

26.06.86

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'95



Дитек®

ФЕНОТЕРОЛ+ДИНАТРИЯ ХРОМОГЛИКАТ

обладает бронхолитическим
противовоспалительным и
антиаллергическим действием

**синергизм отдельных компонентов
позволяет проводить эффективную
профилактику и терапию бронхиальной астмы**

для пациента это означает:

- улучшенное защитное действие
- хорошая переносимость при надежном бронхолитическом действии
- широкие возможности для применения с повышенной надежностью приема дозы
- надежная и рациональная ингаляционная терапия
- ввод терапии и длительная терапия

Дозировка

Для детей с 6 лет и для взрослых существуют следующие рекомендации по дозировке: Профилактическое и длительное лечение 4 раза в день по 2 дозы аэрозоля, равномерно распределяя прием в течение дня (утром, в обед, в полдень, вечером и перед сном).

Целенаправленная профилактика.

Для целенаправленной профилактики, например, контактом с вызывающими аллергию веществами

Для детей в возрасте от 4 до 6 лет рекомендуется 4 раза в день по 1 дозе, равномерно распределяя

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (2

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве: РФ 123007 Москва, Хорошевский проезд, 3
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'95

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

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.Нонинов, 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 "BOEHRINGER INGELHEIM" (Австрия)

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
т. 465-48-77

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

34
с-20



1749027

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

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

Подписано в печать 05.10.95. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000, Заказ 508.

Всероссийское научное общество пульмологов
Отпечатано АО «Рекламфильм»

© Пульмонология, 1995

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом. 6

Оригинальные исследования

- Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Чучалин А.Г. К математическому и физическому моделированию процесса ингаляции в системе ингалятор — респираторный тракт . . . 20
- Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Биличенко Т.Н., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Влияние однократного приема салтоса на индуцированную гистамином бронхообструкцию у больных бронхиальной астмой. 27
- Провоторов В.М., Бузуртанов В.И. Клинико-диагностическое значение исследования жирнокислотного состава эндобронхиальных смывов у больных раком легкого 31
- Яковлева Н.Г., Александрова Н.И., Кузнецова В.К. Изменение проходимости дыхательных путей у больных хроническим бронхитом при длительном диспансерном наблюдении . . . 36
- Трубников Г.В., Козлов Б.И., Тютюнников С.В. Бронхолегочные заболевания в ассоциации с другими болезнями терапевтического профиля у жителей республики Алтай в зависимости от радиационного воздействия на местность в период функционирования Семипалатинского полигона . . 40
- Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида 46
- Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю. Реакции сердечного ритма на окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$ 49
- Белосов Ю.Б., Холодов Л.Е., Смирнова Е.Ю., Бородин И.Ю., Абакаров М.Г., Капранов Н.И., Стукалова А.И. Применение бронхолитических препаратов у детей с муковисцидозом . 51
- Абдусаламов А.Б., Шафер А.М. Эффективность медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с учетом показателей липопероксидации и иммунитета 54
- Нечай И.В., Апульцина И.Д., Червинская А.В. Сочетание галотерапии и других немедикаментозных методов лечения в реабилитации больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом . . 57
- Приймак А.А., Владимирский М.А., Шипина Л.К., Калюк А.Н., Денисова Т.С., Народицкий Б.С., Калинина М.В. Полимеразная цепная реакция — быстрый и высокочувствительный метод определения возбудителя туберкулеза в биологических материалах. 61
- Шарапов С.В., Червинская Т.А., Углицких А.К., Плиско Л.Ф. Влияние препарата "Мукозольвин-Орал" на физические свойства мокроты при бронхиальной астме 64
- Лапик С.В., Жмуров В.А. Характеристика липидного профиля мембран альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой 67
- Колпакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере 70
- Аносов А.К., Соколов А.Ю., Зверева М.А., Мелеховец О.К., Нетьлько Л.М., Горюнов А.В., Рощупкин Д.И. Роль окислительных процессов в лечебном действии фототерапии в эксперименте 74
- Даниляк И.Г., Коган А.Х., Сумароков А.В., Белевич С. Влияние CO_2 на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой 79

CONTENTS

Editorial column

Editorials

Velichkovskiy B.T. Pathogenic therapy and prevention in treatment of chronic dust bronchitis with obstructive syndrome 6

Оригинальные исследования

- Fedorov S.Yu., Nikanorov B.A., Khadartsev A.A., Chuchalin A.G. Notes to mathematical and physical modelling of inhalation process in the "inhalator-airways" system 20
- Cherniack A.V., Pashkova T.L., Bilichenko T.N., Sokolov A.S., Chuchalin A.G. The effect of saltos single use on histamine induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma 27
- Provotorov V.M., Buzurtanov V.I. Clinical diagnostical benefit of acid fat content investigation in endobronchial fluids in patients with lung cancer 31
- Jackovleva N.G., Alexandrova N.I., Kuznetsova V.K. The airways changes in patients with chronic bronchitis during the long-term dispensary follow-up 36
- Trubnikov G.V., Kozlov B.I., Tiutiunnikov S.V. Bronchopulmonary diseases associated with different illnesses of therapeutic domain in citizens of Altai region in comparison with radioactive exposure on the native area during nuclear explosions in the Semipalatinsk firing place 40
- Sutochnikova O.A., Cherniack A.V., Dmitrov E.V., Chuchalin A.G. Antiinflammatory activity of native inhalation corticosteroid budesonid 46
- Abrosimov V.N., Bialovskiy Yu.Yu. Heart rate response to the occlusion pressure test ($P_{0,1}$) 49
- Belousov Y.B., Kholodov L.E., Smirnova E.Y., Borodin I.Y., Abakarov M.G., Kapranov N.I., Stukalova A.I. Broncholytic therapy in children with cystic fibrosis (CF) 51
- Abdusalomov A.B., Schafer A.M. The medical rehabilitation efficiency in patients with bronchial asthma with accounting the indices of lipid peroxidation and immunity 54
- Nechai I.V., Apultsina I.D., Chervinskaya A.V. Halotherapy combination with different non-drug therapies and rehabilitation in patients with infection dependent bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis 57
- Priymack A.A., Vladimirskiy M.A., Shipina L.K., Kaliuck A.N., Denisova T.S., Naroditskiy B.S., Kalinina M.V. Polymerase chain reaction as a fast and high sensible method to discover the tuberculosis agent in biological materials 61
- Sharapov S.V., Chervinskaya T.A., Uglitskih A.K., Plisko L.F. The Mucosolvin-Oral effect on physical features of sputum in bronchial asthma 64
- Lapik S.V., Zhmurov V.A. The characteristics of lipid spectrum of alveolar macrophage membranes in patients with bronchial asthma 67
- Kolpakova A.F., Sedov K.R., Maximov N.G. The content of some bioelements and electron spin resonance characteristics of biomedium of the patients with chronic nonspecific pulmonary diseases in the North 70
- Amosov A.K., Sokolov A.Y., Zvereva M.A., Melekhovets O.K., Netylko L.M., Goriunov A.V., Roshupkin D.I. The role of oxidative processes in therapeutic action of photochemotherapy during the experiment 74
- Daniliack I.G., Kohan A.H., Bolevich S. The CO_2 influence on blood leucocytal generation of reactive oxygen species in patients with bronchial asthma 79

