздуха приводила к постепенному снижению ОФВ<sub>1</sub> к концу рабочего дня. Кратковременная, но высокая пылевая нагрузка в дополнение к тяжелой физической работе приводила к значительной гиперреактивности бронхов, сопровождающейся падением ОФВ<sub>1</sub> более чем на 30%.

Проведенные аллергологические тестирования *in vivo* (кожные и ингаляционные тесты) и *in vitro* (показатель повреждаемости нейтрофилов, реакция специфического повреждения базофилов, реакция торможения миграции лейкоцитов) выявили основные этиологические агенты органической пыли, вызывающие ГЧ и развитие заболеваний. Для бронхиальной астмы, риносинусопатии и зерновой лихорадки ими явились: зерно, комбикорм, БВК, продукты жизнедеятельности животных. По частоте положительных реакций преципитации с определением специфических сывороточных антител, относящихся к классу IgG, были определены возбудители экзогенного аллергического альвеолита: *Actinomyces*, грибы рода *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, зерно. Сложный состав сельскохозяйственной пыли и неодинаковые антигенные свойства ее компонентов обусловили различные по характеру и времени аллергические реакции. В большинстве случаев они относились к двойным, I—III и IV типам согласно классификации *Gell u Coombs* [2].

Наблюдения за больными с профессиональными бронхолегочными заболеваниями в динамике от 5 до 10 лет показали неуклонное прогрессирование патологического процесса в легких и сенсibilизации организма в случаях продолжения работы в условиях воздействия органической пыли. В 75,3% случаев у больных, оставшихся на прежней работе, наблюдалось развитие необратимых изменений, которые привели к потере профессиональной и общей трудоспособности. Это послужило основанием для разработки критериев профпригодности лиц к работе в контакте с органической пылью и системы диспансеризации с обос-

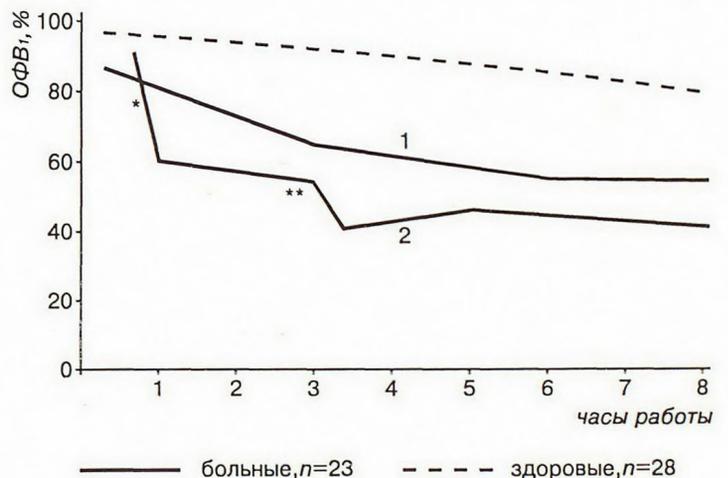


Рис.4. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных профессиональной бронхиальной астмой и здоровых лиц в течение рабочего дня ( $M \pm m$ ).

1 — равномерная запыленность воздуха, 2 — кратковременная высокая запыленность \* и физическая нагрузка \*\*.

ванием комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Предложены варианты коррекции основных трудовых процессов, направленные на уменьшение пылеобразования. Для снижения ГР бронхов и сенсибилизации рекомендованы индивидуальные графики работы с щадящими режимами труда, которые позволяют уменьшить или исключить непрерывный контакт с алергоопасными веществами.

Внедрение в практику сельского здравоохранения перечисленных мероприятий дало положительный лечебно-оздоровительный эффект со снижением частоты вновь выявленных бронхолегочных заболеваний и сохранением профессиональной трудоспособности больных с начальными формами патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний.— М.: Медицина, 1987.
2. Величковский Б.Т. Особенности механизма биологического действия различных видов фиброгенной пыли // Профессиональные болезни пылевой этиологии.— М., 1983.— С.8—21.

3. Классификация тяжести и напряженности труда.— М., 1986.
4. Колосов В.П., Нарышкина С.В. Клинико-функциональные особенности формирования хронического бронхита у животных // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й.— М., 1995.— № 725.
5. Краснюк Е.П., Россинская Л.Н. Профессиональные заболевания бронхолегочного аппарата у работников сельского хозяйства // Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства.— Киев, 1989.— С.54—60.
6. Спиринов В.Ф., Таранова В.М. Биологическое действие комби-кормовой пыли на организм белых крыс в эксперименте // Охрана здоровья сельского населения.— М., 1991.— С.62—66.
7. Степанов С.А., Величковский Б.Т. Пневмокониозы от пыли органического происхождения.— Саратов, 1981.
8. Coombs R., Gell P.G.H. // Clinical Aspects of Immunology.— Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1968.— Vol.2.— P.575—596.
9. David S., Pratt M.D. et al. // Arch. Environ. Health.— 1984. Vol.39, № 1.— P.43—48.
10. Finn R. // Lancet.— 1992.— Vol.340.— P.1453—1455.
11. Hage-Hanusten M. // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 5.— P.417—423.
12. Iversen M. // Respir. Med.— 1994.— Vol.88.— P.559—560.

Поступила 15.07.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.2:326.12]:616.24(091)

*И.Г.Даниляк, А.П.Погромов*

## 150 ЛЕТ КЛИНИКЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ММА им.И.М.СЕЧЕНОВА: ЕЕ ВКЛАД В ОТЕЧЕСТВЕННУЮ ПУЛЬМОНОЛОГИЮ

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

Кафедра госпитальной терапии (ныне внутренних болезней № 2 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова) была основана на базе госпитальной терапевтической клиники Московского университета в 1846 году. Первым ее руководителем в течение 32 лет был профессор И.В.Варвинский, обладавший незаурядными способностями, хорошо знавший достижения мировой патологии и терапии. Преподавание велось в соответствии с проектом госпитальных клиник, принадлежавшим Н.И.Пирогову.

С 1879 г. кафедру госпитальной терапии возглавил широко образованный ученый-клиницист профессор А.А.Остроумов, один из создателей отечественной терапевтической школы. Клинико-теоретическое наследие А.А.Остроумова состоит прежде всего в создании нового биологического направления в медицине. А.А.Остроумов считал болезнь результатом нарушения приспособлений к внешней среде, восстановление которых обеспечивает человеку выздоровление.

С 1902 по 1911 г. руководителем клиники был профессор К.М.Павлинов, автор книги “Частная патология и терапия внутренних болезней”, двух выпусков клинических лекций.

К.М.Павлинова сменил профессор Н.А.Савельев. Наиболее известен его труд “Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней”. Большое внимание он уделял совершенствованию преподавания на кафедре. В 1913 г. вышла его работа “Госпитальный музей при клинике как средство улучшения подготовки начинающих врачей”, в которой рассматриваются вопросы поликлинического преподавания и создания наглядных средств обучения по диагностике, фармакологии, неотложной терапии и т.п.

После ухода в отставку Н.А.Савельева кафедру возглавил профессор Д.М.Российский (1918—1921 гг.). В 1916 г. была опубликована его монография “Лечение нефритов”. Большое практическое значение имело составленное им руководство “Клинические лабораторные методы исследования”. Д.М.Российский внес большой вклад в научную и клиническую медицину как крупный эндокринолог, физиотерапевт и историк медицины.

С 1922 по 1948 г., с перерывом на 6 лет, кафедрой руководил ученик А.А.Остроумова Д.А.Бурмин, профессор клинико-практического направления, уделявший большое внимание клиническому разбору больных. В

# 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

научном плане его интересовали вопросы кардиологии, ревматизма, гастроэнтерологии и висцерального сифилиса.

В период с 1924 по 1929 г. кафедру возглавил профессор Д.Д.Плетнев, оставивший яркий след в терапевтической науке как ученый-мыслитель и виднейший кардиолог. Он пропагандировал идею синтетического понимания медицины, подчеркивая целостность организма и взаимовлияния в нем систем. Отсюда его работы по гепатокардиальному фактору в патогенезе сердечной недостаточности, роли гепатокардиально-ренального синдрома в развитии сердечной декомпенсации. Д.Д.Плетнев поддерживал научные идеи А.А.Остроумова, считая медицину отраслью естествознания, общепатологической наукой. Большое значение для истории медицины имеют его статьи о Г.А.Захарьине, С.С.Боткине, А.А.Остроумове и др., в которых отражены его философские взгляды на проблемы медицины и терапии.

В 1930 г. медицинский факультет был преобразован в 1 Московский медицинский институт. Увеличение в связи с этим количества клинических коек, расширение лабораторий привело к активации научно-исследовательской работы на кафедре. В 1939 г. защищаются докторские диссертации: Я.Е.Шапиро — “Эндокринное и церебральное худосочие”, Б.Б.Коган — “Бронхиальная астма”, П.Е.Лукомский — “Изменение электрокардиограммы при заболеваниях миокарда”.

В начале Великой Отечественной войны институт эвакуируется из Москвы. На базе клиники под руководством профессора Б.А.Черногубова организуется военный госпиталь. Научным итогом этого времени явилась монография Б.А.Черногубова “Нефрит военного времени”.

С 1948 г. кафедру возглавил профессор А.Л.Мясников, действительный член АМН СССР, директор Института терапии. Он оказал огромное влияние на развитие отечественной терапевтической школы. Им сделан большой вклад в научную кардиологию и гепатологию, о чем свидетельствуют прежде всего написанные фундаментальные монографии: “Болезни печени” — 1934 г., “Гипертоническая болезнь” — 1954 г., “Атеросклероз” — 1960 г., “Гипертоническая болезнь и атеросклероз” — 1965 г. Его научные труды получили высокую оценку как у нас в стране (Боткинская премия за монографию “Атеросклероз” — 1960 г.), так и за рубежом (присуждение звания “Лауреата Золотого стетоскопа” — высшей награды Международной кардиологической ассоциации).

После смерти А.Л.Мясникова кафедрой стал руководить профессор В.С. Смоленский (1967—1973 гг.), разрабатывавший еще при жизни А.Л.Мясникова проблему атеросклероза. Им опубликована монография “Болезни аорты”. При нем начали глубоко изучать проблемы свертывания крови у терапевтических больных, что послужило в дальнейшем основанием для создания в институте научно-исследовательской лаборатории по коагулологии. По его инициативе сотрудниками кафедры стала разрабатываться научная медицинская педагогика.

После ухода В.С.Смоленского в 1973 г. на кафедру для субординаторов, созданную по его идее, заведующим кафедрой госпитальной терапии стал профессор Ф.И.Комаров, один из ведущих терапевтов страны, вскоре избранный член-корреспондентом, а затем академиком АМН. При нем были продолжены научные исследования в области гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, гематологии. За цикл научных исследований по начальной сердечной недостаточности, опубликованных в виде монографии, Ф.И.Комаров и Л.И.Ольбинская были удостоены Государственной премии. Большой вклад Ф.И.Комаров сделал в развитие отечественной гастроэнтерологии. Им было создано научное направление хронопатологии в клинике внутренних болезней.

С 1982 г. кафедру возглавляет профессор А.В.Сумароков, известный терапевт, обладающий огромным клиническим опытом. Хорошо известны его научные труды, особенно по проблемам кардиологии, опубликованные в нескольких монографиях. Написанная им “Клиническая кардиология” является настольной книгой для отечественных кардиологов. Большой вклад А.В.Сумароковым и его учениками внесен в разработку проблемы кардиомиопатий, результатом чего явилось издание монографии по одноименной теме. На кафедре продолжают научные исследования по различным направлениям внутренней медицины. Особенно глубоко изучаются вопросы, связанные с ролью свободнорадикальных процессов при различных терапевтических заболеваниях.

Интерес к научным проблемам пульмонологии существовал на кафедре начиная с ее основания. Первоначальные исследования преимущественно относились к вопросам туберкулеза легких. Так, А.А.Остроумов разработал показания и противопоказания для санаторно-курортного лечения больных туберкулезом, создал методику лечения этих больных кумысом, предположил наличие в рыбьем жире вещества, благоприятно влияющего на этих пациентов. Им опубликовано исследование “О тимпаническом звуке легких”.

Проблемам пульмонологии и фтизиатрии уделял большое внимание К.М.Павлинов, что нашло отражение в его книге “Частная патология и терапия внутренних болезней”. В частности, им высказана идея искусственного пневмоторакса. Вопросами туберкулеза органов дыхания занимались также Н.А.Савельев и особенно ученик и последователь А.А.Остроумова доцент кафедры, в дальнейшем видный отечественный фтизиатр профессор В.А.Воробьев, защитивший диссертацию на тему: “К вопросу о влиянии туберкулина Коха на азотистый обмен и ткани”.

Однако научное направление по проблемам органов дыхания возникло с приходом на кафедру Б.Б.Когана, которого интересовали различные аспекты пульмонологии и прежде всего проблема бронхиальной астмы, результатом глубокого и всестороннего исследования которой явилась его монография, опубликованная в 1950 г., дополненная и переизданная в 1959 г. В этом фундаментальном труде, не утратившем своего научного и практического значения до настоящего времени,

с оригинальных позиций рассматриваются вопросы наследственности, аллергии, условнорефлекторных механизмов патогенеза бронхиальной астмы, впервые описывается ее патоморфология, приводятся результаты клинико-физиологических и биохимических исследований. Б.Б.Коган с сотрудниками разработали показания к назначению глюкокортикоидных препаратов больным бронхиальной астмой, методику их применения, изучили осложнения этой терапии и предложили пути их профилактики, что нашло отражение в научных публикациях и материалах кандидатской диссертации И.Г.Даниляк "Лечение бронхиальной астмы АКГТ и глюкокортикоидами и некоторые показатели функции коры надпочечников при этом заболевании" (1961 г.). Эти исследования стали началом научного изучения на кафедре лекарственных средств, их фармакодинамики, фармакокинетики, терапевтической эффективности, побочного действия у больных с патологией органов дыхания.

Б.Б.Коганом и его учениками разрабатывалась также проблема легочного сердца. Впервые в нашей стране путем прямого зондирования была подтверждена легочная артериальная гипертензия при легочном сердце и предложена для определения ее обратимости так называемая зуфиллиновая проба. На основании клинико-физиологических исследований разработана классификация хронического легочного сердца, предложена, в частности, отдельная характеристика легочной и сердечной недостаточности, проведено выделение компенсированного и декомпенсированного легочного сердца. Ряд научных публикаций посвящен разновидностям синдрома легочного сердца (хроническое, подострое, острое). Впервые в отечественной литературе Б.Б.Коганом описаны подострое легочное сердце при карциноматозе легких и синдром Пиквика. На основании специальных исследований была разработана методика рационального лечения легочного сердца. Результаты тщательных научных исследований ученика Б.Б.Когана П.М.Злочевского, посвященные проблеме острого легочного сердца, были обобщены в кандидатской диссертации "Вопросы диагноза и прогноза острого легочного сердца в аспекте электрокардиографических исследований" (1965 г.), а затем докторской диссертации "Тромбоэмболия легочной артерии (клинико-экспериментальное исследование)" — 1971 г.

Проблемами легочного сердца интересовался и А.Л.Мясников. Под его руководством Н.К.Казанбиев изучил особенности гемодинамики у больных с легочной и легочно-сердечной недостаточностью и разработал показания к лечению кровопусканиями этих пациентов. Продолжив и углубив в дальнейшем исследование в этой области Н.К.Казанбиев защитил докторскую диссертацию на тему: "Материалы к патогенетической терапии недостаточности кровообращения у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом" — 1972 г. Им выявлены особенности нарушения гемодинамики у этих больных и разработана программа их дифференцированного лечения.

Исследования в этой области были продолжены Е.О.Зингер, которая с помощью современных инфор-

мативных методов исследования, используя функциональные тесты, сделала диссертационную работу на тему: "Комплексная диагностика нарушений внешнего дыхания, легочной и центральной гемодинамики у больных бронхиальной астмой" — 1982 г.

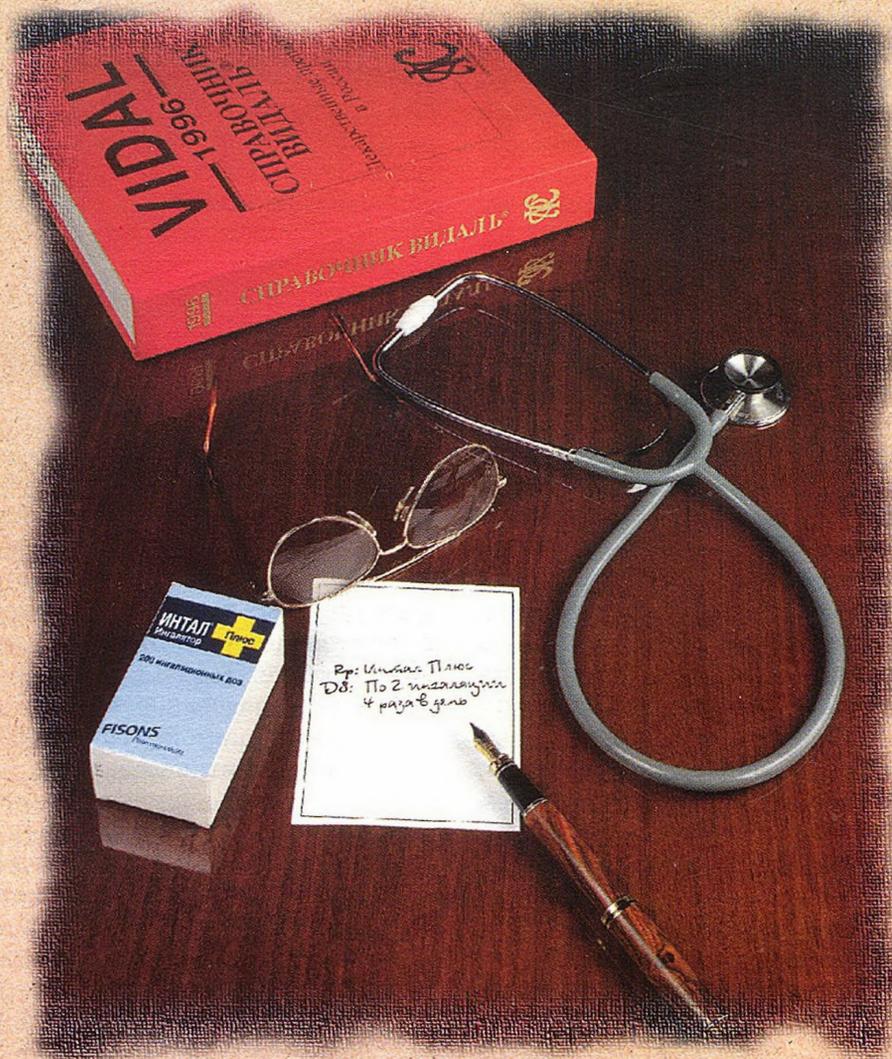
Большое значение для расширения и углубления научных исследований в области пульмонологии имело создание в 1967 г. в клинике госпитальной терапии специализированного пульмонологического отделения. Под руководством В.С.Смоленского была продолжена разработка проблемы фармакотерапии пульмонологических больных. Результатом этих исследований явились кандидатские диссертации М.В.Калиничевой "Место хромогликата натрия в терапии бронхиальной астмы" — 1974 г. и М.Л.Заславского "Стимуляторы  $\beta$ -адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы" — 1972 г., а также докторская диссертация И.Г.Даниляк "Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой" — 1983 г. Всего в пульмонологическом отделении к настоящему времени апробировано 66 лекарственных средств, как зарубежных, так и отечественных. Итогом этих исследований явились многочисленные публикации и доклады на научных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

Особый интерес представляют работы по изучению возможностей расширения показаний к назначению лекарственных средств, уже применяющихся в лечебной практике. Так, Я.Б.Воркелем в диссертационной работе "Исследование обмена гепарина у больных бронхиальной астмой" (1972 г.) была доказана терапевтическая эффективность как внутривенного, так и ингаляционного применения гепарина у этих пациентов, что объясняется автором улучшением микроциркуляции и противоаллергическим действием препарата. Исследованием О.А.Цветковой (кандидатская диссертация: "Место тиреостатического препарата мерказолила в лечении хронической легочной недостаточности у больных ХНЗЛ" — 1976 г.) установлена целесообразность при определенных показаниях применения мерказолила для лечения больных с дыхательной недостаточностью, что, по мнению автора, объясняется понижением основного обмена и уменьшением потребления тканями кислорода.

На основании результатов исследования Л.А.Виноградовой (кандидатская диссертация: "Минералокортикоидная функция коры надпочечников у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких" — 1976 г.), выявившей гиперальдостеронизм у больных ХНЗЛ, не имевших застойную правостороннюю недостаточность, зависевший от активности воспалительного процесса, было изучено влияние верошпирона на течение воспалительного процесса у этих больных (кандидатская диссертация Н.К.Тузельбаева "Применение спиронолактона (верошпирона) у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких" — 1974 г.) и доказан неспецифический противовоспалительный эффект этого препарата. Исследованиями С.Болевича доказано антиоксидантное действие добезилата кальция и целесообразность его применения у больных бронхиальной астмой (1994 г.).

# 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 ТРИДЦАТИЛЕТНИМ ОПЫТОМ ПРИМЕНЕНИЯ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА



 **RHÔNE-POULENC RORER**

**FISONS**

За дополнительной информацией обращаться:  
Представительство РОН-ПУЛЕНК РОРЕР:

Особое внимание сотрудниками кафедры уделялось научному клиническому направлению в области пульмонологии и, в частности, вопросам диагностики, дифференциальной диагностики при патологии легких. Следует особо отметить исследование Н.Р.Палеева (ныне академик, заведующий кафедрой пульмонологии ММА им.И.М.Сеченова), разработавшего и внедрившего новый информативный метод электрорентгенодиагностики. Материалы этой работы были оформлены в виде докторской диссертации: "Возможность электрорентгенографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания" — 1968 г. Были проанализированы ошибки диагностики заболеваний органов дыхания больных, поступающих в пульмонологическое отделение клиники (И.Г.Даниляк, Н.И.Соломатина, О.А.Ростиславина и др.), результатом чего явилось создание алгоритмов по распознаванию бронхиальной астмы, туберкулеза, хронического бронхита, генетической патологии, что нашло отражение в ряде публикаций и докладах на МГНОТ и научных конференциях. Отдельная глава докторской диссертации И.Г.Даниляк посвящена диагностике бронхиальной астмы, ею создана программа, включающая алгоритмы по распознаванию отдельных форм бронхиальной астмы, вариантов ее течения, даны ориентиры, позволяющие избежать диагностических ошибок. Разработана дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома, создана его этиопатогенетическая классификация и предложена рациональная дифференциальная терапия в зависимости от этиологии бронхообструктивного синдрома и конкретного механизма бронхиальной обструкции. Бронхообструктивному синдрому посвящены монография и методическое пособие (Ф.И.Комаров, И.Г.Даниляк, М.В.Калиничева "Бронхоспастический синдром, бронхиальная астма" — М.ВИНИТИ, 1975 г.; И.Г.Даниляк "Бронхообструктивный синдром" — Тула, 1994 г.).

Определенное внимание было уделено изучению редкой патологии органов дыхания. За последние 30 лет было опубликовано описание более 28 случаев редкой легочной патологии, большинство было продемонстрировано на заседаниях научного общества.

Проблеме диагностики и рационального лечения посвящена актуальная работа Г.А.Плахотиной (кандидатская диссертация: "Дифференциальная диагностика бронхолегочного аспергиллеза и подходы к его дифференцированной терапии" — 1991 г.), которая выявила большую частоту бронхолегочного аспергиллеза у пульмонологических больных, разработала диагностический алгоритм для его своевременного распознавания и предложила программу лечения этих больных.

Проблема реабилитации пульмонологических больных нашла свое отражение в диссертационном исследовании М.В.Бурцевой: "Вторичная профилактика легочной и правосторонней недостаточности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в условиях поликлиники" — 1981 г.). В этой работе убедительно показана роль диспансеризации для профилактики функциональных осложнений у больных с хронической патологией органов дыхания.

В это же время И.Н.Бокаревым разрабатывается актуальная научная проблема внутрисосудистого микросвертывания крови в клинике внутренних болезней. На эту тему им написана и защищена в 1981 г. докторская диссертация, одна из глав которой посвящена диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови у больных хроническими заболеваниями легких. Для борьбы с этим осложнением, приобретающим патогенетическое значение, автором предложено применение фибринолизина.

Исследования в этом направлении были продолжены А.Г.Савиным, выявившим роль показателей системы комплемента, свертывания и фибринолиза для дифференциальной диагностики различных форм бронхиальной астмы (кандидатская диссертация — 1987 г.). Развитием этих идей явилось также диссертационное исследование Х.Х.Турсунова ("Компоненты калликреин-кининовой системы плазмы крови и показатели свертывания крови, фибринолиза у больных бронхиальной астмой" — 1989 г.), подтвердившего наличие у больных астмой диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и обнаружившего у больных стероидозависимой астмой своеобразной "тромбастенией" на фоне активации фибринолиза. Полученные результаты позволили выработать рациональные подходы к лечению кожно-геморрагического синдрома у этих больных.

Последние годы на кафедре активно разрабатываются нерешенные вопросы, связанные со свободнорадикальными кислородными процессами у терапевтических больных, в том числе и при патологии органов дыхания. С. Болевичем защищены по этой проблеме кандидатская и докторская диссертации ("Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой" — 1991 г. и "Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы" — 1995 г.). Автором установлено, что у определенной группы больных астмой существенное место в патогенезе болезни занимают свободнорадикальные процессы, играющие важную роль в возникновении воспаления и приступов удушья, что обосновывает выделение свободнорадикального клинко-патогенетического варианта бронхиальной астмы. Закончено диссертационное исследование А.А.Стремоухова "Нарушение чувствительности лейкоцитов к гистамину у больных бронхиальной астмой и возможности терапевтической коррекции". По этой проблематике сделаны совместно с сотрудниками кафедры патологической физиологии (академик Коган А.Х. и др.) два изобретения ("Способ определения влияния  $CO_2$  на генерацию супероксидного анион-радикала фагоцитами" и "Способ прогнозирования терапии бронхиальной астмы") и открытие ("Свойство углекислого газа ингибировать генерацию активных форм кислорода клетками тканей человека и животных"). Опубликовано 65 научных работ.

Нельзя не упомянуть, что на базе госпитальной терапевтической клиники в 1976 г. был создан аллергологический кабинет (с 1978 г. межклинический аллергологический центр), которым около 20 лет руко-

водил доктор медицинских наук Ю.П.Бородин, разрабатывавший актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения аллергических болезней (аллергический ринит, астматический бронхит и др.). Им опубликован ряд методических рекомендаций по этой проблеме. Многие научные исследования проводились совместно с кафедральными работниками.

Итак, все вышеприведенное свидетельствует о заметном вкладе сотрудников кафедры госпитальной терапии в развитие как практической, так и научной отечественной пульмонологии.

В настоящее время на кафедре продолжают проводиться научные исследования по актуальным проблемам

пульмонологии. Ведется работа над двумя кандидатскими диссертациями (А.Д.Пальман "Давление в легочной артерии у больных с синдромом апноэ во сне и его динамика в процессе лечения" и А.А.Белов "Гиперреактивность бронхов и система ПОЛ—антиоксидантная защита у больных бронхиальной астмой"). Активно изучаются новые лекарственные средства. Подготовлена к изданию брошюра И.Г.Даниляк "Бронхообструктивный синдром". Заявлено 6 докладов на 6-й Конгресс по болезням органов дыхания. Только за 1995 г. опубликовано 16 научных работ в отечественной печати и 8 в материалах зарубежных симпозиумов.

Поступила 27.02.96.

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.2-036.12+616.24-006.6]-056.7

*Е.И.Самильчук<sup>1</sup>, А.В.Гаспарян<sup>2</sup>, К.К.Лактионов<sup>2</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>*

### **TaqI ПОЛИМОРФИЗМ В 3'ФЛАНКИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНА PI ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И РАКЕ ЛЕГКОГО**

<sup>1</sup> Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва; <sup>2</sup> НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН, Москва

THE TaqI POLYMORPHISM IN THE 3'FLANKING REGION OF THE PI GENE IN THE CHRONIC PULMONARY DISEASES AND LUNG CANCER

*Ye. I. Samilchuk<sup>1</sup>, A. V. Gasparyan<sup>2</sup>, K. K. Laktionov<sup>2</sup>, A. G. Chuchalin<sup>1</sup>*

#### Summary

The TaqI polymorphism in the 3'flanking region of the PI gene has been analyzed in 147 patients with different lung diseases and 110 healthy individuals. The detection of the TaqI polymorphism was carried out by a single step or two-step nested polymerase chain reaction followed by the TaqI digestion of the amplified product. The frequency of TaqI polymorphism was significantly higher among patients with chronic obstructive lung disease (15.15% versus 5.45%). Despite the difference between healthy controls and patients with lung cancer was nonsignificant, the  $\chi^2$  value for this comparison was quite close to the level of statistical significance. The group of patients with other lung diseases did not reveal any difference from the control in the frequency of TaqI polymorphism.

#### Резюме

Частота TaqI полиморфизма в 3'фланкирующей области гена PI была проанализирована у 147 пациентов с различными заболеваниями легких и 110 здоровых лиц. Идентификация полиморфизма проводилась с помощью одно- или двухстадийной цепной полимеразной реакции с последующим переваром амплифицированного фрагмента рестриктазой TaqI. Данный полиморфизм встречался достоверно чаще в группе больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких по сравнению с контрольной группой (15,15 и 5,54% соответственно). В группе больных раком легкого повышение частоты TaqI полиморфизма было недостоверным, однако значение показателя  $\chi^2$  в этом случае было довольно близко к порогу статистической достоверности. В группе больных с другими заболеваниями легких отличий от контроля по частоте TaqI полиморфизма выявлено не было.

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) относятся к числу наиболее распространенных форм патологии человека. Одним из генетических факторов, играющих роль в этиопатогенезе ХОЗЛ, является ген PI, кодирующий основной ингибитор протеаз — альфа-1-антитрипсин (ААТ). Среди многочисленных аллелей этого гена имеются варианты, которые характеризуются выраженным дефицитом или полным отсутствием ААТ в крови. Большинство таких “дефицитных” аллелей встречается крайне редко. Исключение составляют аллели PiZ и PiS, частоты которых достигают уровня полиморфности во многих популяциях. На долю наследственного дефицита ААТ приходится 1—5% ХОЗЛ. Патологический процесс в этом случае связан с нарушением баланса между ААТ и его мишенью — эластазой нейтрофилов, чрезмерная активность которой оказывается разрушительной для соединительной ткани легких. Наследственный дефицит ААТ и его клинические аспекты описаны в обзорах [1,3].

Помимо наследственного дефицита ААТ возможен и другой механизм ассоциации гена PI с ХОЗЛ, реализуемый при обычных (недефицитных) PI аллелях и, соответственно, нормальном базовом уровне ААТ. О наличии такого механизма свидетельствуют данные о повышенной частоте TaqI полиморфизма в 3'-фланкирующей области гена PI среди пациентов с ХОЗЛ в сравнении со здоровым контролем (17 и 5% соответственно) [4,6]. Клонирование геномной ДНК от пациентов с TaqI полиморфизмом и последующее сиквенирование клонов, содержащих данный сайт, позволили идентифицировать мутацию, ответственную за TaqI полиморфизм [7,9,10]. Ею оказалась замена гуанина на аденин (G → A), в результате которой сайт для TaqI (TCGA) оказывался разрушенным (TCAA).

До недавнего времени изучение TaqI полиморфизма было возможно лишь с помощью саузерн-блоттинга — довольно длительного и трудоемкого метода, требующего больших количеств высокомолекулярной геномной ДНК. Последнее в значительной степени ограничивало проведение таких исследований. Недавняя публикация нуклеотидной последовательности фрагмента, включающего TaqI-полиморфный сайт [9,10], позволила нам разработать более удобную методику анализа данного полиморфизма, основанную на цепной полимеразной реакции (ЦПР). Последняя была использована для детекции TaqI полиморфизма среди здоровых лиц и пациентов с различными формами заболеваний легких. Результаты этого исследования представлены в данной статье.

В работе были использованы образцы ДНК от 147 пациентов с заболеваниями легких (ХОЗЛ — 66, рак легкого — 49, другие заболевания органов дыхания — 32) и 110 здоровых лиц. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови или опухоли с помощью одного из следующих методов: экстракция фенолом-хлороформом, “высаливание”, “килекс”-экстракция [8,11,12].

Для анализа TaqI полиморфизма было разработано два варианта ЦПР: одностадийный, использующий одну пару праймеров и двухстадийный (“nested”), с использованием двух пар праймеров (наружных и внутренних) (рис.1). Выбор праймеров проводился на

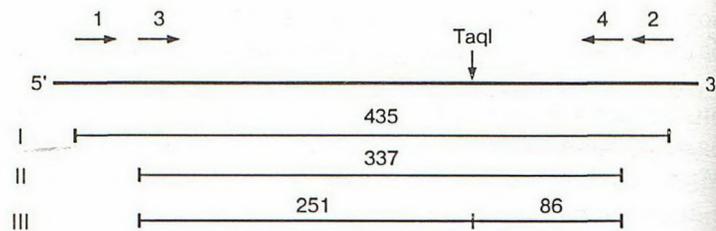


Рис.1. Схематическое изображение 3'-фланкирующей области гена PI, включающей TaqI полиморфный сайт.

I — фрагмент длиной 435 п.н., амплифицируемый на первой стадии двухстадийной ЦПР с помощью наружной пары праймеров (1 и 2);  
II — фрагмент длиной 337 п.н., амплифицируемый при одностадийной ЦПР или на второй стадии двухстадийной ЦПР с использованием пары внутренних праймеров (3 и 4);  
III — субфрагменты, образующиеся в результате перевара TaqI рестриктазой в случае аллеля “дикого типа” (TaqI сайт присутствует).

основе нуклеотидной последовательности 3'-фланкирующей области гена PI (Accession No X60765 EMBL/GenBank) с помощью программы OLIGO 5.0 (National Biosciences Inc.). Нуклеотидные последовательности отобранных праймеров приведены ниже: Наружный “сенс”: 5'-GCTGTCCCTGCAGTCTTAGA-3'; Наружный “антисенс”: 5'-GTGGAGAGTGAAAGGCTGTC-3'; Внутренний “сенс”: 5'-CTGAATAGCCCCTGTGGTAA-3'; Внутренний “антисенс”: 5'-CAGGAGACTTGTGTGGGAAA-3'.

Реакционная смесь (конечный объем 25 мкл) включала 10 mM Трис-НСl (pH 8,3); 50 mM KCl; 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,001% желатины; 50 μM каждого дНТФ; 0,4 μM праймеров; 0,75 единиц Taq полимеразы (Perkin Elmer) и 200—1000 нг геномной ДНК. В случае двухстадийного ЦПР в качестве матрицы для второй стадии использовалось 0,5 мкл реакционной смеси после завершения первой стадии. Термоциклирование осуществляли в приборе System 9600 (Perkin Elmer) в условиях, идентичных для обоих вариантов ЦПР: начальная денатурация при 94°C в течение 3 мин, 35 двухстадийных циклов (94°C — 45 сек и 60°C — 30 сек) и конечная инкубация при 60°C в течение 7 мин.

Перевар ЦПР-продукта рестриктазой TaqI осуществляли в течение 3 часов при 65°C. Полученные фрагменты анализировали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле.

На рис.1 представлены позиции праймеров для обоих вариантов ЦПР, а также размеры фрагментов, ожидаемые в случаях отсутствия или наличия TaqI

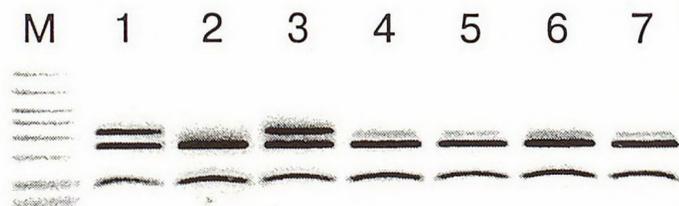


Рис.2. Детекция TaqI полиморфизма в агарозном геле.

M — маркер молекулярного веса (50, 100, 200, 300... 1000 п.н.); 2, 4—7 — гомозиготы по аллелю “дикого типа”; 1, 3 — гетерозиготы по полиморфному аллелю.

# РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



## СПИРАМИЦИН

R 3,0

## Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное  
действие в месте  
инфекционного поражения**

**великолепные  
клинические результаты**

**безопасность пациента**



**rpr 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.

Т а б л и ц а 1

## Частота ТаqI полиморфизма среди пациентов с различными формами заболеваний легких и в контрольной группе

ХОЗЛ	Рак легкого	Другая патология	Здоровые
10/66 (15,15%)	7/49 (14,28%)	1/32 3,12%	6/110 5,45%

сайта. При двухстадийной ЦПР наружные праймеры позволяют амплифицировать фрагмент длиной 435 пар нуклеотидов (п.н.), который служит матрицей для второй стадии. Для второй стадии амплификации, также как и в одностадийном варианте ЦПР, использовалась пара внутренних праймеров, позволяющих амплифицировать фрагмент длиной 337 п.н. Двухстадийная ЦПР применялась для анализа тех образцов ДНК, которые при одностадийном варианте давали очень низкий выход ЦПР-продукта. ДНК последовательность “дикого-типа” содержит ТаqI сайт и данная рестриктаза разрезает фрагмент длиной 337 п.н. на два субфрагмента, длины которых — 251 и 86 п.н. В случае ТаqI полиморфизма данный сайт утрачивается, и фрагмент длиной 337 п.н. остается интактным. Гетерозиготы (один аллель — “дикого-типа”, другой — полиморфный ТаqI вариант) характеризуются, соответственно, наличием всех трех фрагментов — 337, 251 и 86 п.н. Электрофоретические варианты, наблюдавшиеся у гетерозигот, а также гомозигот, по аллелю “дикого типа” показаны на рис.2.

Среди 257 обследованных лиц было выявлено 24 индивидуума, гетерозиготных по полиморфному ТаqI аллелю. Гомозиготы по данному аллелю отсутствовали. Данные о частоте ТаqI полиморфизма в контрольной группе и среди пациентов с различными формами заболеваний легких приведены в табл.1. Как видно из последней, частота ТаqI полиморфизма повышена в сравнении с контролем в группах больных ХОЗЛ и раком легкого. Однако статистический анализ, проведенный с помощью метода  $\chi^2$ , показал, что статистически достоверное различие с контролем имеется только для группы больных ХОЗЛ. Повышение частоты полиморфизма в группе больных с раком легкого не является статистически достоверным. Однако следует отметить, что значение  $\chi^2$  в этом случае довольно близко к порогу статистической достоверности при  $p < 0,05$ . Данный порог составляет 3,841, тогда как значение  $\chi^2$  для групп “рак легкого—контроль” равно 3,54. Для сравнения, аналогичный показатель для групп “другие заболевания легких—контроль” равен лишь 0,31.

Возможность использования ТаqI полиморфизма в качестве генетического маркера предрасположенности к ХОЗЛ, несомненно, заслуживает самого пристального внимания, если учесть, что генетические основы этой широко распространенной патологии мало изучены. Поскольку генные частоты могут отличаться в разных популяциях, представлялось целесообразным изучить насколько ТаqI полиморфизм распространен в нашей

стране, в том числе среди отечественных больных ХОЗЛ.

В отличие от всех ранее опубликованных работ, в данном исследовании детекция ТаqI полиморфизма впервые проводилась с помощью ЦПР, специально разработанной нами для этой цели. Преимущество данной методики состоит в ее относительной простоте в сравнении с саузерн-блоттингом и возможности получения результата в течение одного—двух дней; кроме того, с ее помощью возможно исследование образцов ДНК практически любого качества.

Полученные нами результаты в отношении больных ХОЗЛ в целом соответствовали ранее опубликованным данным. Мы также выявили повышенную частоту ТаqI полиморфизма среди таких пациентов, что указывает на значимость данного генетического маркера и для этой популяции. Нам кажется, что результат в отношении пациентов с раком легкого, несмотря на отсутствие статистической достоверности, также заслуживает внимания — значение  $\chi^2$  в этом случае было весьма близко к пороговому. Возможно, исследование большего числа пациентов позволит точнее определиться в отношении ассоциации между раком легких и ТаqI полиморфизмом. В то же время группа больных с другими заболеваниями легких (в основном атопической бронхиальной астмой) не выявила каких-либо отличий от контроля.

Частота ТаqI полиморфного варианта в нашей контрольной группе была весьма близка к частотам, сообщенным для Великобритании и Канады (в последней среди потомков европейцев) [2, 4—6]. Следует, однако, иметь в виду, что частота данного полиморфизма может быть существенно различной в других популяциях. Так, недавно мы обнаружили, что ТаqI полиморфный аллель присутствует у кувейтских арабов почти в 10 раз чаще, чем у европейцев (Самильчук Е.И. и др., готовится к печати). Последнее может быть следствием селективных преимуществ, предоставляемых этим аллелем, по отношению к какому-то неблагоприятному фактору в регионе проживания данной этнической группы. Многие страны, в том числе Россия, этнически весьма неоднородны, поэтому при проведении соответствующих исследований этот результат следует иметь в виду.

Наличие ассоциации между ХОЗЛ и ТаqI полиморфизмом в 3'-фланкирующей области гена Р1, естественно, поднимает вопрос о механизме, лежащем в основе данной ассоциации. ТаqI полиморфный сайт, находясь за пределами кодирующей области гена Р1, не влияет ни на структуру ААТ, ни на базовый уровень ААТ в крови. Однако данный полиморфизм может иметь значение в ситуациях, требующих резкого возрастания концентрации ААТ [7,9,10]. Действительно, анализ нуклеотидной последовательности фрагмента, содержащего данный полиморфный сайт, показал, что в нем содержится 4 потенциальных “мотива” для ДНК-связывающих белков, один из которых включает сайт мутации G → A. Кроме того, эксперименты по связыванию ядерных белков и изучение функциональной активности обычного и мутантного фраг-

ментов выявили, что речь идет о регуляторном элементе, который, в частности, может контролировать экспрессию расположенного в непосредственной близости гена P1. ААТ является одним из белков так называемой "острой фазы", концентрация которых значительно возрастает (для ААТ в 2—4 раза) при воспалении, стрессе и некоторых других состояниях. Если регуляторный элемент, контролирующей экспрессию гена P1, поврежден мутацией, то, несмотря на нормальный базовый уровень ААТ, его прирост, требуемый в "острой фазе", может оказаться недостаточным, приводя тем самым к дисбалансу между нейтрофильной эластазой и ее ингибитором. Данная гипотеза выглядит весьма привлекательно, однако требует дальнейшей разработки как на экспериментальном, так и на клиническом уровнях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Самильчук Е.И., Лапин Б.А. Наследственный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина: клинические проявления, методы диагностики, перспективы лечения // Тер. арх.— 1988.— №7.— С.141—144.
2. Cox D.W., Billingsley G.D., Mansfield T. DNA restriction-site polymorphisms associated with the alpha-1-antitrypsin gene // Am. J. Hum. Genet.— 1987.— Vol.41.— P.891—906.
3. Crystal R.G.  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease // J. Clin. Invest.— 1990.— Vol.132.— P.417—433.

4. Hodgson I., Kalsheker N. DNA polymorphisms of the human  $\alpha_1$ -antitrypsin gene in normal subjects and in patients with pulmonary emphysema // J. Med. Genet.— 1987.— Vol.24.— P.47—51.
5. Kalsheker N., Hodgson I., Watkins G.L. et al. Deoxyribonucleic acid (DNA) polymorphism of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene in chronic lung disease // Br. Med. J.— 1987.— Vol.294.— P.1511—1577.
6. Kalsheker N., Watkins G.L., Hill S.L. et al. Independent mutations in the flanking sequence of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene are associated with chronic obstructive airways disease // Dis. Markers.— 1990.— Vol.8.— P.151—157.
7. Kalsheker N., Morgan K. Redulation of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene and a disease-associated mutation in a related enhancer sequence // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.S183—S189.
8. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucl. Acid Res.— 1988.— Vol.16.— P.1215.
9. Morgan K., Scobie G., Kalsheker N. The characterization of a mutation of the 3'flanking sequence of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene commonly associated with chronic obstructive airways disease // Eur. J. Clin. Invest.— 1992.— Vol.20.— P.1—7.
10. Morgan K., Scobie G., Kalsheker N. Point mutation in a 3'flanking sequence of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene associated with chronic respiratory disease occurs in a regulatory sequence // Hum. Mol. Genet.— 1993.— Vol.2.— P.253—257.
11. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular Cloning. 2-nd Ed.— Cold Spring Harbor, 1989.
12. Walsh P.C., Metzger D.A., Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material // BioTechniques.— 1991.— Vol.10.— P.506—513.

Поступила 19.11.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.248-085.357.45.032.23

О.А.Суточкинова, М.В.Самсонова, А.В.Черняк, А.Л.Черняев

## ИНГАЛЯЦИОННАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ. ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

INHALED STEROIDS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA. EFFECT OF INHALED STEROIDS ON AIRWAY INFLAMMATION AND HYPERRESPONSIVENESS

О.А.Суточкинова, М.В.Самсонова, А.В.Черняк, А.Л.Черняев

#### Summary

The anti-inflammatory effect of Russian inhaled steroid budesonide (BENACORT) was studied in 10 patients with mild bronchial asthma. The moderate inflammatory activity in bronchoalveolar spaces proved by increased levels of neutrophils and eosinophils in bronchoalveolar lavage (BAL) was observed in all patients. The study had single-blind, crossover, placebo-controlled design.

The trustworthy improving in functional pulmonary indices, reduction of levels of eosinophils and neutrophils in BAL, decrease in bronchial inflammatory index, diminution of airway hyperresponsiveness were observed after 2-week treatment with benacort. The results of this study confirmed the significant anti-inflammatory effect of benacort.

#### Резюме

У 10 больных бронхиальной астмой легкого течения, у которых при исследовании бронхоальвеолярного смыва выявлена умеренная степень активности воспаления в бронхоальвеолярном

пространстве, свидетельством чего явилось повышение доли эозинофилов и нейтрофилов, изучался противовоспалительный эффект отечественного ингаляционного глюкокортикостероида Бенакорта. Препарат назначался в дозе 400 мкг в сутки. Проведено двойное перекрестное плацебоконтролируемое исследование.

Через 2 недели лечения бенакортom при сравнении с плацебо наблюдалось достоверное увеличение показателей ФВД, уменьшение доли эозинофилов и нейтрофилов в цитограмме БАС и снижение индекса интенсивности воспаления в бронхах. Это сопровождалось достоверным снижением гиперреактивности бронхов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой противовоспалительной активности препарата.

Бронхиальная астма (БА) является распространенным заболеванием органов дыхания, которое поражает людей всех возрастов [5,9,20,24]. В экономически развитых странах в последние годы наблюдается рост заболеваемости и смертности при БА [11,19,25].

Показано, что в патогенезе БА основная роль принадлежит воспалению, одним из проявлений которого является гиперреактивность бронхов [3,6,7,8]. Усиление симптомов астмы и повышение бронхиальной реактивности всегда сочетается с увеличением числа воспалительных клеток в бронхиальном эпителии и бронхоальвеолярном пространстве и это требует применения ингаляционной глюкокортикостероидной (ИГК) противовоспалительной терапии [10,14,17,23].

Применение ИГК-терапии обосновано и принято для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы. Однако существуют противоречивые данные о необходимости использования такой терапии у больных БА легкого течения [14]. Чтобы оценить эффективность и обоснованность использования ранней ИГК-терапии на воспаление и гиперреактивность бронхов у больных БА легкого течения проведено двойное перекрестное плацебоконтролируемое исследование бенакорта (отечественного ингаляционного глюкокортикостероида).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности действия ИГК-терапии на воспаление и гиперреактивность бронхов у больных бронхиальной астмой легкого течения.

Исследование проводили рандомизированным методом, в нем участвовало 10 больных, страдающих БА легкого течения (4 женщины и 6 мужчин), в возрасте 27—54 лет (в среднем  $40,9 \pm 6,5$  года), длительность заболевания от 1 года до 4 лет (в среднем  $2,5 \pm 0,7$  года). Симптомы БА возникают эпизодически, реже 2 раз в неделю; в ночное время — не чаще 2 раз в месяц; в фазу ремиссии симптомы отсутствуют. FEV<sub>1</sub> в среднем по группе составил  $95,3 \pm 8,5\%$  от должного значения. Прием симпатомиметиков “по потребности”, не более 3 раз в неделю. Противовоспалительную терапию, включая глюкокортикостероиды, больные до исследования не получали. Пациенты были разделены на две подгруппы. Исследование проходило по следующему протоколу:

В программу обследования включали фибробронхоскопическое исследование (ФБС) с выполнением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). За день до ФБС-исследования проводился осмотр пациентов с целью определения способности перенести ими процедуру. При этом обязательно осматривали полость рта, глотки

и носа для определения пути введения фибробронхоскопа. Важным моментом в подготовке к ФБС являлось выявление возможной непереносимости местно-анестезирующих лекарственных препаратов. ФБС проводилась под местной анестезией в первой половине дня натощак. За 30 мин до исследования пациенту



вводили атропин в/м 0,1% 1 мл. Для анестезии использовали 2% раствор лидокаина. Анестезия и техника проведения ФБС с взятием бронхоальвеолярного смыва (БАС) проводились по стандартной методике Европейской рабочей группы (ЕРГ) по изучению БАЛ, с использованием фибробронхоскопа *BF-P 20 (D Olympus, Япония)*. Взятие БАС проводили из субсегментарного отдела среднедолевого бронха правого легкого. Полученная лаважная жидкость обрабатывалась согласно рекомендации ЕРГ. Качественно-количественная балльная оценка воспалительных изменений бронхов проводилась по следующим параметрам: а) отек слизистой оболочки бронхов, б) гиперемия слизистой оболочки бронхов, в) секреция бронхов, г) характер бронхиального секрета, д) бронхоспазм при манипуляции. Для общей оценки выраженности воспалительных изменений бронхов рассчитывался индекс интенсивности воспаления (ИИВ) [1]. Для оценки степени воспаления бронхоальвеолярного пространства проводили анализ цитограммы лаважной жидкости. Исследование мазков БАС проводили при увеличении в 1000 раз с помощью светового микроскопа *Labarlux-9* с видеосистемой (Германия).

Через 7 дней после проведения ФБС, до назначения ингаляций будесонида, пациентам проводили провокационный тест (ПТ) с провахолином.

В день проведения ПТ прием симпатомиметиков был ограничен за 12 часов. Критерием, разрешающим проведение ПТ, служил объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 60% от должного [4]. Базовое исследование включало в себя спирометрию (*Mass Flow Sensor, Sensor Medics, The CardioPulmonary Care Company, США*) с полной кривой поток-

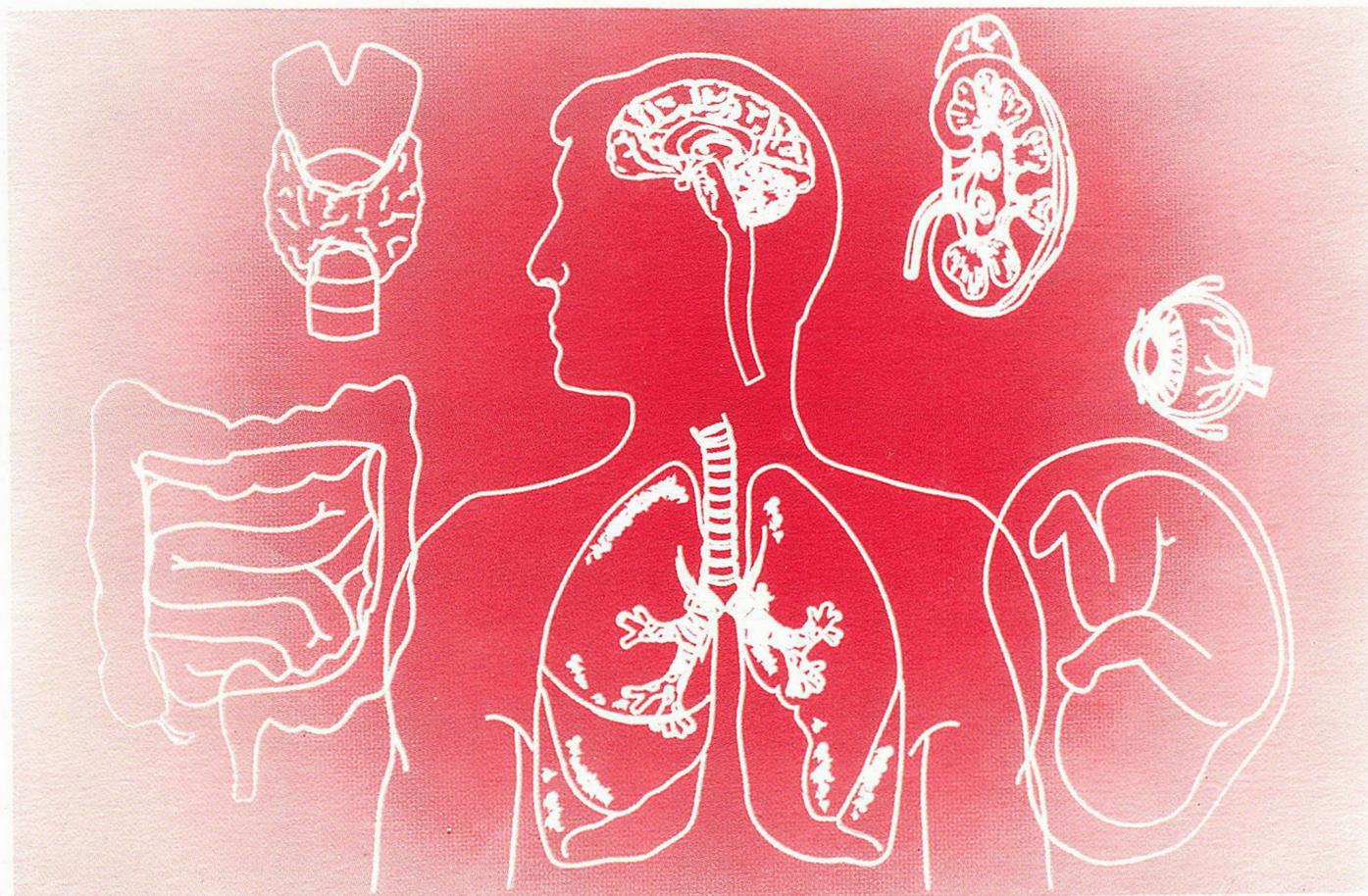
# Целестон (бетаметазон)

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

Результаты исходного обследования больных ( $n=10$ )

Симптомы астмы	Симпатомиметик	FEV <sub>1</sub> % от должн.	ПК <sub>20</sub> , мг/мл	log ПК <sub>20</sub> , мг/мл	ИИВ, баллы	Цитограмма БАС, %
Эпизоды кашля и затрудненного дыхания 2—3 раза в неделю	3 раза в неделю	95,3±4,0	0,05±0,01	-3,3±0,2	0,66±0,05	АМ 75,8±2,2 НФ 15,9±3,7 Л 1,6±0,6 Э 5,2±1,6

объем и провокационный тест с провохолином. Исследование проводилось в одно и то же время суток [10,30].

В провохолиновом ПТ использовали свежеприготовленные стандартные растворы провохолина (*EIA Roche, Basle*, Швейцария) с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл) [2,13], в качестве растворителя использовали физиологический раствор (ФР) — 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (*Белбиофарм, Несвижский завод медпрепаратов*). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [2]. Провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [2,15]. Аэрозоли генерировали в течение 2 мин струевым распылителем *Provocations Test 1 (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Германия)* с производительностью 0,12 мл/мин. Аэрозоль поступал через клапанную коробку с загубником. Каждый аэрозоль ингалировали при спокойном нормальном дыхании произвольной частоты через ротовой загубник с использованием носового зажима. Первым ингалировали аэрозоль ФР, затем через каждые 5 минут двойные концентрации метахолина, начиная 0,03 до 8,0 мг/мл. ОФВ<sub>1</sub> измеряли перед ПТ и через 30 и 90 с после каждой ингаляции. Тест прекращали при падении ОФВ<sub>1</sub> на 20% и более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение брали среднее трех исходных измерений ОФВ<sub>1</sub> (при 5% разбросе от наибольшего) [2]. ПК<sub>20</sub> вычисляли методом линейной интерполяции по кривой логарифм концентрации — эффект. Для того, чтобы оценить протективный эффект бенакорта на индуцированную провохолином бронхоконстрикцию, данные преобразовывали как логарифм ПК<sub>20</sub>.

После исходного обследования пациентам 1-й подгруппы проводили терапию отечественным ингаляционным стероидом бенакортом (будесонид) в соотношении с бензоатом натрия 1:49 (НИИ БАВ г.Купавна, НИИ пульмонологии МЗ РФ), а пациентам 2-й подгруппы назначался в качестве плацебо бензоат натрия в дозе 400 мкг в сутки. Пациенты ингалировали бенакорт в виде сухой пудры через циклохалер (отечественная конструкция) 2 раза в сутки по 1 дозе (400 мкг/сут) с интервалом 12 часов.

Через 2 недели от начала терапии бенакортом у пациентов 1-й подгруппы исчезли симптомы заболевания и отсутствовала потребность в симпатомиметиках. Контрольное обследование проводили через 2 и 5 недель.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, достоверность отличий анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок в доверительном интервале более 95%.

При исходном обследовании больных бронхиальной астмой легкого течения были получены результаты, которые представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, у больных бронхиальной астмой легкого течения в фазу ремиссии эпизодически возникают симптомы заболевания. В бронхоальвеолярном пространстве существует умеренная степень воспаления, сопровождающаяся гиперреактивностью бронхов, о чем свидетельствуют ИИВ, повышенное число нейтрофилов и эозинофилов в цитограмме лаважной жидкости, показатель log ПК<sub>20</sub>. При этом показатели функции внешнего дыхания приближены к нормальным значениям.

У больных 1-й подгруппы на фоне лечения бенакортом в течение 2 недель симптомы заболевания

Т а б л и ц а 2

## Динамика клинических симптомов астмы и потребности в симпатомиметиках

1-я подгруппа			
Показатель	Исходно	2 нед. бенакорт	2 нед. плацебо
Симптомы астмы	Эпизоды кашля и затрудненного дыхания 2—3 раза в неделю	Отсутствуют	Эпизоды кашля и затрудненного дыхания 3 раза в неделю
Потребность в симпатомиметиках	3 раза в неделю	Нет	4 раза в неделю
2-я подгруппа			
Показатель	Исходно	2 нед. плацебо	2 нед. бенакорт
Симптомы астмы	Эпизоды кашля и затрудненного дыхания 2—3 раза в неделю	Эпизоды кашля и затрудненного дыхания 2—3 раза в неделю	Отсутствуют
Потребность в симпатомиметиках	3 раза в неделю	3—4 раза в неделю	Нет

Таблица 3

## Показатели кривой "поток—объем"

1-я подгруппа			
Показатель, % от должн.	Исходно	2 нед. бенакорт	2 нед. плацебо
FVC	120,8±2,7	131,6±4,0**	119,6±8,3*
FEV <sub>1</sub>	95,8±6,5	108,6±5,6*	84,8±5,5***
FEF <sub>25</sub>	67,2±10,0	84,6±9,3*	54,2±11,3*
FEF <sub>50</sub>	61,6±13,1	62,8±11,4	36,2±11,6*
FEF <sub>75</sub>	55,6±18,1	57,6±17,9	32,8±16,1*
2-я подгруппа			
Показатель, % от должн.	Исходно	2 нед. плацебо	2 нед. бенакорт
FVC	122,6±4,1	124,4±6,2	128,6±4,9
FEV <sub>1</sub>	94,8±4,4	98,8±5,4	101,0±7,9
FEF <sub>25</sub>	70,2±12,4	63,0±10,0	76,4±11,6
FEF <sub>50</sub>	51,8±10,0	48,6±11,2	56,6±11,1
FEF <sub>75</sub>	45,6±16,3	47,4±17,8	49,4±17,0

Примечание. Достоверность различий показателей  
\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$ .

отсутствовали, потребности в симпатомиметиках не было. Через 2 недели приема плацебо у больных этой подгруппы вновь появились симптомы астмы и необходимость в ингаляциях симпатомиметиков. У больных 2-й подгруппы сохранялись симптомы астмы и потребность в симпатомиметиках на фоне приема плацебо, а после перевода на ингаляции бенакорта симптомы заболевания отсутствовали, потребности в ингаляциях симпатомиметиков не было (табл.2).

Клиническое улучшение у больных 1-й подгруппы сопровождалось достоверным увеличением показателей кривой "поток—объем". Через 2 недели приема плацебо у больных этой подгруппы выявлено достоверное снижение этих показателей. У больных 2-й подгруппы на фоне приема плацебо достоверной динамики показателей кривой "поток—объем" не выявлено ( $p > 0,05$ ), а через 2 недели приема бенакорта наблюдалась тенденция к увеличению этих показателей (табл.3).

Анализ динамики показателей, характеризующих гиперреактивность бронхов, показал, что у больных 1-й подгруппы через 2 недели приема бенакорта наблюдается достоверное увеличение показателя  $\log PK_{20}$  на 1,13 мг/мл, что соответствует увеличению  $PK_{20}$  в 2,8 раза по сравнению с исходным значением. Через 2 недели приема плацебо у больных этой подгруппы выявлено достоверное снижение показателя  $\log PK_{20}$  на 1,57 мг/мл, что соответствует снижению  $PK_{20}$  в 4,3 раза. У больных 2-й подгруппы через 2 недели приема плацебо достоверной динамики показателя гиперреактивности бронхов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

## Динамика показателей гиперреактивности бронхов

1-я подгруппа			
Показатель, мг/мл	Исходно	2 нед. бенакорт	2 нед. плацебо
$PK_{20}$	0,06±0,02	0,17±0,06	0,04±0,02
$\log PK_{20}$	-3,07±0,31	-1,94±0,29*	-3,51±0,40*
2-я подгруппа			
Показатель, мг/мл	Исходно	2 нед. плацебо	2 нед. бенакорт
$PK_{20}$	0,07±0,04	0,05±0,01	0,08±0,02
$\log PK_{20}$	-3,15±0,50	-3,19±0,27	-2,58±0,24*

Примечание. Достоверность различий показателей  
\* —  $p < 0,05$

Через 2 недели приема бенакорта у этой подгруппы выявлено достоверное увеличение показателя  $\log PK_{20}$  на 0,61 мг/мл, что соответствует увеличению  $PK_{20}$  в 1,6 раза и свидетельствует о снижении гиперреактивности бронхов (табл.4).

У больных 1-й подгруппы через 2 недели приема бенакорта отмечалось достоверное уменьшение ИИВ, а после приема плацебо — достоверное увеличение этого показателя. На фоне приема плацебо во 2-й подгруппе достоверной динамики показателя ИИВ не выявлено ( $p > 0,05$ ), а на фоне приема бенакорта отмечается достоверное снижение ИИВ в бронхах (табл.5).

Анализ динамики цитограмм бронхоальвеолярной жидкости показал, что в 1-й подгруппе на фоне приема бенакорта достоверно снижается число нейтрофилов и эозинофилов, а число альвеолярных макрофагов достоверно возрастает на 10,6; 3,6; 16,8% соответственно. На фоне плацебо число нейтрофилов и эози-

Таблица 5

## Динамика воспалительных изменений в бронхах

1-я подгруппа			
Показатель, баллы	Исходно	2 нед. бенакорт	2 нед. плацебо
ИИВ	0,72±0,08	0,52±0,08**	0,88±0,05*
2-я подгруппа			
Показатель, баллы	Исходно	2 нед. плацебо	2 нед. бенакорт
ИИВ	0,60±0,13	0,58±0,02	0,48±0,05*

Примечание. Достоверность различий показателя  
\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$

Таблица 6

## Динамика показателей цитограммы БАС (%)

1-я подгруппа			
Показатель	Исходно	2 нед. бенакорт	2 нед. плацебо
Альвеолярные макрофаги	71,6±0,8	88,4±0,9**	73,6±1,7**
Нейтрофилы	17,0±2,3	6,4±1,7**	18,0±2,8**
Лимфоциты	2,2±0,7	1,6±0,5	1,4±0,9
Эозинофилы	6,2±1,5	2,6±0,9**	6,0±1,4*
2-я подгруппа			
Показатель	Исходно	2 нед. плацебо	2 нед. бенакорт
Альвеолярные макрофаги	80,0±2,0	77,6±2,7	85,8±1,7*
Нейтрофилы	14,8±2,4	13,0±1,4	7,6±1,4*
Лимфоциты	1,0±0,3	0,6±0,4	2,4±0,9
Эозинофилы	4,2±1,1	6,2±1,9	3,6±1,6**

Примечание. Достоверность различий показателей \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

нофилов достоверно увеличивается, число альвеолярных макрофагов — достоверно снижается на 11,6; 3,4; 14,8% соответственно. Во 2-й подгруппе на фоне приема плацебо достоверной динамики показателей цитограмм не выявлено ( $p > 0,05$ ). Однако на фоне приема бенакорта наблюдается достоверное увеличение доли альвеолярных макрофагов на 8,2% при достоверном снижении доли нейтрофилов и эозинофилов на 5,4 и 2,6% соответственно (табл.6).

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что у больных БА легкого течения существует умеренная степень активности воспаления в бронхоальвеолярном пространстве, о чем свидетельствовало увеличение доли нейтрофилов и эозинофилов, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов. Через 2 недели лечения бенакортом при сравнении с плацебо наблюдалось достоверное увеличение показателей ФВД, уменьшение доли нейтрофилов и эозинофилов в цитограмме БАС и снижение ИИВ. Это сопровождалось достоверным уменьшением  $\log \text{ПК}_{20}$  (показатель, характеризующий гиперреактивность бронхов). Через 2 недели после отмены препарата у пациентов вновь наблюдалось достоверное увеличение показателей, характеризующих нарастание степени воспаления в бронхоальвеолярном пространстве и гиперреактивности бронхов. Это связано с коротким периодом лечения и подтверждает мнение ряда ученых о том, что продолжительность подавления ингаляциями глюкокортикостероидов воспаления и бронхиальной гиперреактивности после отмены кортикостероида зависит от продолжительности кортикостероидной терапии и, возможно, от суммарной дозы препарата [16,21]. Полу-

ченные результаты свидетельствуют о том, что у больных БА легкого течения умеренная степень воспаления в бронхах может корректироваться ИГК типа бенакорт в дозе 400 мкг в сутки и препятствовать прогрессированию заболевания. Это согласуется с мнением ряда исследователей о роли ингаляционных глюкокортикостероидов как препаратов первого ряда для лечения больных бронхиальной астмой [12,18,22]. Собственные результаты свидетельствуют о том, что у больных с легким течением заболевания эффективной является доза бенакорта 400 мкг/сут. Однако 2-недельный курс лечения является недостаточным для длительного поддержания противовоспалительного эффекта.

## ЛИТЕРАТУРА

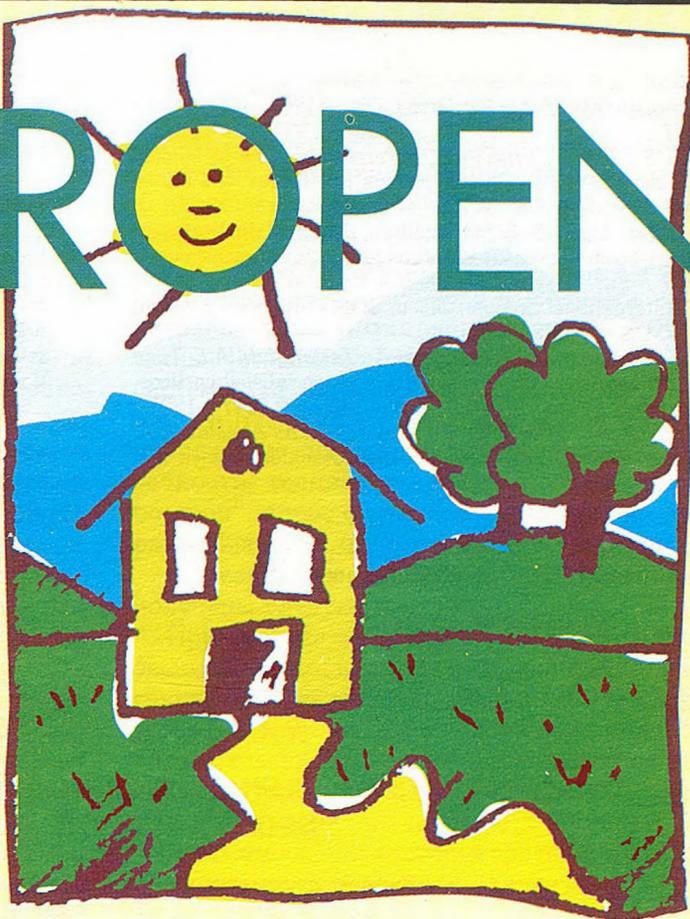
1. Волков В.С., Нечаев В.И. Качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхов при бронхоскопическом исследовании: Метод. рекомендации. — Калинин, 1990.
2. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
3. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Там же. — 1993. — № 1. — С.78—83.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Там же. — 1993. — Приложение. — С.6—44.
5. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (по материалам 2-го ежегодного конгресса Европейского общества респираторной медицины) // Там же. — 1992. — № 3. — С.6—9.
6. Чучалин А.Г., Хамид И.М. Бронхиальная астма. Сальбутамол — М.: Фармединфо, 1992. — С.4—66.
7. Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S.-A., Lindon M., Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage // Am.Rev.Respir.Dis. — 1990. — Vol.142. — P.91—99.
8. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J.Allergy Clin.Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
9. Barnes P.J. A new approach to the treatment of asthma // N.Engl. J. Med. — 1989. — Vol.321. — P.1517—1527.
10. Borson D.B., Gruenert D.C. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed tracheal epithelial cells // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol.260. — P.L83—L89.
11. DSouza W., Beasley R., Te Karu H. et al. Trial of credit card asthma action plan (CCAP) in a Maori community // Eur.Respir.J. — 1992. — Vol.5, Suppl.15. — P.95.
12. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutalin with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma // N.Engl.J.Med. — 1991. — Vol.325. — P.388—392.
13. Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.E. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma // Thorax. — 1981. — Vol.36. — P.575—579.
14. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzieleghe M.A. et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics // Am.Rev.Respir.Dis. — 1990. — Vol.142. — P.832—836.
15. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and standardisation. — Lung: Druco AB, 1991.
16. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzieleghe M.A., Hargreave F.E. Reduction of budesonide after a year on increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained // J.Allergy Clin.Immunol. — 1991. — Vol.87. — P.483—489.
17. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela N. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with

# МАС CRO PEN®

## МАКРОПЕН®

таблетки  
суспензия

мидекамицин  
мидекамицина  
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 высокобезопасный 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 мидекамицину, 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 мидекамицина, сухая смесь для приготовления 115 мл суспензии (175 мг мидекамицина 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

- inhaled corticosteroid // *Am.Rev.Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.423—427.
18. *Lorentzson S., Boe J., Eriksson G., Perrson G.* Use of inhaled corticosteroids in patients with mild asthma // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.733—735.
  19. National Heart, Lung & Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on diagnosis and management of asthma // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
  20. *Thom T.J.* International Comparisons in COPD Mortality // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.140.— P.41—49.
  21. *Vatheneh A.S., Knox A.J., Wisniewski A., Tattersfield A.E.* Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma // *Ibid.*— 1991.— Vol.143.— P.1317—1321.
  22. *Vaz de Azevedo M., Coelho M., Mendes J.A.P., de Almeida A.B.* Can a low or moderate dose of inhaled budesonide replace oral nonsteroidal anti-asthma treatment? // *J. Int. Med. Res.*— 1991.— Vol.19.— P.280—288.
  23. *Venge P., Dahl R., Karlstrom R. et al.* Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year double blind trial with theophylline and two doses of inhaled budesonide. Abstract // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.190.
  24. *Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al.* Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy // *Eur. Respir. J.*— 1988.— Vol.1.— P.311—318.
  25. *Weiss K.B., Gergen P.J., Hodson T.A.* An economic evaluation of asthma in the United States // *N. Engl.J.Med.*— 1992.— Vol.326.— P.862—866.

Поступила 18.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК (61-316):376:616.248

*К.А.Гаркалов, А.С.Белевский*

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней № 1 АкмолГМИ, г.Акмол;  
НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### THE MEDICO-SOCIAL SIGNIFICANCE OF EDUCATION OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

*K.A. Garkalov, A.S. Belevsky*

#### S u m m a r y

Both aspects are significant in the problem of education of patients with bronchial asthma: as rise of patient's accomplishments, more careful execution of prescriptions, improvement of course of asthma, as well mental and emotional condition of patients that have direct influence on quality of their life.

The medico-social significance of education of patients including it's influence on mental and emotional realm of patients was studied in this research. Besides improvement of medical characteristics it was demonstrated that parameters of condition of vegetative nervous system were progressed considerably, and emotional stress was decreased. These results were obtained with the help of the special questionnaire, the Lusher's test, cardiointervalography according with R.M.Baevsky.

Our data prove importance of education of patients and demonstrate an additional side of efficacy of that education — influence on mental and emotional status of patients.

#### Р е з ю м е

В проблеме обучения больных бронхиальной астмой имеет значение не только повышение уровня знаний пациентов, их более правильное следование назначениям и улучшение течения бронхиальной астмы, но и состояние психоэмоциональной сферы, что напрямую сказывается на качестве жизни больных.

Исследование посвящено изучению медико-социального значения обучения больных, в том числе его влияния на психоэмоциональную сферу. Помимо улучшения медицинских показателей, продемонстрировано, что у больных значительно улучшались параметры, отражающие состояние их вегетативной нервной системы, а также снижался уровень психоэмоционального напряжения. Данные результаты получены с помощью использования специального опросника, теста Люшера и кардиоинтервалографии по Р.М.Баевскому.

Полученные данные показывают важность обучения больных и демонстрируют еще одну сторону его эффективности — влияние на психоэмоциональный статус больного.

Бронхиальная астма (БА) является ярким примером психосоматического заболевания, и влияние психоэмоциональных факторов на течение БА общепризнано [10]. Среди больных БА встречаются лица, у которых первый приступ удушья возник в ситуации острого нервного напряжения. Поэтому нельзя однозначно рассматривать патологические изменения личности больных БА только как следствие основного заболевания.

В работах многих отечественных авторов [1—3, 9] обращается внимание на большую частоту нервно-психических расстройств у больных БА. У некоторых больных нервно-психические факторы, способствуя провокации и фиксации астматических симптомов, глубоко вплетаются в патогенетическую цепь заболевания, что приводит к усугублению их состояния, хронизации болезни. У некоторых больных эти факторы могут обусловить развитие нервно-психических расстройств, которые существуют параллельно основному болезненному процессу в виде неврозов, невротических и патологических личностных реакций на болезнь [8].

БА является хроническим заболеванием, поэтому изменению личности уделяется особое внимание. Важными чертами хронических болезней являются их необратимость, наличие осложнений, они могут продолжаться на протяжении всей жизни, часто со смертельным исходом [7]. Болезнь, ставшая хронической, становится и составной частью личности, встраивается в нее. Неблагоприятное воздействие оказывает и сама продолжительность болезни. Сужается сфера мышления, интересов, все мысли этих людей сопряжены только с болезнью. События, происходящие вокруг, или вообще не интересуют их, или интересуют лишь постольку, поскольку имеют отношение к их состоянию. Хроническое течение бронхиальной астмы имеет и большое социальное значение. Вынужденный отказ от привычной профессиональной деятельности (необходимость в смене профессии в связи с заболеванием или переход на инвалидность), превращение в объект семейной опеки, изоляция от привычного социального окружения сильно изменяют весь психический облик больных БА [4,5,11]. В связи с чем необходимо учитывать нервно-психический статус в реабилитации больных БА, так как изменение настроения больных может благотворно сказаться на совпадении установок врача и пациента на определенный вид лечения.

Целью данной работы было изучить медико-социальное значение обучения больных бронхиальной астмой в рамках образовательной программы в условиях астма-школы.

Обследовано 85 больных (32 мужчины и 53 женщины) в возрасте 17—55 лет (средний возраст 42,4 года). Преимущественно атопический вариант констатирован у 49 больных, инфекционно-зависимый — у 31, аспириновая триада — у 5. Контрольную группу составили 30 больных БА, не прошедших курс обучения в астма-школе, идентичных по возрасту и вариантам течения.

При проведении исследования мы использовали: опросник “Ваше самочувствие” [6], разработанный ГНИЦ ПМ МЗ РФ с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ для проведения популяционных исследований психосоциальных факторов, влияющих на здоровье населения разных стран [12], который включает в себя тест самооценки здоровья, тест Л.Ридера, опрос по шкалам удовлетворенности условиями и основными потребностями жизни, цветовой тест М.Люшера. Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали кардиоинтервалографию по Р.М.Баевскому с расчетом  $M_0$ ,  $AM_0$ ,  $aX$ , индекса напряжения, изучались количество дней нетрудоспособности, госпитализаций, частота вызовов “скорой помощи”, опрос о наличии у больных на руках препаратов базисной и симптоматической терапии.

В результате проведенного исследования нами получены следующие данные.

При анализе субъективной оценки своего здоровья было отмечено, что больше половины больных в обеих группах (соответственно 59,7 и 59,9%) оценили свое здоровье как плохое и очень плохое. Только около 7% больных в каждой группе оценивали свое здоровье как хорошее. При исследовании через 12 месяцев в контрольной группе значительных изменений не произошло. Самооценка здоровья среди больных, прошедших обучение в астма-школе, значительно улучшилась. Только 2,8% были по-прежнему недовольны состоянием своего здоровья, почти каждый третий оценил свое здоровье как хорошее, остальные были им удовлетворены (табл.1).

При проведении теста Л.Ридера стресс высокой степени испытывали почти треть больных в обеих группах (29% в основной группе и 33% в контрольной), средний уровень стресса наблюдался в 46,7% случаев в основной группе и 50% в контрольной, низкий уровень соответственно 24,3 и 17%. При исследовании через 12 месяцев в контрольной группе стресс высокой степени испытывали 27% больных, средней — 53%, и низкой — 20%. Среди больных, посетивших полный курс астма-школы, стресс высокой степени испытывали лишь 5,6% больных, 48,5% испытывали стресс средней степени и 45,9% — низкий уровень стресса.

Т а б л и ц а 1

**Результаты опроса самооценки здоровья больными астмой (%)**

Оценка здоровья	Основная группа		Контрольная группа	
	до занятий	спустя 12 мес.	1-е исследование	спустя 12 мес.
Очень плохое	6,5	—	3,3	3,3
Плохое	53,2	2,8	56,6	50
Удовлетворительное	33,8	62,8	33,4	36,7
Хорошее	6,5	34,4	6,7	10

## Результаты опроса по шкале удовлетворенности жизнью (%)

Уровень удовлетворенности	Основная группа		Контрольная группа	
	до занятий	спустя 12 мес.	1-е исследование	спустя 12 мес.
Низкий	29	14,3	30	23,3
Средний	52,6	54,3	53,3	60
Высокий	19,4	31,4	16,7	16,7

ными благами, целенаправленности действий, потребности к самореализации; с другой — озабоченности своим состоянием, ощущением нависшей угрозы, где не последнюю, а возможно, и решающую роль играет состояние здоровья. Чувство бессилия, в том числе перед болезнью, переутомление препятствуют активной деятельности, имеются неврастенические проявления, потребность распоряжаться своей судьбой, а не зависеть от состояния здоровья, разрешений врачей. Существует и повышенная чувствительность к критическим замечаниям в свой адрес, что подчас еще более усугубляет течение основного заболевания.

Уровень трудоспособности составил  $53,2 \pm 2,14\%$ .

При повторном исследовании, через 12 месяцев после обучения в астма-школе, балл тревоги в среднем составил  $0,70 \pm 0,17$ , что достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем при первоначальном исследовании. Имеется тенденция к снижению стресса.

Запись выбора цветов выглядела следующим образом:

+	x	x	=	=	=	-	-
2	3	1	5	4	6	7	0
2	1	3	5	4	6	0	7
+	x	x	=	=	=	-	-

Появились признаки уверенности в себе, самоуверждения. Наблюдалась потребность в преодолении ограничений, в том числе дистанции, отделяющей от окружающих, повышение активности и оптимизма, стремление к деятельности, обеспечивающей успех, желание признания. Эти данные свидетельствуют о положительном воздействии общения больных между собой в условиях астма-школы, примеров больных, добившихся профессионального роста несмотря на болезнь.

Уровень работоспособности также увеличился по сравнению с первым исследованием и составил  $72,05 \pm 2,88$  ( $p < 0,001$ ).

Как видно из табл.3, у больных БА имело место преобладание симпатического звена и снижение активности парасимпатического отдела нервной системы, кроме того, высокие показатели индекса напряжения свидетельствовали об увеличении напряжения адаптационной системы больных и даже возможном ее

Результаты опроса по шкале удовлетворенности жизнью представлены в табл.2.

Как видно из табл.2, в основной группе произошло уменьшение (почти в 2 раза) больных с низкой удовлетворенностью жизнью и в 1,6 раза увеличилась группа больных с высокой удовлетворенностью жизнью. В контрольной группе существенных изменений не произошло.

При анализе частоты встречаемости неудовлетворенности основными условиями и потребностями жизни при первом исследовании было выявлено, что наиболее значимыми источниками стресса для больных БА в обеих группах были: состояние здоровья (соответственно 51,6 и 56,8%), материальное положение (30,6 и 33,4%), экологическая обстановка в регионе (30,6 и 29,7%), социальная незащищенность (27,4 и 29,7%).

При исследовании через 12 месяцев состояние здоровья для больных БА основной группы уже не являлось ведущим источником стресса и оценивалось в 1—2 балла только 8,7% опрошенных (53,3% — в контрольной). Источниками же стресса в обеих группах по-прежнему были: материальная обеспеченность (26,7 и 30% больных), социальная незащищенность (20,1 и 33,4%), экологическая обстановка в районе проживания (17,4 и 23,3%). Обращает также на себя внимание улучшение отношения больных, прошедших обучение в астма-школе, к медицинскому обслуживанию. Так, до начала обучения 19,4% больных БА были не удовлетворены им, а при контрольном исследовании таких больных было лишь 6,8% (в контрольной группе 23,1 и 19,8%).

При анализе метода цветового выбора М.Люшера, который мы проводили больным основной группы, нами высчитывались уровни стресса, работоспособности, а главное, обращалось внимание на выбор 8-цветового ряда. Интерпретацию проводили исходя из того, какой цвет в каждой позиции оказывался наиболее представленным (в %). В результате получилась (по порядку предпочтения) следующая запись:

+	+	x	=	=	-	-	-
2	3	5	1	4	0	6	7
0	2	5	1	4	3	6	7
+	+	x	=	=	-	-	-
C					A	A	A
!	!	!			!		;

где цифры означают цвета (1 — синий, 2 — зеленый, 3 — красный, 4 — желтый, 5 — фиолетовый, 6 — коричневый, 7 — черный, 8 — серый), а два их ряда — двукратный выбор.

Уровень стресса в среднем составил  $3,1 \pm 0,22$ , что является средним уровнем тревоги, но намечается тенденция к ее нарастанию, обострению симптоматики. Отмечаются амбивалентные тенденции, которые проявляются, с одной стороны, в активности позиций, высокой мотивации достижений, обладании жизнен-

# РУЛИД®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Р О К С И Т Р О М И Ц И Н

**НОВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ**



## КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИЛА ЭФФЕКТИВНОГО МАКРОЛИДА



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

● ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

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

**Хёхст Мэрион Руссель**

Т а б л и ц а 3

## Показатели кардиоинтервалографии

Показатель	До астма-школы	Спустя 12 мес.
Мода	0,76±0,03	0,92±0,03*
Амплитуда моды	50,1±1,89	37,9±1,37*
Вариационный размах	0,13±0,01	0,20±0,01*
Индекс напряжения	394,9±57,1	123,5±14,5*

П р и м е ч а н и е. Звездочка —  $p < 0,001$

срыве. Это отражает наличие у больных психовегетативной напряженности, сочетающейся с обострением симптоматики, что усугубляется частым применением симпатомиметиков, еще больше увеличивающих вегетативный дисбаланс, и может привести к срыву — развитию тяжелых приступов и астматического состояния. При контрольном исследовании обращает на себя внимание уменьшение тонуса симпатической нервной системы и увеличение парасимпатических влияний. Произошло достоверное снижение индекса напряжения, свидетельствующее об уменьшении уровня стресса и повышении уровня возможности адаптационной системы.

Как видно из приведенных выше результатов, обучение, проводимое в условиях астма-школы, имеет для больных БА большое значение. Расширение объема знаний о своем заболевании, методах его лечения и профилактики обострений, появление уверенности и умения себя вести во время приступов удушья, нахождение в коллективе людей, страдающих одинаковой патологией, неформальный контакт с врачами способствуют улучшению психовегетативного статуса и снижению психоэмоционального напряжения у больных БА, что происходит в результате стабилизации течения заболевания, заключающейся в улучшении показателей, представленных в табл.4. При анализе этих показателей видно, что в основной группе произошло значительное снижение числа госпитализаций, дней нетрудоспособности, частоты вызовов "скорой помощи".

На наш взгляд, это произошло благодаря сознательному и правильному применению больными посто-

Т а б л и ц а 5

## Опрос о наличии у больных БА\* медикаментов на руках

Медикаменты	Посещавшие школу	Контрольная группа
Аэрозольные β-агонисты	99,04	66,16
Таблетки симпатомиметиков	6,6	51,8
Короткие теофиллины	35,2	89,1
Пролонгированные теофиллины	58,8	31,1
Аэрозольные стероиды	40,22	2,14
Системные стероиды	76,6	32,8
Кромолин натрия	87,03	44,2

П р и м е ч а н и е. \* — средний процент больных, имевших лекарства из данных групп препаратов за 5 месяцев.

янной базисной терапии, что подтверждается и результатом опроса о наличии у больных астмой, прошедших обучение в астма-школе, и контрольной группы препаратов базисной и симптоматической терапии. Опрос проводился 1 раз в месяц в течение 5 месяцев. Результаты представлены в табл.5.

Лучшее понимание своего заболевания, механизма действия лекарственных средств привело к тому, что группа больных БА, прошедших обучение в астма-школе, практически всегда применяла препараты базисной терапии, имела лучший набор лекарств бронхолитического действия. Больные в контрольной группе из-за боязни "гормонов" и аэрозольных симпатомиметиков, поддерживаемой подчас участковыми врачами, как "последнего средства в лечении астмы", не проводят должной базовой терапии, предпочитая принимать больше бронхолитических средств, причем наравне с аэрозольным путем их введения употребляют и пероральные средства (теофедрин) и короткие теофиллины (эуфиллин в таблетках), что в конечном итоге приводит к обострению заболевания, передозировке симпатомиметиков и их побочным эффектам.

Таким образом, групповое обучение больных астмой приводит к улучшению как клинического течения заболевания, так и психовегетативного статуса, что обусловлено их взаимозависимостью. Снижается уровень психоэмоционального напряжения, меняется отноше-

Т а б л и ц а 4

## Изменение числа госпитализаций и дней нетрудоспособности

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До занятий	Через 12 мес.	1-е исследование	Через 12 мес.
Общее число госпитализаций*	1,73±0,16	0,67±0,09**	1,73±0,16	0,67±0,09
Общее число дней нетрудоспособности	91,33±7,4	35,04±5,1**	91,33±7,4	35,04±5,1
Частота вызовов "скорой помощи"	9,23±0,17	3,01±0,16**	8,92±0,21	8,47±0,19

П р и м е ч а н и е. \* — в расчете на одного больного, \*\* —  $p < 0,001$ .

ние больных к собственному здоровью, окружающей среде, медицинскому обслуживанию, увеличивается их работоспособность и активность. Наряду с уменьшением экономических затрат, это имеет большое медико-социальное значение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Социальное и биологическое в проблеме бронхиальной астмы // Клин.мед.— 1982.— № 2.— С.4—10.
2. Булатов П.К. О неврогенных факторах в патогенезе и клинике бронхиальной астмы // Бронхиальная астма.— Л., 1962.— С.9—27.
3. Волков В.Т. Деонтологические аспекты реабилитации нервно-психических расстройств у больных бронхиальной астмой // Реабилитация нервно-психических больных.— Томск, 1984.— С.64—68.
4. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного.— Л., 1980.
5. Ковалев В.В. Личность и ее нарушения при соматической болезни // Роль психического фактора в происхождении,

- течении и лечении соматических болезней.— М., 1972.— С.47—50.
6. Копина О.С., Суслова С.А., Заикин Е.В. Экспресс-диагностика уровня психоэмоционального напряжения и его источников // Вопр. психол.— 1995.— № 3.— С.119—133.
  7. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику.— М., 1987.
  8. Федосеев Г.В., Куприянов С.Ю. Бронхиальная астма как способ патологической адаптации к микросоциальной среде // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С.31—36.
  9. Филиппов В.П. Психосоматические соотношения при бронхиальной астме: Дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1976.
  10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
  11. Lefevre F., Just J., Grimfeld A. Psychology of adolescent asthma // Med. Hyg.— 1993.— Vol.51.— P.1440—1442.
  12. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. (WHO Facsimile Urgent. 3037 MRC. August.) — Geneva, 1988.

Поступила 16.09.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-008.46-036.12-085

*С.Н.Авдеев, А.В.Третьяков*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ДВУМЯ УРОВНЯМИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### NON-INVASIVE BI-LEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE VENTILATION (BIPAP) IN THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE

*S.N.Avdeev, A.V.Tretjakov*

#### S u m m a r y

Mechanical intermittent positive pressure ventilation effectively provides ventilatory support in patients with acute respiratory failure (ARF), but it requires placing artificial airways resulting in such complications as ventilatory pneumonia, mechanical damage of larynx and trachea and others. In this article we discuss the validities and advantages of alternative method of mechanical ventilation — non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) via nasal and facial masks. We consider indication and exclusion criteria for NPPV, different modes of ventilation used more often with NPPV, the groups of patients with ARF which may benefit from NPPV. We also review several controlled and uncontrolled studies showed advantages of NPPV over convectional methods resulted in reduction in intubation rates, hospital mortality and length of stay in hospital. We present case report showed the efficacy of NPPV in 68-old patient with acute respiratory failure due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

#### Р е з ю м е

Искусственная вентиляция легких традиционно является эффективным средством респираторной поддержки у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), но требует применения “инвазивных процедур” — интубации трахеи или трахеостомии, которые могут приводить к развитию серьезных осложнений — “вентиляционным” пневмониям, механическим повреждениям гортани и трахеи и др. В настоящей статье обсуждается применение нового альтернативного метода вентиляции — масочной неинвазивной вентиляции легких (мНВЛ) с использованием режима с двумя уровнями положительного давления. Рассматриваются показания к назначению мНВЛ, критерии исключения, режимы вентиляции

у группы пациентов, у которых мНВЛ может иметь успех. Приводятся результаты некоторых контролируемых и неконтролируемых исследований, демонстрирующих снижение летальности, потребности в интубации трахеи, длительности пребывания в стационаре при терапии мНВЛ. Представлен клинический случай больного с ОДН на фоне обострения хронического обструктивного бронхита, у которого был достигнут хороший клинический эффект при использовании мНВЛ.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является одной из самых частых причин госпитализации больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) в отделения неотложной терапии [9]. Летальность в данной группе больных довольно высока — от 16 до 40% [1]. Традиционная терапия состоит из кислородотерапии, бронходилататоров (симпатомиметики, антихолинергические препараты, метилксантины), антибиотиков, кортикостероидов, отхаркивающих. Однако если, несмотря на проводимую терапию, состояние пациента не улучшается, становится актуальным применение методов механической респираторной поддержки — искусственной вентиляции легких (ИВЛ). ИВЛ назначается при обострении ХОЗЛ, если налицо выраженные нарушения газового состава крови, нарастание респираторного ацидоза, признаки утомления дыхательной мускулатуры, угнетение сознания [21]. Основными задачами ИВЛ является восстановление нарушенного газообмена, обеспечение отдыха дыхательной мускулатуры [9]. Вместе с очевидными позитивными влияниями на параметры газообмена и вентиляции ИВЛ может повлечь серьезные осложнения: вентиляционные пневмонии, синуситы, баротравмы легких, механические повреждения гортани и трахеи, связанные с “инвазивными” вмешательствами — трахеостомией и интубацией трахеи [7].

С середины 80-х годов все большую популярность завоевывают методы “неинвазивной” вентиляции легких, то есть респираторные пособия без интубации трахеи и трахеотомии [3]. “Неинвазивная” вентиляция легких разделяется на две большие группы: с отрицательным давлением на вдохе (NPV — negative pressure ventilation) и с положительным давлением на вдохе (PPV — positive pressure ventilation).

Вентиляция легких отрицательным давлением — то есть с наложением отрицательного, субатмосферного давления на все тело или на грудную клетку, живот — является самым старым способом искусственной респираторной поддержки. Аппарат для обеспечения искусственного дыхания одним из первых применил шотландский терапевт *Джон Далziel* в 1832 г. [25]. Респиратор представлял собой герметичный ящик, куда помещался больной, оставляя снаружи лишь голову. Фаза вдоха осуществлялась наложением на тело пациента отрицательного давления. Механизм, создававший это давление, состоял из пары ручных мехов. Затем в Европе и Америке было создано несколько подобных аппаратов для реанимации детей и взрослых. Прототип электрического “железного легкого” был создан исследователями из Гарвардской медицинской школы *Дринкером, МакКанном и Шо* в 1928 г. [10]. Использование “железного легкого” позволило снизить летальность от паралича дыхательной мускулатуры во время эпидемии полиомиелита на 50%.

Впоследствии появились и другие, так называемые бодиреспираторы: “панцирь”, “ракушка”, “пневмопояс”, “пончо” и др. Подобные респираторы широко применяются и в настоящее время у больных с хронической дыхательной недостаточностью (нейромышечные заболевания, кифосколиоз и другие деформации грудной клетки, последствия полиомиелита) [20,25]. Однако эти респираторы имеют некоторые недостатки — громоздкость аппаратуры, сложность подгонки, мышечно-скелетные боли, развитие обструктивного апноэ сна [13].

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (принцип положительного давления используется практически во всех респираторах для экстренной помощи) впервые была применена в 60—70-х гг. [2], но при этом взаимосвязь пациент—респиратор осуществлялась с помощью загубника.

В 1981 г. *C.E.Sullivan et al.* [23] предложили носовую плотноподгоняемую маску для терапии пациентов с синдромом апноэ сна при помощи спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением (СРАР), эта маска в дальнейшем и получила широкое распространение. Проведенные в середине 80-х гг. исследования показали, что применение масочной неинвазивной вентиляции легких (мНВЛ) значительно улучшает состояние больных с хронической дыхательной недостаточностью, особенно во время сна [3,11,18].

Масочная вентиляция не требует применения седативных и деполяризирующих препаратов. Однако новый метод не лишен недостатков: нет прямого доступа к дыхательным путям, что затрудняет использование мНВЛ при обильной трахеобронхиальной секреции; затруднен контроль функциональных показателей механики дыхания, возможной при “инвазивной” вентиляции с помощью современных микропроцессорных респираторов. К осложнениям мНВЛ относятся: аэрофагия, аспирация желудочного содержимого (редко), раздражения носа, глаз, аррозия мостика носа, носовые кровотечения [13]. Обычно эти осложнения (за исключением аспирации) не требуют прекращения вентиляции.

Первое исследование применения мНВЛ при ОДН было проведено в 1989 г. *G.U.Meduri* в группе, состоявшей из 10 больных (6 — обострение ХОЗЛ, 2 — пневмонии, 2 — отек легких), успех был отмечен у 6 пациентов — удалось достигнуть существенного улучшения состояния больных, коррекции параметров газового анализа крови без применения интубации трахеи и ИВЛ [15].

Сравнивая две группы пациентов с ОДН, *Brochard et al.* обнаружили, что потребность в проведении интубации трахеи возникла лишь у 1 больного из 13, находившихся на мНВЛ, по сравнению с 11 из 13 у пациентов, которым мНВЛ не проводилась [6]. В

**Показания к неинвазивной  
вентиляции легких при ОДН**

1. Выраженная одышка в покое, ЧДД > 24.
2. Участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры (абдоминальный парадокс, альтернирующий ритм — чередование грудного и брюшного типов дыхания).
3. Гиперкапния  $> 60$  мм рт. ст. и прогрессивное нарастание  $\text{раСО}_2$ .
4.  $\text{рН} < 7,35$  и прогрессивное снижение  $\text{рН}$ .
5. Гипоксемия  $\text{раО}_2 < 60$  мм рт.ст., несмотря на проводимую оксигенотерапию ( $\text{FiO}_2 > 0,60$ ).

**Критерии исключения больных  
для неинвазивной вентиляции легких**

1. Остановка дыхания.
2. Гипотония (систолическое АД  $< 90$  мм рт.ст.).
3. Неконтролируемая аритмия, недавний инфаркт миокарда (до 2 месяцев со дня развития).
4. Обструкция верхних дыхательных путей, лицевая травма.
5. Невозможность обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева.
6. Неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

контролируемом рандомизированном исследовании *Bott et al.* при сравнении двух групп больных с ОДН на фоне ХОЗЛ показано, что при проведении мНВЛ произошло более быстрое восстановление газообмена, улучшение субъективного состояния, отмечено значительное снижение летальности (1 из 26 в основной группе против 9 из 30 в контрольной) [5].

Основными показаниями к мНВЛ являются критерии, представленные в табл. 1, здесь же приведены критерии исключения. Обычно мНВЛ проводят сеансами по 2—3 часа с перерывами на 1—1,5 часа. Как правило, в течение суток длительность вентиляции от 8 до 20 ч, общая продолжительность масочной вентиляции в среднем 3 суток [13].

Наиболее часто у больных ХОЗЛ применяются режимы поддержки давлением на вдохе (pressure support) [6] и объем-циклический (volume-cycled) [5,15], реже другие (SIMV) [16]. Каких-либо преимуществ в эффективности каждого из этих режимов не выявлено, хотя существуют определенные особенности. Режим поддержки давлением позволяет лучше компенсировать утечку потока, такой режим более комфортен для пациента, а объем-циклический режим обеспечивает стабильную величину дыхательного объема, несмотря на изменение импеданса в бронхолегочной системе (сопротивления и податливости) [7]. В последние годы широкую популярность приобрел респиратор ViPAP (*Respironics, Inc. Murrysville, США*), который позволяет создавать разные уровни давления во время вдоха и выдоха, то есть режим поддержки давлением на вдохе (pressure support) + положительное давление во время выдоха (exiratory positive airway pressure — EPAP) [22].

Использование режима с двумя уровнями давления имеет очевидные преимущества при терапии больных ХОЗЛ. Положительное давление во время выдоха (EPAP) позволяет увеличить функциональную остаточную емкость легких, повысить стабильность альвеол, что препятствует образованию микроателектазов, предупреждает раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, увеличивает податливость легких, улучшает вентиляционно-перфузионные отношения, снижает внутрилегочный шунтовой кровоток [12]. Применение EPAP также позволяет уменьшить избыточное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) на уровне альвеол (“синдром воздушной ловушки”, “непреднамеренный”, “внутренний” ПДКВ, auto-PEEP), который создается при выраженном повышении сопротивления дыхательных путей из-за недостаточного времени для выдоха всего дыхательного объема [17]. Снижение “внутреннего” ПДКВ позволяет уменьшить пороговую инспираторную нагрузку на дыхательную мускулатуру [24], предупредить развитие гемодинамических осложнений [4].

Режим поддержки давлением на вдохе признан наиболее эффективным и физиологичным режимом, снижающим нагрузку на дыхательную мускулатуру [19], максимальным уровнем инспираторного давления считается величина, при которой дыхательный объем равен 10—12 мл/кг массы. Данный режим позволяет обеспечить оптимальный уровень альвелярной вентиляции, добиться элиминации гиперкапнии (при условии сохранного центрального инспираторного драйва). Также важным преимуществом режима поддержки давлением является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт.

Перечисленные положительные стороны этих режимов и возможность их сочетания привлекают внимание многих исследователей, особенно для лечения ОДН на фоне тяжелых обструктивных заболеваний бронхолегочной системы. *M. Confaloneri et al.* [8] применили режим с двумя уровнями положительного давления при помощи респиратора ViPAP и носовой маски у 28 пациентов с ОДН на фоне обострения ХОЗЛ, мНВЛ оказалась успешной у 18 (64%) больных. С использованием ViPAP было проведено сравнительное рандомизированное исследование терапии больных с ОДН при обострении хронического обструктивного бронхита. *N. Kramer et al.* [14], применяя мНВЛ, добились более быстрого восстановления функциональных показателей, уменьшения выраженности диспноэ, чем у пациентов в группе сравнения. Потребность в интубации трахеи была на 73% ниже (у 5 из 15 больных в основной группе по сравнению с 11 из 16 в группе сравнения,  $p < 0,05$ ).

Пока остаются нерешенными многие вопросы, связанные с применением этого нового метода респираторной поддержки — недостаточно четко разработаны алгоритмы применения мНВЛ у различных групп больных, оптимальные режимы вентиляции, остается мало изученным влияние мНВЛ на работу и силу дыхательной мускулатуры, транспорт кислорода.

## Динамика функциональных показателей больного С. на фоне терапии мНВЛ

Показатели	раО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	раСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	pH	Vd/Vt	Qs/Qt, %	раО <sub>2</sub> /F <sub>IO</sub> <sub>2</sub>	МIP, см вод.ст.	МЕР, см вод.ст.	ЧДД в 1 мин	ЧСС в 1 мин	АД, мм рт.ст.	шкала Borg
Исходно	48,9	87,8	7,25	0,79	41	232,8	19	26	26	116	160/105	9
Через 1 час после мНВЛ	103,0	57,1	7,36	0,42	22	321,8	43	54	19	96	140/95	5

В качестве демонстрации вышеизложенного приводим клинический пример успешного применения мНВЛ при помощи BiPAP у больного с ОДН на фоне ХОЗЛ.

Больной С., 68 лет, поступил в клинику НИИ пульмонологии МЗ РФ с диагнозом: Хронический обструктивный бронхит, тяжелое течение, диффузная обструктивная эмфизема легких. Острая дыхательная недостаточность на фоне гриппа. Хроническое легочное сердце, субкомпенсированное, НК II.

При поступлении предъявлял жалобы на одышку при минимальных физических нагрузках (в том числе при разговоре, еде), в покое, кашель с небольшим количеством гнойной мокроты (до 30 мл/сут), резко выраженную слабость. В анамнезе хронический бронхит в течение 24 лет, длительный стаж курения — 52 года по 20—25 сигарет/день, неблагоприятный профессиональный анамнез — работа с красителями, кислотами. Ухудшение состояния в течение последних 3 дней связано с гриппом (были больны также и члены семьи).