Новоженков В.Г., Горлина Н.К., Коломоец Н.М., Козлов И.Г.,
Оринская З.П. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов
больных пневмонией на функции фибробластов. 84

Лекции

Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н., Ноников В.Е. Эпидемиологические
аспекты антибиотикорезистентности клинических изолятов
Haemophilus influenzae. 89

Новое о лекарственных препаратах

Синопальников А.И., Калинин А.В., Дмитриев Ю.К., Дуганов В.К.,
Половой А.М., Тартаковский И.С., Миронов М.Б.
Ровамицин в лечении пневмоний 92

Самооценка профессиональной подготовки
врача-пульмонолога

Novogenov V.G., Gorlina N.K., Kolomoetz N.M., Kozlov I.G.,
Orinska Z.P. Immunoccontrol action of lymphocytes onto
fibroblast function in patients with pneumonia

Lectures

Zubkov M.N., Gugutsidze E.N., Nonikov V.E. Epidemiological
aspects of the resistance to antibiotics in clinical *Haemophilus*
Influenzae isolates

New data on pharmacological products

Sinopalnikov A.I., Kalinin A.V., Dmitriev Y.K., Duganov V.K.,
Polovoi A.M., Tartakovsky I.S., Mironov M.B. Rovamycin
in the pneumonia treatment

Self-estimation for professional fitness
for pulmonologist

НА ОБЛОЖКЕ:

ДОНСКАЯ БОЖИЯ МАТЕРЬ

XIV век, Феофан Грек.

Дерево, паволока, левкас, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской галереи.

Икона известна как русская святыня. Чудеса заступничества иконы за русский народ описаны неоднократно: защита Москвы от полчищ хана Казы-Гирея в 1591 году; русское войско было на севере, и Москва была беззащитна. Иоанн Грозный брал икону Донской Божьей матери в победоносный поход на Казань. Перед Донской иконой наречен на царство Борис Годунов (факт отражен в трагедии А.С.Пушкина).

По ряду свидетельств икона Донской Божьей матери впервые появилась в день битвы на Куликовом поле, куда ее привезли люди с Дона. После победы над Мамаем Дмитрий Донской поставил икону в Благовещенском соборе Кремля. После Донского сражения было сделано несколько копий. Одна из них оказалась в г.Коломне, другая была поставлена в 1591 году в Донском монастыре в Москве.

Донская Божия мать относится к традиционной византийской композиции "Елеуса" (милостивая), известной на Руси как "Богоматерь Умиление". Донская необычна по живописи, она имеет некоторые детали, свойственные итальянскому Возрождению.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Возрастающий интерес к факторам риска окружающей среды обусловлен их влиянием на распространенность болезней органов дыхания.

Исторический анализ свидетельствует о том, что во многих странах мира в разные периоды наблюдались эпидемии астмы. Наиболее трагично они протекали в Донора (США, 1948 г.) и Лондоне (Великобритания, 1952 г.). Так, в Лондоне в осенний период на высоте эпидемии умерли 4000 человек. Большинство эпидемий было связано с повышенной концентрацией в окружающей атмосфере диоксидов серы (SO_2) и азота (NO_2), а также взвешенных частиц, т.н. "черный дым". В 80-е годы внимание было привлечено к озону (O_3), так как было показано увеличение заболеваний дыхательных путей в периоды повышения озона в атмосфере. В отличие от диоксидов серы и азота, концентрация которых повышается в осенние месяцы, при смене погоды, озон повышается в жаркие летние дни при больших потоках ультрафиолетовых лучей. Они, проходя через воздух с повышенным содержанием NO_2 , катализируют образование O_3 .

В последнее время выполнен целый ряд исследований, в которых были использованы современные методологические подходы и показано, что SO_2 , NO_2 , O_3 и промышленные поллютанты вызывают гиперреактивность дыхательных путей, обострение хронического бронхита, бронхиальной астмы, учащаются случаи заболевания пневмонией. Наиболее полным исследованием, выполненным в последнее время, вероятно, является монреальское: проведено годичное мониторирование заболеваемости и смертности от легочных заболеваний и уровней SO_2 , NO_2 , O_3 , взвешенных частиц в воздухе и установлена корреляционная зависимость между ними.