При осмотре состояние больного было тяжелое, сознание сохранено, хотя пациент был несколько заторможен и утомлен, ортопноэ. Диффузный теплый цианоз, выраженная потливость, набухание шейных вен. Питание понижено (дефицит массы 25%). Отмечалось участие в акте дыхания вспомогательной респираторной мускулатуры — при пальпации синхронное с дыханием напряжение *m.scaleni*, были выражены признаки утомления респираторной мускулатуры — парадоксальное втяжение брюшной стенки во время вдоха, альтернирующий ритм дыхания, ЧДД 26 в мин. Грудная клетка эмфизематозная, ригидная. В легких дыхание резко ослаблено, единичные сухие глухие хрипы, коробочный перкурторный звук. Границы сердца не определялись, тоны ритмичные, глухие, ЧСС — 116 в мин, АД — 160/105 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +3 см от края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Проведено лабораторно-инструментальное обследование.

Общий анализ крови — Hb 156 г/л, л.  $9,6 \times 10^9$ /л без палочкоядерного сдвига, СОЭ 19 мм/ч; биохимический анализ крови — гипоальбуминемия 28,7 г/л, другие показатели (мочевина, креатинин, билирубин, К, Са, Mg, неорганический фосфор, ЛДГ, КФК) в пределах нормы. На рентгенограмме грудной клетки — явления эмфиземы, диффузного перибронхиального пневмосклероза. На ЭКГ — признаки перегрузки правых отделов сердца, синусовая тахикардия. ФВД (боди-плетизмография) — ООЛ 6,39 л (256%), ФОЕ 7,17 л (205%), ОЕЛ 8,63 л (133%), ООЛ/ОЕЛ 74%, ФЖЕЛ 2,24 л (54,8%), ОФВ, 0,72 л (25,3%), ОФВ, /ЖЕЛ 32%, ПОС 25,4%, МОС<sub>75</sub> 6%, МОС<sub>50</sub> 8%, МОС<sub>25</sub> 16%; заключение: резко выраженная генерализованная бронхообструкция. Газовый анализ артериальной крови — табл.2. Оценка силы дыхательной мускулатуры — MIP 19 см вод.ст., МЕР — 26 см вод.ст.

Учитывая тяжесть состояния больного, было решено начать неинвазивную вентиляцию легких. Был выбран респиратор BiPAP, режим spontaneous, FiO<sub>2</sub>=0,32, изначально: IPAP — 8 см вод. ст., EPAP — 1 см, с последующим постепенным повышением IPAP до 13 см, EPAP до 3,5 см (при этом Vt 600—620 мл), была использована носовая маска (*Respironics, Inc.*). Пациент перенес первую процедуру удовлетворительно — легкая адаптация, отсутствие побочных эффектов, длительность первого сеанса мНВЛ — 1,5 часа. Состояние больного существенно улучшилось — отмечено повышение оксигенации, элиминация углекислоты, устранение респираторного ацидоза, улучшение эффективности газообмена, субъективного самочувствия пациента, силы респираторной мускулатуры (см. табл.2, приведены показатели через 1 час после начала мНВЛ). Больному также проводилась медикаментозная терапия:

цефуроксим 750 мг в/м каждые 8 часов, преднизолон 120 мг/сутки в/в, ингаляции при помощи небулайзера — сальбутамол 2,5 мг 6 раз/сутки, гепарин — 10 000 ЕД./сутки, N-ацетилцистеин — 600 мг/сутки, пентоксифиллин — 600 мг/сутки.

Сеансы мНВЛ проводились по 2—3 часа с перерывами 1—1,5 часа в течение 3 суток, в дальнейшем больной был переведен на кислородотерапию (3 л/мин). Впоследствии пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии (при выписке: раО<sub>2</sub> — 67,2 мм рт.ст., раСО<sub>2</sub> — 53,4 мм рт.ст., pH — 7,41, MIP — 56 см вод.ст., МЕР — 73 см вод. ст.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152.— P.577—S120.
2. *Bach J.R., Alba A.S., Bohatiuk G., Sapiro L., Lee M.* Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of post-polio respiratory insufficiency // *Chest.*— 1987.— Vol.91.— P.859—864.
3. *Bach J.R., Alba A.S., Mosher R., Delaubier A.* Intermittent positive pressure ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency // *Ibid.*— 1988.— Vol.94.— P.168—170.
4. *Benson M.S., Pierson D.J.* Auto-PEEP during mechanical ventilation of adults // *Respir. Care.*— 1988.— Vol.33.— P.557—566.
5. *Bott J., Carrol M.P., Conway J.H. et al.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.155—157.
6. *Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al.* Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1523—1529.
7. *Brochard L.* Noninvasive ventilation. Practical issues // *Intensive Care Med.*— 1993.— Vol.19.— P.431—432.
8. *Confaloneri M., Aiolfi S., Candola L. et al.* Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease treated with BiPAP by nasal mask // *Respiration.*— 1994.— Vol.61.— P.310—316.
9. *Derenne J.P., Fleury B., Pariente R.* Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.1006—1033.
10. *Drincer P.A., McKhan C.F.* 111 The iron lung. First practical means of respiratory support // *J. Am. Med. Assoc.*— 1985.— Vol.225.— P.1476—1480.
11. *Ellis E.R., Grunstein R.R., Chan S., Bye P.T., Sullivan C.E.* Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis // *Chest.*— 1988.— Vol.94.— P.811—815.
12. *Grum C.M., Chauncey J.B.* Conventional mechanical ventilation // *Clin. Chest Med.*— 1988.— Vol.9.— P.37—46.
13. *Hill N.S.* Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.1050—1055.
14. *Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S.* Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.1799—1806.
15. *Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe Ph., Nair Sr.* Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // *Chest.*— 1989.— Vol.95.— P.865—870.
16. *Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.S. et al.* Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Ibid.*— 1991.— Vol.100.— P.445—454.

17. *Pepe P.E., Marini J.J.* Occult positive end-respiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.126.— P.166—170.
18. *Piper A.J., Parker S., Torzillo P.J., Sullivan C.E., Bye P.T.* Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure // *Chest.*— 1992.— Vol.102.— P.846—850.
19. *Sassoon C.S.H.* Positive pressure ventilation. Alternative modes // *Ibid.*— 1991.— Vol.100.— P.1421—1429.
20. *Shneerson J.M.* Non-invasive and domiciliary ventilation: negative pressure ventilation // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.131—135.
21. *Slutsky A.S.* Mechanical ventilation: American college of Chest Physicians Consensus Conference // *Chest.*— 1993.— Vol.104.— P.1833—1859.
22. *Strumpf D., Carlisle C.C., Millman R.P., Smith K.W., Hill N.S.* An evaluation of the Respironics Bipap Bi-level CPAP device for delivery of assisted ventilation // *Respir. Care.*— 1990.— Vol.35.— P.415—422.
23. *Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L.* Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet.*— 1981.— Vol.1.— P.862—865.
24. *Tobin J.M., Lodato R.F.* PEEP, Auto-PEEP, and Waterfalls // *Chest.*— 1989.— Vol.96.— P.449—451.
25. *Woollam C.H.M.* The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration (1) 1832—1918 and (2) 1919—1976 // *Anesthesia.*— 1976.— Vol.31.— P.537—547; 666—686.

Поступила 26.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-008.46-085

*А.В.Третьяков, С.Н.Авдеев*

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### MODERN ASPECTS OF NON-INVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE RESPIRATORY FAILURE

*A.V.Tretjakov, S.N.Avdeev*

#### S u m m a r y

Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) is a new technique gaining a prominent position among ventilatory techniques aimed to improve ventilation in patients with severe respiratory failure. It has been proved that NPPV is effective in the treatment of acute and chronic respiratory failure and also reduces the need for endotracheal intubation, may reduce mortality rate in selected patients. The different non-invasive modalities, masks, respiratory effects, possible physiologic mechanisms of NPPV are discussed in this article on the basis of Moscow Pulmonology Research Institute experience and literature reviews.

#### Р е з ю м е

В статье обобщен опыт сотрудников НИИ пульмонологии МЗ РФ по применению неинвазивной вспомогательной вентиляции легких у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью. Представлен обзор современных методик и режимов проведения неинвазивной механической респираторной поддержки, проанализирован мировой опыт их использования.

Несмотря на значительный прогресс медицинской науки, лечение больных тяжелой дыхательной недостаточностью продолжает оставаться актуальной научно-практической задачей. К сожалению, достаточно часто медикаментозная терапия в комбинации с оксигенотерапией оказывается малоэффективной для быстрого улучшения клинического состояния этих пациентов, ликвидации тяжелых газометрических и гемодинамических расстройств. Включение в комплекс лечебных мероприятий методов механической респираторной поддержки способно значительно повысить эффективность проводимого комплексного лечения.

Эти методы во всем мире сегодня признаны одними из обязательных лечебных мероприятий при ведении больных с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Термин "механическая вентиляция легких" еще до 70—80-х годов прочно ассоциировал с необходимостью проведения интубации трахеи или наложения трахеостомы. Однако очень часто протезирование дыхательных путей сопровождалось рядом осложнений, значительно снижающих выживаемость больных: пролежни трахеи, трахеопищеводные свищи, проблемы с эвакуацией инфицированной мокроты, развитие нозокомиальных бронхопневмопатий, увеличение сопро-

тивления на выдохе и дыхательного “мертвого” пространства [7].

Достижения медицинской науки и появление современных технологий в середине 80-х годов создали предпосылки для быстрого развития и внедрения в медицинскую практику неинвазивных методик проведения механической респираторной поддержки.

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) определяется как метод искусственной вентиляции легких без протезирования дыхательных путей. Наибольшее распространение НВЛ получила при проведении вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ), отличительной чертой которой является не подавление, а поддержка самостоятельного дыхания пациентов и повышение его эффективности.

Первые упоминания о НВЛ датируются 1830 г. (вентиляция легких отрицательным давлением с помощью герметичных мехов). К сожалению, в то время эта идея не получила своего развития. Всплеск интереса к НВЛ в XX веке связан с эпидемиями полиомиелита в 50-х годах и появлением большого числа людей — заложников хронической гиповентиляции. В ходе разработки методик проведения длительной домашней вентиляции легких этим больным выяснилось, что неинвазивная ВВЛ является высокоэффективным средством лечения и при легочной патологии иного происхождения, в частности, при хронических бронхопневмопатиях. На практике было подтверждено, что неинвазивная ВВЛ в ночной период способна нивелировать у больных с хронической дыхательной недостаточностью расстройство газообмена. Обнадеживающие результаты были получены при проведении неинвазивной ВВЛ пациентам с острой дыхательной недостаточностью. При этом в 60—90% случаев удалось избежать проведения интубации трахеи и трахеостомии [4—6,8].

Основными показаниями для проведения неинвазивной ВВЛ в настоящее время принято считать:

1. Сохраняющиеся или прогрессирующие респираторный ацидоз, артериальная гипоксемия и/или гиперкапния на фоне оксигенотерапии.
2. Тяжелая декомпенсация легочно-сердечной недостаточности.
3. Выраженное утомление дыхательной мускулатуры.
4. Отлучение больного от респиратора после проведения принудительной искусственной вентиляции легких.
5. Синдром ночного апноэ.

Параллельно научным исследованиям по данной проблеме происходила разработка и создание портативной, простой в эксплуатации аппаратуры для проведения ВВЛ и высокотехнологичных масок, обеспечивающих ее неинвазивность. Достаточно быстро расширился арсенал режимов проведения ВВЛ с акцентом на облегченную адаптацию больных к респираторам и минимизацию отрицательного влияния ВВЛ на гемодинамику, снижение риска баротравмы легких (рис.1).

Основные способы проведения неинвазивной ВВЛ — триггерный, адаптационный и модуляция дыхания.

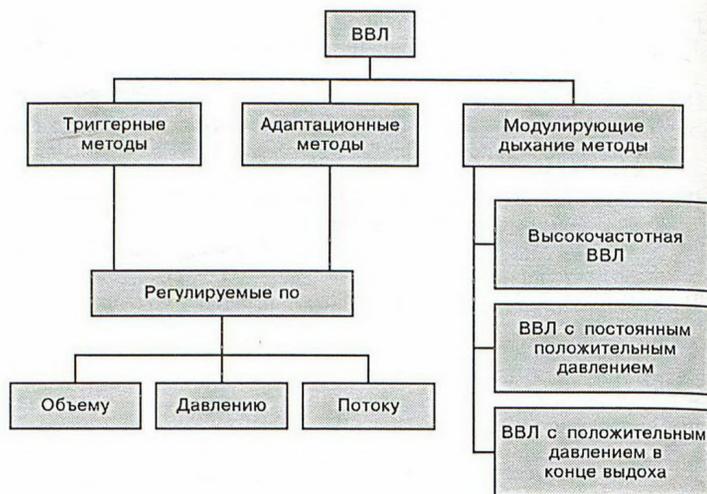


Рис.1. Режимы вспомогательной вентиляции легких.

цикл, контролируемый либо по величине давления в дыхательных путях, либо по величине дыхательного объема. Из-за высокой инерционности системы иногда дыхательный цикл пациента не совпадает по времени с циклом респиратора, поэтому в настоящее время некоторые исследователи отдают предпочтение адаптационному режиму, при котором задается определенная частота аппаратных циклов синхронно дыханию пациента и пациент адаптируется к ним самостоятельно. При модулирующих дыхание способах ВВЛ значительного увеличения минутного объема вентиляции, как правило, не наблюдается. Улучшение клинико-газOMETрического состояния пациентов происходит за счет изменения внутрилегочного газораспределения, облегченной адаптации больных к респиратору [2].

Таким образом, в середине 80-х годов сформировались теоретические и практические предпосылки для мощного прорыва в лечении больных тяжелой дыхательной недостаточностью, а также перемещения методов механической респираторной поддержки из отделений интенсивной терапии в специализированные терапевтические отделения.

К сожалению, эти современные высокоэффективные методы лечения в России не получили достаточного развития. Это связано как с отсутствием системы подготовки врачей-профессионалов по интенсивной пульмонологии, так и с недостаточностью финансирования закупок дорогостоящей зарубежной техники и отсутствием современных отечественных портативных респираторов.

В 1995 г. в НИИ пульмонологии МЗ РФ была создана и начала функционировать палата интенсивной пульмонологии, где концентрируются больные с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне хронических заболеваний легких и сосредоточена современная респираторная лечебная и исследовательская аппаратура.

Одной из методик неинвазивной ВВЛ, которая была исследована и внедрена сотрудниками института в клиническую практику у больных ХОЗЛ при острой

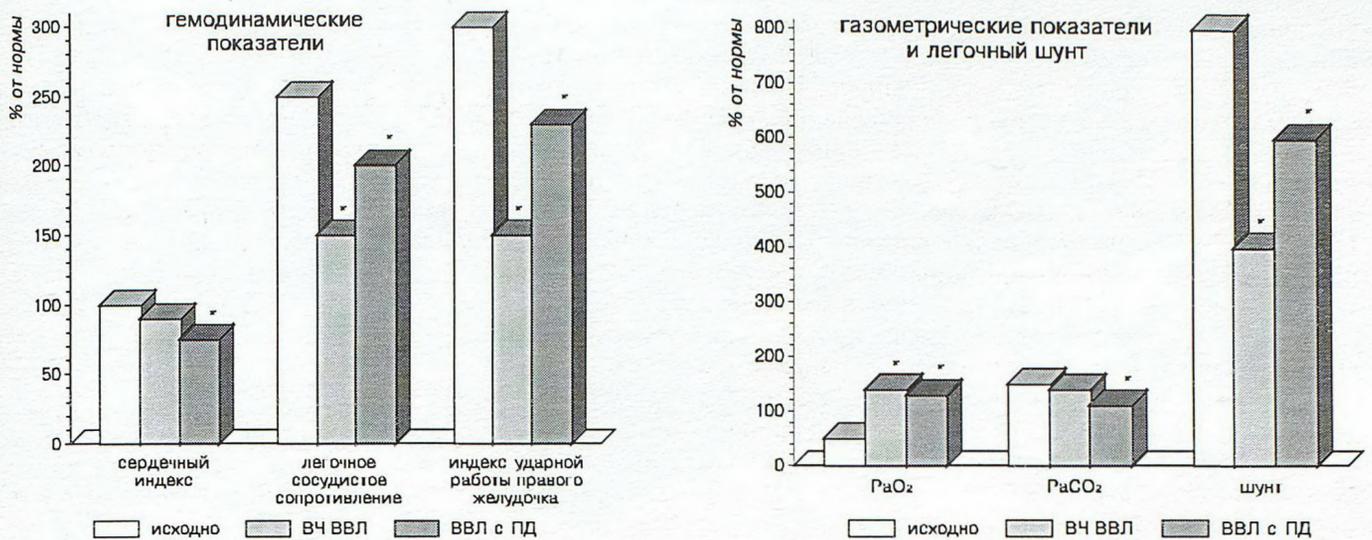


Рис.2. Изменения гемодинамики, газометрии крови и легочного шунта у пациентов при различных видах ВВЛ.

\* —  $p < 0,05$  от исходного.

дыхательной недостаточности, была вспомогательная струйная высокочастотная вентиляция легких (ВЧ ВВЛ). Исследования были выполнены у 33 больных с ХОЗЛ с признаками острой дыхательной недостаточности. ВЧ ВВЛ проводили отечественным респиратором "Спирон-601" с помощью лицевой маски и ротового мундштука. В качестве метода сравнения мы использовали вспомогательную вентиляцию легких с поддержкой давлением (ВВЛ с ПД), которую проводили респиратором "Servo 900 C" ("Siemens") с помощью лицевой маски.

Удалось установить, что неинвазивная ВЧ ВВЛ способна обеспечить адекватный уровень артериальной оксигенации и кислородного транспорта, что сопровождается улучшением вентиляционно-перфузионных отношений, снижением гипертензии малого круга кровообращения, легочной вазоконстрикции и интервенулярной диссоциации (рис.2).

Кроме того, мы отметили значительное улучшение трахеобронхиального дренажа после проведения сеансов ВЧ ВВЛ, а также облегченную адаптацию больных к ВЧ-респиратору.

Однако у пациентов с высокой степенью бронхиальной обструкции эффективность ВЧ ВВЛ оказалась весьма ограниченной из-за резкого снижения минутного объема альвеолярной вентиляции. У этих больных более эффективным было применение ВВЛ с ПД.

На основании проведенных исследований были разработаны оптимальная схема и параметры проведения ВЧ ВВЛ у больных ХОЗЛ: сеансы продолжительностью до 30—40 мин 6—8 раз в сутки, рабочее давление ВЧ-респиратора 2—3 кгс/см<sup>2</sup>, частота циклов 100—150 в минуту, соотношение вдох/выдох 1:3 [3].

Параллельно этой работе нами проводились исследования эффективности использования других режимов неинвазивной ВВЛ при лечении больных с дыхательной недостаточностью. С этой целью мы использовали: респиратор "Monnal D" ("Taema", Франция), обеспечивающий проведение ВВЛ в объем-зависимых режимах и респиратор "BiPAP S/T-D30" (Respironics Inc., США), обеспечивающих проведение ВВЛ с двумя уровнями положительного давления.

Исследования были проведены у 35 больных ХОЗЛ, течение заболевания которых осложнилось острой дыхательной недостаточностью либо декомпенсацией тяжелой хронической дыхательной недостаточности. Некоторые результаты этих исследований представлены в таблице.

Включение сеансов неинвазивной ВВЛ в комплексную терапию этих пациентов способствовало быстрой нормализации газового состава крови и кислотно-щелочного состояния, улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшению альвеолярного мертвого пространства, экономизации работы дыхательной мускула-

Т а б л и ц а

**Результаты применения ВВЛ**

Показатель	PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	SatO <sub>2</sub> , %	ЧДЛ, мин <sup>-1</sup>	ЧСС, мин <sup>-1</sup>	Pi <sub>max</sub> , см вод.ст.	Qs/Qt, %
Исходно	52,4±7,8	59,7±6,3	82,5±3,5	27,3±3,2	120,2±9,3	40,5±7,6	22,5±3,3
На фоне ВВЛ	84,5±6,1	49,2±5,2	94,9±5,4	20,1±2,7	93,7±8,2	61,6±8,5	13,7±4,8

П р и м е ч а н и е. Pi<sub>max</sub> — максимальное инспираторное давление, Qs/Qt — легочный артериальный шунт.

туры, повышению эффективности терапии декомпенсации легочного сердца, сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре. Средняя продолжительность проведения неинвазивной ВВЛ была 6 дней. У больных с высокой бронхиальной обструкцией газометрическая эффективность объем-зависимых режимов была несколько выше, однако при ВВЛ с двумя уровнями положительного давления отмечалась более легкая адаптация больных к респиратору, лучшая синхронизация пациента и машины, а следовательно, и более эффективное снижение работы дыхательной мускулатуры. У 12 пациентов мы выявили прямые клиничко-газометрические показания для перевода их на принудительную искусственную вентиляцию легких, однако применение неинвазивной ВВЛ позволило у 8 (75%) из них избежать этого [1].

Говоря о неинвазивной вентиляции легких, невозможно не коснуться вопроса использования средств, с помощью которых воздушный поток проводится от респиратора в дыхательные пути пациентов. В своей работе кроме лицевой маски, предложенной в 1964 г. французским исследователем *P.Sadoul*, для проведения неинвазивной ВВЛ мы пользуемся носовой маской, которую разработал в 1982 г. другой известный французский врач-исследователь *Y.Rideau*. Эта маска обладает повышенной комфортностью для пациентов, дает возможность больным кашлять, общаться с медицинским персоналом без отключения от респиратора. Однако у больных с нарушениями сознания или повышенной сонливостью лучшие результаты наблюдались при использовании лицевой маски.

Таким образом, неинвазивная ВВЛ является высокоэффективным методом лечения, значительно улучшающим результаты комплексной терапии больных с тяжелой дыхательной недостаточностью. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области остается достаточно много нерешенных проб-

лем, отсутствует подтвержденная на практике система выбора основных режимов и параметров ВВЛ у различных категорий больных. Кроме того, постоянно появляются новые, перспективные режимы ВВЛ, которые нуждаются в проведении клинических испытаний. Все это диктует необходимость дальнейших исследований в этой области, подготовки врачей-профессионалов по интенсивной пульмонологии, а также расширение арена применения этих методик в клиниках России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А.* Возможности вспомогательной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления при лечении дыхательной недостаточности у больных ХОЗЛ // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Материалы.— Новосибирск, 1996.— № 100.
2. *Зильбер А.П.* Дыхательная недостаточность.— М.: Медицина, 1989.
3. *Третьяков А.В., Чучалин А.Г., Татарский А.Р., Годяев М.Я.* Результаты применения вспомогательной высокочастотной искусственной вентиляции легких в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Материалы.— М., 1994.— № 285.
4. *Benhamou D., Girault C., Faure C. et al.* Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients // *Chest*.— 1992.— Vol.102.— P.912—917.
5. *Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al.* Reversal of acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1523—1530.
6. *Elliott M.W., Steven M.H., Phillips G.D. et al.* Noninvasive mechanical ventilation for acute respiratory failure // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.300.— P.358—360.
7. *Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox C.* Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest*.— 1991.— Vol.100.— P.445—454.
8. *Wysocki M., Tric L., Wolff M.A. et al.* Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure // *Ibid.*— 1993.— Vol.103.— P.907—913.

Поступила 14.06.96.

*И.П.Жингель, А.М.Несветов, В.П.Зельманович*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА, РАЗВИВШЕГОСЯ В ПОРОЧНО РАЗВИТОМ ЛЕГКОМ

Клиника фтизиопульмонологии ЦКБ № 1 МПС РФ, Москва

THE TRAITS OF TUBERCULOSIS IN A VICED LUNG

*I.P.Zhingel, A.M.Nesvetov, V.P.Zelmanovich*

### Summary

Tuberculosis developing in a viced lung would most frequently be located in the anomalous structures of the viced organ and the clinical characteristics of the disease are accounted for by the particular morphological variant of the vice. This predetermines non-typical development of the disease and brings about problems in differential diagnosis with non-tuberculosis lung diseases. The efficiency of detecting the vice in the patients having been subjected to lung resection because of tuberculosis depends directly on the chosen technique of morphological examination of the biopate.

### Резюме

Туберкулезный процесс в порочно развитом легком локализуется преимущественно в аномально сформированных структурах органа и его клиничко-рентгенологическая характеристика определяется морфологическим вариантом порока, что предопределяет атипизм течения заболевания и трудности при дифференциальной диагностике с неспецифическими заболеваниями легких и при оценке формы туберкулеза. Частота выявления порока у больных, подвергшихся по поводу туберкулеза резекции легкого, зависит от методики морфологического исследования биоптата.

За последние годы проблеме сочетания туберкулеза и порока развития легкого посвящены лишь единичные публикации [2—5,8]. Отсутствие внимания к ней можно связать с бытующим мнением о редкости подобного сочетания — всего 1,1—2,9% среди больных туберкулезом [1,4], а также с тем, что современная классификация туберкулеза органов дыхания, построенная преимущественно на рентгенологическом принципе, не побуждает врача к точной трактовке патологического процесса. В самом деле, на рентгенограмме туберкулез, возникший в стенке кисты или при кистозной гипоплазии, схож с деструктивными его формами, туберкулез, осложнивший простую гипоплазию, неотличим от цирротического, туберкулез при дизонтогении воздухоносных путей проявляется различными вариантами туберкулеза бронхов. Вот почему пороки развития легкого при сочетанной патологии распознаются в противотуберкулезных учреждениях редко — всего в 7,8% случаев [9].

Диагностика легочной дизонтогении, как правило, требует применения наряду со стандартными методами обследования также рентгеноконтрастных, радиоизотопного сканирования, а иногда и биопсии [1,4,8]. Однако по логике диагностического поиска их назначению всегда предшествует мысль врача о том, что в данном конкретном случае предполагается сочетанная патология, причем эта мысль возникает уже в процессе и на основании данных стандартного клиничко-

рентгенологического обследования больного. Но для этого врач должен знать: чем же отличается течение туберкулеза, осложнившего порок развития легкого, от проявлений инфекционного процесса, возникшего в нормально сформированных структурах органа?

Судя по литературным данным, в подобной плоскости вопрос диагностики порока развития легкого у больных туберкулезом не ставился и результаты их клиничко-рентгенологического обследования не анализировались.

Для выявления порока развития легкого морфологическому исследованию подвергались легкие и их части, резецированные у 254 больных, страдающих легочным туберкулезом. У 101 (39,7%) из них туберкулез сочетался с различными видами дизонтогении легочных структур, что и позволило нам при каждом варианте порока изучить особенности локализации, морфологию и клиничко-рентгенологические характеристики течения инфекционного процесса. Наши наблюдения не могут отразить частоту порока развития среди больных легочным туберкулезом, ибо в основе их лежит отобранный операционный материал, тем не менее они свидетельствуют о нередкости подобного сочетания, а также о более тяжелом течении инфекционного процесса при легочной дизонтогении, о чем имеется указание и в литературе [4]. Однако следует отметить, что обнаружению порока развития в резецированных легких способствовала принятая в нашей

клинике методика морфологического исследования биоптата. Гистологическому изучению подвергались не только макроскопически видимые изменения, но и легочная ткань по периферии от очагов туберкулезного поражения, а также бронхи, вплоть до линии их пересечения. Изготовление срезов из разных участков полостных образований в легких позволяло отличить туберкулезную каверну от врожденной кисты, стенки которой инфицированы туберкулезом.

Среди больных с сочетанной патологией было 82 мужчины и 19 женщин в возрасте от 20 до 58 лет, но преобладали лица 20—39 лет — 74 человека. Руководствуясь общеизвестными классификациями [6,7] порок развития легкого в 45 случаях был оценен как гипоплазия (кистозная — в 19, простая — в 26), в 48 были обнаружены дефекты формирования стенок воздухоносных путей, в 7 — врожденные кисты легкого, в 1 — гамартохондрома легкого.

Все больные были переведены в хирургическое отделение клиники с диагнозами различных форм легочного туберкулеза, порок развития легкого у них распознан не был. Обследование в отделении позволило установить сочетанную патологию в 11 случаях, в остальных она была выявлена лишь при гистологическом изучении удаленных легких и их частей.

При кистозной гипоплазии заболевание чаще начиналось остро (у 16 больных из 19), не сопровождалось обильным бактериовыделением (у 8 МБТ определялись только методом посева), на рентгенограмме не определялись очаги бронхогенной диссеминации, что дало повод заподозрить у них пневмонию. По ходу пробного лечения и наблюдения диагноз был изменен на инфильтративный туберкулез в фазе распада. МБТ+. В трех случаях туберкулез в гипоплазированном легком протекал малосимптомно и был выявлен при флюорографическом обследовании. В одном — с полостными образованиями в легком и МБТ в мокроте — заболевание трактовалось как инфильтративный туберкулез в фазе распада, в двух — с заполненными содержимым кистами в легком — как множественные туберкулемы легкого. Курс противотуберкулезной химиотерапии у больных с установленным диагнозом туберкулема легкого не превышал трех месяцев, и они были переведены в хирургическое отделение для операции. Остальные подверглись длительному лечению, причем лишь у 6 из них удалось добиться стабилизации процесса и обезбациллирования мокроты. Кисты в легких у них заполнились казеозными массами, и с диагнозом множественные туберкулемы легкого они были направлены в клинику для хирургического лечения. У 11 человек медикаментозная терапия дала лишь временный эффект, заболевание приняло волнообразное течение с рецидивами бактериовыделения, что дало повод при сохранении полостных изменений в легких (кист), объемного уменьшения органа (гипоплазия) и появления очагов бронхогенного обсеменения трактовать его как фиброзно-кавернозный туберкулез. В хирургическом отделении порок развития легкого был распознан лишь у двоих. Однако ретроспективный анализ начальных проявлений заболевания

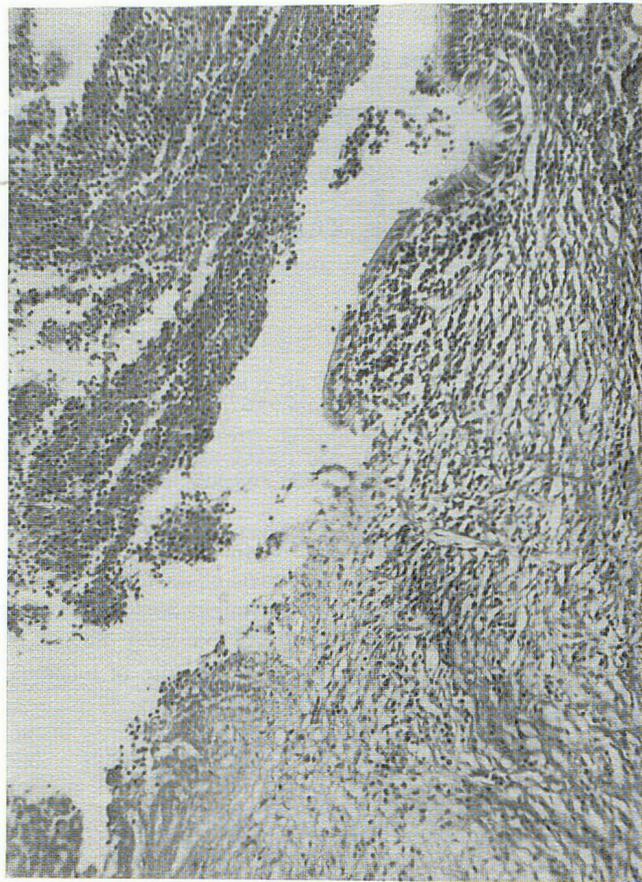


Рис.1. Туберкулезное воспаление с казеозным некрозом в стенке кисты при кистозной гипоплазии легкого. К участку казеозного некроза примыкает неизменная стенка кисты, выстланная цилиндрическим мерцательным эпителием. В просвете кисты — гнойный экссудат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×10.

позволил выявить немало признаков, позволявших заподозрить возникновение инфекционного процесса в порочно сформированном легком. Это и скудное бактериовыделение при выраженной клинике, и наличие полостного образования в легком (8 наблюдений), полости в легких, по своим скиалогическим признакам не отвечающие свежим деструктивным при инфильтративном туберкулезе (12 случаев) и, наконец, большая склонность их к заполнению казеозными массами, что крайне редко наблюдается при кавернозном туберкулезе. Однако с хронизацией инфекционного процесса эти признаки исчезают и только инструментальные методы и морфологическое исследование позволяют выявить порок развития легкого.

Изучение препаратов легких и их частей при кистозной гипоплазии, осложненной туберкулезной инфекцией, ни в одном случае не позволило обнаружить в недоразвитых отделах легкого деструктивных полостей, на что обращают внимание и другие исследователи [8,9]. Полости в легких были представлены содержащими воздух или казеозные массы кистами. В их стенках в 16 случаях выявлялся специфический воспалительный процесс (рис.1), в трех — неспецифический. Но в прошлом все эти больные были бактериовыделителями, подвергались длительному противоту-

## Характеристика туберкулезных изменений в порочно сформированном легком по ведущим и конкурирующим проявлениям инфекционного процесса

Форма порока развития легкого	Число больных	Морфологическая характеристика туберкулезного процесса					
		Гранулематозный и казеозный туберкулез стенки порочно сформированного бронха (кисты, бронхоэктазы)	Хроническая туберкулезная каверна	Острая (2-слойная) туберкулезная каверна	Очаги осумкованного казеоза размером более 1 см (туберкулема)	Мелкие очаги осумкованного казеоза и рубцующиеся бугорки	Туберкулез плевры
Кистозная гипоплазия	19	16	—	—	6	12	—
Простая гипоплазия субсегментарной, сегментарной и большей протяженности	13	4	—	—	8	1	—
Простая гипоплазия и аплазия группы долек и ацинусов легкого	13	—	3	2	8	—	—
Гипоплазия стенки воздухоносных путей	48	13	5	—	30	9	1
Бронхогенные кисты	7	7	—	—	2	3	—
Гамартохондрома	1	—	—	—	1	—	—
В с е г о ...	101	40	8	2	55	25	1

беркулезному лечению, что дает основание говорить в этих случаях об излечении туберкулеза в стенке кист. В недоразвитом респираторном отделе легкого в 6 наблюдениях были обнаружены крупные очаги осумкованных казеозных масс (до 1—1,5 см), в 10 — мелкие (0,3—0,5 см) и рубцующиеся бугорки (таблица).

При простой гипоплазии легкого, осложненной туберкулезной инфекцией, в 13 случаях порок развития охватывал субсегмент—сегмент легкого и более, в остальных выявлялись гипоплазия и аплазия долек и группы ацинусов легкого (рис.2). В первом случае заболевание в 6 наблюдениях из 13 начиналось остро, при дольковой и ацинарной протяженности чаще — инapperцептно (11 из 13). При выявлении туберкулезный процесс у 16 больных был расценен как инфильтративный, у 8 — туберкулема легкого, у двоих — очаговый в фазе инфильтрации. До поступления в клинику все они от 3 до 14 мес лечились противотуберкулезными препаратами. Однако, несмотря на это, у 5 заболевание прогрессировало и перешло в фиброзно-кавернозный и кавернозный туберкулез, у остальных наступила стабилизация, и с диагнозом туберкулема легкого они были переведены в хирургическое отделение для операции. В клинике до хирургического вмешательства порок развития легкого был распознан лишь у четверых человек.

Как показали результаты морфологического исследования легких, удаленных по поводу туберкулеза, осложнившего простую гипоплазию легкого, локализация и характер инфекционного процесса в них определялись распространенностью порока развития легкого (см. таблицу). Так, при аномальном формировании более крупных анатомических структур

(субсегмент, сегмент и более) в 4 случаях из 13 отмечено поражение туберкулезом стенок хрящевых бронхов, в респираторном отделе легкого, в 8 препаратах обнаружены очаги осумкованного казеоза и рубцующиеся бугорки. Ни в одном легком у больных этой группы деструктивные изменения обнаружены не были. Напротив, при гипоплазии долек в пограничных участках респираторного отдела легкого в 5 наблюдениях была выявлена трехслойная туберкулезная каверна с очагами бронхогенной диссеминации, в 2 — двухслойная каверна, в 8 — единичные или множественные крупные очаги осумкованного казеоза.

Ретроспективный анализ клинико-рентгенологических данных позволил установить, что при гипоплазии сегментарной и большей протяженности до операции порок развития мог быть установлен не у 4 больных, а много чаще. В пользу него свидетельствовало объемное уменьшение органа и его частей, преимущественная локализация инфекции в бронхиальном дереве с формированием по ходу болезни заполненных бронхоэктазов и туберкулем. Напротив, при гипоплазии мелких анатомических структур по своей локализации и течению туберкулез не имел черт отличий от обычных его форм. Участки дольковой и ацинарной гипоплазии интерпретировались рентгенологами как фиброзно-очаговый туберкулез.

Порок развития воздухоносных путей в виде бронхомегалии, дефектов в закладке фиброзно-хрящевого слоя и многоклеточных серозно-слизистых желез, а также мышечной стенки, что обычно приводит к формированию дизонтогенетических бронхоэктазов и синдрома Вильямса-Кембела, был установлен у 48 оперированных нами больных. Начало заболевания у

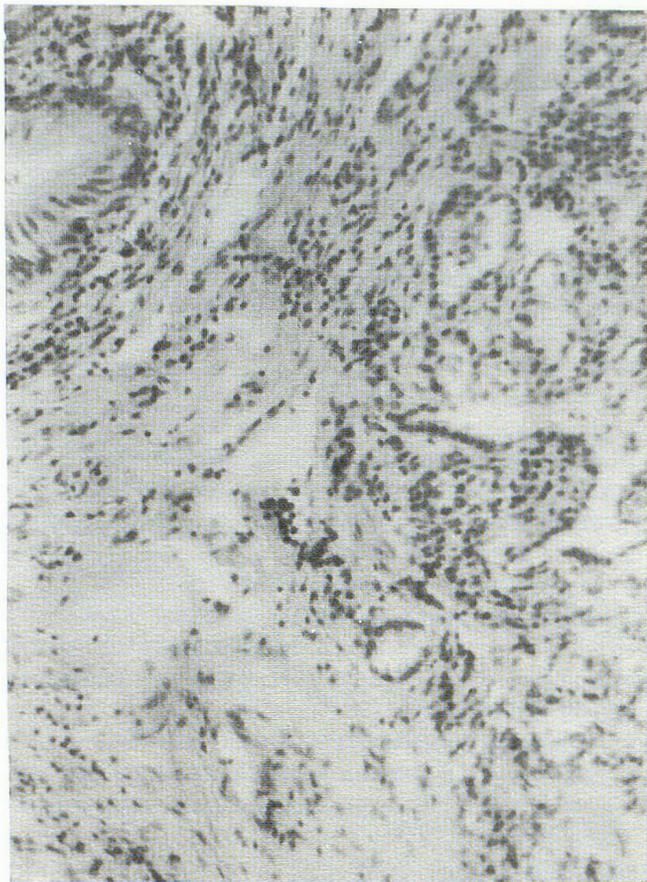


Рис.2. Участок гипоплазии ткани легкого вблизи от туберкулезной каверны. Справа в препарате видна группа несформированных альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40.

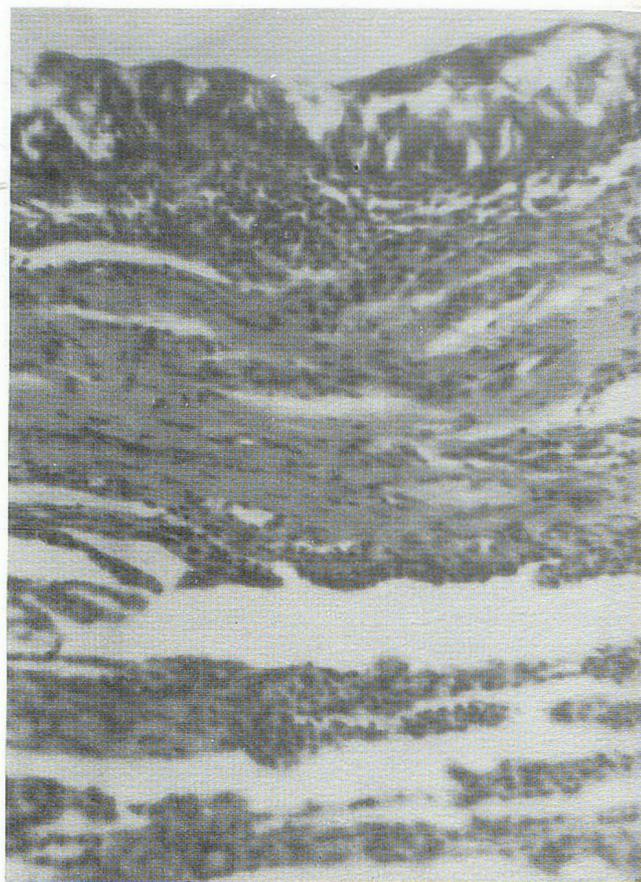


Рис.3. Фрагмент стенки порочно сформированного субсегментарного бронха, дренирующего туберкулезную каверну. В стенке бронха отсутствуют хрящи и мышечная ткань. Она представлена соединительнотканной пластинкой, под эпителием умеренная клеточная инфильтрация. Признаков туберкулезного воспаления нет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40.

14 из них было острым, у остальных легочный процесс протекал бессимптомно и был диагностирован при флюорографическом обследовании. В момент выявления он трактовался как инфильтративный в 26 случаях, туберкулема легкого — в 19, в одном — очаговый, осложненный экссудативным плевритом. Двое больных были направлены в клинику с подозрением на периферический рак легкого. Диагностическая торакотомия позволила обнаружить у них туберкулему легкого, развившуюся на фоне дизонтогенетических бронхоэктазий.

Все больные, исключая указанных выше двоих, подверглись длительному лечению противотуберкулезными препаратами. Несмотря на это, у 5 больных сформировалась хроническая туберкулезная каверна, у одного серозный плеврит перешел в эмпиему, остальные были направлены с диагнозом туберкулема легкого. Последний у 4 из них был отвергнут и процесс до операции трактовался как инфицированные туберкулезом дизонтогенетические бронхоэктазы.

При гистологическом исследовании удаленных легких и их частей в 5 случаях были обнаружены трехслойные туберкулезные каверны с лимфобронхогенной диссеминацией, дренировавшиеся порочно сформированными бронхами, в 31 — туберкулемы, в 9 — более мелкие очаги осумкованного казеоза, в одном

— наряду с ними выявлен туберкулез плевры (см. таблицу). При этом в 9 наблюдениях имелись заполненные казеозными массами дизонтогенетические бронхоэктазы, которые до операции в 5 случаях были приняты за туберкулему легкого, еще в трех — заполненные бронхоэктазы сочетались с туберкулемами легкого. Следует подчеркнуть, что в 13 препаратах туберкулез был обнаружен в стенке крупных бронхов, причем в трех он был изолированным, без поражения паренхимы легкого, а в 10 — сочетался с различного характера изменениями в респираторном его отделе.

Ввиду того, что все очаги туберкулезной инфекции в легких (каверны, туберкулемы) у наших больных дренировались аномально сформированными бронхами (рис.3), можно предположить, что первоначальной локализацией инфекционного процесса были воздухоносные пути. Предположение подтверждается и фактом одинаково частого обнаружения при бронхоскопии туберкулеза слизистой при таких разных по своей активности процессов в респираторном отделе легкого, как фиброзно-кавернозный (1 из 5) и туберкулема легкого (8 из 31), что говорит против вторичного интраканаликулярного ее заражения. Одновременно

с этим можно было отметить, что туберкулез, развившийся в стенке аномалийно сформированного крупного бронха (долевого, сегментарного и его ближайших ветвлений), протекал более автономно, без серьезного вовлечения в процесс респираторного отдела легкого (13 наблюдений). Именно в этих 13 случаях, основываясь не преимущественной локализации инфекционного процесса в бронхах, образованиях по ходу болезни заполненных бронхоэктазов, а также результатах бронхографии, не у 4 из них, а много чаще удалось выявить дизонтогению воздухоносных путей, осложненную туберкулезом. Напротив, если инфекционный процесс осложнял порок развития мелких бронхиальных ветвлений, он во всех случаях сопровождался возникновением в респираторном отделе легкого либо легочной деструкции, либо туберкулемы, что при отсутствии патологии в крупных бронхах не позволяло до морфологического обследования распознать порок развития.

Туберкулез в стенке врожденной кисты легкого был обнаружен при гистологическом исследовании в 7 случаях. Только у одного больного этой группы заболевание протекало малосимптомно. Всем им в противотуберкулезном диспансере был поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза, у 6 в фазе распада, и они подверглись 5—10-месячному курсу противотуберкулезной химиотерапии. Лечение привело к стабилизации инфекционного процесса обезбациллированию мокроты, а у 6 из них, судя по выписке из истории болезни, и к трансформации его в туберкулему легкого. Один больной был направлен в хирургическое отделение с диагнозом кавернозного туберкулеза легких, МБТ—. В клинике диагноз кавернозного туберкулеза был изменен на врожденную кисту легкого, инфицированную туберкулезом, остальные подверглись операции по поводу туберкулемы легкого.

Гистологическое исследование резецированных отделов легких, помимо специфического воспаления в стенке врожденных кист легкого, обнаружило по периферии от них в 2 препаратах крупные, а в трех — мелкие очаги казеозного некроза с осумкованием его и рубцующиеся бугорки.

Ретроспективный анализ этих 7 наблюдений показал, что, располагая рентгенологической документацией начальных проявлений заболевания и его динамикой, на основании характера воспалительных изменений и полостного образования в легком, а также его заполнения по ходу лечения можно было до операции поставить диагноз врожденной кисты легкого, инфицированной туберкулезом.

И, наконец, у одного больного, подвергшегося операции по поводу множественных туберкулем легкого, в одном его сегменте была обнаружена туберкулема, в другом — гамартохондрома. Дифференцировать ее по рент-

генологическим данным от туберкулемы не представлялось возможным ввиду отсутствия в ней кальцинатов и наличия вблизи нее туберкулезных очагов.

### З а к л ю ч е н и е

При пороках развития легкого туберкулезный процесс, как правило, возникает в аномально сформированных структурах органа, распространяясь затем на неизменные ткани. Поэтому при дизонтогении мелких анатомических образований легкого инфекционный процесс к моменту его выявления уже вышел за пределы пороочно сформированных структур и по своим клинико-рентгенологическим проявлениям ничем не отличается от течения обычных форм легочного туберкулеза. Напротив, при гипоплазии субсегментарной и большей протяженности, кистах легкого, а также дизонтогении крупных бронхов туберкулез преимущественно поражает стенки воздухоносных путей и кист легкого, что и отличает его от других форм. Проведение в этих случаях комплексного бронхологического обследования и радиоизотопного сканирования легких позволяет с уверенностью верифицировать диагноз сочетанной патологии. Однако с хронизацией туберкулезного процесса и его прогрессированием дифференциально-диагностические признаки стираются и установить дизонтогению на фоне распространенного инфекционного заболевания удастся только при тщательном морфологическом исследовании легкого.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баймуханова К.Х. Бронхологическая диагностика пороков развития легкого в противотуберкулезном диспансере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Алма-Ата, 1980.
2. Загорская З.К., Дегтярь В.М. Пороки развития легкого в клинике легочного туберкулеза // Пробл. туб.— 1976.— № 7.— С.60—63.
3. Карабаев В.Ш., Разуменко В.А., Григорьянц Р.Г. Распознавание пороков развития легкого в клинике легочного туберкулеза // Тер. арх.— 1980.— № 7.— С.38—39.
4. Мухин Е.П., Есенсужин М.Р., Терликбаев Т.А. Пороки развития легкого и туберкулез — диагностика и хирургическое лечение // Пробл. туб.— 1988.— № 3.— С.51—53.
5. Ниязов И.Б. Пороки развития легкого у больных туберкулезом // Там же.— 1976.— № 7.— С.63—66.
6. Путов Н.В., Левашов Ю.Н. Пороки развития легкого // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева.— М., 1989.— Т.4.— С.129—186.
7. Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалии развития легких и их лечение.— М.: Медицина, 1981.
8. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Ловачева О.В., Бурцев С.А. Диагностика порока развития легкого у больных туберкулезом // Пробл. туб.— 1984.— № 1.— С.41—45.
9. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Ловачева О.В. Диагностика туберкулеза у больных с пороками развития легкого // Там же.— 1987.— № 6.— С.21—24.

Поступила 27.03.95.

А.В.Черняк

## ВЛИЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ НА ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### EFFECT OF RUSSIAN $\beta_2$ -AGONISTS ON AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.V.Cherniak

#### Summary

In this study we compared the effect of oral long-acting salbutamol — saltos (6 mg), inhaled salbutamol, salgem (500 mg), or placebo on the airway responsiveness to histamine. Twenty eight patients with mild bronchial asthma in stable state were observed. The study had a double-blind, crossover, placebo-controlled design. The challenge test with hystamine was performed before and after administration of the studied medications.

The provocative concentration producing a 20% fall in forced expiratory volume in one second was significantly increased after administration of  $\beta_2$ -agonists than of placebo.

We conclude that Russian  $\beta_2$ -agonists have a significant bronchoprotective effect. The duration of bronchoprotective effect for saltos is 9 h, for salgem is 1.5 h.

#### Резюме

В исследовании изучали влияние сальтоса (6 мг), сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо на реактивность дыхательных путей к гистамину. Было обследовано 28 больных бронхиальной астмой легкого течения в стадии ремиссии. Исследование проводили двойным слепым перекрестным плацебо-контролируемым методом. Провокационный тест с гистамином проводили исходно и после приема исследуемого препарата.

Провокационная концентрация гистамина, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду, была достоверно выше после приема  $\beta_2$ -агонистов при сравнении с плацебо.

Продемонстрировано, что при однократном приеме отечественные  $\beta_2$ -агонисты обладают выраженным бронхопротективным действием. Время бронхопротективного действия для сальтоса — 9 часов, для сальгема — 1,5 часа.

При многочисленных исследованиях в области патофизиологии, морфологии и молекулярной биологии было выявлено, что в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит воспаление. Предполагается, что одним из проявлений воспаления является гиперреактивность дыхательных путей (*airway hyperresponsiveness*), определяющая ведущие клинические проявления этого заболевания [10]. Механизмы, лежащие в основе развития гиперреактивности бронхов, все еще мало изучены.

В основе лечения бронхиальной астмы лежит использование препаратов, которые можно разделить на две большие группы: противовоспалительные и бронхолитические (симпатомиметики, холинолитики и ксантиновые препараты). Из всех видов бронходилататоров  $\beta$ -агонисты являются наиболее эффективными и доступными препаратами, действующими на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Исследования последних лет показали, что действие  $\beta_2$ -агонистов может быть опосредованным. Они подавляют выделение медиаторов, провоцирующих бронхоспазм

и воспаление, из первичных эффекторных клеток [4—7,16]. Достижением современной фармакологической индустрии является создание новой генерации  $\beta_2$ -агонистов (сальметерол, формотерол), которые обладают пролонгированным действием. В дополнение к своему пролонгированному бронходилатационному действию  $\beta_2$ -агонисты новой генерации при однократном приеме обладают бронхопротективным действием против констрикции, индуцированной ингаляцией холодным воздухом [17], метахолином [9] или гистамином [11,22] в течение 12 часов *in vivo*. В России стали производить  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия сальтос (авторы препарата А.Г.Чучалин и С.Я.Скачилова) [3]. Препарат выпускается в виде осмогенной таблетки гемисукцината сальбутамола (в дозе 6 мг), продолжительность его бронхолитического действия более 12 часов. Гемисукцинат сальбутамола производится и в виде сухой пудры сальгем. Влияние отечественных  $\beta_2$ -агонистов новой генерации на бронхиальную гиперреактивность при однократном приеме не изучалось.