В литературе последних лет обсуждается эпидемия бронхиальной астмы в г.Барселоне (Испания), где в середине 80-х годов также наблюдалась вспышка бронхиальной астмы. Эпидемиологическое исследование установило, что этиологическим фактором явились соевые бобы. Барселонская эпидемия бронхиальной астмы принципиально отличается от ранее описанных эпидемий, так как в последнем случае наблюдалась массовая сенсibilизация к аллергену соевых бобов.

В России эпидемии бронхиальной астмы наблюдались в г.Кириши, Ангарске и Волгограде (начало 80-х годов). Однако ученым, которые принимали участие в исследовании, не удалось раскрыть природу происшедших массовых бронхоконстрикторных заболеваний.

Современный подход в трактовке большой группы легочных заболеваний требует построения респираторных карт, в которых бы учитывались уровни диоксидов серы, азота, озона, оксидантных поллютантов (NO_2 , O_3), а также взвешенных частиц в воздухе. Особое внимание заслуживают канцерогенные вещества. Малоизученной остается проблема радионуклидов, их атмосферное распространение и депонирование в легочной ткани. Среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС довольно часто выявляются больные с патологией органов дыхания.

Главный редактор журнала
академик РАМН, профессор А.Г.Чучалин.

Б.Т.Величковский

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПЫЛЕВОГО БРОНХИТА С ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Российский государственный медицинский университет

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ распространенности и течения профессиональных заболеваний пылевой этиологии на предприятиях угольной промышленности за рубежом и в Российской Федерации выявляет разнонаправленные тенденции. В странах ЕС и США распространенность рентгенологически выявляемых фиброзно-пылевых изменений в легких у горнорабочих угольной промышленности снижается. Так, в США за 16 лет она уменьшилась с 13,8 до 4,0%, в том числе наиболее выраженных форм патологии — с 8,1 до 2,6% [21]. В угольной промышленности России регистрируются высокие показатели профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии — антракоза и хронического пылевого бронхита. В 1992 году выявлены 269 (17,9%) случаев, что в 4 раза превышает показатели 1988 года. Однако сравнивать напрямую зарубежные и отечественные показатели нельзя, так как у нас к профессиональным заболеваниям легких пылевой этиологии относятся две нозологические единицы, а там — одна.

Рост профессиональных заболеваний легких у горнорабочих угольной промышленности России обусловлен тремя основными причинами: уменьшением ассигнований на борьбу с пылеобразованием и технику безопасности, снижением трудовой дисциплины горнорабочих, сказавшимся, в частности, на меньшем использовании респираторов, более адекватной диагностикой профессиональной пылевой патологии в последние годы.

Уровень профессиональной заболеваемости, обусловленной воздействием пыли, на предприятиях угольной промышленности остается значительно выше, чем в других отраслях производства. Среди горнорабочих угольной промышленности с впервые установленным диагнозом пылевого заболевания свыше 90% составляют шахтеры и только 2% рабочие разрезов, что указывает на более благоприятные условия труда при открытом способе добычи угля. В угольных шахтах пылевая патология чаще выявляется и более тяжело протекает у горнорабочих, занятых разработкой антра-

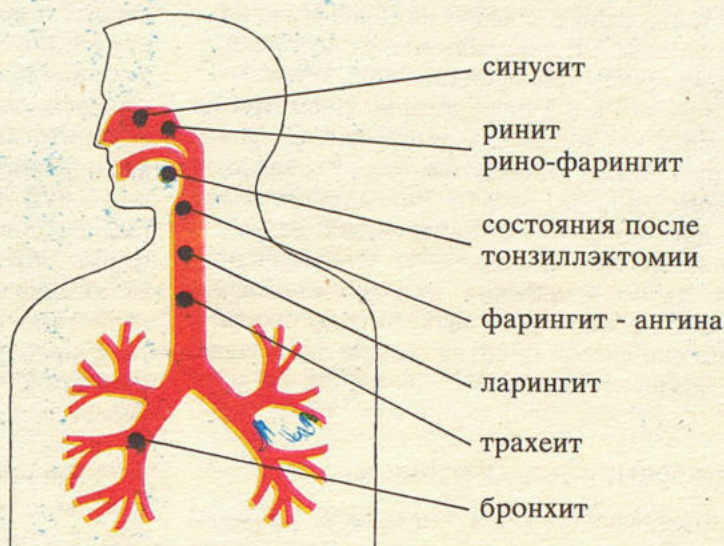
цитовых углей, пластов крутого падения, при использовании узкозахватных комбайнов, производящих наибольшее пылеобразование, а также при глубоком залегании угольных пластов, сопровождающемся сочетанным воздействием угольной пыли и нагревающего микроклимата. Установлено, что в этих условиях частота развития пневмокониоза возрастает в среднем на 10% на каждый градус температуры выше 26 градусов [9].

Хронический пылевой бронхит у горнорабочих угольных шахт в настоящее время возникает на 3—5 лет раньше, имеет большую распространенность и протекает тяжелее, чем пневмокониоз. Пневмокониоз у шахтеров предприятий угольной промышленности развивается в основном по интерстициальному типу, вызывает умеренные нарушения функции внешнего дыхания и снижение трудоспособности, сравнительно редко осложняется туберкулезом [8]. Пагубные последствия хронического пылевого бронхита заключаются главным образом в развитии обструктивного синдрома (сужения бронхов), ведущего к возрастающему нарушению дыхательной функции легких.

Хронические обструктивные заболевания легких в последние годы вообще привлекают к себе все более пристальное внимание. В США десять миллионов человек (14% мужчин и 9% женщин) страдают хроническими обструктивными заболеваниями легких. Большинство из них — 7,5 миллиона — болеет хроническим бронхитом. Тем не менее, учитывая ведущую роль обструкции бронхов в ущербе, наносимом этим распространенным заболеванием здоровью больного, в США и ряде Западных стран в последние годы понятие "хроническое обструктивное заболевание легких" вытесняет диагнозы хронического бронхита, эмфиземы и их комбинации. От хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) в США ежегодно умирает 60 тысяч человек. ХОЗЛ занимают пятое место среди ведущих причин смерти и второе место по величине компенсационных выплат в связи с утратой трудоспособности, уступая только коронарной болезни сердца. Смертность вследствие ХОЗЛ растет быстрее,

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс :
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.