Цель исследования: изучить влияние на гиперреактивность дыхательных путей различных лекарственных форм новой генерации  $\beta_2$ -агонистов у больных бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Для изучения бронхиальной гиперреактивности и влияния на нее новой генерации  $\beta_2$ -агонистов были разработаны протоколы исследования, утвержденные этическим комитетом НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Пациентов, применявших пероральные или ингаляционные кортикостероиды или нестероидные противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия), в исследование не включали. Были обследованы больные, эпизодически принимающие ингаляционные бронходилататоры ( $\beta_2$ -агонисты короткого периода действия). Пациенты были в стабильном состоянии (последнее обострение бронхиальной астмы более 2 месяцев), значение объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $FEV_1$ ) в начале каждого дня исследования было более 70% от должного значения и варибельность лучших значений  $FEV_1$  в разные дни не превышала 10% для каждого пациента.

Абсолютными противопоказаниями считали электрокардиографические признаки ишемии миокарда, постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертонию или инсульт в анамнезе (менее 3 месяцев).

На основании разработанных критериев было отобрано 28 больных с бронхиальной астмой легкого течения (12 мужчин и 16 женщин, в возрасте 15—59 лет), которые рандомизированно были разбиты в зависимости от цели исследования на следующие группы. В 1-й группе было обследовано 15 пациентов в возрасте 15—59 лет (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $36,3 \pm 3,8$  года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 23 лет (средняя продолжительность заболевания  $5,3 \pm 1,8$  года). Из них у 11 пациентов — бронхиальная астма атопической формы, у 1 пациента — инфекционно-зависимая форма и у 3 человек — смешанная форма бронхиальной астмы. Во 2-й группе обследовано 13 пациентов в возрасте 15—57 лет (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $35,4 \pm 3$  года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 18 лет (средняя продолжительность заболевания  $5,3 \pm 1,5$  года). Из них у 4 пациентов — бронхиальная астма атопической формы, у 4 пациентов — инфекционно-зависимая форма и у 5 человек — смешанная форма бронхиальной астмы.

Для изучения влияния однократного приема новой генерации  $\beta_2$ -агонистов проводили исследование двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом.

Пациенты приходили в лабораторию в одно и то же время суток. При наличии у пациента удовлетворительных показателей функции внешнего дыхания проводили гистаминовый провокационный тест. Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение  $FEV_1$  на 20% ( $ПК_{20}$ ),

после чего пациент принимал исследуемый препарат или плацебо. Провокационный тест с гистамином в 1-й группе повторялся через 3, 6, и 9 часов, во 2-й группе через 1,5, 3 и 6 часов с целью выявления бронхопротективного эффекта и, если таковой имеется, определения его длительности. В другие дни исследования работа продолжалась по аналогичной схеме, но с другим препаратом. Временной промежуток между исследованием с применением плацебо и исследуемых препаратов был не менее 36 часов, но в течение одной недели.

В гистаминовом провокационном тесте использовали стандартный ряд гистаминовых растворов с концентрацией: 0,03, 0,06, 0,12, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 и 8,0 мг/мл, в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор (БФС). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [2,21]. Чтобы приготовить БФС использовали порошок *PBS buffer (EIA "Roche" Co. Ltd, Швейцария)*. Для приготовления гистаминового раствора использовали порошок гистамин дифосфата (*Sigma Chemical Company, США*). Провокационные тесты проводили по методу непрерывного нормального дыхания. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test 1 (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Германия)* с производительностью 0,12 мл/мин. Тест прекращался, когда  $FEV_1$  снижался на 20% или более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных [19] значений  $FEV_1$  после ингаляции растворителя.

Результаты выражались как  $ПК_{20}$  — провокационная концентрация, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 с. Для вычисления  $ПК_{20}$  в мг/мл строился график зависимости процента падения  $FEV_1$  от концентрации гистамина по логарифмической шкале.  $ПК_{20}$  вычисляется линейной интерполяцией между двумя последними точками [15].

Статистическая обработка результатов работы проводилась по среднему изменению  $\log ПК_{20}$  после и до приема исследуемых препаратов в каждой точке кривой время—эффект по сравнению с плацебо при однократном приеме. Достоверность результатов оценивалась с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Различие определялось при доверительном интервале более 95%.

### Результаты и их обсуждение

#### Влияние однократного приема сальтоса

Средние значения  $FEV_1$  достоверно не отличались в различные дни исследования (в день приема сальтоса среднее значение  $FEV_1$  составило  $88,6 \pm 3,5\%$  должн., в день приема плацебо —  $87,3 \pm 3,6\%$  должн.), так же как и средние значения показателей бронхиальной гиперреактивности (в день приема сальтоса среднее значение  $ПК_{20}$  к гистамину составило  $1,42 \pm 0,41$  мг/мл, в день приема плацебо —  $1,30 \pm 0,25$  мг/мл).

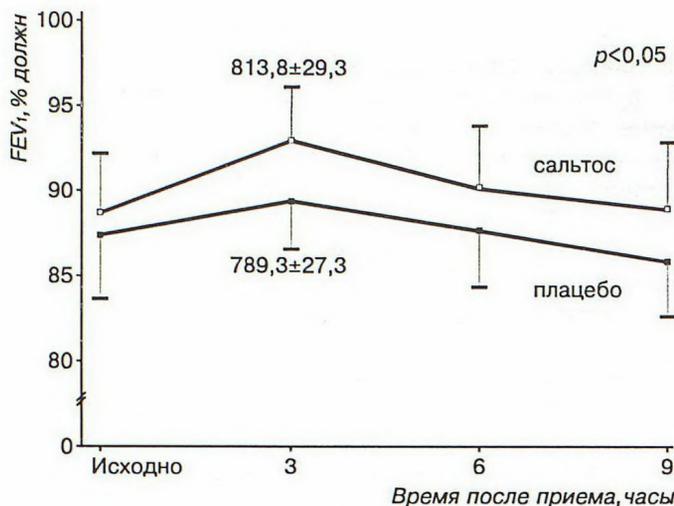


Рис. 1. Временная кривая бронхолитического действия сальтоса. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

После приема таблетки сальтоса (6 мг) отмечалась более выраженная динамика средних значений  $FEV_1$  через 3, 6 и 9 часов по сравнению с изменениями после приема плацебо (после приема сальтоса на  $4,3 \pm 2,0\%$ ,  $1,3 \pm 1,8\%$ ,  $-0,1 \pm 2,3\%$ , после приема плацебо на  $2,0 \pm 1,6\%$ ,  $0,1 \pm 2,2\%$ ,  $-1,7 \pm 2,1\%$  соответственно). О этом свидетельствует достоверно более высокое значение площади под временной кривой изменения  $FEV_1$  после приема сальтоса ( $813,8 \pm 29,3$  % должн·ч) при сравнении с площадью под кривой время—эффект после приема плацебо ( $789,3 \pm 27,3$  % должн·ч;  $p < 0,05$ ) — рис. 1.

Для анализа изменения  $ПК_{20}$  к гистамину мы предварительно взяли логарифм каждого значения, привели к нормальному распределению. Изменение  $\log ПК_{20}$  к гистамину через 3, 6 и 9 часов после однократного приема сальтоса (6 мг) было достоверно

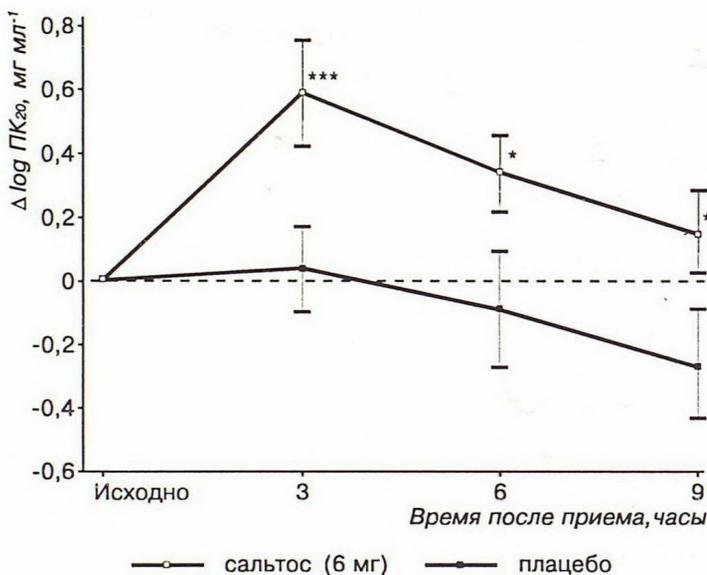


Рис. 2. Временная кривая изменения  $\log ПК_{20}$  к гистамину после приема сальтоса (6 мг) и плацебо.

выше по сравнению с изменением  $\log ПК_{20}$  к гистамину после приема плацебо, это соответствует увеличению среднего значения  $ПК_{20}$  к гистамину после приема сальтоса в 2,16, 1,50 и 1,28 раза через 3, 6 и 9 часов. Максимальное увеличение  $ПК_{20}$  к гистамину наблюдается через 3 часа (рис. 2).

Мы видим, что увеличение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) совпадает с улучшением бронхиальной реактивности. Чтобы понять, насколько это улучшение можно объяснить бронхолитической активностью препарата, был проведен корреляционный анализ. Данные были представлены как разница между  $FEV_1$  и  $\log ПК_{20}$  к гистамину в каждой точке временной кривой по отношению к исходным данным. При приеме плацебо изменения показателей ФВД тесно связаны с изменением бронхиальной реактивности в течение 9 часов (через 3 ч: коэффициент корреляции ( $r$ ) = 0,64,  $p = 0,01$ ; через 6 ч:  $r = 0,54$ ,  $p = 0,04$ ; через 9 ч:  $r = 0,49$ ,  $p = 0,06$ ), тогда как после приема сальтоса взаимосвязь менее выражена. И если на пике бронхолитической активности эта связь является достоверной, хотя и менее выраженной ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,03$ ), то в дальнейшем достоверной связи не наблюдается. Это указывает на то, что кроме функционального антагонизма на уровне гладкой мускулатуры при однократном приеме сальтос обладает дополнительными механизмами воздействия на реактивность дыхательных путей.

Таким образом, приведенные нами данные показывают, что при однократном приеме сальтос обладает выраженным протективным действием против гистамин-индуцированного бронхоспазма в течение 9 часов с максимумом через 3 часа, в это время  $ПК_{20}$  к гистамину достоверно увеличивается в 2,2 раза.

#### Влияние однократного приема сальгема и сальметерола

Среднее значение  $FEV_1$  в день ингаляции плацебо было достоверно выше, чем в день ингаляции сальгема (средняя разница составила 3%). Между другими днями исследования средние значения  $FEV_1$  достоверно не отличались: в день ингаляции сальгема (500 мкг) среднее значение  $FEV_1$  составило  $95,4 \pm 3,0\%$  должн., в день ингаляции плацебо —  $98,4 \pm 3,1\%$  должн., в день ингаляции сальметерола (50 мкг) —  $97,0 \pm 3,2\%$  должн. Средние значения показателей бронхиальной гиперреактивности (в день ингаляции сальгема среднее значение  $ПК_{20}$  к гистамину составило  $1,4 \pm 0,4$  мг/мл, в день ингаляции плацебо —  $1,2 \pm 0,3$  мг/мл, в день ингаляции сальметерола —  $1,2 \pm 0,3$  мг/мл) также достоверно не отличались. Для анализа изменения  $ПК_{20}$  к гистамину мы предварительно взяли логарифм каждого значения, привели к нормальному распределению.

После ингаляции сальгема и сальметерола среднее значение  $FEV_1$  достоверно увеличилось через 1,5 и 3 часа по сравнению с изменениями после плацебо (после ингаляции сальгема увеличилось на  $10,0 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,005$ , на  $6,7 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,01$ ; после ингаляции сальметерола — на  $9,2 \pm 2,5\%$ ,  $6,9 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,005$  и после

ингаляции плацебо — на  $1,8 \pm 1,5\%$ ;  $0,4 \pm 2,1\%$  соответственно). Через 6 часов достоверных отличий не наблюдали (рис.3). Достоверных отличий между изменениями FEV<sub>1</sub> после ингаляции сальгема и сальметерола также не наблюдали.

После ингаляции сальгема logПК<sub>20</sub> к гистамину через 1,5 часа достоверно увеличился на  $0,62 \pm 0,15$  мг/мл, после плацебо — на  $0,22 \pm 0,13$  мг/мл ( $p < 0,05$ ), это соответствует увеличению среднего значения ПК<sub>20</sub> к гистамину в 2,1 раза после ингаляции сальгема. В других точках кривой время-эффект достоверных отличий между плацебо и сальгемом не наблюдали (рис.4).

После ингаляции сальметерола logПК<sub>20</sub> к гистамину достоверно увеличился по сравнению с плацебо на  $1,43 \pm 0,36$  мг/мл через 1,5 часа ( $p < 0,005$ ), на  $1,28 \pm 0,35$  мг/мл через 3 часа ( $p < 0,005$ ) и на  $0,71 \pm 0,32$  мг/мл через 6 часов ( $p < 0,01$ ), это соответствует увеличению ПК<sub>20</sub> к гистамину в среднем в 11,2 раза, в 12,3 раза и в 6,5 раза соответственно. При сравнении сальметерола и сальгема отмечались достоверные отличия изменения logПК<sub>20</sub> в течение 6 часов (см. рис.4). Наименее выражено это отличие на пике действия сальгема через 1,5 часа ( $p < 0,05$ ), тогда как в дальнейшем разницы между сальгемом и плацебо не наблюдали.

Как и при использовании оральных β<sub>2</sub>-агонистов, при ингаляции симпатомиметиков увеличение показателей ФВД совпадает с улучшением бронхиальной реактивности. Однако в случае с сальгемом видно, что улучшение бронхиальной проходимости не означает снижения реактивности дыхательных путей. Это подтверждают и результаты корреляционного анализа. При ингаляции плацебо изменения показателей ФВД тесно связаны с изменением бронхиальной реактивности (через 1,5 ч:  $r = 0,54$ ,  $p = 0,05$ ; через 3 ч:  $r = 0,59$ ,  $p = 0,03$ ; через 6 ч:  $r = 0,73$ ,  $p = 0,005$ ), тогда как после приема сальметерола достоверная взаимосвязь выражена лишь на пике действия через 1,5 часа ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,02$ ), а в дальнейшем достоверной связи не наблюдается. Для ингаляции сальгема достоверно значимой связи выявить не удалось.

Полученные нами результаты показывают, что при однократной ингаляции сальгем обладает бронхопротективным действием на пике своего бронхолитического действия, что вызывает снижение реактивности дыхательных путей. Через 1,5 часа ПК<sub>20</sub> к гистамину достоверно увеличивается в 2,1 раза. Однократная ингаляция сальметерола также приводит к достоверному увеличению ПК<sub>20</sub> к гистамину в течение 6 часов с максимумом действия через 1,5 ч, это соответствует увеличению средней ПК<sub>20</sub> к гистамину в 11,2 раза. С этими результатами согласуются и литературные данные. Так, в работе R. Pauwels et al. [18] было показано, что при ингаляции 50 мкг сальметерола наблюдается достоверное увеличение ПК<sub>20</sub> к метахолину в течение 12 часов, при приеме 200 мкг салбутамола достоверное увеличение отмечалось только в течение 1 часа. Снижение бронхиальной гиперреактивности можно объяснить функциональным антагонизмом на уровне гладкой мускулатуры дыхательных путей, но если бы действие β<sub>2</sub>-агонистов было обусловлено только функ-

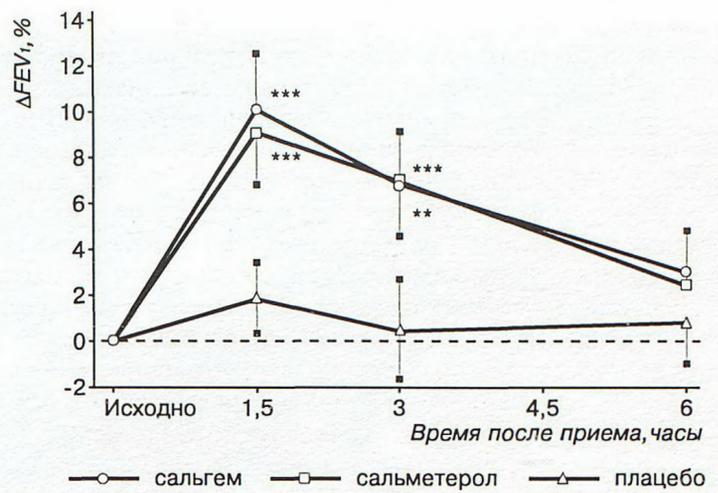


Рис.3. Временная кривая изменения FEV<sub>1</sub> после ингаляции сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо. \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$  при сравнении с плацебо.

циональным антагонизмом, то при улучшении бронхиальной проходимости должна была бы снижаться и реактивность дыхательных путей (увеличение ПК<sub>20</sub> к гистамину). Однако после ингаляции сальгема и сальметерола показатели ФВД достоверно лучше в течение 3 часов, но после ингаляции сальгема достоверное отличие ПК<sub>20</sub> по сравнению с плацебо наблюдается только через 1,5 часа, а после ингаляции сальметерола наблюдается достоверное снижение бронхиальной реактивности в течение 6 часов. При сравнении сальгема и сальметерола наблюдали равный по силе и продолжительности действия бронхолитический эффект, но сальметерол обладает достоверно более сильным и продолжительным протективным действием. Проведенный нами корреляционный анализ подтверждает, что изменение бронхиальной реактивности связано не

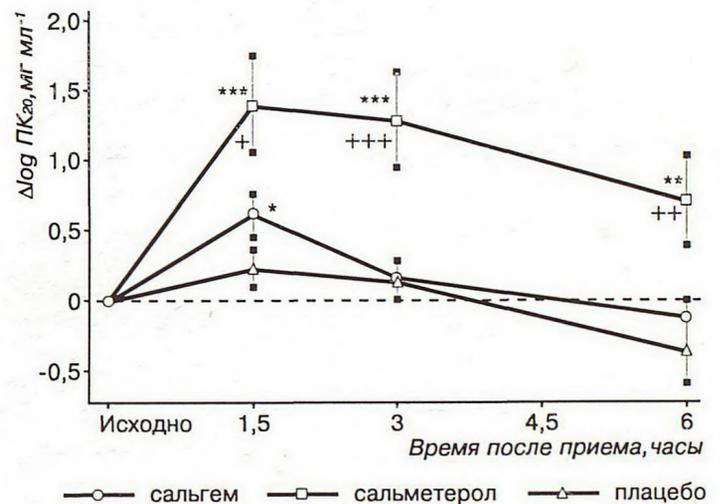


Рис.4. Временная кривая изменения logПК<sub>20</sub> к гистамину после ингаляции сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо.

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$  при сравнении с плацебо.  
+ —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,005$  при сравнении с сальгемом.

только с изменением показателей ФВД. Похожие результаты получили *M. Soler et al.* [20] при изучении бронхопротективного действия сальметерола.

Таким образом, снижение реактивности дыхательных путей при однократном приеме как ингаляционных, так и пероральных селективных  $\beta_2$ -агонистов нельзя объяснить только функциональным антагонизмом. Вероятно, бронхопротективное действие обусловлено тем, что  $\beta$ -адренорецепторы имеются на мембранах клеток практически всех тканей, в том числе и на эндотелии сосудов. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению интегральной целостности эндотелия, что снижает сосудистую проницаемость и неспецифически ограничивает клеточную инфильтрацию. С этим согласуются данные изучения жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с бронхиальной астмой [8] и результаты экспериментов на морских свинках [14]. Было показано, что сальметерол ингибирует формирование отека. При предварительном введении пропранолола подобный эффект не наблюдается, указывая на то, что снижение сосудистой проницаемости, вероятно, обусловлено активацией  $\beta$ -рецепторов. Кроме того, было показано, что сальметерол ингибировал эозинофильную инфильтрацию после аллергенной провокации. Сальбутамол не обладает таким ингибиторным эффектом. Снижение клеточной инфильтрации при приеме сальметерола скорее всего обусловлено действием на  $\beta$ -адренорецепторы эндотелиальных клеток сосудов, а не непосредственным действием на сами эозинофилы. Хотя имеются литературные данные, что высокие дозы сальметерола ингибируют активацию эозинофилов, нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, но при таких дозах предварительное введение пропранолола не блокирует этот эффект [4]. Было сделано предположение, что подобная активность сальметерола обусловлена липофильной природой молекулы и действием на клеточную мембрану, а не активацией  $\beta$ -рецепторов [14].  $\beta$ -рецепторы, кроме того, находятся также на мембране тучных клеток, стимуляция этих рецепторов приводит к снижению выброса гистамина и лейкотриенов [1,13]. В эксперименте на фрагменте легкого человека *M. Johnson* [14] продемонстрировал, что и сальбутамол, и сальметерол предотвращают высвобождение медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов  $S_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ , простагландина  $D_2$ ). Однако сальметерол обладает большей силой действия, чем сальбутамол.  $\beta$ -рецепторы есть также и в эпителии дыхательных путей, их стимуляция приводит к выбросу из клеток эпителия фактора релаксации гладкомышечных клеток бронхов [1] и усиливает интегральную целостность эпителия, что снижает повреждение эпителия и проникновение антигена [12]. Таким образом, бронхопротективное действие  $\beta_2$ -агонистов, вероятно, обусловлено как функциональным антагонизмом на уровне гладкой мускулатуры дыхательных путей, так и ингибированием различных стадий воспалительного процесса.

Обобщая все вышесказанное, можно сделать заключение, что при однократном приеме гемисукцинат сальбутамола как в виде осмогенной таблетки сальтос

(6 мг), так и в виде сухой пудры сальгем (500 мкг), ингалируемой через циклохалер, обладает выраженным бронхопротективным действием. Более выраженное действие сальметерола по сравнению с гемисукцинатом сальбутамола можно объяснить более мощными небронхолитическими свойствами первого.

#### В ы в о д ы

1. Отечественный  $\beta_2$ -агонист в виде осмогенной таблетки — сальтос (6 мг) при однократном приеме обладает выраженным бронхопротективным действием против гистамининдуцированной бронхоконстрикции, достигая своего максимума действия через 3 ч, о чём свидетельствует увеличение  $PK_{20}$ , гистамин в 2,2 раза, и сохраняется в течение 9 часов.
2. Отечественный  $\beta_2$ -агонист сальгем (500 мкг) в виде сухой пудры при однократной ингаляции через циклохалер обладает выраженным протективным действием против гистамининдуцированного сужения бронхов в течение 1,5 ч, увеличивая  $PK_{20}$ , гистамин в 2,1 раза.
3. Сальгем при однократном приеме обладает равным влиянием на ФВД по длительности и силе действия и менее выраженным бронхопротективным действием по сравнению с сальметеролом.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Орлов С.Н., Рябова К.Г., Покудин Н.И., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Механизмы адренергической регуляции функции легких: достижения и перспективы // Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. — М.: Фармединфо, 1992. — С.147—165.
2. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С.3—8.
4. Baker A.J., Fuller R.W. Anti-inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 4. — P.A394.
5. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Br. J. Pharmacol. — 1987. — Vol.90, № 2. — P.421—429.
6. Church M.K., Young K.D. The characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // Ibid. — 1983. — Vol.78, № 4. — P.671—769.
7. Cochrane G.M. Bronchial asthma and the role of beta-2-agonists // Lung. — 1990. — Vol.168, Suppl. — P.66—70.
8. Dahl R., Pedersen B., Venge P. Bronchoalveolar lavage studies // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1, № 4. — P.272—275.
9. Derom E.Y., Pauwels R., Van der Straeten M. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol.89. — P.811—815.
10. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. March 1993. — National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. January 1995. — Washington, 1995.
11. Gongora H.C., Wisniewski A.F.Z., Tatterfield A.E. A single-dose comparison of inhaled albuterol and two formulations of salmeterol on airway reactivity in asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol.144. — P.626—629.
12. Howarth P.H., Djukanovic R., Walls A., Wilson J., Roche W., Holgate S.T. Future developments in anti-inflammatory studies // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1, № 4. — P.276—281.

13. Johnson M. The pharmacology of salmeterol // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.115—119.
14. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: non-bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev.— 1991.— Vol.1, № 4.— P.257—260.
15. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation.— Lund; AB Draco, 1991.
16. Kerrebijn K.F. Long-term drug treatment of asthma in children // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.142—153.
17. Malo J.L., Cartier A., Ghezze H., Trudeau C., L'Archeveque J. Duree de leffet bronchoprotecteur du salmeterol dans lasthme induit par l'hyperventilation dair froid sec // Rev. Mal. Respir.— 1992.— Vol.9.— P.R19—R21.
18. Pauwels R., Joos G., Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial responsiveness is not bronchial asthma // Clin. Allergy.— 1988.— Vol.18.— P.317—321.
19. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
20. Roschetto P., Roberts N.M., Roger D.T., Barnes P.J. Effect of antiasthma drugs on microvascular leakage in guinea pig airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139, № 2.— P.416—421.
21. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., OByrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.6.— P.55—64.
22. Twentyman O.P., Finnerty J.P., Harris A., Palmer J., Holgate S.T. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol // Lancet.— 1990.— Vol.336, № 8727.— P.1338—1342.

Поступила 14.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233-007.271-057-085.234

*Н.С. Антонов, О.Ю. Стулова, Д.В. Ноников*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АТРОВЕНТ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### THE ATROVENT APPLICATION IN TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE DISEASES AT INDUSTRY FACTORIES

*N.S. Antonov, O. Yu. Stulova, D. V. Nonikov*

#### Summary

This study purposed research of therapeutic and protective effect of Atrovent (ipratropium bromide) in the group of workers and employees of textile manufacturing union in Vladimirskaya region.

In accordance with the program of clinical and epidemiological examination at industry factories, that was elaborated in Science Research Institute of Pulmonology, Russia, were examined 337 workers of manufacturing union 'Textile'. There were selected 25 persons to treat initials stages of bronchopulmonary diseases by Atrovent. The research of protective effect of Atrovent was realized on experimental group (12 persons). The results of one-year control the patients in both groups have been demonstrated in the article. High efficacy of medicine was proved by improvement of clinical characteristics and objectives changes of parameters of external respiration. It is concluded about necessity of more active and broad introduction of preventive programs with participation of Atrovent that provide good medicinal and prophylactic effect on initials stages of disease evolution especially.

#### Р е з ю м е

Целью настоящей работы явилось изучение лечебного и протективного эффекта препарата Атровент (ипратропиум бромид) в группе рабочих и служащих текстильного ПО Владимирской области.

По программе клинико-эпидемиологического пульмонологического обследования на промышленных предприятиях, разработанной в НИИ пульмонологии МЗ РФ, обследовано 337 работников ПО "Текстиль". Для лечения ранних стадий бронхолегочных заболеваний препаратом Атровент отобрана группа из 25 человек. Изучение протективного эффекта препарата проводилось на экспериментальной группе, состоявшей из 12 человек. В работе доложены результаты годового мониторинга пациентов обеих групп. Показана высокая эффективность препарата с улучшением клинических характеристик, объективными изменениями параметров внешнего дыхания. Делается заключение о необходимости более активного и широкого внедрения превентивных программ с участием Атровента, дающего хороший лечебный и профилактический эффект, особенно на ранних стадиях развития заболевания.

Антропометрические данные группы наблюдения

Показатели	Значения от — до		Среднее значение	
	м	ж	м	ж
Возраст, годы	39—59	24—56	54	40,7
Рост, см	150—183	152—174	169,2	161
Масса тела, кг	59—110	52—100	73,4	73,8

Распространенность хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, связанных с неблагоприятными факторами производства, значительно выше среди работников ряда отраслей промышленности, чем у населения, не занятого в этих сферах [2].

Бронхообструктивные заболевания, особенно обструктивный бронхит и эмфизема легких, часто приводят к ранней инвалидности и потере трудоспособности, что связано с трудностями диагностики и поздно начатой терапией. Это свидетельствует о необходимости внедрения эффективных методов лечения, профилактики и ранней диагностики этих заболеваний [3].

Целью настоящей работы явилось изучение лечебного и протективного эффекта препарата Атровент (ипратропиум бромид) в группе рабочих и служащих текстильного ПО Владимирской области.

Нами проведено клиничко-функциональное обследование работников этого предприятия и сделана попытка оценки эффективности терапии Атровентом по программе клиничко-эпидемиологического пульмонологического обследования на промышленных предприятиях, разработанной в НИИ пульмонологии МЗ РФ. Программа включала: анкетирование по опроснику Британского медицинского исследовательского Центра (1986 г.); клинический осмотр обследуемых с заполнением анкеты по выявлению симптомов бронхолегочных заболеваний; функциональное исследование (ФВД) на аппарате "Flow-screen" фирмы "Erich Jaeger" (Германия) с проведением бронходилатационных и констрикторных проб.

Большинство обследованных чувствовали себя здоровыми, поскольку не придавали значения привычному кашлю, периодически возникающему затруднению дыхания, выявляемым лишь при целенаправленном опросе. Из их числа была сформирована группа пациентов, ведущим симптомом которой являлся различного характера кашель, значительно реже — явления дыхательного дискомфорта, а в анамнезе — простудные заболевания.

Эта группа, состоявшая из 25 человек (10 мужчин и 15 женщин), — работников различных подразделений ПО, находилась под наблюдением в течение 11 месяцев с 4-кратным контролем в течение года. Их антропометрические данные представлены в табл. 1.

По данным опроса, жалобы на постоянный кашель, особенно по утрам, предъявляли 24 человека, периодический кашель сухой или с мокротой слизистого и слизисто-гнойного характера — 20, одышку при физической нагрузке — 14 человек, наличие хрипов в груди отмечали 24 человека, аллергические проявления и заболевания в анамнезе — 15, частые простудные заболевания, в том числе и перенесенные пневмонии, — 18 человек.

Нарушения бронхиальной проходимости и вентиляционной функции выявлялись преимущественно в виде снижения скоростных показателей на уровне мелких, реже — средних бронхов (синдром изолированной обструкции мелких бронхов), при FEV<sub>1</sub> <70%, но >50% от нормы [1,5].

Диагностика обструктивного синдрома дополнялась бронхолитической пробой с беротеком, что, с нашей точки зрения, в той или иной степени могло характеризовать механизм обструкции, а в дальнейшем могло бы стать дифференциальным критерием обструктивных заболеваний (табл. 2).

При проведении пробы с бронхолитиком отмечался достоверный прирост всех функциональных показателей.

Ранняя диагностика подобных состояний имеет целью улучшение их терапии [8]. В нашем исследовании каждому больному, помимо лекарственного препарата, выдавался индивидуальный пикфлоуметр с дневником наблюдений за ежедневным состоянием здоровья.

В течение 11 месяцев пациенты принимали препарат Атровент четырьмя курсами продолжительностью 6 недель по схеме: первые 10 дней (2 недели) по 2 ингаляции 3 раза в день, последующие 4 недели (30 дней) — по 1—2 ингаляции 2 раза, утром и вечером после туалета бронхиального дерева с последующим 6-недельным перерывом (если не было необходимости во внеочередном приеме лекарства). Кроме того, рекомендовалось проведение первичных профилактических мероприятий и процедур по индивидуальной гигиене органов дыхания. После этого проводились контрольные осмотры больных, оценка их состояния и самочувствия по данным индивидуальных дневников, измерение параметров внешнего дыхания, проведение бронхолитических проб.

В результате проведенного лечения (4 курса по 6 недель) самочувствие и состояние наших пациентов улучшились: уменьшился или исчез кашель (20), увеличилась его продуктивность, изменился характер мокроты, уменьшились или исчезли явления дыхательного дис-

Т а б л и ц а 2

Показатели ФВД (в % от должного) до и после пробы с бронхолитиком

	FVC	FEV <sub>1</sub>	PEF	MEF <sub>50</sub>	MEF <sub>25</sub>
Среднее значение до пробы	93,8	68,75	75,5	47,2	33,4
Среднее значение после пробы	115,0	94,75	89,4	66,2	54,1

## Показатели ФВД (в % от должного) на фоне проводимого лечения

Показатели ФВД	Исходно июль 1993	Ноябрь 1993	Январь 1994	Март 1994	Июнь 1994
FVC	93,8—115	99,0—113	98,5—108,7	106,8—116,2	114,8—122
FEV <sub>1</sub>	68,8—94,8	79,8—85	77,0—97,2	79,4—94,7	90,8—97,2
PEF	75,5—79,4	75,5—85	74,5—79,4	72,4—93,4	93,3—95,5
MEF <sub>50</sub>	47,2—66,2	49,8—64,8	46,7—64,8	42,5—61,2	51,7—64,8
MEF <sub>25</sub>	33,4—54,1	41,7—54	40,9—51,7	38,0—41,4	44,0—51

комфорта (18), обострения основного заболевания (хронический бронхит) отмечались лишь у 12 из 25 человек (ранее обострения регистрировались у всех больных осенью и весной), причем обострения протекали значительно "слабее" предыдущих со стертой клиникой и менее продолжительно. 9 человек переболели ОРЗ: в осенне-зимний период — 3, в зимне-весенний — 6. Улучшились объективные показатели ФВД, в целом сохранилась положительная реакция на введение бронхолитика. Результаты наблюдения представлены в обобщающей табл.3.

Как известно, заболевания верхних дыхательных путей чаще связаны с гиперреактивностью, вызывающей хронический кашель, который может быть единственным ее проявлением. Бронхиальная гиперреактивность — одна из основных черт астмы, используемая при оценке тяжести ее течения [6,7]. Более того, показано, что гиперреактивность отражает и степень

воспаления воздухоносных путей [4,12]. Мониторинг показателей ФВД и проведение провокационных проб с метахолином предложены для оценки степени риска возникновения в будущем хронических обструктивных заболеваний органов дыхания [11] у работников текстильного ПО.

Вышесказанное послужило основанием для выделения нами среди общей группы пациентов 2-й подгруппы из 12 женщин в возрасте 24—49 лет (в среднем — 39 лет), некурящих. Их антропометрические данные: рост 152—167 см (в среднем 159,7 см), масса тела 52—93 кг (в среднем 66,8 кг). В анамнезе всех этих пациенток имеются указания на наличие аллергических реакций в виде аллергического или вазомоторного ринита, конъюнктивита, крапивницы на различные факторы внешней среды (пищевые, лекарственные аллергены, растительную, животную, производственную и домашнюю пыль, химикаты), а также жалобы на надсадный кашель (12) с отделением вязкой слизистой мокроты (4), чувство заложенности грудной клетки (10), затруднение дыхания (10), свистящие хрипы (10), чувство беспокойства и тревоги во время приступа дыхательного дискомфорта, возникающего при контакте с отдельными факторами производственной и, реже, бытовой среды. Функциональные параметры дыхания находились в диапазоне нормы: FVC — 98,5; FEV<sub>1</sub> — 85,6; PEF — 84,5; MEF<sub>50</sub> — 57,7; MEF<sub>25</sub> — 54,8% от должных величин.

В этой подгруппе основной целью являлось изучение протективного (нежели лечебного) эффекта Атровента у пациентов с аллергической наследственностью и/или аллергическими проявлениями в анамнезе различного характера, явлениями дыхательного дискомфорта и нормальными показателями ФВД.

Исследование включало определение базовой функции внешнего дыхания, определение реакции на растворитель (изотонический раствор хлорида натрия) и проведение собственно провокационного теста с метахолином хлоридом в концентрациях 5 и 10 мг/мл.

Критерием "+" выполненной пробы считалось падение FEV<sub>1</sub> на 20 % и более от контрольного значения. В завершении теста в качестве бронходилататора ингалировался беротек.

Наблюдение также велось на протяжении 11 месяцев. Самочувствие пациентов контролировалось по дневниковым записям и графикам пикфлоуметрии, обязательно

Т а б л и ц а 4

## Профилактика обструктивного синдрома Атровентом

Показатели ФВД (% должн.)	Исходно июль 1993	Ноябрь 1993	Январь 1994	Март 1994	Июнь 1994
FVC:					
до пробы	98,5	109,4	104,7	116,2	122
после	111,9	116,2	117,9	122	125
FEV <sub>1</sub> :					
до пробы	85,6	90,8	97,6	87	118,4
после	97,2	97,2	107,7	95,5	123
% снижения на метахолин	-20,2	-6,2	-15,9	-21	-9,2
PEF:					
до пробы	84,5	86,1	107,3	104,5	106,9
после	87,4	87,4	113,6	112	114,6
MEF <sub>50</sub> :					
до пробы	57,7	64	75,1	84,8	84,8
после	78,9	76,8	79,4	93,4	95,5
MEF <sub>25</sub> :					
до пробы	54,8	63,6	66,2	64,5	65,8
после	76,2	74,9	82,4	80,0	85,5

П р и м е ч а н и е. Двойные показатели означают таковые до и после проведения бронхолитического теста.

4 раза в течение года проводилось исследование ФВД с последующим выполнением через день бронходилатационного и провокационного тестов. Программный профилактический курс был, как и лечебный, рассчитан на 6 недель преимущественно одноразового — на ночь — приема двойных доз Атровента. Обобщенные результаты этого исследования представлены в табл.4.

11-месячное наблюдение за пациентами этой подгруппы показало, что все 12 человек отмечали общее улучшение самочувствия: у 9 из 12 прекратился кашель, исчезла мокрота у всех ранее ее отмечавших, одышка, дыхательный дискомфорт в менее выраженной форме сохраняются лишь у 3 пациенток. Результаты указывают на общую тенденцию прироста функциональных показателей за все время наблюдения. Недостоверный прирост показателей ФВД в осенне-зимне-весенний период с одновременным увеличением восприимчивости дыхательных путей к неспецифическому раздражителю, вероятно, следует объяснять рецидивами бронхита и ОРВИ. В отличие от предыдущих лет лишь у 5 из 12 пациенток зарегистрировано обострение заболевания, но в значительно менее выраженной форме, чем прежде.

Повышение бронхиальной реактивности в группе пациентов без ранее выявленных признаков обструкции является ценным диагностическим критерием и важным условием дальнейшего проведения и построения лечебно-диагностических и профилактических программ. Степень гиперреактивности бронхов отражает необходимость применения в каждом конкретном случае лекарственных средств с целью защиты бронхиального дерева от раздражающего действия неспецифического агента [9].

В результате, настоящей работой мы представляем концепцию превентивной программы, эффективность проводимых мероприятий которой в значительной степени определяется формирующейся патологией и которая осуществима только при активном обследовании всех работников предприятия.

Показано, что Атровент обладает длительной активностью по отношению к метахолининдуцированному бронхоспазму [10] с минимальными побочными эффектами. Регулярный прием Атровента уменьшает степень выраженности бронхиальной обструкции и препятствует возникновению приступов удушья. Высокая эффективность препарата подтверждается, наряду с улучшением клинических характеристик, объективными изменениями параметров внешнего дыхания.

Таким образом, необходимо более активное и широкое внедрение на промышленных предприятиях превентивных программ с участием Атровента (ипратропиума бромид), дающего хороший лечебный и профилактический эффект, особенно на ранних стадиях развития заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лешукович Ю.В., Аганезова Е.С., Карцева Т.Н. и др. // Эпидемиология НЗЛ и организация пульмонологической помощи населению. — Л., 1988. — С.27—31.
2. Путов Н.В., Богданов Н.А., Лешукович Ю.В. и др. // Основные итоги изучения эпидемиологии НЗЛ и организация пульмонологической помощи населению на экспериментальных базах. — Л., 1988. — С.5—13.
3. Цюра И.Г., Тышецкий В.И., Ерков В.П. и др. // Съезд пульмонологов Сибири, 1-й: Тезисы докладов. — Благовещенск, 1986. — С.60—62.
4. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г., Кусакина И.А. // Тер. арх.— 1994. — № 4. — С.88—91.
5. Burney P.G., Luczynska C., Chinn S., Jarvis D. // Eur. Respir J.— 1994. — Vol.7, № 5. — P.954—960.
6. Cropp G.J.A. // Ann. Allergy.— 1983. — Vol.51, № 1. — P.13—20.
7. Dales R.E., Ernst P., Hanley J.A. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987. — Vol.135, № 4. — Pt2. — P.817—821.
8. Griffith D.E., Kronenberg R.S. // Postgrad. Med.— 1993. — Vol.94, № 8. — P.93—100.
9. Gross N., Skorodin M.S. // N. Engl. J. Med.— 1984. — Vol.311, № 7. — P.421—425.
10. Gross N. // Chest.— 1987. — Vol.91, Suppl.5. — P.52—57.
11. O'Connor G.T., Sparrow D., Weiss S.T. // Chest.— 1994. — Vol.105, № 3. — P.661—666.
12. Ramadan F. // J. Med.Liban.— 1993. — Vol.41, № 1. — P.27—31.

Поступила 07.12.95.

А.А.Тимофеев

**ДЕЙСТВИЕ ТРОВЕНТОЛА НА СЕКРЕЦИЮ ГИСТАМИНА ИЗ ТУЧНЫХ КЛЕТОК**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

**EFFECTS OF TROVENTOL ON HISTAMINE SECRETION FROM MAST CELLS**

А.А.Тимофеев

**S u m m a r y**

In order to investigate the molecular mechanisms of action of anticholinergic agents, the effect of troventol on one of initial chains of bronchospasm — histamine release from mast cell — was assessed. The effect of troventol was compared with atrovent (ipratropium bromide) and atropine. It was found that cells incubation with troventol for 5 min evokes inhibition of histamine release by 47%, and there were no distinctions between placebo and atropine or atrovent. The histamine release from mast cells was caused by abrupt increase in cytosol  $Ca^{2+}$  concentration. Passive  $Ca^{2+}$  uptake velocity was decreased by troventol (56.3%) and by atrovent (28%), atropine had no influence on it. Thus, unlike atrovent and atropine, troventol can inhibit histamine secretion via reduction of cell membrane permeability for  $Ca^{2+}$ .

**Р е з ю м е**

С целью исследования молекулярного механизма действия антихолинергического препарата тровентола изучали его влияние на одно из начальных звеньев бронхоспазма — высвобождение гистамина. Препаратами сравнения были: атровент (ипратропиума бромид) и атропина сульфат. Обнаружено, что инкубация клеток с тровентолом в течение 5 минут приводит к снижению секреции гистамина на 47,6%. При этом действие атровента и атропина не отличалось от контроля. Выброс гистамина тучными клетками обусловлен резким возрастанием концентрации цитозольного  $Ca^{2+}$ . Тровентол на 56,3% уменьшал начальную скорость пассивного входа  $Ca^{2+}$  в клетки, атровент на 28%, атропин не изменял значение данного параметра. Таким образом, тровентол в отличие от атропина и атровента может ингибировать секрецию гистамина опосредованно через уменьшение Са-проницаемости клеточных мембран.

Отечественный бронхолитик тровентол, представляющий собой йодметилат тропинового эфира  $\alpha$ -окси-метил- $\alpha$ -фенил масляной кислоты, успешно предупреждает экспериментальный бронхоспазм, вызываемый холиномиметиками. Подобное действие препарата обусловлено высокой селективностью его в отношении м-холинорецепторов трахеи и бронхов [4]. Возможно, поэтому препарат не предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, обусловленное гистамином, в эксперименте [1] и в клинике [2], по сравнению с карбахолиновым бронхоспазмом. При различных патологиях легких обострение воспалительной реакции, одним из медиаторов которой является гистамин, может приводить к бронхоспазму [3]. Поскольку тровентол обладает избирательной к ткани легких противовоспалительной активностью, о чем свидетельствуют недавно полученные в нашей лаборатории результаты [5], мы предположили, что препарат может иметь антигистаминное действие, обусловленное не блокадой гистаминовых рецепторов гладких мышц трахеи и бронхов, а ингибированием секреции биогенного амина.

Исходя из этого целью настоящей работы было изучение механизма действия тровентола на секрецию гистамина клетками перитонеального экссудата, неотъемлемой частью которых являются тучные клетки. В качестве препаратов сравнения были выбраны известные бронхолитики из группы М-холинолитиков — атровент и атропина сульфат.

В работе использовали белых беспородных крыс массой 180—200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Клетки перитонеального экссудата получали по общепринятой методике [6]. В эксперименте использовали суспензию клеток, где число живых клеток составляло более 90%, что определяли с помощью окраски трипановым синим. Секрецию гистамина определяли спектрофотометрически по реакции с о-фталевым диальдегидом [9,10]. Пассивную Са-проницаемость клеточных мембран изучали с помощью включения в клетки флюоресцентного Са-индикатора квина-2АМ ("Sigma", США) [8].

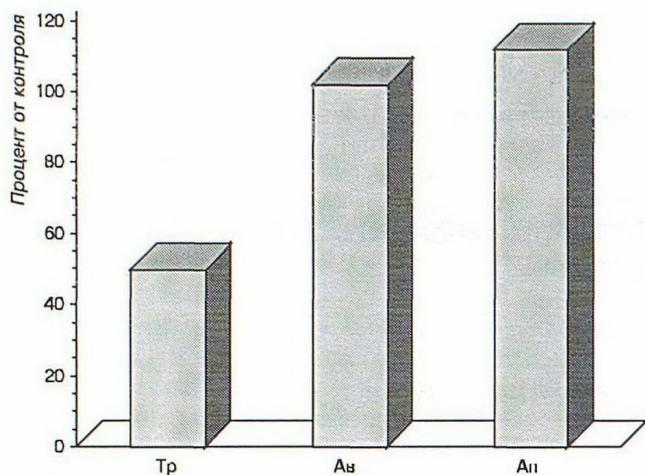


Рис. 1. Действие исследуемых бронхолитиков на секрецию гистамина.

Здесь и на рис. 2 Тр — тровентол; Ав — атровент; Ап — атропин.

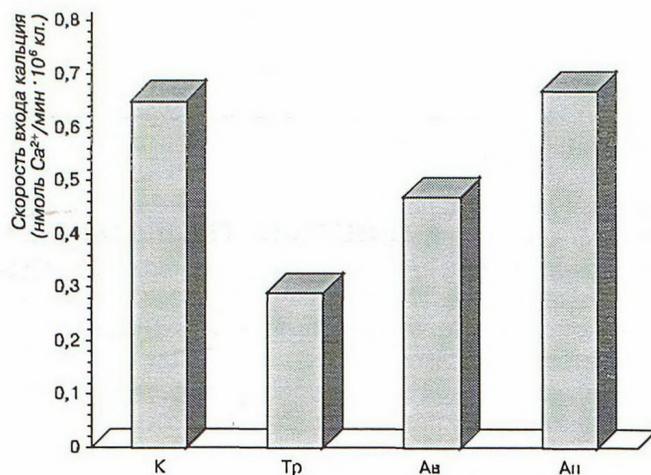


Рис. 2. Влияние исследуемых препаратов на пассивный вход ионов Са<sup>2+</sup> в клетки. К — контроль.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

После активации клеток перитонеального экссудата форболмиристатацетатом (ФМА) наблюдалась секреция гистамина (рис. 1), которая более чем на 20% превышала уровень спонтанной секреции. Тровентол в концентрации  $10^{-3}$  мг/мл на 47,6% от максимального уровня ингибировал секрецию амина в отличие от атровента и атропина. Секреция гистамина во многом определяется внутриклеточной концентрацией ионов Са<sup>2+</sup>, которая зависит от Са-проницаемости плазматических мембран клеток [11]. Поэтому интересно было оценить возможное действие тровентола на Са-проницаемость клеточных мембран.

В результате проведенных измерений выявлено, что тровентол в концентрации  $10^{-3}$  мг/мл на 56,3% уменьшает начальную скорость пассивного входа Са<sup>2+</sup> в клетки, атровент — на 28%, а атропин не влиял на этот параметр (рис. 2).

Итак, тровентол больше, чем атровент и атропин, угнетал вход Са<sup>2+</sup> в клетки, так же, как и секрецию гистамина. Видимо, это обусловлено большей селективностью тровентола к м-холинорецепторам [4]. Так как холинорецепторы функционально сопряжены с химически возбудимыми Са-каналами [7], тровентол, ингибируя функцию рецептора, может опосредованно угнетать и Са-проводимость мембраны.

Таким образом, мы предполагаем, что тровентол, в опытах *in vitro* в концентрации  $1 \times 10^{-3}$  мг/мл, уменьшая Са-проницаемость плазматической мембраны, опосредованно угнетает секрецию гистамина клетками перитонеального экссудата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев Е.А., Шварц Г.Я. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов. — Челябинск, 1991. — С.256.
2. Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А. // Там же. — С.256.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
4. Шварц Г.Я. // Новые возможности бронхорасширяющей терапии: Материалы симпозиума. — Л., 1989. — С.7—16.
5. Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. // Бюл. exper. биол. — 1994. — № 6. — С.619—621.
6. Bechard D.E., Fisher B.J., Kessler F.K., Carchman R.A., Fowler A.A. // J. Clin. Lab. Immunol. — 1988. — Vol.26. — P.67—71.
7. Eldefrawi M.E., Eldefrawi A.T., Penfield L.A., O'Brien R.D., Van Campen D. // Life Sci. — 1975. — Vol.16. — P.925—936.
8. Johansson J.J., Haynes D. // J. Membir Biol. — 1988. — Vol.104. — P.117—163.
9. Mannaioni P.F., Giannella E., Palmerani B., Pistelli A., Gambassi F., Bani-Sacchi T., Bianchi S., Masini E. // Agenst and Actions. — 1988. — Vol.23, № 3/4. — P.129—142.
10. Shore P.A., Burkhalter A., Cohn V.H. Jr. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1959. — Vol.127. — P.182—186.
11. Takei M., Urashima H., Endo K., Muramatu M. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. — 1989. — Vol.370. — P.1—10.

Поступила 12.07.96.

*Б.Х.Ягмуров*

## ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО СТАТУСА И СТЕПЕНИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ БОЛЬНЫХ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ТРОВЕНТОЛОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFECTS OF TROVENTOL ON FREE RADICAL STATUS AND BRONCHIAL RESISTANCE

*B.H.Yahgmurov*

S u m m a r y

The effects of Russian antimuscarinic agent troventol on bronchial resistance and free radical generation in blood and bronchoalveolar lavage (BAL) were investigated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA).

Improvement in pulmonary function tests with enhancement of airway conductance in large and middle bronchi was found in COPD patients after treatment with troventol, but in BA patients there was a less effect on airway resistance and it was more noticeable in small bronchi.

Inhaled troventol in COPD patient led to reduction of reactive oxygen species generation by phagocytes in blood and BAL. Absence of inhibition of peroxide lipid oxydation (PLO) may be explained by residual phenomenon of "respiratory burst". Monotherapy with troventol in BA patients unlike of COPD patients led to PLO reduction only in BAL

The level of serum calcium changed nonsignificantly in observed groups after treatment.

Р е з ю м е

Исследовали бронхолитический эффект отечественного бронхолитика тровентола, а также влияние монотерапии препаратом на свободнорадикальные процессы (СРП) крови и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и бронхиальной астмой (БА).

Обнаружено, что после курсового лечения тровентолом больных ХОБ происходит увеличение показателей функции внешнего дыхания с улучшением проводимости крупных и средних бронхов, в то время как у больных БА бронхолитический эффект препарата выражен в меньшей степени и с распространением его на мелкие бронхи.

У больных с ХОБ ингаляция тровентола приводит к уменьшению образования токсичных метаболитов кислорода фагоцитами крови и БАЛ. Отсутствие снижения перекисного окисления липидов при этом объясняется остаточными явлениями "оксидативного взрыва". Монотерапия тровентолом больных БА, в отличие от больных ХОБ, способствует снижению СРП только в БАЛ.

Уровень ионов кальция у обследованных групп больных до и после лечения, как более стабильный параметр, изменяется незначительно в данные сроки лечения.

Известно, что большинство распространенных заболеваний легких, таких как бронхиальная астма, хронический бронхит и другие, сопровождаются обструкцией дыхательных путей [4]. Поэтому лечение бронхообструктивного синдрома является важным элементом терапии бронхолегочной патологии. Так как процессы свободнорадикального окисления играют существенную роль в формировании бронхиальной обструкции [2,8], оправдано применение бронхолитиков, одновременно влияющих и на свободнорадикальные процессы (СРП).