чем от остальных ведущих причин, за исключением СПИДа. За 10 лет (1968—1978) она увеличилась в США на 28%, в то время как смертность от всех причин снизилась на 22%, а от сердечных заболеваний — на 23% [18].

В Российской Федерации, по данным Ю.В.Лешуковича [11], больные обструктивным бронхитом живут в среднем на 8 лет меньше по сравнению со средними показателями продолжительности жизни. Инвалидность при хроническом обструктивном бронхите, как правило, устанавливается поздно и обычно не ниже II группы. После заключения ВТЭК инвалиды живут всего около 6 лет. Для сравнения, при бронхиальной астме — в среднем 22 года, т.е. в 3,5 раза дольше. Несмотря на быстрое “вымирание” инвалидов, страдающих хроническим обструктивным бронхитом, они составляют более половины (52,3%) лиц с инвалидностью от хронических неспецифических заболеваний легких.

Приведенные данные показывают, что изыскание эффективных патогенетических методов профилактики и лечения хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом имеет не только отраслевое, но и общемедицинское значение.

2. ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

Общепринятые представления о механизме развития хронического обструктивного бронхита исходят из ведущей роли воспалительных изменений респираторного тракта, обуславливающих гиперсекрецию бронхиальной слизи. Считается, что последняя нарушает дренаж воздухопроводящих путей и вместе с отеком и инфильтрацией стенки бронхов лейкоцитами вызывает ухудшение воздухопроводимости прежде всего мелких бесхрящевых бронхиол, что и приводит к возникновению обструктивного синдрома.

Поскольку количество бронхиальной слизи нельзя объективно измерить, ВОЗ определил хронический бронхит как заболевание, характеризующееся наличием кашля с выделением мокроты в течение не менее трех месяцев в году на протяжении не менее двух лет подряд, если этот продуктивный кашель не обусловлен иной органической причиной (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь и др.). Однако многочисленные эпидемиологические исследования показали, что определение ВОЗ и лежащие в его основе представления о патогенезе хронического бронхита несовершенны. Отнюдь не все, у кого отмечается длительный продуктивный кашель, являются реально больными, которым угрожает прогрессирование и развитие необратимых изменений респираторного тракта. Продуктивный кашель представляет собой один из важнейших механизмов очищения дыхательных путей от загрязнений, содержащихся во вдыхаемом воздухе. В большинстве случаев он не заставляет обращаться за врачебной помощью и, вероятнее всего, не связан непосредственно с ведущими патогенетическими механизмами развития заболевания [14]. Результаты изучения патогенеза хронического пылевого бронхита, проведенные в последние годы, подтверждают это мнение.

Исследования лаборатории патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов Российского государственного медицинского университета показали, что первичный молекулярный механизм воздействия фиброгенной пыли на организм заключается в длительном, избыточном образовании в легких активных форм кислорода (АФК). В основе этого феномена лежат три процесса. Первый из них обусловлен активацией кислородзависимой бактерицидной системы фагоцитов пылевыми частицами за счет слабых химических взаимодействий при контакте поверхности пылинки с клеточной мембраной. Второй — с трансформацией АФК на каталитических центрах пограничного слоя частицы. Третий — с развитием в фагоците внутриклеточной гипоксии и/или энергодефицитного состояния. Последний процесс играет ключевую роль в гибели фагоцитов, нагруженных пылевыми частицами, — кониофагов. Преобладающая форма образующегося активного кислорода зависит от химического состава, молекулярного строения и свойств поверхности пылевых частиц. Угольная пыль генерирует преимущественно супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot -}$, кварцевая — пероксид водорода H_2O_2 , асбестовая — гидроксильный радикал $HO^{\cdot}$. АФК являются главным бактерицидным оружием фагоцитов. Но если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним не чувствительна. Напротив, при большой пылевой нагрузке ситуация становится опасной как для самой клетки, так и для окружающей ткани. В этом случае эволюционно выработанный стандартный защитный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов не срабатывает [4,5].

Первичный молекулярный механизм воздействия на клетки угольной пыли имеет свои особенности. Угольной пыли свойственен гидрофобный тип взаимодействия с клеточной мембраной, вызывающий относительно оптимальную медленную стимуляцию фагоцитов. Последняя имеет тем более физиологичный характер, чем менее выражена степень метаморфизма разрабатываемых углей и больше содержание в них летучих веществ. Следовательно, в наибольшей мере проявляется чисто гидрофобный тип контакта частицы с мембраной клетки [7].

Поверхность ископаемых углей практически не обладает каталитическими свойствами, поэтому второй механизм генерации АФК для угольной пыли не характерен, а преобладающей формой активного кислорода остается первично возникающий супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot -}$. Благодаря сравнительно физиологичному характеру стимуляции макрофаги, поглотившие угольную пыль, длительное время сохраняют жизнеспособность и подвижность. Поглощая все новые пылевые частицы они увеличиваются в размере. Диаметр макрофагов за 24 часа в среднем возрастает на 30—40% [10]. Рабочая гипертрофия кониофага повышает их потребность в кислороде. Но при значительном увеличении размеров фагоцита уменьшается отношение единицы поверхности к объему клетки, что затрудняет диффузию кислорода в цитоплазму. Развивается внутриклеточная гипоксия, нарушающая работу митохондрий. Таким

образом запускается третий механизм генерации АФК под влиянием угольной пыли. Митохондрии, в которых происходит разобщение окислительного фосфорилирования, становятся мощным источником генерации АФК, в норме являющихся лишь побочным, минорным продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. В итоге кониофаг все более активно продуцирует средства своей бактериальной защиты — АФК, приближая время собственного распада.