Исходя из наличия выраженного ингибирующего действия тровентола по отношению к процессам свободнорадикального окисления [6], было проведено исследова-

ние влияния монотерапии отечественным бронхолитиком тровентолом на свободнорадикальный статус крови и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), а также на степень бронхиальной обструкции больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Обследовали две группы больных: 1-я группа — 10 пациентов с ХОБ, средний возраст 56 лет, болеющие в течение 10—15 лет; 2-я группа — 10 пациентов с диагнозом БА, (инфекционно-аллергическая форма) средней тяжести (приступы удушья 3 — 4 раза в неделю), в стадии ремиссии, средний возраст 49 лет, с длительностью заболевания в среднем в течение 15 лет.

Показатели функции внешнего дыхания (% должн.) больных ХОБ и БА, до и после лечения тровентолом ( $M \pm m$ )

		ОФВ <sub>1</sub>	ФЖЕЛ	МОС <sub>75</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>25</sub>
<b>Пациенты с ХОБ</b>						
До лечения	Исходное	55,8±5,8	69,6±7,7	33,0±4,3	35,8±4,9	45,6±4,1
	Разовая ингаляция	72,0±6,1	85,0±7,3	39,8±4,8	36,0±3,7	46,8±4,1
После курса лечения	Исходное	83,4±6,3	89,0±7,5	57,4±6,0	58,4±5,8	49,2±3,7
	Повторная ингаляция	93,0±7,8	93,8±7,8	72,4±8,1	60,8±8,3	55,8±8,1
<b>Пациенты с БА</b>						
До лечения	Исходное	57,1±7,1	74,3±9,7	39,0±4,6	36,7±4,0	47,3±4,8
	Разовая ингаляция	70,0±8,1	82,6±8,9	49,9±5,4	46,7±4,2	53,1±5,7
После курса лечения	Исходное	73,3±7,7	79,6±7,8	52,9±3,6	50,0±4,1	55,3±4,3
	Повторная ингаляция	81,9±9,8	87,4±8,3	63,1±6,4	56,9±6,0	70,3±7,1

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; МОС<sub>75, 50, 25</sub> — максимальная объемная скорость прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам соответственно. Достоверность различия  $p < 0,05$ .

Кровь и БАЛ больных получали в условиях клиники в клинической больнице № 23 Москвы. Плазму крови

и клетки лейкоциты выделяли по общепринятой методике [3], альвеолярные макрофаги по методу [7].

Образование активных форм кислорода (АФК) клетками регистрировали по хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ЛКВ-1251 (Швеция) в режиме автоматического управления и контроля за условиями и процессом измерения [5]. Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по образованию малонового диальдегида (МДА) [9], концентрацию ионов кальция — комплексонометрическим методом с использованием набора реактивов BIOTEST-LACHEMA фирмы "СНЕМАРОЛ" (Чехословакия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента.

С целью выявления бронхолитического действия тровентола проведены исследования функции внешнего дыхания (ФВД) после однократной ингаляции, а также после курсовой монотерапии тровентолом в дозе по два вдоха 4 раза в сутки в течение 10 суток. Среднее значение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и всех скоростных показателей до и после лечения приведены в табл. 1. После однократной ингаляции наблюдался бронхолитический эффект препарата у больных как ХОБ, так и БА. В результате курсового лечения у больных с ХОБ происходит достоверное улучшение динамики показателей ФВД с увеличением ОФВ<sub>1</sub>, превышающее 20%, и с улучшением проводимости крупных и средних бронхов. В то же время у больных БА бронхолитический эффект препарата был выражен в меньшей степени и с распространением его на мелкие бронхи.

Для оценки состояния процессов свободнорадикального окисления крови и БАЛ больных были проведены исследования окислительного метаболизма фагоцитов, ПОЛ и определение содержания ионов кальция.

Полученные данные показывают, что до лечения у больных ХОБ был увеличен уровень стимулированного и спонтанного ХЛ-ответа клеток лейкоциты и

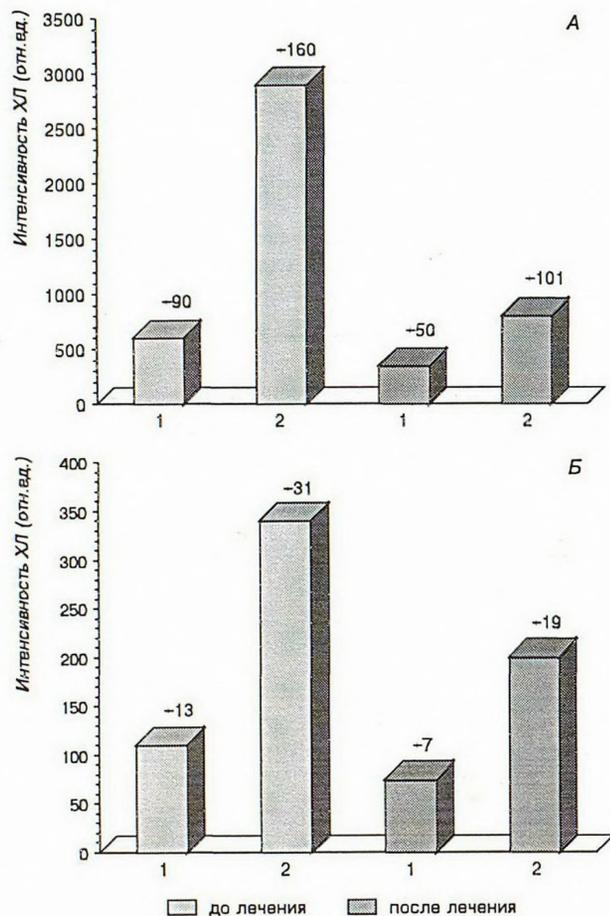


Рис. Изменение ХЛ-ответа клеток лейкоциты (А) и БАЛ (Б) больных ХОБ до и после лечения тровентолом.

1 — спонтанная ХЛ; 2 — стимулированная ( $10^6$  мг/мл ФМА) ХЛ.

Т а б л и ц а 2

Изменение ПОЛ БАЛ больных бронхиальной астмой до и после лечения тровентолом ( $M \pm m$ )

Пациенты	s.БАЛ, нмоль/мл	кл.БАЛ, нмоль/ $10^6$ кл.
Доноры	2,01 $\pm$ 0,50	0,60 $\pm$ 0,14
Больные до лечения	5,89 $\pm$ 0,98	3,31 $\pm$ 0,62
Больные после лечения	2,62 $\pm$ 0,44	1,17 $\pm$ 0,54

П р и м е ч а н и е. s.БАЛ — супернатант из бронхоальвеолярного лаважа (бронхоальвеолярная лаважная жидкость); кл.БАЛ — клетки из бронхоальвеолярного лаважа. Достоверность различия  $p < 0,05$ .

фагоцитов БАЛ (рис., а, б). Эти данные согласуются с литературными данными [1] и указывают на повышение интенсивности СРП в крови и БАЛ больных, а также на усиление функционального ответа фагоцитирующих клеток на стимулятор. После лечения тровентолом в течение 10 суток выявлено снижение как спонтанного (в 1,5 раза) и стимулированного (в 3 раза), так и разности между стимулированным и спонтанным ответом. В то же время процессы перекисидации липидов в БАЛ и крови больных ХОБ до и после лечения существенно не отличались от нормы.

Таким образом, снижение отношения стимулированного ХЛ-ответа клеток лейкомаcсы и БАЛ к спонтанному у больных ХОБ после курса лечения, наряду с уменьшением ответа клеток на стимулятор, свидетельствует о стабилизации окислительного метаболизма клеток. Выявленное отсутствие эффекта препарата на процессы перекисидации липидов в крови и БАЛ больных после лечения объясняются, по-видимому, тем, что после коротких сроков (10 суток) лечения имеют место остаточные явления "оксидативного взрыва".

Монотерапия тровентолом больных БА практически не приводит к изменению спонтанного и стимулированного образования радикалов клетками лейкомаcсы. Уровень процессов ПОЛ в крови больных остается на таком же уровне и после лечения. Однако при исследовании клеток БАЛ обнаруживалось, что после применения препарата у больных более чем в 2

раза снижается как спонтанный, так и стимулированный ХЛ-ответ клеток БАЛ. Наряду с этим курсовая терапия тровентолом снижает и интенсивность процессов ПОЛ, уменьшая уровень образования МДА как в супернатанте, так и в клетках БАЛ, которые были значительно увеличены до лечения больных (табл.2).

Итак, у больных БА изменение процессов свободно-радикального окисления после монотерапии тровентолом наблюдалось только в БАЛ. Видимо, это связано с характером воспалительного процесса и особенностями действия тровентола на продукцию АФК фагоцитирующими клетками, так как тровентол влияет на механизмы генерации АФК, но не инактивирует уже образовавшиеся радикалы [6], а ключевым звеном свободнорадикальных нарушений при БА является уже сформировавшийся вал токсичных метаболитов кислорода.

Комплексонометрическое определение общего количества ионов кальция не выявило достоверных различий данного параметра у обследованных групп больных до и после лечения как в крови, так и в БАЛ. По-видимому, уровень ионов кальция как более стабильный параметр в данные сроки лечения изменяется незначительно.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антипин А.Н. Исследование динамики хемилюминесценции лейкоцитов и антиоксидантной защиты у больных пневмониями в зависимости от проводимой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.39—42.
3. Клаус Д. Лимфоциты. Методы. — М.: Медицина, 1987.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
5. Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. // Бюл. exper. биол. — 1994. — № 6. — С.619—621.
6. Ягмуров Б.Х., Острахович Е.А., Тимофеев А.А., Чучалин А.Г., Соодаева С.К. // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.60—63.
7. Bechard D.E., Fisher B.J., Kessler F.K. et al. // J. Clin. Lab. Immunol. — 1988. — Vol.26. — P.67—71.
8. Godard P., Damon M., Cluzel M. et al. // Allerg. Immunol. — 1987. — Vol.19, № 8. — P.15—18.
9. Linseman K.L., Larson P., Braughler G.M., McCall G.M. // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol.45, № 7. — P.1477—1482.

Поступила 11.07.96.

*А.В.Бизюкин, З.Ф.Хараева*

## НОВОЕ О КАЛЬЦИЕВЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Российский государственный медицинский университет, Москва

### NOVEL FINDINGS ABOUT CALCIUM REGULATION MESHANISMS OF OXYDATIVE METABOLISM IN PHAGOCYTES

*A.V.Bizjikin, Z.F.Charaeva*

#### S u m m a r y

The role of  $Ca^{2+}$  in intracellular and extracellular generation of reactive oxygen species (ROS) in phagocytes was evaluated. It was shown that  $Ca^{2+}$  deficiency caused by EGTA and riosidine influenses upon extra- and intracellular ROS generation in different ways. Ionofor A 23187 activated the extracellular generation of ROS, but intracellular generation of ROS was reduced completely. Obtained results suggest that calcium ionofors may have antimutagenic effect. The possible reasons for different effects of calcium deficiency on enzyme systems responsible for generation of ROS were discussed.

#### Р е з ю м е

Изучена роль  $Ca^{2+}$  во вне- и внутриклеточных процессах продукции активных форм кислорода (АФК) в фагоцитирующих клетках крови. Получены результаты, что дефицит ионов кальция, вызванный применением ЭГТА и риосидина по-разному влияет на вне- и внутриклеточные процессы продукции АФК. Ионифор А 23187, активируя внеклеточную продукцию АФК, полностью отменял внутриклеточную. Высказывается предположение о механизмах антимуtagenного действия кальциевых ионифоров. Обсуждаются возможные причины различных эффектов дефицита  $Ca^{2+}$  на различные ферментные системы, ответственные за продукцию АФК.

#### В в е д е н и е

Роль ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в окислительном метаболизме фагоцитирующих клеток представляется достаточно неоднозначной. Известные стимуляторы окислительного метаболизма формил-метионил-лейцил-фенилаланин (ФМЛП), форболмирилатацетат (ФМА) и кальциевый ионифор А 23187, провоцируя "дыхательный взрыв" в фагоцитах, по-разному влияют на изменение концентрации свободного  $Ca^{2+}$  в цитоплазме. Так, кратковременное увеличение концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$  предшествует генерации активных форм кислорода (АФК) в фагоцитах, стимулированных пептидом ФМЛП [3]. Стимуляция ФМА не приводит к изменению внутрицитоплазматической концентрации  $Ca^{2+}$  [13]. Кальциевый ионифор А 23187 встраивается в мембрану фагоцитов и приводит к резкому увеличению  $Ca^{2+}$  в цитоплазме [9].

Сравнительное изучение роли  $Ca^{2+}$  во вне- и внутриклеточных процессах генерации АФК, возможно, откроет новые аспекты в механизмах свободнорадикальной активации фагоцитов.

#### Э к с п е р и м е н т а л ь н а я ч а с т ь

Лейкомассу крови здоровых доноров выделяли по общепринятой методике [6]. Клеточный состав лейкомаcсы определяли на автоматических гематологических анализаторах COBAS ARGOS 5 DIFF и COBAS HELIOS 5 DIFF. Анализ клеточного состава лейкомаcсы показал, что  $40 \pm 6\%$  составляли лимфоциты,  $6 \pm 2\%$  — моноциты и  $54 \pm 7\%$  — нейтрофилы. Лимфоциты не продуцируют АФК [14]. Таким образом, среди лейкоцитов, способных продуцировать АФК, приблизительно 90% составляли нейтрофилы.

Количество мертвых клеток считали после окрашивания их раствором трипанового синего. В клеточной суспензии было  $98 \pm 2\%$  живых клеток.

Продукцию АФК определяли с использованием флуоресцентного красителя гидроэтидина (ГЭ) [1].

Стандартный образец содержал  $10^6$  кл/мл. Фагоциты стимулировали ФМА ( $2 \times 10^{-7}$  М) и ФМЛП ( $2 \times 10^{-7}$  М), который имеет собственный рецептор на плазмолемме лейкоцитов крови человека. Типичные кинетические кривые активации клеток ФМА и ФМЛП

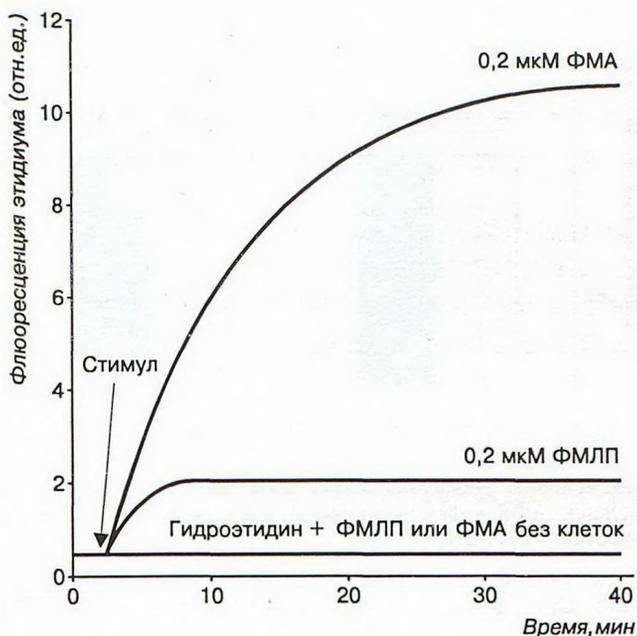


Рис.1. Типичные кинетические кривые активации фагоцитирующих клеток человека ФМА и ФМЛП.

представлены на рис.1. Из рисунка видно, что ФМА и ФМЛП не влияют на превращение ГЭ в этидиум.

Для изучения роли  $Ca^{2+}$  в процессах свободнорадикальной активации фагоцитирующих клеток были использованы ЭГТА в концентрации 2 мМ (в качестве специфического  $Ca^{2+}$ -связывающего агента, не проникающего внутрь клетки) и риосидин (риодипин, производный 1,4-дигидропиридина), блокатор  $Ca^{2+}$ -каналов как на наружной мембране, так и на внутриклеточных органеллах в концентрации  $2 \cdot 10^{-5}$  М (при такой концентрации блокируется более 50%  $Ca^{2+}$ -каналов [2]; а также  $Ca^{2+}$  ионофор — антибиотик А23187 в нецитотоксичной концентрации 0,5 нг/мл.

Все препараты (А 23187, риосидин и ЭГТА) в использованных концентрациях не влияли на жизнеспособность лейкоцитов в течение 30—40 минут. Они также не влияли на превращение ГЭ в этидиум, люминесценцию этидиума и не обладали свойствами ловушек радикалов в реактиве Фентона.

### Результаты и обсуждение

Получены данные, что предварительное инкубирование лейкоцитов с риосидином и ЭГТА по-разному влияет на внутриклеточную продукцию АФК в клетках, стимулированных ФМА, и ФМЛП. В лейкоцитах, стимулированных ФМА, риосидин был причиной усиления эндогенной генерации активных метаболитов кислорода на  $154 \pm 14\%$ , а ЭГТА — на  $67 \pm 20\%$  (рис.2). В фагоцитах же, активированных ФМЛП, риосидин, наоборот, ингибировал внутриклеточную продукцию АФК на  $77 \pm 15\%$ , а ЭГТА — на  $56 \pm 17\%$  (рис.3).

На внеклеточную продукцию АФК риосидин и ЭГТА влияли одинаково независимо от типа активатора. В лейкоцитах, стимулированных ФМА, предварительное инкубирование с риосидином снижало эндогенную продукцию АФК на  $35 \pm 13\%$ , а ЭГТА — на  $42 \pm 4\%$

(см.рис.2.). При использовании ФМЛП в качестве активатора риосидин также ингибировал внеклеточную продукцию радикалов на  $68 \pm 13\%$ , а ЭГТА — на  $72 \pm 26\%$  (см.рис.3.).

Добавление ионофора А 23187 в суспензию лейкоцитов приводило к появлению экзогенной генерации АФК и никак не влияло на внутриклеточную продукцию активных производных кислорода. После предварительной инкубации с А 23187 фагоциты уже не реагировали на активаторы.

Традиционно полагают, что выход ионов кальция из везикул эндоплазматического ретикулума и поступление  $Ca^{2+}$  из внешней среды предшествует и является обязательным условием активации  $Ca^{2+}$ -зависимых протеинкиназ [12] и, следовательно, принимает участие в активации НАДФН-оксидазы [4]. Таким образом, подразумевается участие  $Ca^{2+}$  только в активации НАДФН-оксидазы и метаболизме арахидоновой кислоты.

О механизме внутриклеточной генерации АФК до сих пор нет однозначного мнения. Механизм внутриклеточной продукции АФК может быть связан с разобщением дыхательной цепи митохондрий [10], ксантиноксидазой или миелопероксидазой нейтрофилов, которые могут продуцировать активные производные кислорода внутрь клетки [11]. Метаболиты арахидоновой кислоты продуцируются как наружу, так и внутрь плазмолеммы. Источником внутриклеточных АФК могут быть также супероксидные радикалы, продуцируемые НАДФН-оксидазой снаружи плазмолеммы. Но тем не менее эти радикалы в силу их незначительной реакционной способности, видимо, могут диффундировать внутрь клетки.

Можно сделать предположение, что если дефицит  $Ca^{2+}$  (вызванный применением риосидина или ЭГТА) будет одинаково влиять как на вне- так и на внутри-

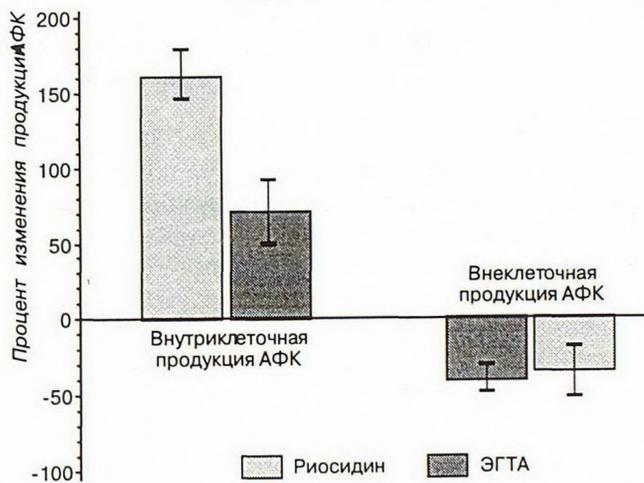


Рис.2. Влияние риосидина и ЭГТА на вне- и внутриклеточную продукцию АФК в фагоцитирующих клетках крови доноров, стимулированных ФМА.

На рис.2 и 3 по оси ординат отложены значения  $((I_0 - I_k) / I_k) \times 100\%$ , где  $I_0$  — интенсивность люминесценции этидиума в суспензии клеток, стимулированных ФМА или ФМЛП соответственно, после предварительной инкубации с риосидином или ЭГТА;  $I_k$  — интенсивность люминесценции этидиума в суспензии клеток, стимулированных ФМА или ФМЛП соответственно, без предварительной инкубации с риосидином или ЭГТА.

клеточную продукцию АФК, то механизм генерации радикалов внутри и снаружи фагоцита один и тот же (то есть, вероятно, связан со свободнорадикальными процессами в наружной мембране). Действительно, именно такие результаты получены при активации фагоцитирующих клеток крови ФМЛП. И риосидин, и ЭГТА ингибировали как вне-, так и внутриклеточную продукцию приблизительно на 68% (см.рис.3.). Эти результаты согласуются с предположениями о механизме действия ФМЛП, высказанными в работах *C.Dahlgren* [7,8]. Механизм активирующего действия данного пептида как на эндо-, так и экзогенную продукцию АФК ассоциируется с генерацией супероксидных радикалов НАДФН-оксидазой (продуцируемых наружу, но способных диффундировать внутрь клетки) — с активацией метаболизма арахидоновой кислоты (активные производные арахидоновой кислоты образуются как внутри, так и снаружи плазмолеммы) и с продукцией активных галоген-производных миелопероксидазы, которые так же могут образовываться внутриклеточно.

Таким образом, наши результаты позволяют утверждать, что при данной постановке опыта было зарегистрировано влияние дефицита  $Ca^{2+}$  (вызванное применением риосидина и ЭГТА) на свободнорадикальные реакции, происходящие в плазмолемме (то есть была измерена зависимость продукции активных производных кислорода, образующихся по обе стороны мембраны, от  $Ca^{2+}$ ). И были еще раз подтверждены эффекты  $Ca^{2+}$  на продукцию АФК, продуцируемых или НАДФН-оксидазой, либо миелопероксидазой, или на образование радикальных производных арахидоновой кислоты, либо на все эти процессы вместе.

Совершенно иная картина получена при активации клеток ФМА. Риосидин и ЭГТА традиционно ослабляли внеклеточную продукцию АФК [15] и были причиной значительного усиления внутриклеточной генерации АФК. Это позволяет сделать предположение о том, что в данном случае механизмы вне- и внутриклеточной продукции АФК в фагоцитах, стимулированных ФМА, различны.

Кальциевый ионофор-антибиотик А 23187 увеличивает вход  $Ca^{2+}$  внутрь фагоцитов и на порядок увеличивает цитоплазматическую концентрацию свободного  $Ca^{2+}$ , что приводит к изменению трансмембранного потенциала и блокированию всех потенциал-зависимых кальциевых каналов. Существует мнение, что кальциевые ионофоры активируют образование свободнорадикальных производных арахидоновой кислоты [16]. Действительно, мы наблюдали увеличение экзогенной продукции АФК в фагоцитах, стимулированных ионофором. Можно было бы ожидать активирующего эффекта ионофоров и на внутриклеточную продукцию АФК за счет активных метаболитов арахидоновой кислоты, продуцируемых с внутренней стороны плазмолеммы. Однако А 23187 (по нашим данным) и иономицин (по данным *C.Dahlgren* [7]) полностью ингибировали внутриклеточную продукцию АФК в фагоцитирующих клетках крови, активируемых ФМА и ФМЛП. Эти результаты позволяют предположить наличие антимуtagenного эффекта у кальциевых ионо-

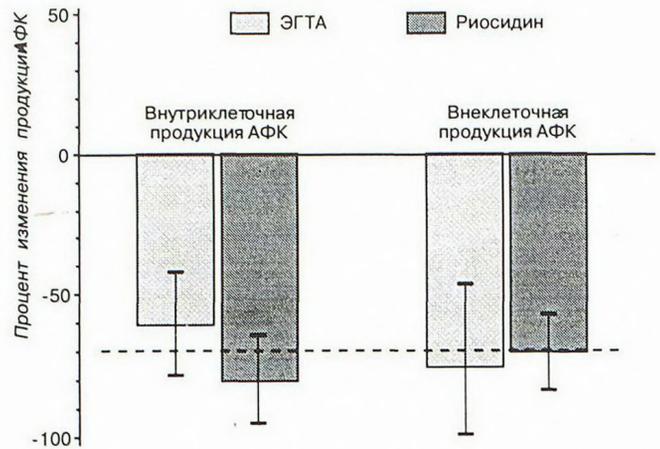


Рис.3. Влияние риосидина и ЭГТА на вне- и внутриклеточную продукцию АФК в фагоцитирующих клетках крови доноров, стимулированных ФМЛП.

форов. Действительно, такой эффект описан *H.C.Birnboim*. Автор пытался обнаружить корреляцию между внеклеточной продукцией АФК и количеством повреждений ДНК в гранулоцитах, стимулированных различными мутагенами. Поскольку корреляция отсутствовала, то было высказано предположение о существовании неких гипотетических факторов, которые опосредованно (после усиления внеклеточной генерации АФК) стимулируют повреждение ДНК [5]. Очень заманчиво, с нашей точки зрения, было бы предположить об участии в свободнорадикальном повреждении ДНК и активных метаболитов кислорода, продуцируемых внутриклеточно. Тогда становится понятен и механизм антимуtagenного действия ионофора А 23187.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бизюкин А.В., Коркина Л.Г., Величковский Б.Т. // Бюл. exper. биол.— 1995.— № 4.— С.361—365.
2. Белевич Г.В., Дюбур Г.Я., Добрецов Г.Е., Курек Н.К., Спиринов М.М. // Биол. мембраны.— 1988.— Т.5, № 7.— С.768—778.
3. Axtell R.A., Sandbond R.R., Smolen J.A., Ward P.A., Boxer L.A. // Blood.— 1990.— Vol.75, № 6.— P.1324—1332.
4. Bellavite P. // Free Radical. Biol.— 1988.— Vol.4.— P.225—261.
5. Birnboim H.C. // Biochem. Cell. Biol.— 1988.— Vol.66, № 5.— P.374—381.
6. Boyum A. // Scand. J.Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl.97.— P.77.
7. Dahlgren C. // Biochim. Biophys. Acta.— 1987.— Vol.930, № 1.— P.33—38.
8. Dahlgren C. // Inflammation.— 1988.— Vol.12, № 4.— P.335—349.
9. Hoffman T., Lizzio E.F. // J.Immunol.Meth.— 1989.— Vol.112.— P.9—14.
10. Kobzik L., Godleski J., Brain J. // J.Leukocyte Biol.— 1990.— Vol.47, № 4.— P.295—303.
11. Markey B.A., Phan S.H., Varani J. et al. // Free Radical Biol.Med.— 1990.— Vol.9, № 4.— P.307—314.
12. Marodi L., Korchak H.M., Johnston R.B. // J.Immunol.— 1991.— Vol.146, № 8.— P.2783—2789.
13. Perianin A., Snyderman R. // J.Biol.Chem.— 1989.— Vol.264, № 2.— P.1005—1009.
14. Robinson J.P., Bruner L.H., Bassoe C.-F. et al. // J.Leukocyte Biol.— 1988.— Vol.43.— P.304—310.
15. Shridi F., Robak J. // Pharmacol. Res. Commun.— 1988.— Vol.20, № 1.— P.13—21.
16. Weissman G., Serhan C., Korchak H.M., Smolen J.E. // International Cellular Culture Congress, 2-nd: Proceedings.— New York, 1981.— P.527—552.

Поступила 15.07.96.

*Ж.К.Науменко, О.В.Александров, Р.С.Виницкая, Г.В.Неклюдова*

## **ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КИСЛОРОДА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ,  
кафедра внутренних болезней медико-биологического факультета РГМУ, Москва

### **EFFECT OF HIGH OXYGENATION LEVELS ON FREE RADICAL GENERATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND RESPIRATORY FAILURE**

*Zh.K.Naumenko, O.V.Alexandrov, R.S.Vinitskaya, G.V.Necludova*

#### **S u m m a r y**

Potentially detrimental oxygen concentrations were determined on the basis of assessment of free radical generation during breathing trials with oxygen-enriched air in COPD patients. It was shown that for patients with respiratory failure (2—3 stages) the fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) should not exceed 50%. Under this concentration there were no oxygen — induced tissue damage, the disbalance in free radical — antiradical activity system was reduced and there was an improvement in arterial oxygen partial tension ( $paO_2$ ). It was found that oxygen therapy (30 minute runs with  $FiO_2=50\%$ ) is not associated with oxygen toxicity, it enhances activity of superoxide dismutase and promotes the regression of arterial hypoxemia.

#### **Р е з ю м е**

На основании исследования динамики свободнорадикальных процессов выявлены концентрации кислорода, оказывающие неблагоприятное влияние на организм больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), осложненным дыхательной недостаточностью (ДН), при ингаляции газовых смесей с повышенным содержанием  $O_2$ . Показано, что у больных ХОБ с ДН II и III ст. концентрация ингалируемого кислорода не должна превышать 50%. При этой концентрации токсическое действие  $O_2$  не проявляется, снижается степень дисбаланса системы “свободнорадикальная — антирадикальная активность” и повышается парциальное напряжение кислорода в артериальной крови. Установлено, что сеансы кислородной терапии (20 сеансов по 30 мин 50%  $O_2$  ежедневно) не оказывают токсического влияния на организм больных с артериальной гипоксемией, способствуют повышению активности СОД и уменьшению выраженности артериальной гипоксемии.

В настоящее время хорошо известно, что кислород ( $O_2$ ) при повышении его концентрации во вдыхаемом воздухе может оказать токсическое влияние на живые организмы. Исследования последних лет показали, что существуют тонкие механизмы, которые связаны с кислородзависимыми свободнорадикальными процессами (СРП) и сопряженными с ними реакциями, активация которых в условиях гипероксии и обуславливает токсическое влияние  $O_2$  [2,3,11,14].

Согласно современным представлениям, усиление СРП окисления является одним из ведущих факторов повреждения клеточных мембран в патогенезе хронических обструктивных заболеваний легких [1,4,6,7,10,12,13]. Кроме того, в работах последних лет убедительно доказана роль гипоксии в повышении свободнорадикального окисления липидов, поэтому у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) с дыхательной недостаточностью (ДН), нуждающихся в при-

менении повышенных концентраций  $O_2$  в качестве терапевтического средства, есть опасность еще большего повышения уровня окисленных радикалов. Помимо этого у больных с ДН обнаружено снижение многих компонентов антирадикальной системы защиты, состояние которой характеризует компенсаторные возможности организма и во многом определяет повреждающий эффект свободных радикалов [5,9]. Поэтому активация СРП в этих условиях может привести к усугублению состояния системы свободнорадикальная — антирадикальная активность (СР-АРА). Учитывая вышесказанное, мы провели исследование влияния повышенных концентраций  $O_2$  на организм больных с ДН разной степени тяжести, выявили концентрации  $O_2$ , не оказывающие токсического действия на организм, и провели сеансы кислородной терапии с выбранной концентрацией  $O_2$ .

Для решения поставленных задач было исследовано влияние 30-минутных ингаляций 30%, 50% и 70% O<sub>2</sub> на систему СР-АРА у 74 больных ХОБ с ДН I—III ст.: 44 мужчин и 30 женщин в возрасте 18—75 лет. Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте 22—51 года. Исследования выполняли в группах пациентов, выделенных в зависимости от степени дыхательной недостаточности, которую определяли по классификации А.Г.Дембо (1962 г.) с учетом парциального напряжения кислорода в артериализированной крови (РаО<sub>2</sub>). У 28 больных ХОБ была выявлена ДН I ст., II ст. — у 31 пациента и III ст. — у 15.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки состояния системы СР-АРА мы определяли генерацию активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) и активность антирадикальных ферментов: каталазы в цельной крови, глутатион-редуктазы, глутатион-пероксидазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Мы исследовали состояние системы СР-АРА до пробы с кислородом, после и через сутки, а также оценивали кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови.

Под действием 30% O<sub>2</sub> у всех больных происходили незначительные изменения в системе СР-АРА. Однако следует отметить, что после ингаляции O<sub>2</sub> у всех пациентов наблюдалось повышение активности СОД — ключевого фермента антирадикальной защиты, причем степень роста активности СОД превышала степень роста ХЛ.

На рис.1 представлены результаты влияния 30% O<sub>2</sub> у больных с ДН I—III ст. Как следует из рисунка, показатель ХЛ/СОД, с помощью которого мы оценивали степень дисбаланса системы СР-АРА, незначительно снижался сразу после ингаляции O<sub>2</sub> и повышался к следующим суткам, хотя и не достигал исходного уровня.

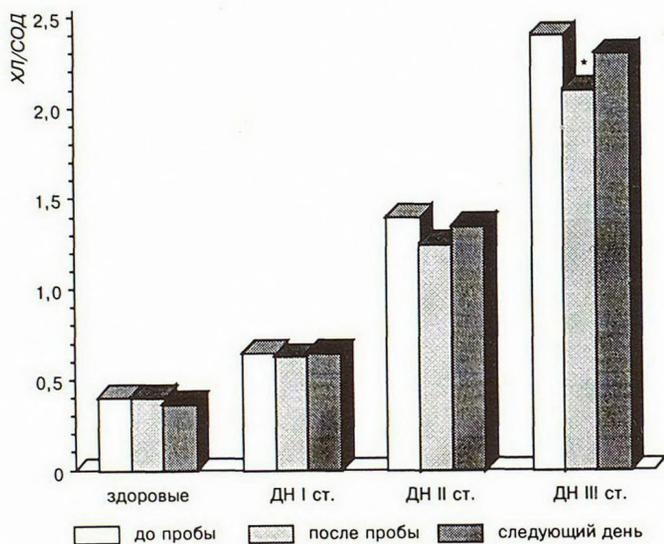


Рис.1. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 30% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

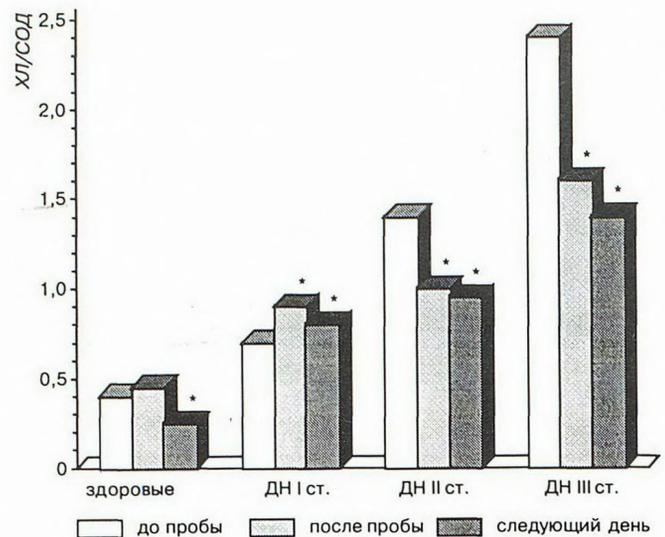


Рис.2. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 50% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

Влияние 50% O<sub>2</sub> отличалось от действия 30% O<sub>2</sub> (рис.2). У больных с ДН I ст., несмотря на значительное повышение ХЛ (на 20,4%), активность всех антиокислительных ферментов снижалась, что приводило к усугублению состояния системы СР-АРА и сдвигу равновесия СР ↔ АРА влево. На следующий день наблюдалось дальнейшее снижение активности СОД, поэтому степень дисбаланса оставалась выше исходной (см. рис.2). Таким образом, механизмы антиокислительной защиты, по-видимому, не справлялись с возросшей активностью свободнорадикальных процессов окисления.

Система антирадикальной защиты у больных с ДН II и III ст. реагировала по-другому: повышалась активность глутатион-редуктазы и значительно активизировалась СОД (у больных с ДН II ст. в 1,5 раза, а с ДН III ст. — в 1,7 раза), поэтому показатель ХЛ/СОД снижался. Равновесие сдвигалось вправо, что в конечном итоге приводило к дальнейшему падению степени дисбаланса (см. рис.2).

Результаты влияния пробы с 70% O<sub>2</sub> представлены на рис.3. В отличие от здоровых людей, у больных ХОБ с ДН I ст. выявлялось значительное снижение активности СОД (на 38%), а также каталазы и глутатион-пероксидазы сразу после ингаляции O<sub>2</sub>. Степень дисбаланса системы СР-АРА увеличивалась в 2 раза. К следующим суткам показатель ХЛ/СОД оставался выше исходного уровня. Сравнение результатов влияния 50% и 70% O<sub>2</sub> у больных данной группы показывает, что действие 70% O<sub>2</sub> приводило к более резко выраженному сдвигу равновесия СР ↔ АРА влево, что свидетельствует о недостаточной защите от окислительного повреждения.

У больных с ДН II ст. 70% O<sub>2</sub> в отличие от 50% O<sub>2</sub> приводил к инактивации всех антиокислительных ферментов. За счет снижения активности СОД и значительного повышения концентрации свободных радикалов показатель ХЛ/СОД увеличивался в 1,5 раза и сохранялся выше исходного уровня на сле-

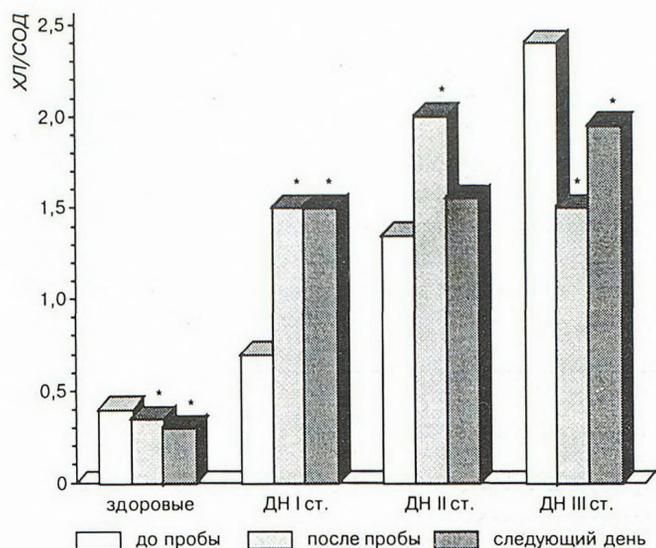


Рис.3. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 70% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.  
\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

дующий день (см. рис.3). Параллельное исследование каскадов кислорода показало, что нормальное насыщение крови кислородом, повышение эффективности и экономичности транспорта O<sub>2</sub> было достигнуто уже при ингаляции 50% O<sub>2</sub> [8]. Поэтому мы считаем, что для больных с ДН II ст. концентрацией выбора является 50% O<sub>2</sub>, а 70% O<sub>2</sub> оказывает неблагоприятное влияние на состояние системы СР-АРА.

Сразу после ингаляции с 70% O<sub>2</sub> у больных с III ст. ДН наблюдалось 2-кратное повышение активности СОД. Степень дисбаланса снижалась на 36%. Однако на следующий день динамика этих параметров отличалась от изменений в системе СР-АРА, происшедших через сутки после действия 50% O<sub>2</sub>: выявлялась инактивация СОД, а показатель ХЛ/СОД увеличивался за счет высокого уровня свободных радикалов (см. рис.3)

Анализ транспорта кислорода из легких к тканям, проведенный в этой группе больных, показал, что ингаляция 70% O<sub>2</sub> при той же экспозиции не усиливала эффект по сравнению с действием 50% O<sub>2</sub> [8]. Поэтому, на основании проб с различной концентрацией O<sub>2</sub>, мы считаем, что для больных с III ст. ДН оптимальным также является 50% O<sub>2</sub>.

Отсутствие токсического действия 50% O<sub>2</sub>, а также положительное влияние этой концентрации O<sub>2</sub> послужило основанием для проведения серии сеансов кислородной терапии (20 сеансов по 30 мин 50% O<sub>2</sub>).

Основную группу составили 16 пациентов, которым на фоне базисной терапии было проведено 20 сеансов оксигенотерапии. В контрольную группу вошли 9 больных, которые получали только базисную терапию и существенно не отличались по степени выраженности ХЛН от больных основной группы.

У больных в основной группе к 10-му сеансу наблюдалось достоверное повышение активности СОД (в 2 раза), каталазы и ГР, а также в 1,3 раза увеличивалась генерация АФК. Такое поведение изучаемых показателей свидетельствует об интенсификации СРП окис-

ления в организме больных. Однако степень роста активности СОД превышала степень роста ХЛ, поэтому показатель ХЛ/СОД снижался незначительно (на 15%). К 20-му сеансу выявлялся дальнейший рост активности всех ферментов защиты, а показатель ХЛ падал ниже исходного уровня.

В контрольной группе под влиянием базисной терапии наблюдалось постепенное снижение генерации АФК и повышение активности всех антиоксидательных ферментов, однако различия изучаемых показателей к концу лечения (через 20—22 дня) в основной и контрольной группах были недостоверны, то есть даже при многократных сеансах 50% O<sub>2</sub> не оказал токсического действия на организм. Параметры КЩС и газового состава крови значительно не изменялись.

Таким образом, в качестве критерия возможного токсического действия O<sub>2</sub> можно использовать анализ состояния системы СР-АРА, а именно показатель ХЛ/СОД. Выбранная нами с помощью этого критерия, а также анализа транспорта кислорода от легких к тканям концентрация O<sub>2</sub> и проведенные затем 50% O<sub>2</sub> сеансы кислородной терапии не оказали токсического влияния на организм больных. Кроме того, выявлялась тенденция к более значительному повышению активности СОД, достоверно увеличивались РаО<sub>2</sub> и СаО<sub>2</sub>. Мы считаем, что контроль за системой СР-АРА помогает объективизировать возможное токсическое действие O<sub>2</sub> в условиях оксигенотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амануни В. Г., Сафарян М.Д. Определение соотношений между оксидантной и антиоксидантной системой в характеристике течения бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1984.— № 8.— С.81—85.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М., 1972.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах.— М., 1991.
4. Гольденберг Ю.М., Кокосов А.Н., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.50—55.
5. Григорьев С.П. Состояние системы "Перекисное окисление липидов — Антирадикальная активность" у больных хроническим обструктивным бронхитом с хронической легочной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
6. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
7. Коган А.Х., Болевич С., Даниляк И.Г., Болевич С.А. Свободнорадикальные механизмы патогенеза бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1995.— Приложение.— № 1666.
8. Неклюдова Г.В. Кислород и его транспорт у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1995.
9. Редчиц И.В., Борисова З.А., Гольденберг Ю.М. и др. Антиоксидантная обеспеченность и состояние перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.32—34.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л., 1987.
11. Bryan Ch.L., Jenkinson S.G. O<sub>2</sub> toxicity // Clin. Chest Med.— 1988.— Vol.9, № 1.— P.141—152.

12. *Dorinsky P.M., Davis W.B.* Chronic bronchitis; Oxidant damage by leukocytes // *Chest.*— 1986.— Vol.89, № 3.— P.321.
13. *Faylor J.C., Oey L., Mittman C.* Protection of alpha-1 protease inhibitor by plasma antioxidants potential abnormality in chronic obstructive pulmonary (COPD) // *Ibid.*— 1983.— Vol.83, № 5.— P.90—92.
14. *Fisher A.B., Block E.R., Crapo J. et al.* Oxygen toxicity // *Ibid.*— 1984.— Vol.86, № 2.— P.242—244.

Поступила 22.07.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233—002.2:577.3

*Ю.Д.Азизов, А.М.Убайдуллаев, И.В.Ливерко*

## ДЕСИНХРОНОЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

DESYNCHRONISM OF RESPIRATORY SYSTEM IN CHRONIC BRONCHITIS

*Yu.D.Azizov, A.M.Ubaydullaev, I.V.Liverko*

### S u m m a r y

The circadian fluctuations of the basic respiratory function data were studied five time a day in 103 patients with chronic bronchitis. The results of chronobiologic research of lung function data revealed the obvious desynchronism of respiratory system in patients with chronic bronchitis. The value of desynchronism was increased in chronic bronchitis from afternoon to evening and morning types of biorhythme of respiratory system.

### Р е з ю м е

У 103 больных различными формами хронического бронхита (ХБ) пятикратно в течение суток изучались циркадные колебания основных параметров функции внешнего дыхания. Результаты хронобиологических исследований функции внешнего дыхания установили отчетливо выраженный десинхроноз респираторной системы у больных ХБ. Выраженность десинхроноза нарастает у больных от дневного к вечернему и утреннему типам биоритма дыхательной системы.

Хронический бронхит (ХБ), особенно его обструктивные формы, закономерно сопровождается дисфункцией дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Своевременная диагностика и адекватная количественная оценка патологических сдвигов в этих системах в значительной степени определяют выраженность адаптационно-компенсаторных реакций, течение и исход хронического воспаления бронхолегочной системы. В то же время можно считать твердо установленным существование циркадианных ритмов у здоровых людей и влияние десинхроноза различных органов и систем на течение и исход заболевания [1—4, 6].

Подобные исследования при хроническом бронхите ранее не проводились, хотя очевидно, что они способствовали бы более углубленному пониманию механизмов функционирования организма в рамках патологии и определению степени выраженности возможных компенсаторных реакций, оценке их роли в развитии заболевания, с учетом особенностей его клинического течения, с целью прогноза.

Целью настоящего исследования являлось изучение суточных колебаний показателей функции внешнего

дыхания у больных различными формами ХБ и оценка их влияния на клинико-функциональное течение заболевания.

Для достижения поставленной цели клинически наблюдались 103 больных ХБ: с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) 41 больной и с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) 62 больных. Критериями диагноза ХБ служили рекомендации ВОЗ, клинически группа больных характеризовалась наличием продуктивного кашля, одышки, реже приступами экспираторного диспноэ при нарушении дренажной функции бронхиального дерева.

Комплексную оценку системы внешнего дыхания проводили методом общей плетизмографии на аппарате "Masterlab" и анализа кривой "поток—объем" форсированного выдоха на аппарате "Пневмоскрин-2" ("Erich Jaeger", Германия), обеспечивающих автоматический анализ структуры легочных объемов (ЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ, ВГО, ООЛ/ОЕЛ), мгновенных максимальных объемных скоростей при выдохе 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), выраженных в процентах от должных.

Путем сопоставления измерений  $ОФВ_1$  и  $МОС$ , рассчитанных на различных участках кривой ФЖЕЛ, определяли уровень преимущественного нарушения проходимости бронхов.

Дополнительно к автоматическому анализу кривых форсированного выдоха на аппарате "Пневмоскрин-2" в условиях спокойного дыхания определяли дыхательный объем (ДО) и частоту дыхания с последующим расчетом минутного объема дыхания (МОД).

Состояние циркадианной биоритмики у обследованных больных оценивали на основании изучения околосуточных ритмов показателей системы внешнего дыхания и сердечного выброса.

О циркадианных биоритмах исследуемых систем судили на основании пятикратных исследований в течение суток (8, 12, 16, 20, 24 ч с отклонениями от указанных сроков не более  $\pm 30$  мин) дыхательной системы и сердечного выброса — 3 дня подряд.

Суточные ритмы внешнего дыхания оценивали по следующим параметрам:  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ , ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МОД.

Для изучения суточного ритма вентиляционно-перфузионных соотношений, оцениваемых как отношение  $МОД/МОК$ , определяли суточный ритм сердечного выброса — минутный объем кровообращения (МОК). Суточные ритмы параметров гемодинамики определяли методом тетраполярной грудной реографии по "Kubicek" [7], в модификации Ю.Т.Пушкарь [5] и оценивали по показателям ударного объема (УО), частоты сердечных сокращений (ЧСС).

В качестве контроля служили результаты исследования суточных ритмов дыхательной системы и сердечного выброса у 24 практически здоровых людей (12 мужчин и 12 женщин), обследованных в лаборатории инструментальной диагностики НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан.

Полученные данные обработаны методом Косинор-анализа [8] и для каждого исследуемого параметра вычислены хронобиологические критерии: мезор (М) — величина, соответствующая среднему значению полезного сигнала, амплитуда (А) — наибольшее отклонение от мезора, время наибольшего подъема — акрофаза и время наибольшего спада — батифаза. За точку отсчета времени выбрано 8 ч утра.

Результаты исследований суточных колебаний системы внешнего дыхания указывают, что для здоровых людей характерен дневной тип циркадианного биоритма, характеризующийся максимумом функциональной активности дыхательной системы в послеполуденное время (16—17 ч). Именно в это время регистрируется оптимальная структура дыхательных емкостей и объемов, наилучшая бронхиальная проходимость (батифаза бронхиального сопротивления) [2,3,5].

Скорости потоков по бронхам разного калибра у здоровых лиц колебались относительно средних значений в течение суток с небольшой амплитудой. Максимальные отклонения величин амплитуды были примерно равны как в сторону ухудшения, так и улучшения показателей. У здоровых лиц ухудшение проходимости по бронхам крупного и мелкого калибра

происходило в разное время суток и с небольшой амплитудой: соответственно в 24 и 12 ч. Данные изменения не синхронизированы между собой и их колебания в течение суток не выходили за пределы нормальных значений.

Показатели МОД были снижены в утренние часы, а с 16 до 24 ч увеличивались.

Результаты исследования показали, что циркадианный биоритм дыхательной системы у больных ХБ может быть таким же, как у здоровых людей, но чаще заболевание протекает на фоне десинхроноза респираторной системы. Биоритмологическая организация дыхательной системы у больных ХНБ и ХОБ изменяется однонаправленно, но различается по частоте и выраженности сдвигов биоритмологических показателей по сравнению со здоровыми лицами.

Изменение суточной динамики показателей внешнего дыхания у больных ХНБ показало, что более чем в половине случаев (65,8%) заболевание протекает на фоне дневного типа ритма дыхательной системы с акрофазой ЖЕЛ, скоростных показателей форсированного выдоха в послеполуденное время и лишь у 14 (34,2%) больных нами зарегистрирован вечерний тип биоритма дыхательной системы (акрофаза ЖЕЛ, скоростных показателей форсированного выдоха устанавливается к 20—24 ч, батифаза — утром или в послеполуденное время).

Для больных ХНБ дневного типа оказалось характерным увеличение мезора показателя МОД до  $12,2 \pm 2,2$  л/мин, что можно расценивать как состояние гипервентиляционного синдрома.

Наряду со смещением по времени акрофазы десинхроноза дыхательной системы проявлялся также уменьшение мезора и амплитуды колебаний показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и в меньшей степени скоростных показателей форсированного выдоха.

Установлено, что среднесуточный уровень ЖЕЛ и скоростных показателей форсированного выдоха у больных ХНБ с вечерним типом дыхательного биоритма ниже, чем у больных ХНБ с дневным типом (рисунок и табл.1).

У больных ХНБ с вечерним типом циркадианного биоритма дыхательной системы определялся пониженный среднесуточный уровень МОД и его амплитуды, что

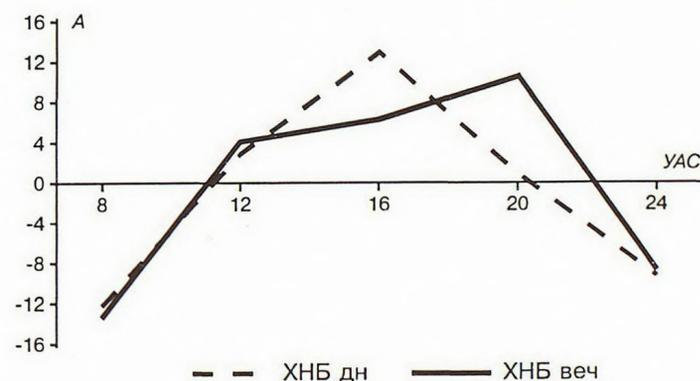


Рис. Нормированный график показателей  $ОФВ_1$  у больных ХНБ с дневным и вечерним типами биоритма.

Таблица 1

Сопоставление статистических и потоковых показателей у больных ХНБ с различными типами биоритма дыхательной системы ( $M \pm \sigma$ )

Показатели, % от должных	Типы биоритмов дыхательной системы	
	Дневной	Вечерний
ЖЕЛ	104,6±10,5	88,5±11,8
ОФВ <sub>1</sub>	98,3±9,8	86,6±8,6
МОС <sub>75</sub>	95,3±7,8	85,8±6,2
МОС <sub>50</sub>	93,5±6,6	83,4±4,6
МОС <sub>25</sub>	90,1±8,6	81,6±5,8
ФЖЕЛ	110,4±11,6	101,4±6,4
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	94,5±8,8	96,3±5,9
ОЕЛ	107,6±7,6	109,4±6,7
ООЛ	102,7±8,9	112,4±7,8

является отражением сниженной компенсаторной гипер-вентиляции.

Различия в функциональном состоянии дыхательной системы у больных ХНБ с дневным и вечерним типами биоритма нашли свое отражение и в сравнении параметров общей плетизмографии, выполненных в условиях основного покоя в утренние часы (см. табл.1).

У больных ХНБ с вечерним типом биоритма дыхательной системы отмечались более глубокие нарушения структуры легочных объемов (уменьшение показателей ОЕЛ, ЖЕЛ, увеличение показателей ООЛ и ООЛ/ОЕЛ), что, возможно, должно быть расценено как ранние критерии развития обструктивного синдрома.

Наряду с этим исследование, выполненное в хронобиологическом плане демонстрирует, что у больных ХНБ имеются определенные сдвиги показателей форсированного выдоха на различных уровнях ФЖЕЛ, что при утреннем режиме исследования не устанавливается и не подлежит медикаментозной коррекции.

Исследование циркадианных колебаний показателей ФВД у больных ХОБ показали, что ХОБ протекает на фоне более глубокого десинхроноза дыхательной системы, чем ХНБ. У больных ХОБ нами зарегистрированы три типа циркадианного биоритма дыхательной системы: дневной (37,1% случаев), вечерний (45,2% случаев), где размещение акрофаз и батифаз показателей ЖЕЛ и скоростных показателей форсированного выдоха были аналогичными больным ХНБ и здоровым. У 11 (17,7%) больных ХОБ отмечен утренний тип биоритма дыхательной системы, не встречающийся ни у здоровых, ни у больных ХНБ и характеризующийся размещением акрофаз показателей ФВД в дополуночное время (до 12 ч), а батифаз — послеполуночное или вечернее время.

Результаты исследований показали, что у больных ХОБ выраженность циркадианного десинхроноза нарастает от дневного, где показатели ФВД имели умеренные отклонения, к вечернему (значительные) и утреннему (резкие отклонения показателей ФВД) типам биоритма дыхательной системы (табл.2).

Таблица 2

Мезор основных показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБ с различными типами биоритма дыхательной системы ( $M \pm \sigma$ )

Показатели, % от должных	Типы биоритмов дыхательной системы		
	Дневной	Вечерний	Утренний
ЖЕЛ	83,6±13,0	67,8±11,8	59,8±11,9
ОФВ <sub>1</sub>	71,3±11,7	53,4±10,7	44,6±9,2
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	85,3±12,4	78,8±9,6	74,6±9,1
МОС <sub>75</sub>	66,6±11,6	54,2±11,3	41,6±12,9
МОС <sub>50</sub>	62,4±12,4	46,4±9,3	26,2±7,7
МОС <sub>25</sub>	59,6±12,1	32,6±9,9	18,2±5,9

Примечание.  $p < 0,05$  по всем показателям.

Характерна и крайне малая амплитуда колебаний основных показателей ФВД у больных с утренним типом биоритма респираторной системы.

На фоне значительных и резких изменений ЖЕЛ и скоростных показателей форсированного выдоха у больных ХОБ с вечерним и утренним типами дыхательной системы установлены следующие соотношения.

Если для больных ХОБ с дневным типом биоритма дыхательной системы было характерно состояние гипервентиляции (МОД 15,6±2,1 л/мин), то у больных с вечерним типом уровень вентиляции варьировал от состояния гипер- до состояния нормы к гиповентиляции.

Соответственно широким вариациям подвергнут мезор показателя вентиляционно-перфузионных соотношений, что объяснимо согласованным, в одних случаях, и рассогласованным, в других, взаимодействием дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

В целом, для больных ХОБ характерна высокая величина МОД/МОК, свидетельствующая о превалировании объема вентиляции над объемом легочного кровотока. У большинства больных ХОБ подобное состояние сохранялось в течение всего циркадианного цикла.

Однако у больных ХОБ с утренним типом биоритма респираторной системы в 63,6% случаев была зарегистрирована малая величина мезора МОД (4,2±2,1 л/мин), указывающая на наличие состояния гиповентиляции легких, которая пролонгировала в течение всего циркадианного цикла. Показатели МОД/МОК в данной группе больных резко снижены (возможно, вследствие компенсаторного увеличения легочного кровотока), характеризую крайне неудовлетворительные условия для газообмена в легких.

#### Выводы

1. Результаты хронобиологического исследования показателей функции внешнего дыхания установили отчетливо выраженный десинхроноз дыхательной системы у больных ХБ.
2. ХНБ может протекать при сохраненном (65,8% наблюдений), свойственном здоровым людям, днев-

ном типе или на фоне вечернего (34,2%) типа циркадианного биоритма дыхательной системы. У больных ХНБ с вечерним типом биоритма дыхательной системы отмечались более глубокие нарушения структуры легочных объемов, а пониженный среднесуточный показатель МОД и его амплитуды являлся отражением сниженной компенсаторной гипервентиляции.

3. ХОБ может протекать на фоне дневного (37,1% наблюдений), вечернего (45,2%) и утреннего (17,7%) типов циркадианного биоритма дыхательной системы. Выраженность функциональных сдвигов показателей внешнего дыхания нарастает от дневного к вечернему и утреннему типам биоритма респираторной системы. У большинства больных ХОБ определялась высокая величина МОД/МОК, свидетельствующая о превалировании объема вентиляции над объемом легочного кровотока, подобное состояние сохранялось в течение всего циркадианного цикла.
4. Наиболее выраженный десинхроноз дыхательной системы выявлялся у больных ХОБ с утренним типом биоритма респираторной системы, характеризующимся глубокими сдвигами функциональных показателей, малыми величинами мезора МОД, указывающими на

состояние гиповентиляции, и показателя МОД/МОК, характеризуя крайне неудовлетворительные условия для газообмена в легких, что приводит к более частому рассогласованию взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов.— М.: Медицина, 1992.— С.253.
2. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы.— М.: Медицина, 1991.
3. Каримджанова И.А. Суточный хроноалгоритм и хронохимиотерапия больных туберкулезом легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— Ташкент, 1993.
4. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина.— М.: Медицина, 1982.
5. Пушкарь Ю.Т., Цветков А.А. Автоматизированное определение минутного объема методом реографии // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.— 1980.— № 3.— С.45—48.
6. Хронобиология легких / Федосеев Г.Б., Агаджанян Н.А., Воронов И.Б. и др.— Л.: Наука, 1987.
7. Kubicek W., Karnegis J. et al. Development and evaluation of an evidence cardiac output system // Aerospace Med.— 1966.— Vol.37, № 12.— P.1208—1215.
8. Nelson W., Liang Tong J., Lee J.K., Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry // Chronobiologia.— 1979.— Vol.6.— P.305—323.

Поступила 30.06.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 612.216

*В.К.Кузнецова, Г.А.Любимов*

### **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АППАРАТА ВЕНТИЛЯЦИИ НА ФОРМУ ОТНОШЕНИЙ ПОТОК—ОБЪЕМ МАНЕВРА ФОРСИРОВАННОЙ ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ ВЫДОХА**

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

#### **THE MATHEMATICAL MODEL OF CHANGING MECHANICAL PROPERTIES OF THE LUNG ON THE CONFIGURATION OF THE MAXIMAL EXPIRATORY FLOW-VOLUME CURVES**

*W.K.Kuznetsova, G.A.Lyubimov*

#### **S u m m a r y**

The mathematical model of mechanics of forced expiration is based on one-component interpretation of the lung but with including their specific mechanical features. Interpretation of lung as a porous body made possible to show the relationships between alveolar and pleural pressures as a dynamic equation, defining changes of lung volume as function of compliant, viscous and relaxation properties of their parenchima. In absence of expiratory stenosis of airways dynamic of Raw is described by law of dependence of its values on deformation airways under maximal Pa. Local resistance of expiratory stenosis was calculated by means of dynamic equation taking into account elastic and viscous properties of the compressed segment of airways. The effort of forced expiration was expressed by individual features of observed man and functions of manoeuver. The model testing showed that by it's using influence of physical ventilation parameters changes on expiratory flow-volume curves could be assessed.

Описана математическая модель механики форсированного выдоха, основанная на однокомпонентном представлении легких, но с учетом особенностей физических свойств аппарата вентиляции. Представление легких как упругой пористой среды позволило выразить связь между плевральным и альвеолярным давлениями в виде динамического уравнения, описывающего изменения объема легких с учетом не только упругих, но и вязкостных, а также релаксационных свойств их паренхимы. Для описания динамики аэродинамического сопротивления дыхательных путей в отсутствие экспираторного стеноза использован закон, учитывающий их деформацию в процессе маневра. Местное сопротивление экспираторного стеноза рассчитано по динамическому уравнению с учетом вязко-упругих свойств стенки дыхательных путей в месте сужения. Усилие дыхательных путей, обеспечивающее форсированный выдох, выражено через индивидуальные характеристики испытуемого и функции маневра, определяющие характер его выполнения. Проведенное тестирование модели показало, что с ее помощью можно оценить влияние изменений отдельных параметров аппарата вентиляции на форму отношения поток—объем маневра ФЖЕЛ.

Более чем 30-летний период клинического применения теста форсированной жизненной емкости легких выдоха (ФЖЕЛ) способствовал тому, что были сформулированы основные принципы диагностики изменений механических свойств аппарата вентиляции вследствие патологических процессов в легких [16]. В частности, так как значимым для диагностики нарушений является уменьшение любого из "скоростных" показателей, то появление вогнутости к оси объема графика поток—объем на участке падения потока принято рассматривать как проявление патологических изменений в легких. Некоторые клиницисты предлагают даже незначительную вогнутость графика рассматривать как качественный признак ухудшения проходимости дыхательных путей (ДП), а при отсутствии изменений других показателей связывать ее с ухудшением проходимости мелких ДП [15]. Такой чисто эмпирический подход не согласуется с тем, что у практически здоровых людей форма графика отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ выдоха широко варьирует и может быть выпуклой, прямолинейной и вогнутой по отношению к оси объема на участке падения потока [9]. В результате, если при массовых обследованиях населения снижение потоков второй половины ФЖЕЛ рассматривать как проявление патологических изменений, то оно может определяться у практически здоровых людей [1]. С другой стороны, если расширить диапазоны нормальных значений показателей до тех величин, которые встречаются у здоровых, то очень часто нарушения не диагностируются у больных с развернутой клинической картиной болезни. Существующая в настоящее время в механике дыхания система представлений не позволяет количественно оценить влияние изменений отдельных физических параметров, напри-

мер, упругих свойств внутригрудного участка трахеи, крупных бронхов, структурных характеристик легкого, а также качества выполнения маневра на значения тех или других показателей, рассчитываемых при оценке результатов форсированного выдоха. В известной мере эта ситуация является следствием особенностей анатомического строения аппарата вентиляции и недоступности для прямого измерения целого ряда параметров, например, альвеолярного давления ( $P_A$ ). Так как повышение надежности критериев оценки результатов теста ФЖЕЛ имеет большое значение для практических функциональных исследований внешнего дыхания, нами была разработана математическая модель механики маневра ФЖЕЛ с тем, чтобы изучить с ее помощью взаимосвязь изменений отдельных физических параметров аппарата вентиляции и значений показателей, рассчитываемых при оценке результатов форсированного выдоха, а также формы графика отношения поток—объем маневра ФЖЕЛ. Эта модель была обоснована в процессе анализа физических и физиологических процессов, сопровождающих форсированный выдох, на основе фактических данных, полученных при обследовании здоровых [10—13]. В представляемой работе приведено концептуальное описание этой модели.

#### Описание модели

Структурная схема принятой модели легких приведена на рис. 1. В плоском канале постоянного сечения, закрытом с одного конца, расположена полость, ограниченная подвижной стенкой (1) и поршнем (2), к которому приложена внешняя сила ( $F$ ). Полость заполнена пористой средой, поры которой соединены с атмосферой бесконечно тонким каналом (или равномерно распределенной системой каналов) так, что воздух может вытекать из полости. Полость между подвижной стенкой канала (1) и стенкой (4) заполнена несжимаемой жидкостью. При такой структуре модели полость (1—2) представляет легкие, полость (1—4) — плевральную полость, внешние стенки канала — грудную клетку, а поршень (2) — дыхательные мышцы (ДМ). ДП представлены в виде трубки, состоящей из трех последовательно соединенных аэродинамических сопротивлений. Одно из них представляет сопротивление внутри-

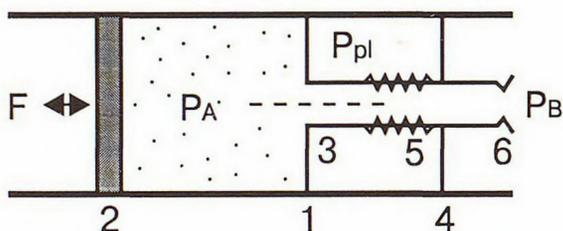


Рис. 1. Структурная схема модели аппарата вентиляции. Пояснения в тексте.

легочных ДП, расположенных внутри полости (1—2), другое (3) — внелегочных, но внутригрудных ДП, которые расположены внутри полости (1—4), третье (6) — внегрудных ДП (трахеи, гортани, верхних ДП). Зона экспираторного стеноза, развивающегося во внелегочных, но внутригрудных ДП представлена в виде сопротивления (5). Давление внутри полости (1—2) моделирует  $P_A$ , в полости (1—4) — плевральное ( $P_{pl}$ ). Давление во внегрудных ДП соответствует давлению окружающей среды или барометрическому ( $P_0$ ).

В описываемой модели легкие рассматриваются в виде двухфазной пористой среды, одна из которых моделирует альвеолярный газ, а другая — паренхиму легких. Паренхима определяется как нелинейная вязкоупругая среда, в которой существенными являются эффекты релаксации напряжений. Механические свойства такой среды зависят от объемной доли фаз, времени релаксации напряжений, а также от параметров, определяющих вязкие и упругие свойства паренхимы. Необходимость использования данной модели и отказа от широко принятой модели легких в виде упругого пузыря была нами обоснована при анализе экспериментальных данных, полученных у здоровых посредством одновременной регистрации транспульмонального ( $P_{tp}$ ) и  $P_A$  при выполнении испытуемым дыхательных маневров при перекрытых ДП [6].

Статические упругие свойства легких и аппарата вентиляции в целом характеризуются кривыми растяжимости (графиками зависимости объем — статическое, эластическое давление). На уровне функциональной остаточной емкости (ФОЕ) они имеют вид:

$$P_{eLL} = \frac{1}{2} C_L (V_A - V_R); P_{eLRS} = \frac{1}{2} C_{RS} (V_A - V_{AO}), \quad (1)$$

где  $P_{eLL}$ ,  $C_L$  и  $P_{eLRS}$  и  $C_{RS}$  — статическое (эластическое) давление и растяжимость, соответственно, для легких и аппарата вентиляции (легких и грудной клетки);  $V_A$  — альвеолярный объем,  $V_R$  — остаточный объем,  $V_{AO}$  — ФОЕ.

В динамических условиях на упругие свойства легких оказывают влияние вязкость паренхимы и быстрота релаксации легочной ткани ( $R_{Lt}$ ). Коэффициент вязкости легких по своему физическому смыслу аналогичен неэластическому сопротивлению легочной ткани ( $R_{Lt}$ ). Величина этого сопротивления не доступна для прямого измерения, но известно, что при спокойном дыхании величина  $R_{Lt}$  настолько мала, что связь между  $P_A$  и  $P_{pl}$  определена фактически только статическими, упругими свойствами легких (кривой растяжимости). При маневрах ФЖЕЛ происходит быстрое изменение объема легких и в этих условиях  $R_{Lt}$  играет уже существенную роль. Помимо  $R_{Lt}$ , в этих условиях приобретает значение способность паренхимы легких к релаксации возникающих в ней вследствие деформации напряжений. Эти свойства паренхимы характеризуют время релаксации напряжений ( $\tau$ ). Величины  $R_{Lt}$  и  $\tau$  и их изменение в процессе маневра ФЖЕЛ в настоящее время неизвестны и недоступны для измерения. Их значения при моделировании были установлены подбором так, чтобы получалось непосредственно измеренное у человека соотно-

шение  $P_A$  и  $P_{pl}$  в разные моменты маневра ФЖЕЛ [12]. В результате для описания связи между  $P_A$  и  $P_{pl}$  было получено следующее уравнение [6,12]:

$$P_{pl} = \tau [-P_{pl} + P_A + P_{eLL}(V_A) + R_{Lt}(V_A)] + P_A, \quad (2)$$

ДП в модели (см.рис.1) представлены тремя сегментами, так как из-за особенностей анатомического строения физические закономерности, определяющие динамику сопротивления потоку воздуха в каждом из них различны. Так, в процессе форсированного выдоха вследствие быстрого уменьшения воздухонаполненности легких происходит значительное изменение просветов и формы (изменение углов в бифуркациях, изгиб и т.д.) внутрилегочных ДП. Силы, которые приводят к изменению формы и поперечных сечений внутрилегочных ДП, зависят от локальных деформаций паренхимы. В настоящее время нет возможности описать детали деформации легких и вычислить силы, действующие на внутрилегочные ДП, и, следовательно, рассчитать их деформацию и изменения сопротивления потоку в этом сегменте в процессе маневра.

Внелегочные, но внутригрудные ДП находятся под действием внешнего плевального давления —  $P_{pl}$ . В процессе форсированного выдоха, когда  $P_{pl}$  достигает достаточно больших величин, трансмуральное давление ( $P_{tm}$ ) на стенках этих ДП становится отрицательным и большим по абсолютной величине ( $P_{tm} = P_0 - P_{pl}$ ;  $P_0$  — давление внутри ДП). Благодаря продолжающемуся действию внешнего сжимающего давления при такой величине  $P_{tm}$  ДП уменьшают свой просвет. Это явление динамического стенозирования внелегочных, но внутригрудных ДП называется экспираторным стенозом. В отличие от внутрилегочных ДП, в которых уменьшение просвета определяется пространственной деформацией, степень экспираторного стеноза в этом сегменте ДП зависит от вязкоупругих свойств стенок ДП. После развития экспираторного стеноза сопротивление потоку воздуха этого сегмента ДП становится определяющим в воздухоносном тракте. Установление экспираторного стеноза выражается в резком снижении экспираторного потока.

Сопротивление внегрудных ДП определяется их анатомическим строением, на его изменение в процессе маневра может оказывать влияние только рефлекторное сужение голосовой щели (диафрагмы).

Так как определить значения сопротивлений потоку отдельных сегментов ДП невозможно, то сопротивление ДП в целом рассматривалось как сумма аэродинамического сопротивления ДП ( $R_{aw}$ ) до установления экспираторного стеноза и сопротивление экспираторного стеноза ( $R_s$ ). В модели для оценки  $R_{aw}$  до установления экспираторного стеноза нами был использован эмпирически установленный закон [3,4]:

$$R_{aw} = R_{aw}(PAO) + b \cdot PA = R_{aw}(PAO) / (1 - b \cdot V) \quad (3)$$

Здесь  $R_{aw}(PAO)$  соответствует теоретической величине  $R_{aw}$  при отсутствии потока воздуха ( $PA=0$ ). Оно определяется индивидуальными особенностями анатомической структуры всех сегментов ДП и близко к той его величине, которая измеряется при спокойном

дыхании. Поэтому в процессе выдоха повышение  $R_{aw}$  ( $P_{AO}$ ) по мере уменьшения воздухонаполненности легких ( $V_A$ ) определялось по тому же закону, что и соответствующее повышение  $R_{aw}$ , измеряемое при спокойном дыхании. Константа "b" в этом законе отражает зависимость  $R_{aw}$  от совокупности нелинейных механизмов, приводящих к его увеличению при возрастании  $P_A$ . Главную роль в этом повышении  $R_{aw}$ , как уже было отмечено ранее, играют локальные деформации внутрилегочных ДП.

Анализ экспериментальных данных по сопротивлению ДП при наличии в трахее ригидного стеноза [2] показал, что сопротивление экспираторного стеноза ( $R_S$ ) можно оценивать по сопротивлению диафрагмы с тем же, что и в месте стеноза относительным сужением ДП:  $A_s/A_o$  ( $A_o$  — площадь поперечного сечения, просвет недеформированного ДП;  $A_s$  — площадь того же ДП в месте экспираторного стеноза). При этом  $R_S$  можно считать эмпирической функцией относительного сужения ( $A_s/A_o$ ), потока воздуха ( $V$ ) и плотности текущего газа ( $\rho$ ):  $R_S = R_S(A_s/A_o, V, \rho)$ . Поскольку экспираторный стеноз является динамическим процессом и недоступен для прямого измерения, то для его описания была проанализирована динамика просвета внутригрудного сегмента трахеи в месте экспираторного стеноза [10].

С этой целью были использованы результаты прямых измерений  $P_A$ ,  $P_{pl}$ ,  $V_A$  и  $V$  у нескольких здоровых в процессе маневра ФЖЕЛ [4,5], экспериментальные данные о зависимости в статических условиях просвета трахеи от  $P_{tm}$  и соответствующие гидравлические законы для сопротивления. Таким способом было установлено, что для соответствия данным, получаемым у здоровых людей, динамика просвета ДП в процессе развития экспираторного стеноза может быть описана решением динамического уравнения:

$$A' = P_{tm} - f(A_s/A_o) - \mu(\mu_o, A_s/A_o) \frac{v A_s/A_o}{v t}, \quad (4)$$

Здесь  $A'$  — текущая (мгновенная) величина просвета стенозируемого сегмента ДП; функция  $f(A_s/A_o)$  описывает зависимость просвета стенозируемого сегмента трахеи от трансмурального давления в статических условиях;  $v$  — коэффициент, характеризующий время релаксации напряжений в стенке трахеи; функция  $\mu(\mu_o, A_s/A_o)$  зависит от вязкости материала стенки трахеи,  $\mu_o$  и формы стенозированного просвета бронха. Форма просвета стенозируемого сегмента трахеи определяется анатомическим и морфологическим строением стенки трахеи или крупного бронха непосредственно в месте стенозирования. В описываемой модели функция  $\mu(\mu_o, A_s/A_o)$  была подобрана при сопоставлении расчетных и опытных данных.

Связь между параметрами аппарата вентиляции, легких и усилием, развиваемым ДМ, необходимая для моделирования характера маневра или развития во времени усилия ДМ, была обоснована в результате обработки данных, полученных у здоровых в процессе измерения максимальных величин  $P_A$  при перекрытых ДП и различной воздухонаполненности легких [11].

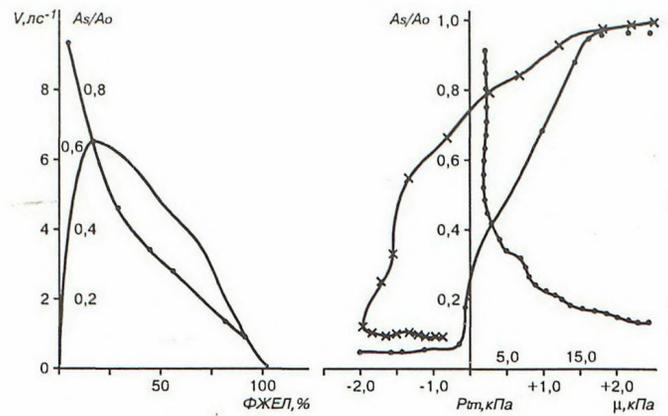


Рис.2. Расчетные графики базового варианта модели: слева — отношений поток-объем (сплошная линия) и площади проходного сечения ( $A_s/A_o$ ) в процессе маневра ФЖЕЛ (заштрихованные кружки); справа зависимость  $A_s/A_o$  от трансмурального давления ( $P_{tm}$ ) стенки стенозируемого сегмента ДП в статических (заштрихованные кружки) и динамических (крестики) условиях и та же зависимость от вязкости ( $\mu$ ) тканей стенозируемого сегмента ДП (точечная линия).

Эти результаты используются в модели в виде зависимости усилия ДМ ( $F$ ) от времени, воздухонаполненности легких ( $V_A$ ) и скорости ее изменения:

$$F = P_A = \varphi(t) [F_O(V) - R_{RS}(V) \dot{V} + P_{elRS}(V) - P_{elRS}(V_{AO}) \varphi_1(t)], \quad (5)$$

Здесь  $F_O(V)$  — максимальное усилие, развиваемое мышцами выдоха при перекрытых ДП, которое зависит от объема легких;  $R_{RS}(V) \dot{V}$  — неэластическое дыхательное сопротивление, зависящее от объема легких и скорости его изменения;  $V_{AO}$  — объем воздуха, с которого выполняется форсированный выдох или общая емкость легких;  $P_{elRS}(V)$  — эластическая тяга аппарата вентиляции;  $\varphi(t)$ ,  $\varphi_1(t)$  — эти функции были подобраны из сопоставления расчетных и физических данных и фиксируются при изучении качественных различий форм отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ, так как предполагается, что вследствие стандартизации методических подходов все испытуемые одинаково выполняют маневр с максимально быстрым развитием усилия выдоха. (Полная математическая формулировка модели приведена в [13].)

#### Модельные исследования

Для получения базового варианта модели было выполнено комплексное исследование механики дыхания у нескольких здоровых людей. ЖЕЛ и ФЖЕЛ<sub>выд</sub>, а также отношения поток-объем на протяжении маневра были исследованы при соблюдении всех необходимых требований по стандартизации выполнения. С помощью барометрического плетизмографа всего тела проводилось измерение общей емкости легких и ее структуры и  $R_{aw}$  при спокойном дыхании. С помощью того же плетизмографа проводилась одномоментная регистрация  $V(t)$ ,  $\dot{V}(t)$ ,  $P_{tp}(t)$  в процессе выполнения испытуемыми очень медленных и форсированных маневров ЖЕЛ. Отдельно выполнялось измерение  $P_A(t)$  в процессе выполнения человеком максимальных усилий выдоха при перекрытых ДП на разных уровнях воздухонаполненности легких.

Таким образом были определены значения следующих показателей: ОЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ФОЕ, все объемные и скоростные показатели, рассчитываемые из отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ,  $R_{aw}$  на уровне ФОЕ и ОЕЛ,  $C_L$  и  $C_{RS}$  на уровне ФОЕ, величины  $R_{aw}$  ( $P_{AO}$ ) и “ $b$ ” в законе (3). Все перечисленные параметры, кроме  $R_{aw}$  ( $P_{AO}$ ) и “ $b$ ” доступны оценке в реальных исследованиях человека и их величины у здоровых известны с той или иной степенью достоверности. Опыт измерения  $R_{aw}$  ( $P_{AO}$ ) и “ $b$ ” еще не велик, их значения нуждаются в уточнении, поэтому они были взяты на основании результатов, полученных у обследованных нами здоровых. Значения параметров, недоступных прямому измерению ( $R_{LT}$ ,  $\tau$ ,  $\mu_0$ ), а также функции  $A_s/A_o$  ( $P_{tm}$ ),  $\mu(A_s/A_o)$  были определены на основе количественного сопоставления их расчетных данных с экспериментально зарегистрированной динамикой  $P_A$ ,  $P_{tp}$ ,  $V$  и  $\dot{V}$ .

В целом набор всех параметров для базового варианта был осуществлен, исходя из их значений, характерных для женщин 45 лет, ростом 165 см. Затем для удобства сопоставления различных форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ базовый вариант был модифицирован так, чтобы значения пиковой объемной скорости (ПОС) и максимальных объемных скоростей после выдоха соответственно 25, 50 и 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25,50,75}$ ) составляли 100% от должных величин. Значения других параметров были подобраны исходя из этого требования. В результате базовому варианту стали соответствовать следующие значения параметров: ЖЕЛ — 3,27 л, ФЖЕЛ — 3,13 л, ФОЕ — 2,44 л, ООЛ — 1,64 л,  $R_{aw}$  — 0,3 кПа·л<sup>-1</sup>·с,  $b$  — 0,1 с·л<sup>-1</sup>,  $R_{RS}$  — 0,4 кПа·л<sup>-1</sup>·с,  $R_{LT}$  — 0,08 кПа·л<sup>-1</sup>·с,  $\mu_0$  — 0,55 кПа·с,  $\tau$  — 35 с<sup>-1</sup>.

На рис.2 (слева) представлены расчетные графики отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ (сплошная линия) и относительное изменение просвета стенозируемого сегмента трахеи (заштрихованные кружки) базового варианта. ПОС достигается при относительном сужении стенозируемого сегмента ДП  $A_s/A_o = 0,8$  и в процессе последующего выдоха происходит его уменьшение до 0,2 во второй половине выдоха. Справа на этом же рисунке представлены расчетные графики зависимости площади проходного сечения ( $A_s/A_o$ ) от  $P_{tm}$  в статических (заштрихованные кружки) и динамических (крестики) условиях, а также функция изменения вязкости ткани ( $\mu$ ) стенозируемого сегмента ДП в зависимости от  $A_s/A_o$  (точечная линия). Из представленных данных следует, что в динамических условиях сужение стенозируемого сегмента ДП происходит по другому закону, чем в статических. Так, в критическое  $P_{tm}$  развивается при  $A_s/A_o$  0,8 (в статических 0,3), в дальнейшем его падение продолжается до выдоха 75% ФЖЕЛ, после чего  $P_{tm}$  начинает увеличиваться. Функция вязкости ткани в месте экспираторного стеноза при близкой к прямолинейной форме графика отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ характеризуется монотонностью нарастания в процессе уменьшения объема легких.

Данная модель позволяет, с одной стороны, посредством изменения значений любого из параметров определить роль этого параметра в формировании формы отношений поток—объем. Другая возможность, которую представляет описываемая модель, состоит в том, что при изменении по отношению к базовому варианту формы отношений поток—объем можно путем подбора определить значения параметров и вид статических и динамических функций, характерных для изучаемой формы отношений.

Численные исследования, выполненные на основании этой модели [14], продемонстрировали, что повышение или понижение  $R_{aw}$  ( $P_{AO}$ ) и “ $b$ ” приводит к изменению графика отношений поток—объем в фазе достижения ПОС, а изменения физических свойств паренхимы легких изменяет форму графика, главным образом во второй фазе маневра ФЖЕЛ (падения потока). Аналогичное влияние оказывает и изменение физических параметров экспираторного стеноза внутригрудного сегмента внелегочных ДП.

Первые модельные исследования по изучению зависимости формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ от значений отдельных физических параметров легких, ДП и аппарата вентиляции [7,8] продемонстрировали адекватность описываемой модели для решения поставленных задач описания маневров ФЖЕЛ. Так, было продемонстрировано, что для более “жестких” ДП, подвергшихся экспираторному стенозу, характерны формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ в фазе падения потока, близкие к прямолинейным и выпуклым, а для менее “жестких” — график становится вогнутым по отношению к оси объема. Поэтому с помощью разработанной модели представляется возможным изучение взаимосвязи отношений поток—объем—время форсированного выдоха и изменений конкретных физических параметров аппарата вентиляции человека.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 93—013—17365).

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аганезова Е.С., Лешукович Ю.В., Карцева Т.М. Распространенность и основные причины функциональных нарушений дыхания по результатам массового обследования населения // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.111—117.
2. Данилов-Данильян М.В., Любимов Г.А. Моделирование механики легких с фиксированным стенозом трахеи // Физиология человека.— 1985.— № 5.— С.214—219.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка физических свойств легких человека на основе исследования сопротивления дыхательных путей // Там же.— № 1.— С.55—68.
4. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Зависимость аэродинамического сопротивления дыхательных путей человека от параметров легких и дыхательного маневра // Там же.— № 5.— С.814—822.
5. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. О концепции точки равного давления и связанных с ней приложениях // Там же.— 1987.— № 4.— С.601—610.
6. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Савченко Г.Э. О выборе модели для описания эластических свойств легких человека // Там же.— 1993.— № 1.— С.163—166.

7. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Анализ некоторых качественных эффектов, связанных с форсированным выдохом // Там же.— № 5.— С.72—79.
8. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Анализ индивидуальных различий в форме кривой поток—объем маневра форсированной жизненной емкости выдоха на основе математической модели // Там же.— 1994.— № 1.— С.90—100.
9. Кузнецова В.К., Агапезова Е.С. Межиндивидуальные различия формы отношений поток—объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха у здоровых // Пульмонология.— 1996.— № 1.— С.35—41.
10. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Моделирование сопротивления дыхательных путей в процессе форсированного выдоха // Изв. АН СССР. Механика жидкости и газа.— 1990.— № 6.— С.5.
11. Любимов Г.А. Моделирование развития усиления дыхательных мышц в процессе форсированного выдоха // Физиология человека.— 1991.— № 1.— С.104.
12. Любимов Г.А. О связи между альвеолярным и плевральным давлением в процессе форсированного выдоха // Там же.— № 4.— С.18.
13. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Математическая модель форсированного выдоха // Изв. АН СССР. Механика жидкости и газа.— 1991.— № 4.— С.3.
14. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Влияние физических параметров легких на форму кривой поток—объем форсированного выдоха // Физиология человека.— 1992.— № 2.— С.32—42.
15. Сильвестров В.П., Семин С.Н., Марциновский В.О., Пакулин И.А., Суоров Ю.А. Качественный анализ кривых поток—объем спирометрического исследования // Тер. арх.— 1989.— № 4.— С.97—105.
16. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— Л.: Медицина, 1980.

Поступила 28.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24—00807

Коутс Дж.Е. (J.E.Cotes), Чинн Д.Дж. (D.J.Chinn)<sup>1</sup>

## ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА: ВАЖНАЯ ДОЛЖНАЯ ПЕРЕМЕННАЯ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ

Факультет физиологии, Медицинский Институт, Ньюкасл-на-Тине, Великобритания

### В в е д е н и е

При перекрестном групповом исследовании объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) масса тела, стандар-

Т а б л и ц а 1

Данные, подтверждающие, что изменение массы тела влияет на ОФВ<sub>1</sub> у здоровых мужчин (средний возраст приблизительно 40 лет)

Источник	Материал	Влияние на ОФВ <sub>1</sub> , мл/кг
Коутс и Гилсон <i>Cotes and Gilson</i>	Шахтеры угольных шахт* (n=170)	21,4
Бенд, Клемент и Ван де Воестиджин <i>Bande, Clement and Van de Woestijne</i>	Летчики (n=7123)	13,9 (рис. авторов 3)
Чен, Хорн и Доземан <i>Chen, Horne and Doseman</i>	Общий обзор (n=316)	23,0

П р и м е ч а н и е. Звездочка — увеличение веса является результатом малой подвижности. При продолжительном исследовании пренебрежение ΔИМТ может оказывать влияние на оценку ΔОФВ<sub>1</sub>, если значимая переменная (например, рост, возраст, прекращение курения или изменение работы или уровня обычной активности) также изменяет массу тела.

тизованная по росту (индекс массы тела — ИМТ), дает небольшие дополнительные изменения по сравнению с теми должными, в расчет которых включали только рост. Следовательно, обычно масса тела не рассматривается при перекрестном групповом обследовании, а также при продолжительном исследовании. Однако у мужчин увеличение массы тела связано с существенным снижением ОФВ<sub>1</sub> (табл.1). Это является следствием отложения жира в грудной и брюшной областях. У женщин эта связь слабее вследствие преимущественно

Т а б л и ц а 2

Исследование	Используемые методики
Респираторные симптомы и курение	Опросник MRC (1976)
Род занятий	Опросник
Рост (F), м	Ростомер <i>Harpender</i>
Масса тела (MT), кг, следовательно ИМТ (MT/P <sup>2</sup> ) [6]	Весы
Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> , ФЖЕЛ и пиковый экспираторный поток — PEF)	Спирометр <i>McDermott</i>

П р и м е ч а н и е. В ходе исследования приборы регулярно калибровались.

<sup>1</sup> В настоящее время Королевский лазарет. Эдинбург.

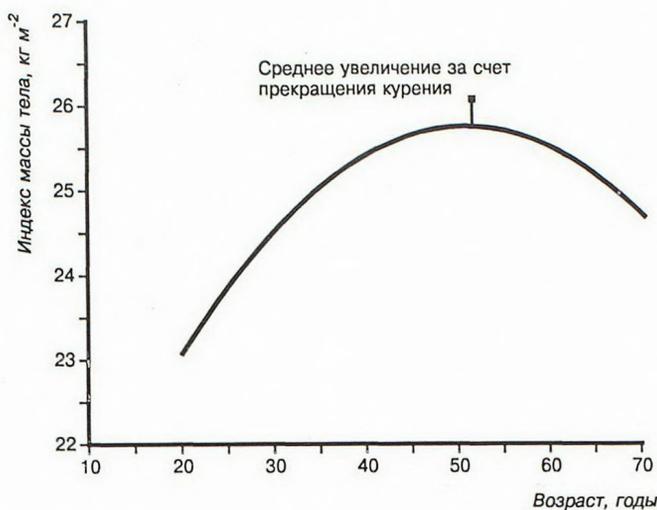


Рис.1. Эволюция массы тела у рабочих судоверфи.

периферического, а не центрального отложения дополнительного жира.

Цель исследования: определить, оказывает ли изменение массы тела влияние на эволюцию ОФВ<sub>1</sub> при продолжительном исследовании.

### Описание исследования

1005 сварщиков, конопатчиков и других ремесленников (СК и ДР) с двух верфей (SH и A&P) были дважды обследованы со средним интервалом между посещениями 6,9 года. Было оценено, как изменение массы тела, курение и работа влияют на эволюцию ОФВ<sub>1</sub> при продолжительном исследовании (табл.2).

В работе были приняты следующие определения:

- *Возраст (В)* — возраст в середине между исследованиями.
- *Интервал (Инт.)* — время между измерениями (количество лет, представленное в виде десятичной цифры).
- *Пиковый возраст для ОФВ<sub>1</sub>* — возраст, при котором ОФВ<sub>1</sub> начинал снижаться.
- *Курильщик (Кр)* — курильщик на протяжении эксперимента.
- *Экскурильщик (ЭксКр)* — курильщик при первичном исследовании, который бросил курить по крайней мере за 6 месяцев до повторного исследования.
- *Разность (например, МТразн.)* — разность средних между наблюдениями ( $x_2 - x_1$ ).
- $\Delta$  (например  $\Delta$ ИМТ) — степень изменения за промежутки времени  $[(x_2 - x_1) / \text{Инт}]$ .

Были использованы следующие методы: Множественный регрессионный анализ (использовался пакет статистических программ SPSS\*, release 4). Независимые переменные включали: В, Инт., ИМТ ( $\Delta$ , разность и начальный уровень).  $\Delta$ Р, Кр, ЭксКр, СК (исходно и в течение исследования), исходный ОФВ<sub>1</sub> и некоторое взаимодействие (ИМТ был использован вместо МТ, чтобы избежать линейности с Р). Вероятность для статистической достоверности  $p < 0,05$ .

## Группы исследования

А. Все пациенты ( $n=1005$ )

	Среднее	Стандартное отклонение (SD)
Возраст, лет	40,0	12,19
Интервал, лет	6,9	1,04
$\Delta$ ИМТ, $\text{кг}\cdot\text{м}^{-2}/\text{год}$	0,081	0,264
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , мл/год	-26,0	42,31
$\Delta$ ФЖЕЛ, мл/год	-8,7	54,23

- Б. Все пациенты за исключением мужчин, которые бросили курить во время исследования ( $n=885$ )
- В. Все пациенты старше 25 лет в момент начала исследования ( $n=772$ )
- Г. Курильщики в начале исследования ( $n=487$ ); 120 из них бросили курить в ходе эксперимента
- Д. Молодые мужчины в возрасте 23—47 лет, работающие на верфи SH ( $n=202$ )

## Полученные результаты

### 1. Изменение массы тела и легочной функции

У пациентов группы В прибавка в весе снижала ОФВ<sub>1</sub> на  $17,6 \pm 2,00$  мл на кг увеличения МТ (см. табл.1). Реакция не зависела от возраста. Снижение ФЖЕЛ было  $21,4 \pm 2,53$  мл на кг.

### 2. Эффект прекращения курения

Пациенты группы Г (курильщики в начале исследования  $n=487$ ).

а. Не брались в расчет изменения массы тела:

Не было увеличения ОФВ<sub>1</sub> после прекращения курения.

б. Учитывались изменения массы тела:

разн. МТ (кг) =  $4,67 - 0,09 \times \text{В} + 3,41$ ,  
если ЭксКр ( $R^2$  0,10, SEE 5,23 кг)

разн. ОФВ<sub>1</sub> (мл) =  $483,1 - 10,7 \times \text{В} - 312,4 \times \Delta$ ИМТ  
 $- 39,1 \times \text{Инт} + 67,3$ ,  
если ЭксКр ( $R^2$  0,22, SEE 276 мл)

*Комментарии.* Прекращение курения приводило к среднему увеличению массы тела на 3,4 кг (рисунок), что приводило к снижению ОФВ<sub>1</sub>. Улучшение после отказа от курения (в среднем 67 мл) было обнаружено только, если принимали во внимание изменение массы тела. Продолжительность отказа от курения не оказывала существенного влияния.

### 3. Эволюция ОФВ<sub>1</sub>

Пациенты группы Б ( $n=885$ )

*Комментарии.* Включение  $\Delta$ ИМТ увеличивало степень изменения  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>, которую можно получить с помощью регрессионного анализа. Это также увеличивало оцениваемый пиковый возраст для ОФВ<sub>1</sub> и выявило обратимость влияния сварочной копоти.

### Регрессионное уравнение, описывающее $\Delta\text{ОФВ}_1$

	Не брали в расчет ДИМТ	Брали в расчет ДИМТ
$\Delta\text{ОФВ}_1 =$	$51,3 - 1,00 \times \text{В}$	$60,5 - 1,23 \times \text{В} - 39,7 \times \text{ДИМТ}$
	$-0,44 \times \text{В.Кр} - 7,98 \times \text{СГ}$	$-0,45 \times \text{В.Кр} - 7,35 \times \text{СГ}$
	$-6,15 \times \text{хисх.ОФВ}_1 \text{ (л)}$	$-5,63 \times \text{хисх.ОФВ}_1 \text{ (л)}$
	$+6,02 \times \Delta\text{Р (см)}$	$+5,185 \times \Delta\text{Р (см)}$
	$R^2 = 0,16, \text{SEE } 38,4$	$R^2 = 0,21, \text{SEE } 37,23$

Примечание. Звездочка — эффект связан с продолжением работы на верфи.

### Общий комментарий

У рабочих этих верфей изменения массы тела в течение эксперимента оказывали влияние на эволюцию  $\text{ОФВ}_1$  и ФЖЕЛ. Улучшение  $\text{ОФВ}_1$  после прекращения курения было очевидным лишь в том случае, когда брали в расчет последующее увеличение массы тела.

Улучшение показателей легочной функции после прекращения работы сварщиком было также продемонстрировано только тогда, когда брали в расчет ДИМТ.

### Заключение

Пренебрежение ДИМТ может приводить к тому, что вклад возраста в снижение  $\text{ОФВ}_1$  в ранней жизни взрослых является переоцененным, и к ошибке при



Рис.2. Эволюция  $\text{FEV}_1$ . Наблюдаемые из группы Б.  $n=885$ .

Примечание. Включение ДИМТ увеличивает величину дисперсии (рассеяния) у  $\Delta\text{ОФВ}_1$ , что было объяснено по уравнениям регрессии. Оно также увеличивает измеренный возрастной пик  $\text{ОФВ}_1$  и выявляет обратимость эффекта от сварочных дымов.

определении улучшения после прекращения курения или прекращения работы сварщиком.

### Рекомендации

При анализе данных продолжительного исследования для  $\text{ОФВ}_1$  и ФЖЕЛ в должные величины необходимо включать ДИМТ.

Поступила 21.11.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 613.15:616-056.3-08

Г.В.Неклюдова, А.Н.Бобров

## КАЧЕСТВЕННЫЙ РЕНТГЕНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

QUALITATIVE X-RAY-FLUORESCENT ANALYSIS OF BIOLOGICAL OBJECTS IN PULMONOLOGY

G.V.Nekludova, A.N.Bobrov

### Summary

The methodological approaches to qualitative X-ray-fluorescent analysis of biological objects were observed in this article. There were presented several examples of fluorescent spectrums obtained from cell sediment of bronchoalveolar lavages and lung tissues (autopsy material) during "stiff" X-ray radiation.

### Резюме

В статье рассмотрены методологические подходы к качественному рентгенофлуоресцентному анализу биологического материала. Приведены примеры спектров флуоресценции, полученные при облучении жестким рентгеновским излучением клеточного осадка бронхоальвеолярных лаважей, ткани легкого (аутопсийный материал).

Содержание макро- и микроэлементов в организме зависит от их концентрации в природных средах и от особенностей жизнедеятельности живых организмов [1].

В настоящее время придается большое значение роли микроэлементов в естественных биологических реакциях иммунного ответа, клеточных механизмах неспецифической защиты. Известно, что избыток или недостаток этих элементов ведет к нарушению функции клеток, а следовательно, и к развитию патологических изменений в организме.

Увеличение заболеваемости и смертности при болезнях органов дыхания во многом обусловлено ухудшением экологической ситуации в мире. Для определения возможного фактора риска легочных заболеваний могут быть использованы методы определения элементного состава биологических проб.

Многоэлементный качественный анализ биологических проб — это достаточно сложная задача, так как анализируемые элементы представляют собой и металлы, и неметаллы. Поскольку спектральный анализ пригоден в основном для анализа металлов, а метод нейтронно-активационного анализа очень дорог и трудоемок, то наиболее подходящими являются методы рентгенофлуоресцентного анализа и масс-спектропии. Однако из этих двух методов предпочтение отдается рентгенофлуоресцентному анализу. Его преимущества заключаются в простоте аппаратного оформления, быстроте получения информации и относительной дешевизне анализа.

Цель работы: разработать методические подходы качественного рентгеноспектрального анализа биологического материала.

Спектральный анализ проводился с помощью рентгенофлуоресцентного анализатора "Спектроскан" фирмы "Спектрон" (Санкт-Петербург).

Суть метода заключается в получении характеристического спектра флуоресценции от химических элементов пробы при облучении ее жестким рентгеновским излучением, которое имеет энергию, достаточную, чтобы "выбить" с внутренних орбит ( $k, l, m$ )

электроны атома. Энергия квантов, образующаяся при заполнении внутренних оболочек внешними электронами, однозначно связана со строением атома, который был подвергнут жесткому облучению. Следовательно, образование пика флуоресценции на определенной длине волны является качественной характеристикой присутствия элемента в пробе, а интенсивность линии пропорциональна в некотором диапазоне концентрации определяемого элемента.

С помощью данного анализатора можно исследовать элементы, имеющие заряд ядра от 20 и больше.

Для проведения анализа проба должна быть в твердом состоянии, масса пробы — от нескольких мг до сотен мг. Пробы, находящиеся в жидкой фазе, предварительно осаждают и исследуют осадок.

Нами были проведены исследования 7 кусочков ткани легкого (аутопсийный материал), 10 проб лаважной жидкости и спектральный анализ волос.

Аутопсийный материал предварительно высушивался и измельчался до порошкообразного вида, а затем анализировался.

Лаважную жидкость, полученную в результате бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), выполненного по стандартной методике [6], осаждали на бумажный фильтр, сушили и затем анализировали аналогично твердой пробе.

Для проведения спектрального анализа пробу волос подготавливали по описанной методике [5] и исследовали аналогично жидкой пробе.

Если предполагаемая концентрация микроэлементов в растворе оказывалась недостаточной для статистически достоверного качественного анализа, то проводили концентрирование химических элементов с помощью методики осаждения ионов металлов на осадок гидроксида циркония, затем фильтровали и анализировали осадок [3].

При облучении пробы рентгеновским излучением регистрируется спектр флуоресценции, который представляется в координатах интенсивности (имп/с) от длины волны, измеряемой в миллиангстремах (мА).

В качестве примеров использования рентгеноспектрального анализа приводим несколько спектров излучения, зарегистрированных при исследовании различного биологического материала.

На рентгеновском спектре флуоресценции клеточной взвеси БАЛ больного хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), работающего в угольном разрезе, нам удалось отдифференцировать пики излучения, принадлежащие следующим элементам: Fe, Cu, Zn, W, Pb, As, Au, Se, Br (рис.1). Fe, Cu, Zn считаются почвообразующими элементами. В коротковолновом диапазоне спектра были обнаружены незначительные пики флуоресценции радиоактивных элементов. Обращает на себя внимание большая интенсивность линии железа, цинка и таких токсических элементов, как мышьяк и свинец. Наличие двух последних элементов, скорее всего являющихся продуктами сгорания дизельного топлива, обусловлено накоплением их в кабине экскаватора, где больной проводил большую часть своего рабочего времени.

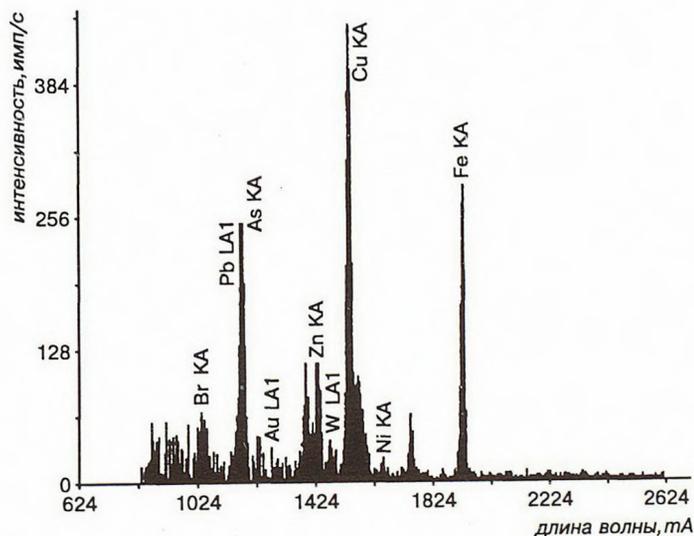


Рис.1. Рентгенофлуоресцентный анализ клеток БАЛ больного ХОБ, работающего в угольном разрезе.

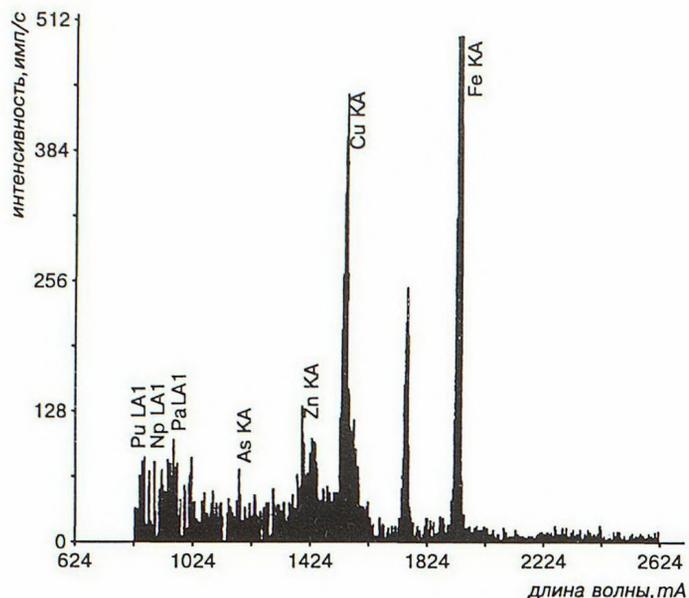


Рис.2. Рентгенофлуоресцентный анализ клеток БАЛ участника ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС.