АФК, образующиеся под влиянием угольной пыли, не только приводят к гибели кониофаги, но и обуславливают развитие ряда последующих патологических изменений. Так, они инактивируют ферменты протеазы и, в еще большей степени, ингибиторы протеаз, в частности, альфа-1-антитрипсин, вызывая его относительную недостаточность. Активность ингибитора по отношению к нейтрофильной эластазе может снижаться почти в две тысячи раз. Это объясняет повышение активности эластазы и повреждение эластического и коллагенового каркаса легких. Причем тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов. В результате происходит сужение просвета респираторных путей, особенно резко выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Возникает обструктивный синдром, в основе которого лежит не спазм бронхиальной мускулатуры, а нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. При этом, в отличие от бронхиальной астмы, нарушение проходимости респираторных путей носит не приступообразный характер, а нарастает постепенно, исподволь и остается постоянным. При спокойном дыхании и, естественно, небольших объемах вдоха и выдоха сопротивление дыхательных путей может оставаться нормальным. Мышечный тонус бронхов не принимает активного участия в развитии обструктивного синдрома. При нагрузках, вследствие невозможности заметно увеличить объемы вдоха и выдоха, быстро развивается дыхательная недостаточность. Значительные физические напряжения могут усугублять состояние больных за счет развития бронхоспазма — «астма физического усилия».

Коварство течения хронического пылевого бронхита с выраженным обструктивным синдромом заключается в том, что незаметно для самого больного и наблюдающего его врача течение заболевания выходит из под контроля и очередное обострение переходит в необратимое прогрессирование. Причина этого явления до последнего времени оставалась неизвестной. Впервые у таких больных в лаборатории патогенеза и экспериментальной терапии РГМУ было установлено угнетение кислородзависимой бактерицидной системы лейкоцитов [6, 19]. Позднее супрессия свободнорадикального окисления фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта у больных хроническим обструктивным бронхитом не пылевой этиологии была показана другими авторами. При этом оказалось, что подавление свободнорадикального окисления лейкоцитов бронхоальвеолярного смыва тем выраженнее, чем распространеннее атрофические изменения слизистой бронхов [2].

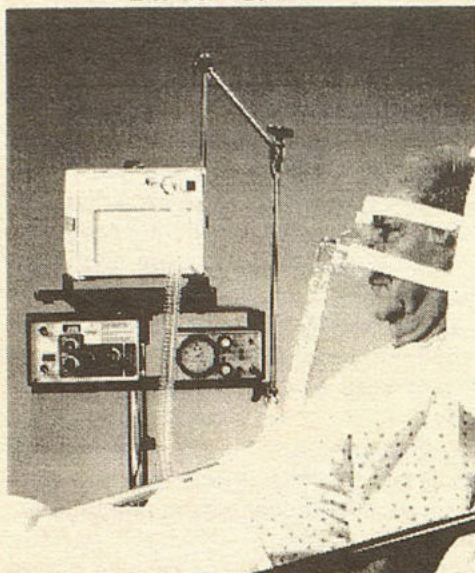
Угнетение кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и лейкоцитов крови играет, по-видимому, решающую роль в развитии необратимой стадии хронического обструктивного бронхита. В легких концентрация аскорбиновой кислоты в 16 раз выше, чем в крови [20]. Она является главным внеклеточным водорастворимым антиоксидантом нашего организма, содержащимся в бронхиальной слизи и защищающим поверхность воздухопроводящих путей от разрушительного влияния АФК, выделяемых гипертрофированными кониофагами, удаляемыми мукоцилиарным эскалатором респираторного тракта. Когда развиваются атрофические изменения слизистой бронхов, система антиоксидантной защиты (АОЗ) истощается. В ответ в организме происходят изменения функционального состояния лейкоцитов — угнетение их кислородзависимой бактерицидной способности, цель которых — предотвращение дальнейшего разрушения легочной паренхимы и формирования шокового легкого в процессе элиминации осевших в органах дыхания пылевых частиц и микробов. Это, однако, ослабляет защиту воздухопроводящих путей от проникновения респираторной инфекции, так как АФК составляют основное бактерицидное и цитотоксическое «оружие» клетки. Секретируемые при фагоцитозе лизосомальные гидролазы обладают весьма слабой бактерицидностью и осуществляют в основном деградацию нежизнеспособных объектов. Таким образом замыкается порочный круг, лежащий в основе развития хронического обструктивного бронхита, — открываются «входные ворота» респираторной инфекции и процесс становится необратимым. Именно в этот период у больного развивается хроническая пневмония (хроническая обструктивная бронхопневмония) — диагноз, который в прежние времена мы ставили необоснованно широко и от которого в настоящее время также неоправданно отказались совсем.

Однако продолжительность жизни больного хроническим пылевым обструктивным бронхитом ограничивает не только прогрессирующая респираторная инфекция. Течение заболевания может осложниться развитием гипертензии малого круга кровообращения и «легочного» сердца. В норме специальный физиологический рефлекторный механизм ограничивает ток крови через плохо вентилируемые зоны легких и тем самым предупреждает возникновение артериальной гипоксемии. На определенной стадии развития хронического пылевого обструктивного бронхита нарушения альвеолярного воздухообмена приобретают настолько распространенный характер, что защитная в нормальных условиях спастическая реакция легочных сосудов приводит к гипертензии малого круга кровообращения, а позднее — к гипертрофии и дилатации правого желудочка, то есть формированию «легочного» сердца. Таким образом, дыхательная недостаточность дополняется сердечной [13].

В специальном рассмотрении нуждается проблема взаимосвязи хронического пылевого бронхита и антракоза. Она тесно связана с особенностями удаления угольной пыли из органов дыхания. Чем более выражено

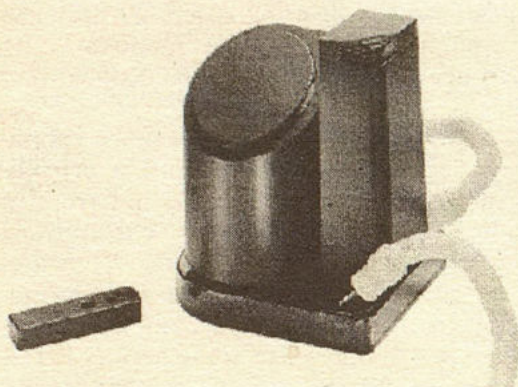


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



Медицинское Оборудование, Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я 2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна.

Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживаемого давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки.

Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеххватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



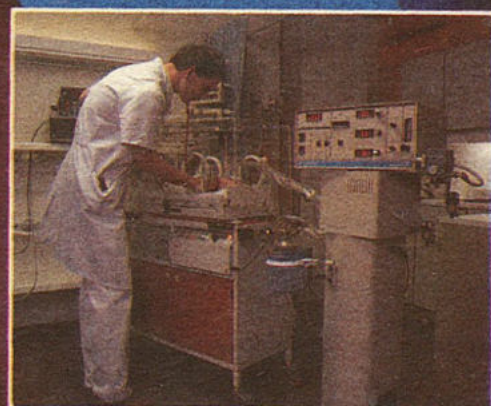
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

повреждающее влияние пыли на фагоциты, тем меньше ее выводится по бронхиальным путям [3]. Вследствие быстрого разрушения кониофагов эвакуация из легких таких видов пыли осуществляется преимущественно внеклеточно по внутритканевым лимфатическим путям, а развивающийся патологический процесс локализуется в легочной паренхиме. Подобное положение типично для такой высокоцитотоксичной пыли, как кремнезем. Угольная пыль, напротив, удаляется из легких главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Такой путь выведения приводит к развитию прежде всего хронического пылевого бронхита — бронхита выведения, вызываемого гипертрофированными кониофагами, продуцирующими агрессивные АФК. В легочной ткани под влиянием угольной пыли патологический процесс возникает тем чаще, чем выше запыленность вдыхаемого воздуха и меньше время жизнедеятельности чрезмерно гипертрофированного кониофага. Таким образом, при особенно высоком уровне пылеобразования, наблюдавшемся в первые годы внедрения угольных комбайнов, преобладало развитие антракоза, при более успешном пылеподавлении, характерном для настоящего времени, на первое место выходит хронический пылевой бронхит.

Развитию хронического пылевого обструктивного бронхита способствует ряд факторов риска. Особенно большое значение имеют два из них. Прежде всего заболеваемость хроническим пылевым обструктивным бронхитом, при прочих равных условиях, выше у тех горнорабочих, кто курит табак. Причем она увеличивается со стажем курильщика и количеством выкуриваемых сигарет. Точная количественная зависимость для горнорабочих не определена, а для населения в целом риск смерти от хронического обструктивного заболевания легких в 30 раз выше у лиц, выкуривающих 25 и более сигарет в день. Потенцирующее влияние курения и пыли обусловлено общностью патогенетического механизма влияния на легочную ткань. Табачный дым также, как и фиброгенная пыль, повышает образование в легких АФК. При окислении содержащихся в табачном дыме смолистых веществ и ароматических углеводородов, включая бензпирен, в микросомах клетки на ферменте цитохром Р-450, наряду с их метаболитами, образуется большое количество супероксидного анион-радикала [1]. Митохондрии и микросомы являются самыми мощными источниками генерации АФК в организме. При их сочетанной стимуляции истощение антиоксидантных защитных систем в организме наступает наиболее быстро. Поэтому курение для горнорабочих является важнейшим фактором риска.

Вторым фактором риска является инфекция. Роль ее в различные периоды развития хронического пылевого бронхита не одинакова. Установлено, что вирусная инфекция подавляет функциональную активность альвеолярных макрофагов и резко тормозит самоочищение органов дыхания от осевшей в них пыли. Тем самым сокращается время накопления "пылевого депо" — критической массы пыли в легких, необходимой для

начала развития заболевания. Указанное обстоятельство следует учитывать врачу при определении времени пребывания на больничном листе рабочих пылевых профессий во время вспышки гриппа и других аденовирусных заболеваний. Когда же наступает стадия развития тяжелых и частых обострений хронического пылевого обструктивного бронхита, ведущую роль начинают играть бактериальная и даже грибковая микрофлора. Таким образом, вначале вирусная инфекция ускоряет возникновение заболевания, а затем, после подавления кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов, бактериальная инфекция способствует прогрессированию патологического процесса.

К числу распространенных и значимых факторов риска развития хронического пылевого обструктивного бронхита относятся загрязнение воздуха токсическими веществами, особенно раздражающего и прооксидантного действия — сернистый газ, окислы азота и др. В последние годы в связи с ухудшением экологической обстановки роль этого фактора увеличивается.

3. ЛЕЧЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение хронического обструктивного бронхита пылевой этиологии должно опираться на новые представления о патогенезе заболевания. Поэтому при формировании лечебной программы необходимо исходить из следующих принципов:

1. Ведущее место в борьбе с профессиональными пылевыми заболеваниями легких по-прежнему занимают инженерно-технические обеспыливающие мероприятия. Однако роль патогенетического лечения горнорабочих угольных шахт также нельзя недооценивать. Оно должно быть обязательным и начинаться в период, когда шахтеры еще продолжают работать в своей профессии. В первую очередь в реализации лечебной программы нуждаются горнорабочие очистных забоев, подвергающиеся наиболее массивному воздействию угольной пыли. Лечение следует начинать при стаже подземной работы в среднем 10 лет. Но решающим показателем служит развитие у горнорабочего начальных проявлений обструктивного синдрома, устанавливаемых на основании исследования функции внешнего дыхания. При обнаружении таких изменений лечение следует проводить и при меньшем стаже.