Повышение загрязненности окружающей среды радионуклидами является одной из основных проблем техногенного загрязнения. Определение радиоактивных элементов в различных биологических объектах является неотъемлемой частью многих исследований.

В спектре излучения, полученного нами при воздействии жестким рентгеновским облучением на осадок клеток БАЛ участника ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, помимо пиков флуоресценции почвообразующих элементов в диапазоне коротких длин волн спектра определяются пики радиоактивных элементов и продуктов их распада, таких как U, Pu, Th, Am, Pa, Np, Sr, Fr, Po и т.д. (рис.2), причем интенсивность этих линий превосходит интенсивность пиков, наблюдаемых у рабочих угольных разрезов.

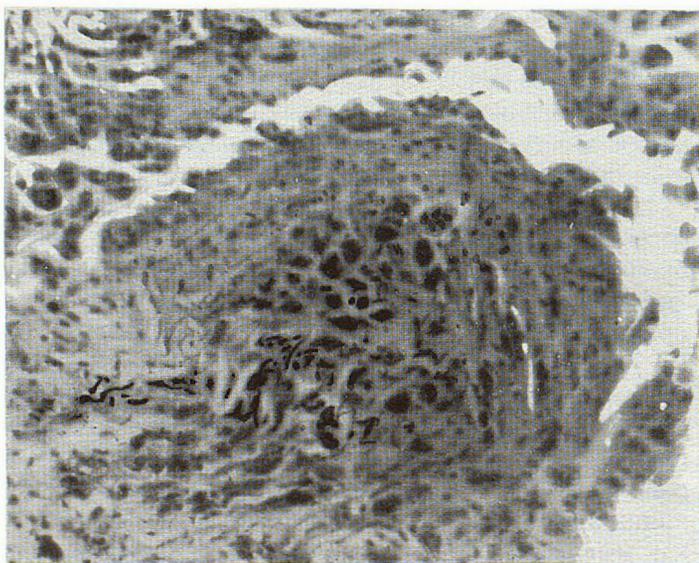


Рис.3. Микроскопия легкого мужчины, 19 лет. Облитерирующий бронхиолит с отложением в фиброзной ткани, врастающей в просвет бронха, бурого пигмента. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

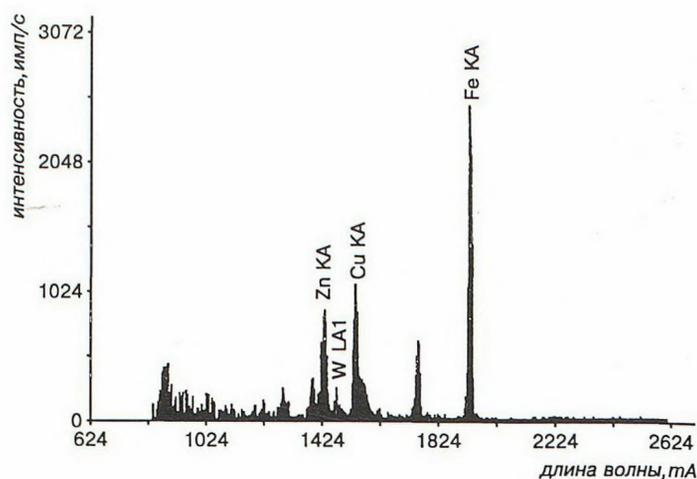


Рис.4. Рентгенофлуоресцентный анализ ткани легкого того же больного.

Это согласуется с результатами спектрального анализа, проведенного *A.G.Chuchalin et al.* [4], а также с данными *A.B.Марачевой и соавт.* [2], обнаруживших в макрофагах БАЛ в 98% наблюдений U и Pu.

Кроме осадка биологических жидкостей, спектральному анализу может быть подвергнут биопсийный или аутопсийный материал, когда необходимо установить элементный состав того или иного образования, что может помочь выявить причину наблюдаемых изменений в тканях.

Так, нами при микроскопическом исследовании аутопсийного материала легкого погибшего больного, 19 лет, был выявлен облитерирующий бронхиолит с отложением в фиброзной ткани, врастающей в просвет бронха, инородных микрочастиц бурого цвета (рис.3). Это послужило основанием для проведения рентгенофлуоресцентного анализа ткани легкого. В результате исследования нам удалось выявить пики, характерные для почвообразующих элементов, а также тяжелых и радиоактивных металлов (рис.4). Следует отметить высокие пики излучения железа и цинка, а также наличие в спектре излучения на длине волны вольфрама, что может свидетельствовать о токсическом происхождении облитерирующего альвеолита.

Таким образом, метод рентгенофлуоресцентного анализа может быть использован для выявления элементного состава инородных включений в цитоплазме клеток БАЛ, крови и мокроты, а также в ткани легкого, полученной при биопсии и аутопсии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коломийцева М.Р., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине.— М.: Медицина, 1970.
2. Марачева А.В., Грובהва О.М., Чучалин А.Г. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварий на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки (первое сообщение) // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.51—55.
3. Методика выполнения измерений массовой концентрации тяжелых металлов в биологических объектах на рентгенофлуоресцентном спектрометре "СПЕКТРОСКАН": Метод. рекомендации.— Спб., 1994.

4. *Chuchalin A.G., Grobova O.M., Cherniaev A.L. et al.* The Delayed Respiratory Consequences of Inhaled Radionuclides in Population Exposed to Nuclear Catastrophe // *Stem Cells.*— 1995.— Vol.13, Suppl.1.— P.276—282.
5. *Paschal D.C., DiPietro E.S., Donald L. et al.* Age Dependence of Metals in Hair a Selected U.S. Population // *Environ. Res.*— 1989.— Vol.48.— P.17—28.

6. 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.

Поступила 22.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-091-092.9

*Г.П.Артюнина, С.А.Игнаткова, О.М.Грובה, Р.В.Петухов*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНТРАТРАХЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ СУЛЬФАТА НИКЕЛЯ**

Научно-исследовательская лаборатория гигиены и профпатологии, Кировск;  
НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### **MORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNGS OF EXPERIMENTAL ANIMALS AFTER INTRATRACHEAL INTRODUCTION OF NICKEL SULFATE**

*G.P.Artyunina, S.A.Ignatkova, O.M.Grobova, R.V.Petuchov*

#### **S u m m a r y**

The peculiarities of lung pathology formation under influence of inhalation of partially soluble nickel combinations in workers, producing nickel by electrolyse, have not been studied enough for today. The aim of this study was to evaluate morphological changes in lungs of 180 experimental animals under influence of 1-, 3- and 6-months exposure to nickel sulfate.

Morphological alterations in lung tissue after nickel sulfate exposition were characterized by development of lymphocyte-macrophage alveolitis with predominance of lymphocyte infiltration of stroma, septal oedema and an increase in alveolar macrophage count. 3-month nickel exposure led to enhancing proliferative — granulomatous stroma reaction, appearance of emphysema, wide-spread dystelectasis and vasculitis. Lung tissue alterations were accompanied by inflammatory reactions in bronchi and bronchioli; severity of these reactions depends on exposure time and may vary from exudative to proliferative ranges ending in pronounced hyperplasia of local immune foci.

#### **Р е з ю м е**

Особенности формирования патологического процесса в ткани легких при ингаляции частично растворимых соединений никеля, возникающих у рабочих, занятых производством никеля электролизным способом, практически не изучены. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений, возникающих в ткани легких 190 экспериментальных животных при 1-, 3- и 6-месячном воздействии серноокислого никеля.

Морфологические изменения в ткани легких при экспериментальном воздействии сульфата никеля характеризуются развитием лимфоцитарно-макрофагального альвеолита с преобладанием на начальном этапе лимфоцитарной инфильтрации стромы, септального отека, увеличением количества альвеолярных макрофагов. Начиная с трехмесячного срока воздействия отмечается усиление пролиферативно-гранулематозной реакции стромы, присоединения эмфиземы, распространенных дистелектазов, васкулита. Изменение в паренхиме легких сопровождается воспалительными изменениями в бронхах и бронхиолах, спектр которых в зависимости от длительности эксперимента колеблется от экссудативных до пролиферативных, заканчиваясь формированием выраженной гиперплазии местных иммунных фокусов БАЛТ.

Гидрометаллургические методы переработки рудного сырья и селективного извлечения металлов наибольшее распространение получили в нашей стране на предприятиях, перерабатывающих сульфитные медно-

никелевые руды. Основным вредным производственным фактором в электролизных цехах является высокий уровень загрязнения воздуха рабочих зон гидроаэрозолем никеля.

## Состояние эпителиального пласта бронхов и бронхиол на разных сроках в контроле и эксперименте

Показатели	Экссудат в просвете бронхов			Эпителий		Экзоцитоз					
	Доля от общего кол-ва					Нейтрофилы			Лимфоциты		
	нейтрофилы	лимфоциты	слизь	реснитчатый	десквамиро- ванный	0	<6	>6	0	<6	>6
<b>1 месяц</b>											
Контроль	0	100	0*	60*	0	60*	0	0	0	60	0
Эксперимент	0	100	0	30	30	60	0	0	0	60	0
<b>3 месяца</b>											
Контроль	0	100	0	60	0	60	0	0	0	60	0
Эксперимент	44	56	20	50	10	0	60	0	0	0	60
<b>6 месяцев</b>											
Контроль	0	100	0	60	0	60	0	0	0	60	0
Эксперимент	24	76	0	80	20	100	0	0	0	60	40

П р и м е ч а н и е. \* — здесь и в других таблицах количество однотипных полей зрения с данным признаком.

Влияние труднорастворимых соединений никеля на формирование патологии органов дыхания и функциональную активность клеток легких *in vitro* достаточно изучено. Однако особенности формирования патологического процесса в тканях легких при ингаляции частично растворимых соединений никеля, возникающего у рабочих, занятых производством никеля электролизным способом, практически не изучены. В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений, возникающих в тканях легких экспериментальных животных при различной длительности ингаляционного воздействия серноокислого никеля.

Белым беспородным крысам-самцам средней массой  $243,2 \pm 7,2$  г (всего 190 животных) интратрахеально вводили сульфат никеля в дозе, приближенной к

концентрации в производственных условиях и составляющей по никелю 30 мкг на 1 половозрелую беспородную крысу-самца. В качестве контроля служили животные, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия (физиологический раствор). Введение сульфата никеля и физиологического раствора проводили в стандартных условиях 2 раза в неделю.

Изучение ткани легких проводили через 1, 3 и 6 месяцев воздействия. Кусочки ткани легких фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

В парафиновых срезах проводили полуколичественный анализ состояния структурных элементов бронхов, паренхимы и сосудов легких на 20 полей зрения среза при увеличении  $\times 400$ . Проводили определение встре-

Т а б л и ц а 2

## Характер воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов и бронхиол на разных сроках в контроле и эксперименте

Показатели	Состав									Характер			Выраженность		
	нейтрофилы			лимфоциты			гистиоциты			очаговый	очагово- диффуз- ный	диффуз- ный	слабая	умеренная	сильная
Группы	0	<6	>6	0	<6	>6	0	<6	>6						
<b>1 месяц</b>															
Контроль	60	0	0	0	60	0	0	60	0	60*	0	0	60	0	0
Эксперимент	60	0	0	0	60	0	0	60	0	20	0	20	20	40	0
<b>3 месяца</b>															
Контроль	60	0	0	0	60	0	0	60	0	60	0	0	60	0	0
Эксперимент	0	60	0	0	0	60	0	60	0	0	0	60	0	20	40
<b>6 месяцев</b>															
Контроль	60	0	0	0	60	0	0	60	0	60	0	0	60	0	0
Эксперимент	60	0	0	0	20	80	0	60	0	0	20	80	0	20	80

Таблица 3

## Степень гиперплазии БАЛТ на разных сроках в контроле и эксперименте

Группы	Степень гиперплазии			Формирование фолликулов
	слабая	умеренная	выраженная	
Контроль	60	0	0	10
1 месяц	0	60	0	60
3 месяца	0	40	20	60
6 месяцев	0	20	80	60

чаемости разнообразных признаков на просмотренные поля зрения. Оценку присутствия различных эффекторных клеток в составе инфильтратов осуществляли полуколичественным способом, проводя регистрацию однотипных полей зрения с отсутствием эффекторных клеток, с их присутствием до 6 клеток в поле зрения, с их присутствием более 6 клеток в поле зрения при  $\times 400$ . Результаты гистологического и морфометрического методов исследований контрольных легких и легких в группах наблюдения при различной длительности воздействия сульфата никеля представлены в таблицах 1—5.

Микроскопическое исследование легких крыс контрольной группы на всех временных этапах исследования не выявило патологических изменений и соответствовало картине, описанной в литературе как нормальное строение легких крыс. Эпителий бронхов был представлен цилиндрическими реснитчатыми клетками без явлений десквамации и стратификации. Среди клеток эпителиального пласта бронхов обнаружили единичные внутриэпителиальные лимфоциты (ВЭЛ). В собственной пластинке слизистой отмечена скудная диффузная инфильтрация единичными лимфоцитами. Исследование терминальных и респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол патологических изме-

нений также не выявило. Клеточные элементы в строении межальвеолярных перегородок были представлены единичными лимфоцитами и гистиоцитами. Соединительнотканые волокна — пикринофильными коллагеновыми волокнами. Сосуды на всех уровнях были представлены артериолами и венами без патологии. Бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) была представлена скоплениями по 12—15 лимфоцитов в местах деления бронхов.

Микроскопическое изучение легких крыс после окончания одномесячного воздействия сульфата никеля в большинстве полей зрения легочной ткани определяло участки дистелектазов, окруженные участками альвеол с измененным просветом. Характер изменений сегментарных бронхов, терминальных и респираторных бронхиол был расценен как минимальная степень активности катарального бронхита в стадии слизистого катара, проявлявшегося наличием скудного слизистого экссудата в просвете единичных бронхов, пролиферацией бокаловидных клеток эпителия. Количество ВЭЛ соответствовало выявленному в контроле. Базальная мембрана эпителия была утолщена и отечна; в большинстве полей зрения представлена рыхлыми пикринофильными коллагеновыми волокнами. Воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки был представлен очаговой или диффузной, чаще скудной и реже умеренной, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией без нейтрофилов. Элементы БАЛТ были умеренно гиперплазированы. Формирование лимфоэпителиальных фолликулов отмечалось во всех проанализированных сегментарных бронхах.

В просвете сохранившихся неизменными альвеол количество клеточных элементов было увеличено по сравнению с контрольной группой, и они были представлены альвеолярными макрофагами и единичными лимфоцитами. Особенностью этих клеток было резкое увеличение размера и вакуолизация цитоплазмы. Часто подобные клетки формировали комплексы в просвете альвеол. Межальвеолярные перегородки в области сохранившихся альвеол были несколько утолщены за

Таблица 4

## Состояние просвета альвеол и межальвеолярных перегородок на разных сроках в контроле и эксперименте

Группы	Состояние просвета			Экссудат			Инфильтрат МАП								
	Норма	Дистел.	Эмфизема	нф	лц	АМФ	нф			лц			гц		
							0	<6	>6	0	<6	>6	0	<6	>6
<b>1 месяц</b>															
Контроль	60*	0	0	0	0	60	60	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	20	0	40	0	0	60	60	0	0	0	60	0	0	60	0
<b>3 месяца</b>															
Контроль	60	0	0	0	0	60	60	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	0	40	20	60	60	60	0	60	0	0	60	0	0	60	0
<b>6 месяцев</b>															
Контроль	60	0	0	0	0	60	60	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	0	70	30	0	60	60	60	0	0	0	0	100	0	100	0

## Состояние стенки сосудов на разных сроках эксперимента

Группы	Инfiltrат стенки						Периваскулярная инfiltrация								
	нф			лц			нф			лц			гц		
	0	<6	>6	0	<6	>6	0	<6	>6	0	<6	>6	0	<6	>6
<b>1 месяц</b>															
Контроль	60*	0	0	60	0	0	0	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	60	0	0	0	60	0	0	0	0	0	60	0	0	60	0
<b>3 месяца</b>															
Контроль	60	0	0	60	0	0	0	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	0	60	0	0	60	0	0	60	0	0	0	60	0	0	60
<b>6 месяцев</b>															
Контроль	60	0	0	60	0	0	0	0	0	0	60	0	0	60	0
Эксперимент	60	40	0	0	20	80	50	50	0	0	0	100	0	100	0

счет отека, умеренной лимфоидно-гистиоцитарной инfiltrации без примеси нейтрофилов. Кроме того, в большинстве альвеол отмечалась умеренно выраженная пролиферация альвеолоцитов. Сосуды были с плоским эндотелием и умеренно выраженным воспалительным инfiltrатом стенки преимущественно из лимфоцитов и единичных нейтрофилов. Периваскулярная лимфоидно-гистиоцитарная инfiltrация без нейтрофилов была преимущественно скудной.

При микроскопическом исследовании легких крыс после 3 месяцев воздействия сульфата никеля в большинстве полей зрения легочной ткани определялись участки дистелектазов, окруженные фокусами विकарной эмфиземы. В некоторых участках ткань перенхимы легких имела сотовый характер. Начиная с уровня сегментарных бронхов до респираторных бронхиол определялась картина острого катарального бронхита в стадии гнойного катара, проявлявшегося наличием гнойно-слизистого экссудата в 20% просветов бронхов и пролиферацией бокаловидных клеток эпителия. Наряду с увеличением количества ВЭЛ, отмечалось появление среди клеток эпителия нейтрофилов. Базальная мембрана была утолщена и отечна и представлена рыхлыми пикринофильными коллагеновыми волокнами. Воспалительный инfiltrат собственной пластинки слизистой оболочки был представлен диффузной умеренно или значительно выраженной лимфоидно-гистиоцитарной инfiltrацией с примесью единичных нейтрофилов. Элементы БАЛТ были умеренно гиперплазированы. Формирование лимфоэпителиальных фолликулов отмечалось во всех проанализированных сегментарных бронхах животных этой группы. В просвете эмфизематозно расширенных и сохранившихся неизменными альвеол наряду с альвеолярными макрофагами определялись лимфоциты и единичные нейтрофилы. В просвете некоторых альвеол кроме клеточных элементов выявлено небольшое количество базофильной жидкости. Межальвеолярные перегородки в областях сохранившихся или эмфизематозных альвеол были несколько утолщены за счет отека, умеренной лим-

фоидно-гистиоцитарной инfiltrации с примесью единичных нейтрофилов и расширения капилляров. В области дистелектазов и вокруг мелких бронхов с признаками выраженного воспалительного процесса просвет альвеол был практически полностью заполнен воспалительным экссудатом, состоящим из нейтрофилов, лимфоцитов и крупных макрофагов с признаками дистрофии.

Межальвеолярные перегородки утолщены, отечны, инfiltrированы нейтрофилами, лимфоцитами и гистиоцитами. Кроме того, определялись небольшие лимфоидно-гистиоцитарно-эпителиоидные гранулемы, имеющие нечетко выраженное спиралевидное строение.

Сосуды были с набухшим эндотелием и воспалительным инfiltrатом стенки из нейтрофилов и лимфоцитов. Периваскулярно определялась умеренно выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инfiltrация с примесью нейтрофилов.

При микроскопическом исследовании легких крыс после 6 месяцев ингаляционного воздействия сульфата никеля в большинстве полей зрения легочной ткани определялись обширные участки дистелектазов, окруженные фокусами विकарной эмфиземы. Выраженность катарального бронхита в сегментарных бронхах и бронхиолах нарастала и проявлялась наличием гнойно-слизистого экссудата в 20% просветов бронхов, пролиферацией бокаловидных клеток эпителия. Количество ВЭЛ было значительно выше, чем в двух предыдущих группах. Базальная мембрана была утолщена и отечна и представлена рыхлыми пикринофильными коллагеновыми волокнами. Воспалительный инfiltrат собственной пластинки слизистой оболочки был представлен очагово-диффузной умеренной или выраженной лимфоидно-гистиоцитарной инfiltrацией. Элементы БАЛТ были значительно гиперплазированы. Формирование лимфоэпителиальных фолликулов также отмечалось во всех проанализированных сегментарных бронхах.

В просвете эмфизематозно расширенных и сохранившихся неизменными альвеол наряду с альвео-

лярными макрофагами определялись лимфоциты. Как и в предыдущих группах межальвеолярные перегородки были утолщены за счет отека и полнокровия капилляров. Однако выраженность лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации межальвеолярных перегородок в этой группе животных была значительно выше. Кроме того, увеличивалась и впервые обнаруженная после трехмесячного воздействия пролиферация альвеолоцитов. В областях дистелектазов просвет альвеол был практически полностью заполнен скоплениями крупных макрофагов и лимфоцитов. Коллагеновые волокна соединительной ткани межальвеолярных перегородок были преимущественно пикринофильными и лишь в участках эмфиземы фуксинопикринофильными.

Эндотелий сосудов был набухшим. Воспалительный лимфоцитарный инфильтрат стенки сосудов был более выраженным, чем при трехмесячном воздействии. Кроме того, к лимфоцитам присоединялись единичные нейтрофилы. Периваскулярно определялась выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация.

Таким образом, после 1 месяца воздействия сульфата никеля в бронхах и бронхиолах животных удается обнаружить лишь незначительные изменения по типу катарального воспаления. Основные патологические изменения локализуются на территории паренхимы легких. Они выражаются в появлении фокусов дистелектазов и лимфоцитарно-макрофагального альвеолита. Дистрофические изменения внутриальвеолярных клеток являются, по-видимому, морфологическим подтверждением токсического действия вводимого вещества. Кроме того, обнаружены признаки умеренной пролиферации элементов БАЛТ и реактивного васкулита.

Результатом трехмесячного воздействия является развитие острого катарально-гнойного воспаления бронхов и бронхиол, сочетающегося с комплексом изменений паренхимы легких: дистелектазов, викарной эмфиземы, сотового легкого, альвеолитом со сложной экссудативно-гранулематозно-пролиферативной формой воспалительной реакции. Кроме того, на этом сроке четко выявляются морфологические признаки реактивной перестройки местных клеточных иммунологических систем в виде выраженной гиперплазии элементов БАЛТ. Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживают признаки усиления васкулита у животных этой группы исследования.

Полугодичное воздействие характеризуется снижением остроты экссудативного компонента воспалительных реакций в бронхах и на первый план выходят клеточные иммунологические реакции в виде усиления

пролиферации элементов БАЛТ как в собственной пластинке слизистой оболочки, так и перибронхиально. Выявленность альвеолита, дистелектазов, эмфиземы и васкулита на этом сроке остается стабильно высокой. Признаки созревания соединительной ткани в большей части структурных компонентов отсутствуют и обнаруживаются только в истонченных межальвеолярных перегородках фокусов эмфиземы. Сопоставление морфологических данных с результатами, характеризующими состояние сурфактантной системы легких животных, позволяет охарактеризовать функциональную значимость выявленных морфологических процессов. Так, выявленное нами ранее увеличенное содержание фосфолипидов и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа на всех сроках воздействия сульфата никеля на фоне пролиферации альвеолоцитов может, очевидно, указывать на усиленную выработку этого липидного компонента сурфактанта. Увеличение продукции сурфактанта запускает другую компенсаторную реакцию — микрофагальный цитоз, направленный на его утилизацию.

Электронно-микроскопическое исследование легких кроликов, экспонированных аэрозолем  $NiCl_2$  в течение 4 месяцев, выявило увеличение как альвеолоцитов II типа, так и доли среди них клеток с большим числом пластинчатых телец в цитоплазме, указывающих на синтез сурфактанта. Эти электронно-микроскопические признаки сопровождалось увеличением содержания фосфолипидов в гомогенатах ткани легкого. Результаты нашего исследования аналогичны, если допустить, что большие светлые клетки — альвеолоциты.

Таким образом, морфологические изменения в ткани легких при экспериментальном воздействии сульфата никеля характеризуются развитием лимфоцитарно-макрофагального альвеолита с преобладанием на начальном этапе лимфоцитарной инфильтрации стромы с септальным отеком, увеличением количества альвеолярных макрофагов. Начиная с трехмесячного срока воздействия отмечается усиление пролиферативно-гранулематозной реакции стромы, присоединение эмфиземы, распространенных дистелектазов, васкулита. Изменение в паренхиме легких сопровождается воспалительными процессами в бронхах и бронхиолах, спектр которых в зависимости от длительности эксперимента колеблется от экссудативных до пролиферативных, заканчиваясь формированием выраженной гиперплазии местных иммунных фокусов БАЛТ.

Поступила 14.06.96.

*Д.Г.Солдатов, С.Н.Авдеев, И.А.Кусакина*

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Среди важнейших актуальных вопросов пульмонологии одну из первых позиций занимает исследование роста заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы (БА). Несмотря на разработку новых селективных и высокоочищенных лекарственных препаратов, фундаментальные исследования тонких механизмов бронхоспастической реакции, образование больных и врачей, создание специальных программ ВОЗ, до настоящего времени не удается взять под контроль заболеваемость БА. К концу уходящего столетия распространенность БА превысила 5% от общей популяции, а в отдельных странах (Австралия, Новая Зеландия) достигла уровня 6—8% и более. Можно утверждать, что устойчивая тенденция к росту заболеваемости БА является важнейшей проблемой здравоохранения развитых стран.

Оценивая причины наблюдаемого роста, многие исследователи указывают на более высокую выявляемость заболевания, обусловленную совершенствованием диагностических возможностей, а также на глобальный рост популяции atopических больных, связывая его с генетической передачей аллергической предрасположенности от родителей к потомству. Однако все более укрепляется мнение о социальном компоненте болезни, обусловленном загрязнением окружающей среды и урбанизационной деятельностью человека. Яркой иллюстрацией этой концепции являются эпидемические вспышки БА, зарегистрированные в XX столетии в наиболее крупных индустриальных странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии, Африки. Сведения о них, встречающиеся в медицинской и популярной литературе, не всегда систематизированы и исчерпывающи. Нам удалось найти описание 22 подобных вспышек, из них 15 отмечены в последние десятилетия. Исследование причинных факторов наблюдавшихся эпидемий позволяет однозначно утверждать, что этиологическими агентами выступали технологические продукты промышленной и сельскохозяйственной деятельности человека. Ретроспективный анализ позволяет четко выделить два основных патофизиологических механизма: с одной стороны, неспецифическое раздражение дыха-

тельных путей низкомолекулярными газообразными или аэрозольными поллютантами (окислы азота, серы, озон) в дозе, намного превосходящей ПДК, что вызвало крупные вспышки БА на фоне смога в США (1948 г. — Донора, штат Пенсильвания; 1955—1956 гг. — Лос Анжелес; 1962 г. — Нью-Йорк), Японии (1954 г. — “Токио-Йокогамская астма”), Великобритании (1952 г. — Лондон), Канаде (штат Онтарио — 1974, 1976—1978 гг.); с другой — массовая сенсibilизация промышленными или сельскохозяйственными аэроаллергенами, выброшенными в больших количествах в атмосферу в ходе производственных работ на фоне благоприятствовавших метеоусловий.

Согласно Рекомендательному документу ВОЗ и Национального Института здоровья США “Бронхиальная астма. Глобальная стратегия”, загрязнение воздуха определяется как аккумуляция раздражающих веществ в атмосфере до уровня, способного оказывать повреждающее действие на человека, животных или растения. К аэрополлютантам относятся ирританты как вне-, так и внутри помещений.

Среди внешних поллютантов выделяют два основных типа загрязнения воздуха: индустриальный смог (комплекс частиц двуокиси серы) и фотохимический смог (озон и окислы азота), причем они могут присутствовать одновременно в данном месте. Уровни аэрополлютантов в атмосфере зависят от состояния погоды и локальных географических условий.

Воздействие аэрополлютантов на состояние органов дыхания многокомпонентно и определяется во многом их свойствами. Ученые полагают, что важнейшими патофизиологическими механизмами формирования и обострения бронхиальной астмы на фоне выраженных атмосферных загрязнений являются:

1. Прямой раздражающий эффект, обуславливающий клинику острого бронхоспазма. В литературе это заболевание описано в 1986 г. *S. Brooks* под названием синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей, или синдрома раздражения дыхательных путей. В отличие от классической астмы это заболевание характеризуется отсутствием периода сенсibilизации (возникновение острой астмы в

течение первых суток экспозиции ингаляционного ирританта), иммунологических механизмов формирования бронхоспазма и обратимостью заболевания (возможность полного излечения, средняя продолжительность заболевания — 3 года),

2. Индукция неспецифической и специфической гиперреактивности бронхов, возможным механизмом которой является воспаление слизистой,
3. Прямой токсический эффект. Оксиданты, в особенности озон, могут вызывать токсическое повреждение эпителия и его выраженные воспалительные изменения. Этот токсический эффект может быть причиной возникновения или усугубления уже существующей астмы,
4. Изменение иммунной реактивности дыхательных путей и усиление IgE-ответа на причинный аллерген.

Важнейшим аэрополлютантом является диоксид серы (сернистый газ,  $\text{SO}_2$ ), источниками которого в атмосфере являются двигатели внутреннего сгорания автомобилей, тепловозов, силовые генераторы, нефтеперерабатывающие заводы, целлюлозно-бумажные предприятия, тепловые электростанции и бытовые печи. Благодаря высокой растворимости в воде, сернистый газ присутствует в атмосфере в виде аэрозоля серной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) и твердых частиц, в составе которых он конгломерирован с веществами органической и неорганической природы. Большие концентрации твердых частиц в атмосфере могут приводить к образованию так называемого “черного смога”.

Патологический эффект диоксида серы связан, по мнению большинства исследователей, с прямым повреждающим действием серной кислоты и бисульфатов, образующихся при контакте сернистого газа с водными парами дыхательных путей, усугубляющимся активацией процессов свободнорадикального окисления; другими возможными механизмами являются раздражение парасимпатических нервных окончаний и развитие рефлекторного бронхоспазма, вовлечение в воспалительную реакцию нейрокинов, в частности субстанции P. Повреждающее действие  $\text{SO}_2$  и его производных на слизистую дыхательных путей подтверждается морфологическими находками: десквамацией эпителия, наличием слизистых пробок и воспалительных клеточных инфильтратов. В литературе содержатся единичные ссылки на исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у лиц, подвергшихся ингаляции  $\text{SO}_2$ . Уже через 20 мин после экспозиции отмечено дозозависимое увеличение в БАЛ числа прежде всего альвеолярных макрофагов, а также лимфоцитов и тучных клеток. Внутри этих воспалительных клеток описано появление  $\text{SO}_2$ , достигающее максимума через 8—12 часов и исчезающее через 72 часа после ингаляции. Возможно, что внутриклеточное накопление сернистого газа и его производных способно приводить к функциональным нарушениям клеточной популяции.

На протяжении последнего столетия человечество явилось свидетелем нескольких эпидемических вспышек бронхиальной астмы в промышленных центрах Европы и США, совпавших с эпизодами “черного смога”.

Наиболее значимыми среди них были: вспышка астмы в долине Меуз в Бельгии (декабрь 1930 г.), продолжавшаяся в течение 5 дней и приведшая к развитию острого заболевания среди нескольких сотен человек и смерти 60 пациентов; эпидемия в г. Донора (штат Пенсильвания, США, октябрь 1948 г.), повлекшая за собой острую астму у 1000 ранее здоровых лиц и смерть 18 больных; “лондонская” вспышка 1952 г., продолжавшаяся около 2 недель и приведшая к смерти более 4000 человек. Аналогичные вспышки заболевания отмечены в Японии: вблизи военной базы США в Йокогаме, 1964 г., Йокаши, 1960 г. и США (Нью-Йорк, 1966 г.). В каждом из описанных эпизодов концентрации  $\text{SO}_2$  и его производных в атмосфере значительно превышали допустимые нормы и достигали, например, в Лондоне:  $\text{SO}_2$  — 1,4 р.р.м., серной кислоты — 4,5 мг/м<sup>3</sup>; а в Нью-Йорке:  $\text{SO}_2$  — 0,6 р.р.м.. В каждом из наблюдений вспышки заболевания развивались на фоне холодной и безветренной погоды, преимущественно в осенне-зимний период.

Другой важнейшей группой аэрополлютантов является фотохимический смог, включающий в себя двуокись азота и озон.

Оксиды азота образуются при высокотемпературном сгорании веществ органической природы, применяемом на химических заводах, на предприятиях, использующих технологии ферментации, в некоторых сельскохозяйственных производствах.  $\text{NO}_2$  — газ, плохо растворимый в воде, однако способный при контакте с влагой дыхательных путей образовывать азотную и азотистую кислоты. Двуокись азота во время фотохимических реакций способна взаимодействовать с другими аэрополлютантами, такими как озон и гидрокарбонаты. В отличие от сернистого газа  $\text{NO}_2$  способен достигать периферических дыхательных путей, за исключением альвеол. Проведенные на добровольцах денситометрические исследования продемонстрировали, что 80—90%  $\text{NO}_2$  депонируется в терминальных бронхиолах.

Основной патофизиологический механизм действия диоксида азота в дыхательных путях связывают с усилением свободнорадикальных процессов и вовлечением клеточных мембран в процесс перекисного окисления липидов. Более интенсивно эти реакции происходят при контакте  $\text{NO}_2$  с фосфолипидными компонентами клеточных мембран и сурфактанта, в особенности с лецитином. По-видимому, эти изменения приводят к выраженному нарушению проницаемости альвеоло-капиллярных мембран.

Легочное воспаление, вызываемое ингаляциями  $\text{NO}_2$ , описано в ряде морфологических исследований на моделях животных и человека. *R. Jorres et al.* впервые показали изменения в биоптатах слизистой и БАЛ после экспозиции 1 р.р.м.  $\text{NO}_2$  в течение 3 часов. У здоровых лиц, подвергшихся ингаляции, не было выявлено существенных изменений; вместе с тем в группе больных с бронхиальной астмой отмечено изменение содержания простагландинов.

Исследования, проведенные в Чаттануга (штат Теннесси, США), продемонстрировали, что распространенность

респираторных заболеваний среди населения этого региона, подверженного ингаляциям высоких доз диоксида азота, на 19% выше, чем в общей популяции. После проведения санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на уменьшение содержания NO<sub>2</sub> в атмосфере, аналогичное исследование было повторено через 5 лет. Было показано, что снижение концентрации этого аэрополлютанта сопровождалось достоверным уменьшением распространенности легочных заболеваний.

*Kagamimori et al.* подтвердили высокую корреляцию между респираторными синдромами и экспозицией достаточно низких уровней диоксидов азота и серы у жителей Авара-мачи (Япония).

Другое исследование, проведенное среди калифорнийских студентов (Лос-Анжелес, США) в начале 70-х годов, также подтвердило взаимосвязь между наличием респираторных симптомов (фарингит, бронхит, тонзиллит) и высокими концентрациями диоксидов азота и серы. Выраженность этих респираторных симптомов в неблагоприятные по атмосферным загрязнениям дни была выше на 17%.

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл неизвестный газ, выделявшийся из воздуха при электрических разрядах. В 1840 г. швейцарский ученый Шейнбейн доказал, что при электролизе воды образуется новый газ, который он назвал озоном (греч. — пахнувший) в связи с характерным запахом свежести. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андриуса Мариньяка, Дилярива, Фрелиса и Беккереля, доказавшими возможность образования озона из кислорода.

Озон образуется на высоте 20—30 км от поверхности Земли под влиянием ультрафиолетового облучения и солнечной радиации. Вторжение озона в тропосферу происходит в результате перемещения воздушных слоев, наиболее выраженное весной. В тропосфере образованию озона способствуют терпины и изопрены, выделяемые деревьями, а также метан, являющийся продуктом естественного биогенного разложения органических веществ. Эффективными вкладчиками в образование озона являются также продукты антропогенной деятельности, к которым относятся олефиновые углеводы, формальдегид и окиси азота.

Зарегистрированы сезонные и суточные колебания концентрации озона в тропосфере. Наибольшие концентрации отмечают весной, в результате усиленного обмена воздушных слоев и поступления озона из стратосферы. Суточные колебания озона определяются соотношением между фотохимическим синтезом озона и поглощением его окисями азота и этиленом. Наиболее высокая концентрация отмечается в полдень, на высоте солнечной активности, наименьшая — в вечернее время. Возможно накопление озона в отдельных регионах. Наиболее высокие уровни озона зарегистрированы в городах с влажным жарким климатом (Калифорния, Лос-Анжелес).

Многочисленными исследованиями установлено, что при ингаляции озона происходит зависимое от дозы снижение минутной вентиляции легких, дыхательного объема, проходимости дыхательных путей, максимального

транспульмонального давления и повышение сопротивления дыхательных путей. Минимальная концентрация озона, вызывающая такие изменения, составила 0,08 р.р.т. Ряд исследователей убедительно продемонстрировали увеличение неспецифической гиперреактивности бронхов после ингаляции озона. Тесты, включавшие 6,6-часовые экспозиции 80, 100 и 120 р.р.б. озона показали соответственно 56, 89 и 121% увеличение неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) к холинергическим медиаторам.

Механизм действия озона на органы дыхания большинство ученых склонно связывать со стимуляцией образования продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, под влиянием которых повышается чувствительность ирритантных рецепторов. При участии аксонили спинальных рецепторов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к частичному подавлению вдоха. Под влиянием повышенного уровня простагландинов, эйкозаноидов и высвобождения гистамина из тучных клеток возрастает НГРБ, сопровождающаяся снижением бронхиальной проходимости.

*Kurata et al.* продемонстрировали неблагоприятные эффекты избыточного содержания озона в атмосфере на течение бронхиальной астмы у 45 пациентов-жителей Лос-Анжелеса.

Вторым важнейшим патофизиологическим механизмом формирования эпидемических вспышек БА явился аллергический бронхоспазм, регистрируемый одновременно в значительной части популяций отдельных регионов и связанный с техногенным выбросом в атмосферу сверхвысоких доз пневмоаллергенов. Среди упомянутых вспышек наиболее крупными являются:

1928 г.	Германия	30 заболевших
1928 г.	Тоledo (США)	85
1952 г.	Йоханнесбург (ЮАР)	200
1952 г.	Бауру (Бразилия)	150, 9 смертей
1962 г.	Марсель (Франция)	402
1964 г.	Оуринос (Бразилия)	100
1965—1967 гг.	Новый Орлеан (США)	1200
1981—1987 гг.	Барселона (Испания)	1155, 15 смертей
1983 г.	Бирмингем (Великобритания)	106 заболевших

Наибольшее количество эпидемических вспышек БА отмечено в странах с теплым климатом и высоким уровнем сельскохозяйственного производства. Анализ этиологических факторов выявил, что сенсibiliзирующим агентом в большинстве случаев являлась пыльца злаковых и соевых растений, наиболее часто клещевины обыкновенной.

Клещевина обыкновенная (*Ricinus communis*) принадлежит к семейству молочайных (*Euphorbiaceae*) и является однолетним однодомным травянистым растением, культивируемым как лекарственная и масличная техническая культура. Родиной клещевины является тропическая Африка, однако выращивают ее во многих странах с теплым климатом. У *Ricinus communis* используют семена, из которых получают касторовое масло.

Любопытно, что первая описанная эпидемическая вспышка БА, произошедшая в 1928 г. в американском гор. Толедо (штат Огайо), связана именно с массовой сенсibilизацией аллергенами клещевины. *Figley* и *Elrod* сообщили о 85 случаях острой БА в радиусе 1 мили от фабрики в восточной части города, производившей касторовое и льняное масла. Разносимая ветром пыль от завода содержала частицы касторовых семян. Выполненные скарификационные тесты с экстрактом пыли касторовых семян оказались у данных 85 пациентов резко положительными, что позволило заподозрить причинный фактор наблюдаемой вспышки. Последовавшее за этим предписание городских властей о запрещении переработки на заводе клещевины положило конец данной эпидемии.

По меньшей мере еще 5 крупных эпидемических вспышек в различных странах были связаны с аллергенами *Ricinus communis*: в Германии в 1932 г. (30 заболевших), в гор. Бауру (штат Сао Паоло, Бразилия) в 1952 г. — 150 заболевших и 9 смертельных случаев, в провинции Трансвааль (ЮАР) в 1952 г. — 200 заболевших, в Марселе (Франция) в 1962 г. — 402 заболевших и в гор. Оуринос (штат Сао Паоло, Бразилия) в 1964 г. — 100 заболевших. Все они были так или иначе связаны с переработкой касторовых семян на фабриках.

Так, БА в Южной Африке в 1952 г. была крайне редким заболеванием и описанная эпидемия в провинции Трансвааль до настоящего времени единственная, известная на этом материке. Около 200 ранее здоровых людей внезапно заболели БА за относительно короткий промежуток времени (июнь — 24, июль — август — 85, сентябрь — октябрь — 8, ноябрь — декабрь — 80). Все заболевшие были либо служащими местного завода по производству касторового масла, либо жителями близлежащих районов. Причиной возникновения в столь короткий срок массовой заболеваемости БА послужило во всех случаях вдыхание мелкой, сухой, лишенной жира, высокоаллергенной пыли, образующейся при переработке касторовых семян. *D. Ordman* удалось выделить из семян *Ricinus communis* токсический токсальбуминарицин, который имеет высокоаллергенную протеиновую субстанцию. Подтвердить причинную роль клещевины в возникновении эпидемической вспышки удалось окончательно на основании данных анамнеза (совпадение периодов наибольшей заболеваемости БА и экстракции касторовых семян на заводе) и положительных скарификационных тестов с аллергеном.

Другим мощным сенсibilизирующим агентом, послужившим причиной крупнейших эпидемических вспышек в 1981—1987 гг. в Барселоне и 1987—1988 г.г. в Картагене (Испания), являются аллергены соевых бобов. Соя (*Gycina hispida*) представляет собой однолетнее растение семейства бобовых. Культивируется как масличное и зернобобовое растение, используется в пищевой промышленности и техническом производстве для изготовления растительного казеина. *S.M. Anto et al.* было показано, что соя имеет в своем составе три аллергена: канпестерол, стигмастерол и

бета-ситостерол. Наиболее часто соевые бобы транспортируются морским путем, поэтому неслучайно возникновение упомянутых эпидемических вспышек в крупных морских городах. При вспышке в г. Картагена было зарегистрировано 36 случаев впервые возникшей тяжелой астмы, требовавшей госпитализации в реанимационное отделение. Другая, сопровождавшаяся 1155 случаями острого удушья, вызвала пристальное внимание всей медицинской общественности прежде всего своей масштабностью. 15 пациентов погибли от астматического статуса. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди рабочих порта и близлежащих районов города. Комитет экспертов Европейского Респираторного Общества детально исследовал особенности и закономерности этих вспышек, обратив внимание на наличие пиковых дней и даже часов заболеваемости. Анализ этих временных пиков показал, что они совпадают с днями и часами разгрузки в порту Барселоны кораблей, перевозящих соевые бобы. Оказалось, что у большинства заболевших отмечаются положительные скарификационные тесты с аллергенами сои и у 84,9% в крови присутствуют специфические IgE к этим аллергенам. После установления специальных фильтров на контейнерах, содержащих сою, был проведен 18-месячный мониторинг заболеваемости БА в Барселоне. После проведения этих санитарно-гигиенических мероприятий новых эпидемических вспышек болезни не зарегистрировано.

Две крупные эпидемии БА, зарегистрированные в США в 60-е годы, были вызваны комплексным воздействием техногенных аэрополлютантов и массивного содержания в атмосфере пыльцы амброзии. Амброзия (марь душистая) — однолетнее сорное растение, культивируемое как масличная техническая культура. Масло имеет приятный запах ввиду чего широко применяется в парфюмерии. Во время первой эпидемии, отмеченной в Филадельфии в 1963—1965 гг., зарегистрировано 1346 впервые заболевших БА. Вторая — в 1965—1967 гг. в Новом Орлеане характеризовалась более чем 25 отдельными эпизодами и вызвала заболевание у 1200 пациентов. Ретроспективное аллергологическое обследование заболевших пациентов, включавшее в себя кожные пробы и выявление специфического IgE продемонстрировало, что большинство пациентов были сенсibilизированы аллергенами амброзии.

Известно, что наряду с пыльцевыми аллергенами, выраженным сенсibilизирующим действием на организм человека обладают грибковые аллергены. В 1983 г. в Бирмингеме (Великобритания) зарегистрирована вспышка БА, приведшая к возникновению острого заболевания у 106 пациентов. Интересно, что этот эпизод совпал с периодом высокой концентрации в атмосфере SO<sub>2</sub> и сильной грозой, приведшей к повышению титров NO<sub>2</sub> и озона. С другой стороны исследователями сразу после окончания грозы был зарегистрирован рекордный титр в атмосфере грибка *Didimella excitialis*. Ученые полагают, что сенсibilизация этим грибом могла также быть причиной возникновения этой эпидемической вспышки.

Представляется, что сходную природу могут иметь и вспышки БА, зарегистрированные в России. К таким вспышкам следует отнести эпизоды коллективной заболеваемости БА в 1981—1987 гг. в городах Кириши, Ангарск и Волгоград. Общим для этих эпидемий является тот факт, что они произошли в городах с развитой микробиологической промышленностью по производству искусственного белка. Технология производства основана на колонизации грибка *Candida gilarmondii*, продуктом жизнедеятельности которого является белок паприн. В описанных городах зарегистрирована высокая концентрация гриба и продукта его жизнедеятельности в атмосфере производственной площадки и жилого массива, отстоящего на 3—5 километров. Проведение аллергологического обследования заболевших лиц показало, что большинство пациентов сенсибилизированы белком паприном. Другая особенность описываемых эпидемий состоит в том, что все они произошли в осенний период. Холодная сырая погода осени играла важную роль провоцирующего фактора. С изменением технологии производства резко снизился уровень заболеваемости БА среди взрослого

населения этих регионов. В то же время сохраняется высокой и даже имеет тенденцию к росту заболеваемости среди детей.

Хочется отметить, что проблема расшифровки механизмов эпидемий БА остается открытой. Во многих случаях ученые лишь предполагают, но не могут выделить ведущий этиологический фактор. Следует отметить, что большинство зарегистрированных вспышек исследуют ретроспективно, чаще всего они связаны как с техногенными аэрополлютантами (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, озон), так и высокой аллергенной нагрузкой на органы дыхания. Практически во всех случаях эти вспышки формировались на фоне благоприятных метеоусловий, характеризовавшихся отсутствием достаточных ветров и аэрации регионов. Анализ эпидемий БА позволяет констатировать, что вспышки болезни наиболее характерны для крупных индустриальных и аграрных городов и, следовательно, связаны с урбанизационной деятельностью человека. Знание эпидемий и расшифровка их механизмов позволит избежать подобных медико-экологических катастроф в дальнейшем.

Поступила 05.11.96.

## Новое о лекарственных препаратах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233/.24-053.2-085.33

Г.А.Самсыгина, Н.П.Брашнина, О.Ф.Выхристюк

### РУЛИД (РОКСИТРОМИЦИН) В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 1 Российского государственного медицинского университета, Москва

Рулид (рокситромицин) относится к новому поколению макролидных антибиотиков—полусинтетическим макролидам, существенно отличающимся от широко известных эритромицина, олеандомицина, а также от появившегося сравнительно недавно сумамеда (азитромицина). В отличие от эритромицина и олеандомицина рулид обладает бактерицидным эффектом, что значительно повышает его результативность в лечении бактериальной инфекции. Причем, что особенно важно, он эффективен в отношении таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, легионеллы, палочка дифтерии, листерии, а также в отношении возбудителей с высокой бета-лактамазной активностью, включая стафилококки и стрептококки, в частности *Str.pneumonia* [3,4,5]. В отличие от сумамеда рулид присутствует в плазме крови в более высокой концентрации, что обеспечивает его эффективность при бактериемии [3].

В работах конца 80-х годов [2] отмечалось абсолютное преобладание пневмококков в этиологии бронхитов и пневмоний у детей. В этиологии ангин, хронического тонзиллита и синуситов основное место отводилось также стрептококкам и их сочетанию со стафилококками. Этим обосновывалась необходимость преимущественного применения в лечении заболеваний респираторного тракта антибиотиков пенициллинового ряда, а позже — цефалоспоринов [1,2].

В течение последнего десятилетия, особенно по данным зарубежной литературы, отмечается значительное расширение спектра возбудителей внебольничных заболеваний респираторного тракта [6,7]. Возросла роль так называемых внутриклеточных возбудителей — хламидий, микоплазм, а также бета-лактамазоактивной гемофильной палочки, которые вместе составляют до 25—30% от всех случаев заболеваний.

## Клиническая эффективность рулида (%)

Заболевания	Выздоровление	Улучшение	Прекращение лечения	Отсутствие эффекта
Ангина	83,4	100	16,6	0
Обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита	83,4	100	16,6	0
Гайморит	40	30	20	10
Бронхит	87,5	100	9,6	2,9
Пневмония	100	0	0	0
Всего...	91,5	97,8	8,5	2,4

Примечание. Ухудшения состояния больных при лечении рулидом не было.

Это и явилось причиной того, что внимание врачей и исследователей вновь обратилось к, казалось, уже забытым антибиотикам макролидного ряда.

В этом плане новое поколение макролидов представляет особый интерес в связи с их выраженной способностью накапливаться в тканях, в том числе и в тканях лимфоидной и ретикулогистиоцитарной систем организма, и тем самым более эффективно воздействовать на внутриклеточных возбудителей.

В сравнении с другими новыми макролидами рулид характеризуется довольно высокой биодоступностью, и поэтому его концентрация в крови и тканях при приеме внутрь быстро достигает терапевтического уровня. Кроме того, он отличается длительным периодом выведения из организма, что позволяет назначать его два раза в сутки в отличие от прочих макролидов. Это также весьма удобно в педиатрической практике, особенно в амбулаторных условиях и у детей раннего возраста.

Основные опубликованные данные по применению рулида касаются главным образом взрослого контингента больных [3]. В России исследование эффективности рулида в педиатрической практике проводилось в 1995 г. в многоцентровом открытом исследовании в ряде клиник, в число которых входила и наша клиника детских болезней № 1 РГМУ.

Для оценки эффективности препарата, его переносимости, частоты побочных проявлений рулид был использован с октября 1995 по март 1996 гг. при лечении в амбулаторных условиях 82 детей в возрасте от 4 до 15 лет (40 мальчиков и 42 девочки) с бактериальными или вирусно-бактериальными заболеваниями верхних (ВОДТ) и нижних отделов дыхательного тракта (НОДТ): 40 детей были дошкольного возраста (мальчиков — 22, девочек — 18) и 42 — в возрасте от 7 до 15 лет (соответственно мальчиков — 18 и девочек — 24). Средний возраст составил 5,1 года в группе дошкольников и 11,4 года в группе школьников.

Как указывалось выше, наблюдение, обследование и лечение детей проводилось в амбулаторных условиях. Обследование включало, помимо физикального исследования, рентгенографию придаточных полостей носа и грудной клетки (при показаниях), анализ пери-

ферической крови, реакцию Манту (при показаниях), функциональные пробы при обструктивном синдроме, посев из зева на палочку дифтерии при ангине.

Заболевания ВОДТ были диагностированы у 42 детей: ангина — у 14, обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита — у 18, гайморит — у 10 детей. В 5 случаях имело место сочетание гайморита с аденоидитом или тонзиллитом. Диагноз аденоидита и гайморита подтвержден рентгенологическим обследованием больных.

У 40 детей диагностированы заболевания НОДТ — острый бронхит и пневмония (35 и 5 больных соответственно). Диагноз основывался на клинических данных и результатах рентгенологического обследования. В 6 случаях имело место затяжное течение острого бронхита (длительность заболевания составила от 3 до 8 недель), в 4 случаях диагностирован острый обструктивный бронхит, в 1 — острый обструктивный бронхиолит. У 1 ребенка отмечено сочетание острого бронхита и ларингита, у 9 — острого бронхита с обострением тонзиллита или фарингитом, в 2 наблюдениях — сочетание бронхита с гайморитом. У одного из детей с признаками бронхиальной обструкции проведение функциональных проб выявило скрытый бронхоспазм, у остальных — изменения не были выявлены. В одном случае острый бронхит развился на фоне бронхолегочной дисплазии.

У 5 детей клиническая и рентгенологическая картина заболевания позволила установить диагноз полисегментарной бронхопневмонии. Причем в 1 случае (больная Н-ва, 8 лет) это была третья пневмония в течение текущего года. Заболевание характеризовалось отсутствием температурной реакции и слабо выраженными симптомами интоксикации при типичных физикальных и рентгенологических признаках полисегментарной бронхопневмонии справа.

При наличии кашля, наряду с рулидом, назначался бронхолитик ацетилцистеин в возрастных дозировках. Другие препараты больным, в том числе с пневмонией и обструктивными бронхитами и бронхиолитом, не применялись.

Суточная доза рулида для детей дошкольного возраста составляла 100 мг (1 таблетка по 50 мг 2 раза

в сутки), кроме двух больных, которые получали 200 мг в сутки. Последнее было обусловлено избыточной массой тела: 24 кг и 26 кг при росте 134 см. Доза препарата у этих детей составила 8,3 и 8,0 мг/кг массы при средней дозе в группе детей дошкольного возраста 5,1 мг/кг или 2,6 мг/кг на прием.

У детей школьного возраста суточная доза, за исключением 4 наблюдений, составила 200 мг. В 1 случае повышение суточной дозы до 300 мг в сутки было обусловлено подозрением на дифтерию зева и в 3 — повышенным физическим развитием больных: масса тела соответственно 46, 53 и 65 кг при росте 160—163 см. В пересчете на кг массы эти дети получили 5,5 мг рулида в сутки и 2,75 мг/кг на прием при средней суточной дозе в группе школьников — 6,5 и 3,25 мг/кг на прием. Препарат больные получали также 2 раза в сутки в таблетках, содержащих 100 мг.

Давность заболевания у 60 из 82 больных к началу терапии рулидом не превышала 5 дней, в среднем 3,7 дня. В течение этого времени дети не получали каких-либо антибиотиков. В основном проводилась посиндромная терапия — жаропонижающие, муколитические и отхаркивающие средства. Но у 22 детей давность заболевания составила от 7 до 60 дней, в среднем — 19,8 дня. В течение этого периода больные уже получили 1—2 курса антибактериальных препаратов, в основном полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оспен), причем в 4 случаях — повторно, в 3 случаях — цефалоспорины и в 3 случаях — бисептол. Эффект от предшествующей антибактериальной терапии отсутствовал.

Оценка эффективности рулида проводилась на основании сроков исчезновения признаков болезни: нормализация температуры; исчезновение кашля, одышки, болезненности при глотании; купирование физикальных изменений; улучшение общего состояния и нормализация рентгенологической картины. Результаты оценивались по следующим критериям: “выздоровление”, “улучшение”, “отсутствие изменений”, “ухудшение”, а также “прекращение лечения” при неэффективности или непереносимости. Также оценивался лечеб-

ный эффект, достигнутый в течение первых 5 дней терапии, как “отличный”, “хороший”, “удовлетворительный” и “отрицательный”.

Родители детей были оповещены о характере проводимых испытаний, возможных побочных проявлениях и давали письменное согласие на использование препарата.

При применении рулида в амбулаторном лечении заболеваний ВОДТ и НОДТ у детей в 97,8% случаев отмечалось улучшение состояния больных (табл.1).

Тем не менее, выздоровление было достигнуто лишь в 91,5%, так как в 7 случаях лечение рулидом было прекращено родителями детей из-за появления побочных явлений (в 5 случаях) или врачом из-за неэффективности препарата (в 2 случаях).

В 2,4% случаев лечебный эффект рулида отсутствовал. Это потребовало смены препарата. В обоих случаях был назначен цефалоспорин 2-го поколения, который дал быстрый положительный клинический эффект. Таким образом, в целом эффективность рулида при эмпирическом его назначении при заболеваниях дыхательного тракта у детей составила 97,8%.

Эффективность рулида при различных нозологических формах заболеваний респираторного тракта у детей представлена в табл.1. Наибольший клинический эффект был достигнут у больных НОДТ — при пневмонии и бронхите, в том числе и при обструктивном. При пневмонии выздоровление было достигнуто во всех случаях, причем у 2 из 5 детей клиническое выздоровление зарегистрировано к 5-му дню лечения, у 3 — к 7—10-му дням терапии. Каких-либо побочных проявлений в этой группе больных отмечено не было.

При остром бронхите клиническое улучшение наблюдалось у всех больных, но в 12,5% случаев терапия была прекращена по разным причинам. Необходимо отметить, что при лечении рулидом было достигнуто выздоровление в случаях обструктивного бронхита и бронхиолита, а также в случае развития бронхита на фоне бронхолегочной дисплазии без применения бронхолитиков.

В отличие от пневмонии лечение бронхитов в 87,5% случаев продолжалось не более 5 дней. В одном случае лечение составляло 4 дня и было прекращено родителями в связи с явным улучшением состояния ребенка. В эту группу с отличным результатом лечения вошел и больной, у которого бронхит развился на фоне бронхолегочной дисплазии, сформировавшейся как осложнение длительной (21 день) искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде (табл.2).

Среди заболеваний ВОДТ наибольший терапевтический эффект был получен при лечении ангины, обострения хронического тонзиллита, аденоидита и фарингите, наименьший — при гайморите, хотя и в данном случае положительная динамика зарегистрирована в 60% наблюдений.

Оценка эффективности рулида на основании длительности курса лечения показала, что в целом при заболеваниях дыхательного тракта у детей, независимо от возраста, в 62,5% случаев достаточно 5-дневного курса для достижения излечения. В проведении терапии более 5 дней (до 14 дней) нуждались

Т а б л и ц а 2

**Эффективность рулида, оцененная по длительности терапии (%)**

Заболевания	Отличная	Хорошая	Удовлетворительная
Ангина	89,4	0	0
Обострение хронического тонзиллита, аденоидита, фарингита	40,0	50,0	10,0
Гайморит	20,0	60,0	15,0
Бронхит	66,7	16,1	5,5
Пневмония	33,4	66,6	0
Всего...	61,0	26,8	2,5

П р и м е ч а н и е. Отрицательных результатов не было.

25% больных. У 12,5% курс лечения был короче 5 дней, что было связано с различными причинами — побочными проявлениями, отсутствием эффекта или, наоборот, значительным улучшением состояния здоровья ребенка.

Отличный клинический эффект, то есть практически полное выздоровление в течение 5 дней лечения, был получен у значительного большинства больных ангиной (см. табл.2). При обострении хронического процесса в носоглотке и гайморите чаще отмечался хороший и удовлетворительный результат, то есть, другими словами, требовался более длительный курс терапии — от 7 до 14 дней. Анализ полученных данных показал, что в терапии свыше 5 дней в основном нуждались дети, у которых заболевания характеризовались затяжным или рецидивирующим течением.

При бронхите в 2/3 случаев был отмечен отличный результат терапии. Это было характерно для простого острого бронхита. Хороший и удовлетворительный результат наблюдался главным образом у детей с рецидивирующим бронхитом или при затяжном течении острого бронхита. При пневмонии преобладающим был хороший результат, то есть длительность терапии в основном составляла до 10 дней.

Таким образом, почти в 2/3 случаев заболеваний респираторного тракта у детей рулид оказывал необходимый терапевтический эффект при применении его в течение 5 дней. Как правило, это наблюдалось при остром течении заболевания. Исключение составили случаи пневмонии, где при наличии острого процесса длительность курса лечения в основном составляла 7—10 дней. В пролонгированном курсе терапии, от 7 до 14 дней, нуждались дети, страдающие рецидивирующим заболеванием или заболеванием с затяжным течением.

Характеризуя динамику симптомов при проведении терапии рулидом можно отметить следующее: лихорадка (свыше 38,5°C) исчезала ко 2-му дню лечения (в среднем через 26,5 часа от начала приема рулида), кашель при бронхите и пневмонии купировался к 3—5-му дню (в среднем к 4,8 дня), диспноэ исчезало через 1—3 дня (в среднем через 2,6 дня), улучшение общего состояния отмечалось к 3-му дню лечения.

Изменения характера дыхания в легких и хрипы переставали определяться в основном к 4—7-му дням терапии (в среднем через 3,5 дня). Налеты на миндалинах при ангинах исчезали на 2—3-и сутки лечения, но у больных с обострением хронического тонзиллита и аденоидита патологические изменения держались значительно дольше — до 5—12 дней, в среднем 10,6 дня. У этих же больных отмечалось более медленное сокращение размеров миндалин, тонзиллярных лимфоузлов и очищение лакун. Такая же динамика была при гайморите.

Побочные эффекты терапии рулидом были зарегистрированы у 6,1% (5) леченых детей, что совпадает с частотой побочных проявлений у взрослых пациентов [3]. Они характеризовались появлением жалоб на тошноту (5), рвоту (2), учащением стула (2).

Аллергических высыпаний не отмечено. Во всех случаях побочные эффекты появлялись после приема второй таблетки препарата, то есть в конце 1-го — на 2-й день терапии. Прекращение приема препарата приводило к исчезновению этих симптомов, и дополнительной терапии не требовалось.

Отказа со стороны детей от приема рулида из-за его органолептических свойств не было отмечено ни в одном случае.

Необходимо отметить, что побочные эффекты препарата и степень их выраженности не зависели от суточной и разовой дозы, дозы в расчете на кг массы тела ребенка. Видимо, развитие побочных явлений в первую очередь отражало реакцию организма на макролиды как определенную химическую группу препаратов. Наряду с этим, мы отметили, что побочные проявления наблюдались только у детей старшей возрастной группы. Нельзя исключить, что преобладание побочных эффектов у детей старшего возраста обусловлено более высокой частотой заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей этого возрастного периода по сравнению с более младшими детьми.

### З а к л ю ч е н и е

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что новый полусинтетический макролидный антибиотик рулид (рокситромицин) является высокоэффективным препаратом для лечения в амбулаторных условиях заболеваний респираторного тракта у детей.

Его эффективность при эмпирическом назначении, по нашим данным, достигает 91,5%. Отсутствие эффекта, потребовавшее смены антибиотика, отмечено лишь в 2,4% случаев, а в 6,1% случаев лечение было прекращено на вторые сутки в связи с появлением побочного действия препарата, обусловленного прокинетическим действием рулида на желудочно-кишечный тракт. Побочные явления чаще наблюдались у детей старше 6 лет.

Длительность терапии рулидом детей с заболеваниями респираторного тракта определяется характером патологии, особенностями течения заболевания, его продолжительностью до начала лечения и не зависит от возраста больного. У 62,5% больных длительность терапии рулидом не превышала 5 дней, что соответствует количеству препарата в одной упаковке.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Таточенко В.К.* // Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей: Справочник.— М., 1996.— С.112.
2. *Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А.* Острые заболевания органов дыхания у детей.— М.: Медицина, 1981.— С.206.
3. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* // Рокситромицин (рулид). Новый макролидный антибиотик.— М., 1995.— С.103.
4. *Bazet P., Blanc F., Chumderpadetsuk S.* // Br. J. Clin. Pract.— 1988.— Vol.42, Suppl.55.— P.117—118.
5. *Cooper B., Mullins P., Jones M., Lang S.* // Drug Invest.— 1994. Vol.7.— P.299—314.
6. *Fuertes Y.* Roxithromycin in the treatment of respiratory tract infection in children // 19 International Congress of Chemotherapy, 19-th: Abstracts.— Montreal, 1995.— № 2044.

© КЛЯЧКИН Л.М., 1996

УДК 616.24 (063)

Л.М.Клячкин

## ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 6-го НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА ПО БОЛЕЗНЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ)

Москва

Ежегодный созыв национальных конгрессов по болезням органов дыхания Всероссийского научного общества пульмонологов (президент — академик РАМН А.Г.Чучалин) совместно с Европейским респираторным обществом прочно вошел в традицию отечественной пульмонологии. Последний из них — шестой — проходил в Новосибирске с 1 по 4 июля 1996 г. Президентом конгресса была академик РАМН Л.Д.Сидорова, представляющая Сибирское отделение РАМН. Содействие и помощь в проведении конгресса оказала администрация Новосибирской области. Успеху конгресса в немалой степени содействовала деятельность генерального спонсора — фирмы “Берингер Ингельхайм”.

Несмотря на географическую отдаленность от центров конгресс собрал весьма представительную аудиторию не только из Сибири, но из центральной России, из стран ближнего зарубежья, а также из стран Западной Европы (Франция, Англия, Германия, Польша), явившись по существу международным конгрессом.

Конгресс отразил уровень развития мировой и отечественной пульмонологии, задачи и перспективы их развития. На нем были заслушаны доклады и лекции ведущих отечественных и зарубежных пульмонологов, проведены 80 симпозиумов, на которых выступали не только пульмонологи, но и фтизиатры, биохимики, генетики, патофизиологи, физиотерапевты и представители других смежных специальностей. На 11 сателлитных симпозиумах, проводимых зарубежными фирмами, обсуждены результаты и перспективы использования различных лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях органов дыхания. На конгрессе работала медицинская выставка, на которой зарубежными и отечественными фирмами были представлены оборудование и лекарственные препараты, используемые в пульмонологии. На конгрессе были проведены клинические разборы, представленные ведущими пульмонологическими клиниками, ассамблеи по проблемам хронического бронхита, бронхиальной астмы, организации пульмонологической службы. Конгресс был завершён актовой лекцией академика РАМН Л.Д.Сидоровой. Поступившие материалы опубликованы в сборнике, включающем резюме 2216 докладов.

Охватить все содержание конгресса в рамках одного отчета не представляется возможным. Поэтому приходится ограничиться лишь кратким изложением основных проблем, представленных к обсуждению.

Конгресс был начат лекцией академика А.Г.Чучалина о радионуклидных поражениях легких. Десятилетие памятной аварии на Чернобыльской АЭС явилось предпосылкой к подведению некоторых итогов, анализа патологии у ликвидаторов ее последствий. У них отмечена большая частота бронхолегочных заболеваний, завершающихся развитием фиброза и обуславливающих опасность опухолевого роста. А.Г.Чучалиным и его сотрудниками исследованы морфологические и молекулярно-биологические особенности предраковых состояний на фоне воспалительных процессов, сопровождающих радионуклидные пневмопатии. Установлен факт многолетней персистенции в легочной ткани элементов “чернобыльской пыли” и функциональной перестройки защитных систем. Анализ результатов длительного мониторинга ликвидаторов аварии свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения, основой которого является программный бронхоальвеолярный лаваж.

Продолжалось изучение легочной патологии и в других очагах экологического загрязнения, в частности в зоне радиационного и химического воздействия Сибирского химического комбината (Андреев И.Г., Стрелис А.К., Томск).

При всей своей значимости радиационная патология не исчерпывает многообразных влияний внешней среды — экологической патологии. О влиянии факторов экологического неблагополучия сообщили Ю.А.Мизерницкий и др., (Москва), А.А.Буганов (Оренбург), Л.Б.Худзик и др., (Саратов) и многие другие. Экологическая патология связана с воздействием профессиональных факторов: органической пыли (Васильева О.С., Москва) вибрационной болезни (Сухаревская Т.М., Новосибирск), влиянием хлорированных углеводородов — диоксинов (Косарев В.В., Самара). Продолжается изучение силикоза и его последствий, в том числе связи с ним туберкулеза (Алексеев Р.С. и др., Челябинск; Горбатовский Я.А. и др., Новокузнецк; Бобков В.А., Иваново и многие другие). На патогенетическое значение экологических факторов указывают эпидемиологические исследования о распространенности и особенностях легочной патологии в различных регионах страны и связи ее с климатогеографическими и техногенными особенностями этих регионов, в частности, в условиях Крайнего Севера (Степанов Ю.М. и др., Норильск), у населения большого промышленного города (Горбач В.Ф., Рязань), индустриального центра Западной Сибири (Рождественский М.Е. и др., Омск), о связи с различными видами антропогенного заражения (Цыбалов Л.М. и др., Санкт-Петербург), о влиянии химических загрязнений. Последний вопрос был поднят в лекции профессора Ф.Вуазена (Франция), который указал на роль двуокиси серы (кислотное загрязнение) и двуокиси азота (оксидантное загрязнение). Они повышают способность людей к аллергизации, а у сенситивизированных снижают порог чувствительности к аллергенам. Еще раз подтверждена роль табакокурения и необходимость борьбы с ним.

Проблема бронхиальной астмы (БА), ее этиопатогенеза, клиники, лечения находится в центре внимания пульмонологической общности. В программных и лекционных докладах на конгрессе были освещены вопросы о роли биологических дефектов и ее возникновении и развитии (Федосеев Г.Б., Санкт-Петербург), клеточные и молекулярные основы ее патогенеза как аллергического заболевания (Гущин И.С., Москва). На тематической ассамблее был обсужден комплекс вопросов об ее определении, патогенезе, в частности о роли воспаления и гиперчувствительности бронхов, ее классификации, о ступенчатом принципе ее терапии — все в связи с глобальной стратегией ВОЗ, *Global Initiative for Asthma* (GINA), опубликованной специальным приложением к журналу “Пульмонология” в 1996 г. А.Г.Чучалин обобщила необходимость принятия данной системы в качестве основы национальной программы борьбы с БА в России.

Отдельные вопросы проблемы БА рассмотрены на 23 (!) симпозиумах, что само по себе говорит о внимании, которое конгресс уделил этой проблеме. При обсуждении патогенеза БА, наряду со ставшими каноническими постулатами системы GINA, указывалось на роль нарушений липидного спектра крови и гемостаза (Тувев А.В., Пермь), биологических аминов (Федосеев Г.Б., Санкт-Петербург), протеазноингибиторной системы (Сизых Т.П., Иркутск), нарушений глюкокортикоидного гомеостаза (Трофимов В.И., Санкт-Петербург). Ориги-

нальные взгляды высказывали Б.А. Волков и др. (Томск), указав на роль нарушений пуринового обмена, как на стресс, связанный с задержкой метаболизма пуринов, своего рода метаболическую концепцию, сближающую БА с подагрой. Е.В.Путинцев (Иваново) рассматривает БА как дизэнцефально-респираторное заболевание.

В диагностике БА предлагается, наряду с клинической оценкой тяжести и частоты приступов, показателем скорости выдоха, учитывать хемилюминесценцию лейкоцитов (фирма "Медланд Системз"; Дидковский Н.А., Москва). П.Д.Синицкий (Челябинск) рекомендует по показаниям применять бронхобиопсию.

Много докладов было посвящено лечению БА. Принципы ступенчатой терапии системы GINA были приняты за основу. Акад. А.Г.Чучалин выступил с обоснованием фармакологической коррекции бронхиальной обструкции, противовоспалительной и бронхолитической терапии, коррекции гиперреактивности слизистой бронхов и гладкомышечных клеток легких, определил основные направления в разработке новых лекарственных средств. Ряд авторов останавливались на стратегии и тактике кортикостероидной терапии (фирма "Берингер Ингельхайм", Овчаренко С.И., Москва; Ардамацкий Н.А., Саратов и др.). Приводились данные о клинических испытаниях новых бронходилататоров: серевента (фирма "Глаксо Веллак"), вентокса (Цой А.Н., Москва), бенакорта, сальдекса (Трубинов Г.В., Барнаул), сальгема (Петругова Н.П. и др., Москва), сальтоса (Павлов В.М. и др., Москва), пролонгированных препаратов теофилина и сальбутамола (Кукес В.Г., Москва), биастена (Порядин Г.В. и др., Москва). Фирма "Акта Медика" предложила новые препараты аллергодил и контраспасмин.

В числе средств и методов немедикаментозной терапии, серьезно дополняющих международный консенсус, ограничивающийся фармакотерапией БА, рассматривались методы квантовой терапии — фотомодификация крови лазерным облучением (Федорова Т.А. и др., Москва; Саперов В.Н. и др., Чебоксары; Хадарцев А.А. и др., Тула), лазерное облучение кожных зон и биологически активных точек, применение лазера в поликлинических условиях (Барт Б.Я. и др., Москва), а также ультрафиолетовое облучение крови (Голубова Л.В. и др., Ижевск). Всеми авторами отмечено положительное действие лазера как на основной патологический процесс в легких, так и на течение сопутствующей патологии, установлено положительное влияние на перекисное окисление липидов и стимуляцию антиоксидантной защиты, иммунологическую реактивность, бактериологический спектр. Большое внимание привлекли методы электротерапии (Малявин А.Г., Москва), разгрузочно-диетической терапии (Поташов Д.А., Омск), акупунктуры (Александров А.Р., Санкт-Петербург), галотерапии (Страшнова О.В., Санкт-Петербург). Предложен новый вид спелеотерапии в сильвинитовых камерах на основе ингаляций аэроионов калия (Файнбург Г.З., Пермь). Все шире применяются методы респираторной терапии, в частности комплексной с использованием вспомогательной вентиляции, длительной кислородной терапии, электростимуляции диафрагмы (Лихачева Р.Я., Москва; Юревич В.М., Москва), гипоксические тренировки (Гепле Н.А. и др., Москва). В числе немедикаментозных методов обсуждалось также горно-климатическое лечение БА (Якушенко М.Н. и др., Нальчик).

Большое внимание привлекли сообщения о методах экстракорпоральной терапии (Татарский А.Р., Москва; Файзулина Р.И. и др., Уфа). Рассматривались также вопросы, связанные с неотложной терапией бронхоастматического статуса (Костина В.В. и др., Москва), с клиникой и лечением постренимационной болезни (Селиванова Г.В., Новосибирск).

Необходимым компонентом современного лечения БА является обучение больных, которое делает их равноправными и деятельными участниками лечебного процесса. Оно проводится в астма-школах или астма-клубах. Его методам был посвящен специальный симпозиум (Белевский А.С. и др., Москва; Гавалов С.М. и др., Новосибирск).

Особенности клиники и лечения БА у детей рассматривались в обстоятельном докладе С.Ю.Каганова и др. (Москва). Было уделено внимание особенностям тяжелого течения БА с летальным исходом (Абелевич М.М. и др., Нижний Новгород; Швеца А.Ф. и др., Красноярск). Гериатрические аспекты проблемы БА содержались в докладах Л.И.Дворецкого (Москва), А.С.Логвиненко (Новосибирск), Н.Н.Прибыловой (Курск), С.Я.Ботаговой (Санкт-Петербург) и др.

Завершением обсуждения проблемы БА явился симпозиум по организации борьбы с ней, на котором были заслушаны доклады о системе аллергопульмонологической помощи детям (Гавалов С.М. и др., Новосибирск), о работе респираторно-восстановительного центра в поликлинике (Пашкова О.А. и др., Москва), об организации пульмонологической помощи в Рязанской (Романов В.И.) и Свердловской областях (Бельтюков Е.К. и др.), об эколого-гигиеничес-

ких аспектах формирования гипоаллергенного жилища (Чучалин А.Г., Алейников С.О. и др., Москва).

Центральной проблемой конгресса являлся и хронический бронхит. Обсуждению этой проблемы была предпослана лекция чл.-корр. РАНН Н.В. Путова, который изложил современные представления с хронической обструктивной болезни легких, объединяющей хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и эмфизему легких — его неизбежный спутник. Весь комплекс вопросов этиологии, клиники и лечения ХОБ был предметом тематической ассамблеи и последующих 6 симпозиумов. А.Н.Кокосов (Санкт-Петербург) представил современное состояние проблемы и открыл дискуссию. Н.В.Путов (Санкт-Петербург) разъяснил различия между ХОБ и необструктивным бронхитом, нозологические границы которого остаются неопределенными. А.Г.Чучалин (Москва) подчеркнул, что основная черта ХОБ — снижение максимальной скорости выдоха. По ее величине классифицируются степени тяжести заболевания. Прогрессирование заболевания ведет к развитию дыхательной недостаточности, при которой больные становятся "розовыми" или "синими" в зависимости от типа дыхательных нарушений. В механизме обструкции следует различать обратимые факторы (спазм бронхиол, отек слизистой бронхов, окклюзию их слизи) и необратимые — эмфизему легких. С.И.Овчаренко (Москва) остановилась на клинике ХОБ.

Затем на ассамблее были рассмотрены принципы лечения ХОБ. Н.Г.Хмелькова (Москва) изложила схему этого лечения, которая включает обучение больных, бронхолитическую терапию, муко-регуляторные средства, противинфекционную терапию во время обострения, коррекцию дыхательной недостаточности, наконец, реабилитационную терапию. В каждом случае надо выявлять и устранять факторы риска.

Е.И.Шмелев (Москва), подводя итоги обсуждения терапии ХОБ, отметил, что целью лечения является устранение или смягчение симптомов, улучшение функции дыхательных мышц, замедление прогрессирования болезни. Ступенчатое лечение должно включать сначала ипратропиум как основной бронходилататор, при его недостаточности — бета-2-агонисты, наконец — теофиллин. Применение кортикостероидов следует начинать с пробной терапии в течение трех недель и продолжать ее при положительном эффекте.

Обсуждение на симпозиумах клиники и лечения ХОБ содержало вопросы о значении исследования трахеобронхиального клиренса (Провоторов В.М., Воронеж), о генетической детерминированности ХОБ (Кокосов А.Н., Санкт-Петербург), о состоянии кишечной микрофлоры (Поташов Д.А., Омск) и другие. Рассматривались вопросы фармакотерапии ХОБ с применением новых препаратов флемоксина, зинната, рулида, цедекса, рибомунила. Обсуждено место антибактериальной терапии (Александрова Н.И., Санкт-Петербург), применения повторных бронхоскопических санаций (Поташов Д.А., Омск). Современные рекомендации по лечению ХОБ и концепция базисной терапии обсуждены на спутном симпозиуме фирмы "Берингер Ингельхайм".

Среди методов немедикаментозной терапии ХОБ конгресс рассмотрел лечебную физкультуру, высоко- и сверхвысокочастотную электро-терапию, нормобарическую гипоксию, аэроионотерапию, пелоидотерапию. А.Н.Кокосов и др. (Санкт-Петербург) обобщили немедикаментозные методы лечения: основные показания к ним, группировку и рациональные сочетания методов, перспективы и проблемы развития.

Дыхательная недостаточность, осложняющая течение ХОБ по мере развития эмфиземы легких, связана с нарушением транспорта кислорода. Каскад  $PO_2$  отражает состоятельность вентиляции и циркуляции в обеспечении адекватности доставки кислорода, его запросам в тканях (Неклюдова К.В. и др., Москва). В связи с этим требуются целенаправленные терапевтические действия, в частности кислородная терапия. Длительная (24-часовая) кислородная терапия — единственное средство при декомпенсированной эмфиземе легких. Показания к ее началу — выраженная гипоксемия. Наиболее удобный и информативный способ ее контроля — пульс-оксиметрия (Вюртембергер, Германия). Длительная кислородная терапия была темой специального симпозиума (Медников Б.Л., Самара). Ж.К.Науменко и др. (Москва) показали, что 50 % концентрация  $O_2$  снимает гипоксию и нетоксична, потому предпочтительнее более высоких концентраций. По данным Д.Р.Ракиты и др. (Рязань), малопоточная длительная оксигенотерапия дает эффект, который хотя и наступает медленно, но более устойчив, чем при ГБО. Экстракорпоральные методы оксигенотерапии изучали О.В.Демикова и др. (Москва), Н.А.Крайнова и др. (Ростов-на-Дону). Положительным опытом длительной оксигенотерапии в поликлинических и домашних условиях поделились Л.К.Зеленкова и др. (Москва).

Методы респираторной терапии дыхательной недостаточности получают в отечественной пульмонологической практике все боль-

шее распространение. О первом опыте комплексной респираторно-восстановительной терапии в условиях поликлиники сообщили Р.Я.Лихачева и ее сотрудники (Москва). Все большей популярностью в лечении ХОБ пользуется метод гипоксических тренировок (Ахматова Б.Х. и др. Уфа; Башкатова В.Н. и др., Тула) и др.

Внимание пульмологов все больше привлекает синдром сонного апноэ — переходящие эпизоды остановок дыхания во сне. Профессор Вюртембергер (Германия) подробно описал клинику и тяжелые последствия этого синдрома и обосновал методику его респираторной терапии с помощью интраназальной вспомогательной вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP-терапия). Профессор П.Леви (Франция) посвятил свой доклад эпидемиологии и диагностике синдрома сонного апноэ, дифференциальной диагностике его центральной и обструктивной форм, методам и технике сомнологического исследования, которое выявляет данный синдром со структурой сна. По данным П.Леви, при частоте эпизодов апноэ до 10 в 1 час достаточны психотерапия и гигиена сна, при частоте их 10—20 в 1 час необходимо применение теофиллина, 20—30 в 1 час создают показания для CPAP-терапии, в более тяжелых случаях необходимо хирургическое лечение — пластика мягкого неба.

Пневмонии и борьба с ними сохраняют свое значение и высокую актуальность для здравоохранения. Профессор Ж.Юшон (Франция) подчеркнул, что сохраняется высокая смертность от пневмонии даже в развитых странах (в Европе — до 7%, в США — 19%, а по некоторым данным даже до 30%). Сохраняются трудности дифференциальной диагностики с острыми вирусными заболеваниями, с чем связана как гипер-, так и гиподиагностика пневмонии. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами. При сохранении роли пневмококка как основного возбудителя растет значение и других возбудителей, необходима их бактериологическая идентификация.

В клиниках Новосибирска, как показала Л.Д.Сидорова, летальность при пневмониях составляет 2% (у лиц старше 60 лет — 20%). В структуре причин смерти от болезней органов дыхания на долю пневмонии приходится в среднем 45%. Летальные исходы наблюдались при деструктивных полисегментарных формах, осложнении пиопневмотораксом, инфекционно-токсическим шоком, респираторным дистресс-синдромом взрослых, легочным кровотечением. По данным А.И.Синопальникова и др. (Москва) наиболее частыми возбудителями являются пневмококк, зеленящий или пигментный стрептококк, гемофильная палочка. Часто наблюдается сочетанная пневмопневмония.

Высокая гипердиагностика сохраняется даже в таком центре, как Санкт-Петербург (Коровина О.В.), при поступлении в клинику диагноз был подтвержден лишь у 43% больных, направленных по поводу пневмонии. Под маской этого диагноза скрывались опухоли, туберкулез, обострения ХОБ, ОРВИ и другие формы легочной патологии, что указывает на серьезное неблагополучие в поликлиническом звене.

Формирование затяжного течения пневмонии, по данным С.Ю.Ландышева (Благовещенск), связано с повышением перекисного окисления липидов и недостаточностью антиоксидантной защиты. Поэтому в патогенетической терапии пневмоний большое значение имеет антиоксидантная терапия (Новоженков В.Г. и др., Москва).

Антибактериальная терапия пневмоний включает новые перспективные препараты. Приводились данные о клинических испытаниях рифамина (Лещенко И.В. и др., Екатеринбург), цефипрома (Апульщина И.Д. и др., Москва).

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) до сих пор недостаточно знакомы практическим врачам. Закономерности патогенеза и морфогенеза позволяют рассматривать их как группу болезней с единым патогенезом, характеризующимся нарушением межклеточных взаимодействий в легких, функций альвеолярных макрофагов, фибробластов и гранулоцитов. Нарушаются механизмы регенерации, что приводит к общему для всей группы признаку — развитию альвеолита и фиброза (Пауков В.С., Москва). Токсический фиброзирующий альвеолит — одна из наиболее частых форм ИЗЛ характеризуется инспираторной одышкой, рестриктивным синдромом, развивающимся вследствие фиброзирования легких (Орлов Г.П. и др., Санкт-Петербург). Для лечения фиброзирующих альвеолитов рекомендуются плазмаферез (Илькович М.М., Санкт-Петербург), целестон (Шмелев Е.И., Москва).

Саркоидоз как одна из частых форм ИЗЛ по многим признакам сближается с туберкулезом. А.Г.Хоменко и др. (Москва) показали, что измененные — зернистые — формы микобактерий туберкулеза являются возбудителем саркоидоза. Большой опыт в диагностике и лечении саркоидоза позволил М.В.Теряевой и др. (Екатеринбург) прийти к выводу, что систематический контроль и лечение больных саркоидозом должны сосредотачиваться в руках фтизиатров. В ряде докладов были освещены некоторые стороны патогенеза и клиники

саркоидоза: изменения ангиотензинпревращающего фермента, кардиальные нарушения, развитие бронхообструктивного синдрома. А.В.Лебедева и др. (Москва) показали значение бронхофиброскопии в диагностике саркоидоза легких.

Несмотря на определенные успехи в борьбе с туберкулезом легких (ТБЛ), заболеваемость им в последние годы не только не снижается, но во многих странах даже наблюдается тенденция к ее росту и утяжелению течения, что угрожает возникновением новой эпидемической волны. Необходимость раннего распознавания туберкулеза требует от практических врачей, в том числе и пульмологов, повышения осведомленности об его проявлениях и течении. На конгрессе в связи с этим была запланирована лекция академика РАМН А.Г.Хоменко о современных проблемах туберкулеза легких и был проведен ряд симпозиумов. Современное выявление микобактерий туберкулеза при их необнаружении обычными методами требует применения люминесцентной бактериоскопии и культуральных исследований крови (Чуканов В.И. и др., Москва). Установлено, что течение инфильтративного ТБЛ имеет возрастные особенности (Корещкая Н.М., Красноярск), которые надо учитывать при распознавании его (различная частота распада, осложнения плевритом и др.). Диагностика туберкулезного серозного плеврита (Савельев А.В. и др., Екатеринбург) должна проводиться на основании разработанного авторами алгоритма с учетом клинико-лабораторных тестов и биопсии плевры в ранние сроки заболевания. Современное течение ТБЛ нередко принимает формы тотальной милиарной диссеминации с множественным распадом, очагами казеозной пневмонии, с внелегочными поражениями (Конonenko В.Г., Новосибирск). Клиническая структура ТБЛ у впервые выявленных больных характеризуется преобладанием инфильтративных, диссеминированных, очаговых форм и плеврита. При этом характерна поздняя диагностика из-за отсутствия профосмотра и должной настороженности у врачей.

Организация выявления и качественного лечения ТБЛ в последние годы, как показали И.Г.Урсов и др. (Новосибирск) ухудшаются и требуют чрезвычайных мер по их улучшению, перехода на бактерицидные схемы химиотерапии, в том числе внутривенные, применения раннего пневмоторакса и хирургических вмешательств. А.Г.Хоменко и В.И.Чуканов (Москва) считают химиотерапию бациллярных больных приоритетным направлением современной фтизиатрии. А.А.Приймак и др. (Москва) обосновывают закономерность амбулаторного лечения впервые выявленных больных ТБЛ и необходимость расширения показаний к нему.

Вместе с этим растет интерес к немедикаментозным методам в комплексном лечении ТБЛ. А.Г.Хоменко и его сотрудники В.Г.Добкин, В.И.Чуканов и др. (Москва) сообщили об успешном применении магнитолазера при деструктивных формах ТБЛ. Лазер использовался для наложения, акупунктурного, внутривенного, внутрибронхиального, внутриволостного действия. В лечении активных распространенных форм ТБЛ применялись и другие методы физиотерапии: индуктотермия, ДМВ-терапия, синусоидально-модулированные токи, перемное магнитное поле. Они применялись также при сочетаниях ТБЛ с неспецифическими заболеваниями легких. О позитивном действии физических методов лечения активного ТБЛ докладывали также З.В.Лавор и др. (Минск), А.С.Абалмасова и др. (Иваново), А.Н.Новицкий и А.К.Стрелис (Томск) и многие другие. Приведенными данными опровергается традиционное мнение о ТБЛ как огульном противопоказании к применению физиотерапии. Более того, ТБЛ должен рассматриваться как самостоятельное показание к применению физиотерапии в его комплексном патогенетическом лечении. Тем более он не должен считаться противопоказанием к применению любых методов физиотерапии для лечения сопутствующих ему заболеваний.

На конгрессе с достаточной полнотой была представлена проблема муковисцидоза (МВ). Фактическая его распространенность значительно больше предполагаемой, а успехи в его лечении и реабилитации позволяют значительно продлить жизнь больных. Теперь доживают до взрослых лет не только гетерозиготные, но и гомозиготные больные МВ. Однако разрыв между научными достижениями и практическими успехами в изучении этого тяжелейшего вида патологии еще очень велик, что требует повышения уровня знаний практических пульмологов, совершенствования помощи больным, в частности организации центров их реабилитации. Надо шире внедрять потовый тест, простой, доступный и в то же время высокоинформативный, ставить его всем детям и молодым людям часто болеющим, особенно гнойным бронхитом и бронхоэктатической болезнью.

Патогенетические особенности воспалительного процесса в легких у больных МВ изучены Т.Е.Гембицкой (Санкт-Петербург). Выявлен значительный дисбаланс в системе протеиназы — ингибиторы. Активный хемотаксис нейтрофилов с последующим их разруше-

нием и освобождением протеиназ приводит к дополнительному дисбалансу в этой системе и, вероятно, к разрушению альвеолярных макрофагов. По данным Н.И.Капанова и др. (Москва), для пренатальной диагностики МВ необходим анализ сцепления гена МВ с полиморфными локусами, расположенными рядом или непосредственно в гене.

Изучение особенностей эпидемиологии и клиники МВ у детей раннего возраста показало, что более половины больных составили дети первого года жизни, с преобладанием девочек. С большой частотой выявлялась сопутствующая патология: рахит, гипотрофия, энцефалопатия. Начальные симптомы поражения легких развились у большинства больных на первом году жизни, но у части больных заболевание дебютировало кишечным синдромом (Гусаров С.А. и др., Челябинск). Повышение выживаемости больных МВ требует форсированного изучения особенностей его патологии и лечения у взрослых (Чучалин А.Г., Москва).

По проблеме хирургии легких с лекцией выступил академик РАМН М.И.Перельман (Москва). Он сосредоточил внимание главным образом на проблеме рака легких, подчеркнул роль курения в его этиологии, опасное распространение курения в нашей стране. При подозрении на рак легких необходима компьютерная томография, цитологическое исследование мокроты. При центральном расположении опухоли основное диагностическое значение принадлежит бронхоскопии с биопсией, при периферическом — катетеризации бронха или трансторакальной пункции. Оперировать больных остается недостаточной из-за поздней диагностики, отказов больных. Больным все еще отказывают от операции по возрасту. Между тем ожидаемая средняя продолжительность жизни у 70—80-летних лиц требует шире оперировать пожилых больных. Пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении составляет 51,2%, что укладывается в среднюю продолжительность предстоящей жизни этих людей, тогда как при радиационном лечении переживают этот срок 15,1%, а при химиотерапии — 3%.

На симпозиуме по хирургическому лечению заболеваний легких были заслушаны доклады о хирургическом лечении буллезной эмфиземы легких (Вишневецкий А.А. и др., Москва; Варламов В.В. и др., Санкт-Петербург; Проханов В.А., Краснодар), по хирургическому лечению спонтанного пневмоторакса (Харькин А.А. и др., Москва; Коротков Н.И. и др., Иваново). Обсуждались доклады о видеоторакоскопических операциях — резекции легкого (Тавровский А.В., Новокузнецк), плевритов (Самохин А.Я., Москва). Рассматривались вопросы хирургического лечения запущенных форм двустороннего деструктивного ТБЛ (Андренко А.А., Новосибирск). М.И.Перельман и др. осветили принципы послеоперационного ухода в хирургии легких (адекватное восполнение кровопотери в режиме гемодилюции, пролонгированная искусственная вентиляция легких, поддержание трахеобронхиальной проходимости, превентивная антибиотикотерапия, строгая асептика, контролируемое ведение плевральной полости).

На симпозиуме по легочным нагноениям заслушивались доклады о лечении острых абсцессов и гангренов легких (Шойхет Я.Н. и др., Барнаул, Гиллер Б.М. и др., Челябинск, Нигматуллин М.С., Уфа), а также о лечении эмпием плевры (Цеймах Е.А. и др., Барнаул; Бисенков Л.Н. и др., Санкт-Петербург; Орнер М.И. и др., Челябинск; Прищепо М.И., Москва; Щербина В.И. и др., Москва).

По проблеме реабилитации бронхолегочных больных в материалах конгресса было опубликовано более 300 резюме, т.е. около 15% всех опубликованных материалов, что само по себе свидетельствует о большом интересе к данной проблеме. Ей были посвящены 4 симпозиума. Многие материалы были доложены на симпозиумах по отдельным видам легочной патологии, там они рассматриваются и в отчете. Учитывая, однако, известную самостоятельность проблемы медицинской реабилитации, целесообразно подвести суммарный итог, способствуя целостному восприятию этой проблемы.

Реабилитационные аспекты легочной патологии включают прежде всего применение различных физических факторов (квантовая терапия — лазерное и ультрафиолетовое облучение, электро-, ингаляционная, балнео-, магнитотерапия и др.). Все они активно разрабатываются как в Российском научном центре реабилитации и физиоте-

рапии, так и в пульмонологических стационарах и поликлиниках в центрах и на периферии. Отмечен большой и растущий интерес к другим методам немедикаментозной терапии: кинези-, рефлексо-, дието-, психотерапии. Все они в той или иной мере были представлены на конгрессе.

Следует отметить принципиально новую методику кинезите-рапии “Детензор”, автор которой проф.К.Кинляйн (Германия) и сотрудники фирмы “Медарт Поликура” (Балакирева О.В. и др.) показали, что разгружающее влияние данного метода на позвоночник не только благоприятно влияет на его заболевания (остеохондроз и др.), но и способствует улучшению механики дыхания, что позволяет с успехом применять его в лечении обструктивных заболеваний легких.

При обсуждении итогов (Клячкин Л.М., Москва) поставлена задача преодоления разобщенности исследований, необходимость углубленного изучения механизмов лечебного действия физических факторов и их комплексов, повышения объективности оценки их лечебного эффекта и разработки его критериев, методологии оптимального выбора дифференцированной и индивидуализированной тактики их применения.

Помимо перечисленных в отчете проблем на конгрессе были также обсуждены: иммунодефицитные состояния, физиология и патология дыхания, вирусные заболевания, сурфактантная система, диагностические ошибки, региональная пульмонология (в Сибири, на Урале, в Беларуси).

Организации пульмонологической службы были посвящены аса-самблея и симпозиум, на которых был обсужден проект приказа МЗ РФ по организации пульмонологической службы. Активное обсуждение его позволило высказать ряд существенных и обоснованных предложений.

Конгресс был завершён актовой лекцией академика РАМН Л.Д.Сидоровой “Особенности пневмоний Западной Сибири”, которая была выслушана участниками конгресса с большим вниманием. Итоги конгресса были подведены академиком А.Г.Чучалиным.

В интересах успешности проведения последующих конгрессов нужно отметить некоторые недостатки конгресса прошедшего.

1. Лекционные (проблемные) доклады слишком коротки, что не соответствует важности проблем. Целесообразно увеличить их регламент.
  2. Симпозиумы перегружены докладами. Выполнение намеченных программ не оставляет времени на вопросы — ответы и на дискуссию.
  3. В симпозиумы включаются подчас доклады на мелкие темы. Следует ужесточить отбор материалов для включения в симпозиумы, стремясь при этом к тому, чтобы их совокупность отражала в целом проблему, обозначенную в названии симпозиума.
  4. Слишком много докладчиков не прибыло на конгресс. Дело здесь вовсе не в географической отдаленности, так как среди неприехавших не мало жителей Сибири. Очевидно, что в этом проявляется дефицит научной ответственности, что, по-видимому, надо учитывать при формировании программы.
  5. Нужно вернуться к стендовым докладам, которые на данном конгрессе не были использованы. Возможно, что вместо отдельных, подчас непропорционально мелких сообщений лучше было бы использовать форму обобщенных докладов, объединяющих близкие по тематике сообщения.
  6. Проблема реабилитации оказалась крайне разобщенной и вследствие распыления докладов по симпозиумам, и вследствие отсутствия проблемного лекционного доклада (как и на предыдущих конгрессах).
  7. На фоне всестороннего охвата проблем пульмонологии досадным упущением выглядит практически полное отсутствие материалов по курортотерапии. Едва ли надо доказывать значимость этого раздела пульмонологии. Не исключено, что его отсутствие отражает объективные недостатки курортотерапии пульмонологического контингента больных. Это тем более требует вынесения проблемы курортной пульмонологии на обсуждение.
- Все эти замечания не могут поколебать оценки прошедшего конгресса как выдающегося события в отечественной пульмонологии.

## ОТЧЕТ О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ПУЛЬМОНОЛОГОВ ЗА ПЕРИОД С 1986 ПО 1995 гг.

Общество образовано на базе пульмонологической секции городского научно-практического общества терапевтов им.С.П.Боткина в феврале 1986 г. В состав правления вошли научные сотрудники и практические врачи из разных учреждений, имеющие личный опыт в области пульмонологии: проф.Д.М.Злыдников (ВНИИ гриппа), проф.А.Н.Кокосов (ВНИИ пульмонологии), главный пульмонолог ГУЗЛ проф.Т.Е.Гембицкая (ВНИИ пульмонологии), проф.О.В.Коровина (ЛенГИДУВ), проф.В.И.Трофимов (1 ЛМИ), проф. В.А.Яковлев (ВМА), Н.В.Михайлов (спец. поликлиника № 85). Председателем был избран Д.М. Злыдников, его заместителями — А.Н.Кокосов, О.В.Коровина, казначеем — Н.В.Михайлов. Заседания проводились в фиксированный день ("третья среда") с октября по май, на протяжении 1,5—2 часов. Количество присутствующих на заседаниях — от 18 до 150 чел. Основное место заседаний — ВНИИ пульмонологии, в отдельных случаях были выездные заседания, на базе ВМА. Содержание заседаний: доклады (72), демонстрации клинических наблюдений (52), информация о наиболее интересных форумах специалистов — в нашей стране и за рубежом, информация о новых лекарственных препаратах, полезных для пульмологов (14); совместные заседания с другими научно-практическими медицинскими обществами — фтизиатров (2), детских врачей (1), врачей по физиотерапии и лечебной физкультуре (2). По просьбе редакции журнала "Терапевтический архив" была проведена читательская конференция с обсуждением пульмонологической тематики на страницах этого журнала. Популярными оказались тематические заседания (22), когда доклад и клинические демонстрации были посвящены одной теме. До распада СССР на заседаниях регулярно выступали пульмонологи из союзных республик

(Азербайджан, Армения, Белоруссия, Туркмения) и городов России, в последние годы выступления "иногородних" пульмологов единичны. В январе 1996 г. наиболее активные члены общества из числа практических врачей по решению правления общества были отмечены вручением цветов и памятными сувенирами, в качестве таковых служили сборники клинических лекций по пульмонологии (вып.1), изданные ВНИИП, с дарственной надписью, визированной членами правления общества. В числе награжденных — А.К.Фридланд (ординатор отделения терапии НЗЛ клиники СПб мед. университета), Г.П.Поспехова (консультант-пульмонолог МСЧ), Т.И.Чернуха (зав. пульмонологической ВТЭК СПб), И.Г.Рыжова (врач-пульмонолог поликлиники № 25). Работа правления общества была признана удовлетворительной. В новый состав правления были избраны проф.А.Н.Кокосов (ГНЦП), О.В.Коровина (СПб мед. академия последипломного образования), проф.М.М.Илькович (ГНЦП), главный пульмонолог мэрии СПб проф.Т.Е.Гембицкая (ГНЦП), проф. В.И.Трофимов (СПб мед. университет), проф.В.В.Вытришак (ВМА), Н.В.Михайлов (специализированная поликлиника, казначей).

В качестве пожеланий новому составу правления было предложено: увеличить число "выездных" заседаний общества, наметить план "мемориальных" заседаний, продолжить практику поощрения наиболее активных членов общества, в первую очередь из числа практических врачей.

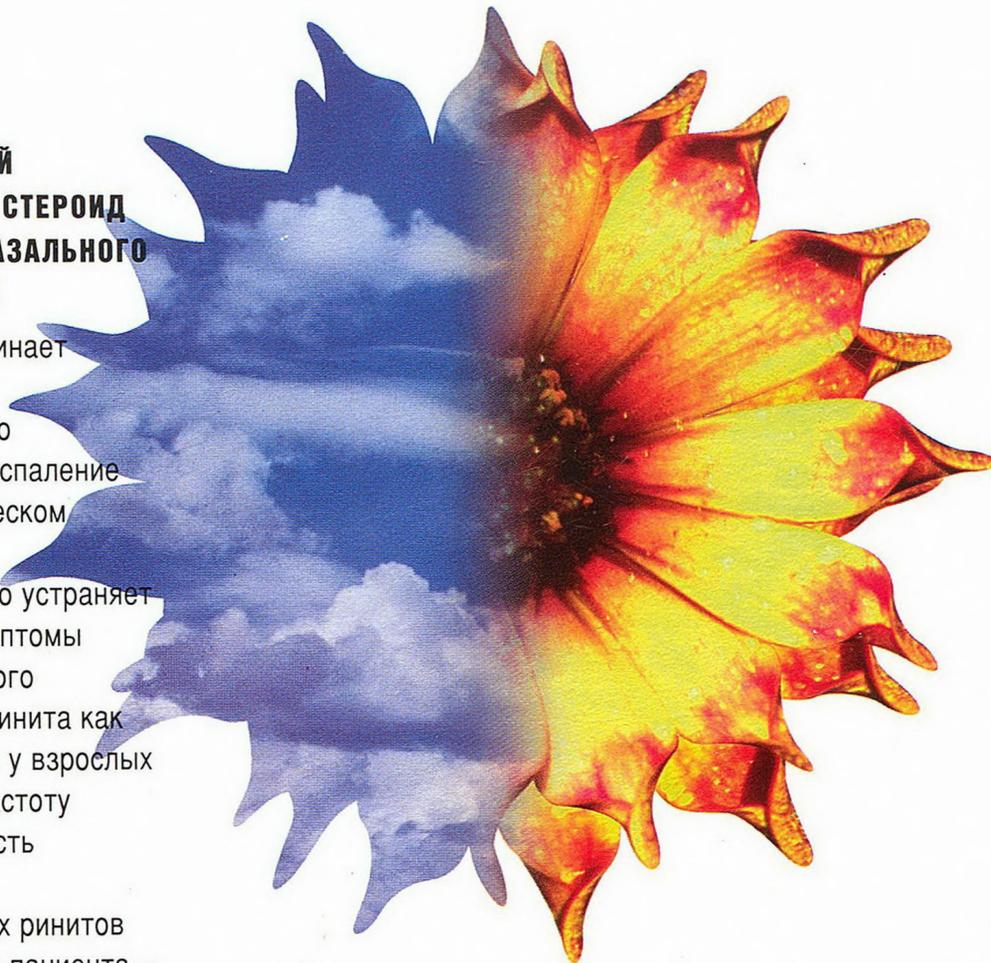
Председатель Правления научного медицинского общества пульмологов в Санкт-Петербурге  
профессор А.Н.Кокосов, 13.05.96.

# ФЛИКСОНАЗЕ

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

## ● ИДЕАЛЬНЫЙ ТОПИЧЕСКИЙ СТЕРОИД ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

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



## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ



GlaxoWellcome

# СЕРЕВЕНТ

САЛЬМЕТЕРОЛ

**У**никальный механизм действия

**С**амая высокая селективность

в отношении

$\beta_2$ -адренорецепторов бронхов

**П**ролонгированный

бронхолитический эффект

**И**нгаляционный 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**