2. Для всех горнорабочих угольных шахт настоящим условием сохранения здоровья и трудоспособности в своей профессии является необходимость бросить курить. Ни одно медицинское вмешательство не может сравниться по важности с прекращением курения, так как при этом снижается опасность развития не только профессиональной пылевой патологии, но и злокачественных новообразований. Между тем, вызывает крайнее беспокойство то, что лишь 17% горнорабочих, поступивших в клинику, местные лечащие врачи настоятельно рекомендовали бросить курить. В достижении этой цели врачу необходимо проявлять постоянную, неиссякаемую настойчивость, какой бы нереальной она ни казалась с первого взгляда.

3. Патогенетические методы лечения и профилактики хронического пылевого обструктивного бронхита

направлены прежде всего на нормализацию молекулярных и клеточных нарушений, лежащих в основе развития заболевания:

- усиление системы АОЗ организма, нейтрализующей генерируемые кониофагами АФК и продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран, с помощью антиоксидантных и антиперекисных препаратов;
- повышение устойчивости альвеолярных макрофагов, осуществляющих самоочищение легких от осевших в них пылевых частиц, путем задержки развития в клетке энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии с помощью глутаминовой кислоты и ее солей;
- смягчение степени выраженности обструктивного синдрома и улучшение воздухопроницаемости респираторного тракта путем применения бронходилататоров пролонгированного действия типа травентола;
- усиление процессов синтеза эластического волокна и восстановления эластического каркаса легких в результате достижения в тканях баланса между содержанием протеаз и ингибиторов протеаз путем ингаляции препаратов природных антипротеаз;
- улучшение отделения вязкого бронхиального секрета с помощью применения муколитиков и средств, стимулирующих отхаркивание;
- противовоспалительная терапия с использованием кортикостероидов и антибиотиков;
- снижение дыхательной недостаточности и легочной гипертензии с помощью оксигенотерапии и сердечных средств.

Средства антиоксидантной защиты

Поскольку первичный молекулярный механизм пагубного воздействия угольной пыли на организм обусловлен длительным избыточным образованием в респираторном тракте АФК, рассмотрим прежде всего именно эту группу препаратов. В низких концентрациях АФК представляют собой продукты нормального клеточного метаболизма, играющие определенную физиологическую роль при выполнении ряда функций, прежде всего при фагоцитозе. Они не оказывают при этом негативного влияния в связи с существованием в организме мощных систем регуляции, поддерживающих их концентрацию на стационарном безопасном уровне. Именно сформировавшиеся в ходе эволюции антиокислительные механизмы делают понятной возможность нормального существования здорового организма в течение определенного времени в условиях значительно более высокой продукции АФК, чем обычно, при вдыхании запыленного воздуха, курении, работе в кессоне, воспалении и др.

Биохимические механизмы антиоксидантной защиты организма представляют собой сложную систему, в которой можно выделить три главных звена:

- антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза — СОД, пероксидаза, каталаза);
- низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, стероидные гормоны, убихинон,

мочевина, аминокислоты, содержащие сульфгидрильные группы — цистеин, цистин и др.);

- естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей.

В качестве средств патогенетической профилактики и терапии пылевой патологии две первые группы соединений в клинике еще не использовались. Важнейшая роль в укреплении системы АОЗ в наши дни принадлежит веществам третьей группы.

Главными из них являются альфа-токоферол (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С).

Витамин Е растворим в жирах. Он накапливается в фосфолипидах клеточных мембран и реагирует с радикалами липидов на месте их возникновения. Особая роль альфа-токоферола в системе АОЗ определяется также его способностью ингибировать фосфолипазу и увеличивать плотность упаковки фосфолипидов в клеточной мембране, повышая ее устойчивость.

Еще большее значение имеет витамин С. Аскорбиновая кислота растворяется в воде. Она реагирует с радикальными продуктами как внутриклеточно, так и в тканях, межклеточной жидкости и секретах, в частности, бронхиальной слизи и сурфактанта, определяя их антиоксидантную способность. Именно так аскорбиновая кислота предохраняет слизистую бронхов от действия АФК, образующихся фагоцитами под влиянием микробов и вирусов, при вдыхании токсических веществ, выхлопных газов, табачного дыма, а также пылевых частиц. Кроме того, на внутренней поверхности клеточных мембран аскорбиновая кислота отдает свои восстановительные эквиваленты альфа-токоферолу, предохраняя организм от недостаточности витамина Е.

К группе естественных антиоксидантов относятся также бета-каротин, рутин (витамин Р) и микроэлементы цинк и селен, входящие в активные центры антиоксидантных ферментов. Для лечения хронического пылевого обструктивного бронхита может быть рекомендована следующая пропись: аскорбиновая кислота 0,1; альфа-токоферола ацетат 0,02, бета-каротин 0,25 по 2—3 раза в день перед едой на протяжении 0,5—1 месяца.

Глутаминовая кислота

Для повышения устойчивости альвеолярных макрофагов, предотвращения развития энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии в процессе фагоцитоза пылевых частиц может быть использован прямой субстрат окислительного фосфорилирования — янтарная кислота. Еще более активным оказался такой стимулятор биоэнергетических процессов, как глутаминовая кислота или глутамат натрия (кальция).

Глутаминовая кислота играет важную роль в жизнедеятельности организма. Помимо того, что стимулирует окислительные процессы и повышает устойчивость к гипоксии, она участвует в белковом и углеводном обменах, улучшает обезвреживание и выведение из организма аммиака, способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия. Глутаминовая кислота относится к нейромедиаторным аминокис-

лотам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС.

При длительном применении глутаминовой кислоты возможно снижение содержания гемоглобина, лейкопения, а также развитие состояния возбуждения. Она противопоказана при лихорадочных состояниях, заболеваниях кровеносных органов, печени, почек, гиперацидном гастрите.

Назначают внутрь по 0,5—1,0 по 2 раза в день до еды или во время еды на протяжении 15—30 дней. Если прием антиоксидантов возможен при амбулаторном лечении, то глутаминовую кислоту следует назначать преимущественно во время пребывания в стационаре. В период лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь.

Бронхорасширяющая терапия

При хроническом пылевом обструктивном бронхите пробы с бронхолитиками часто не дают выраженной ответной реакции, характерной для бронхиальной астмы. Это порождает представление о наличии у больного "необратимой" обструкции и сомнения в обоснованности применения бронходилатирующих средств. Однако описанный выше особый механизм сужения бронхов у таких больных делает подобные опасения напрасными. Как показывает наш опыт, а также опыт немецких авторов [17] бронхорасширяющая терапия может принести существенное клиническое улучшение, наступающее обычно не сразу, а через 7—10 дней, когда объективное исследование показывает улучшение функции внешнего дыхания. При применении бронхолитиков следует стремиться к тому, чтобы их действие проявлялось на протяжении всех суток, но особенно при физических усилиях. В этом случае снижение мышечного тонуса бронхиол означает выигрыш резерва дыхания в процессе физической нагрузки. Указанный эффект достигается не за счет ликвидации бронхоспазма, который (если не присоединяется "астма физического усилия") у больных обычно отсутствует, а в результате снижения мышечного тонуса бронхиол ниже нормального уровня. В определенной мере это напоминает использование нитратов при коронарной недостаточности. Как бы то ни было предпочтительнее применение бронхолитиков пролонгированного действия, особенно в виде ингаляции. Такой путь введения препарата обеспечивает хороший результат и сводит к минимуму количество системных побочных эффектов по сравнению с приемом внутрь. При лечении хронических обструктивных заболеваний легких могут применяться два класса ингалируемых бронхорасширяющих препаратов: антихолинергические средства и антагонисты β_2 -рецепторов.

Для больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом в большей мере подходят антихолинергические средства. Они вызывают выраженное и стойкое расширение бронхов и дают меньше побочных реакций, чем адренергические препараты. К тому же эффективность антихолинергических средств не снижается в течение многих лет регулярного применения [15]. К

наиболее широко используемым антихолинергическим препаратам относятся атровент (ипратропиум бромид) и тровентол. Как показали исследования сотрудников академика РАМН А.Г.Чучалина, тровентол обладает чрезвычайно полезным добавочным эффектом: антиоксидантными свойствами, подобными альфа-токоферолу [16]. Поэтому у больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом наиболее показано применение именно этого препарата.

Форма выпуска тровентола — аэрозольные алюминиевые баллоны (дозированные ингаляторы) с 12,5 или 25,0 мг препарата. Каждый баллон содержит 300 разовых доз по 40 или 80 мкг соответственно. Лечебная доза препарата колеблется от 40 до 160 мкг, суточная — от 80 до 400 мкг. Начинают лечение с назначения минимальной дозы 40 мкг, то есть одного вдоха при нажатии на клапан дозирующего ингалятора с баллоном емкостью 12,5 мг препарата. Подобная доза утром и вечером в наших исследованиях оказалась достаточной для большинства больных. Для правильного применения дозирующего ингалятора его перед употреблением 2—3 раза встряхивают, затем снимают защитный колпачок, делают глубокий выдох и, охватывая мундштук губами. Одновременно с нажатием на дно и головку баллона (что сопровождается выбросом одной дозы аэрозоля) производят медленный максимально глубокий вдох с последующей задержкой дыхания на 10 секунд.

Несмотря на близость строения молекулы тровентола к атропину, препарат не оказывает явного воздействия на мукоцилиарный транспорт, объем и вязкость мокроты. Возможна сухость во рту, першение в горле, легкие нарушения аккомодации. В этих случаях уменьшают дозу или увеличивают промежутки между ингаляциями. Указанные местные реакции могут быть уменьшены и с помощью спейсера (пространственной насадки), которая снижает отложения препарата во рту и глотке с 80 до 10% и предотвращает орофарингеальные проявления. Препарат может сочетаться с другими бронхорасширяющими средствами. Тровентол противопоказан при глаукоме и беременности.

Ингибиторы протеолиза

Поскольку непосредственная причина возникновения обструктивного синдрома при хроническом пылевом бронхите заключается в нарушении равновесия в системе протеазы—ингибиторы протеаз в легочной ткани, восстановление нормального соотношения их активности составляет одну из важных задач комплексной терапии заболевания. С этой целью могут быть использованы природные ингибиторы протеолиза, в частности, контрикал. Препарат получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Он имеет полипептидную природу и обладает способностью ингибировать активность трипсина и ряда других протеаз, в том числе эластазы и коллагеназы. Активность препарата выражается в антитрипсиновых единицах действия — ЕД.

При лечении хронического пылевого обструктивного бронхита контрикал вводится в легкие в виде

Современный подход к лечению бронхиальной астмы

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения бронхиальной астмы. Международный Консенсус по бронхиальной астме рекомендует применять Интал™ как препарат первого ряда для лечения астмы у детей, в то время как Тайлед™ является средством первого ряда для лечения бронхиальной астмы легкого и средне-тяжелого течения в юношеском и зрелом возрасте.



улучшение качества жизни

FISON'S
Pharmaceuticals

Для получения дополнительной информации, а также бесплатных учебных пособий для Вашей больницы или поликлиники просим обращаться по адресу:

В России:

Представительство Файсонс Фармасьютикалс
Российская Федерация, 107078 Москва,
Большая Спасская ул. 4, гостиница "Волга",
этаж 12, офис: 1287
Тел: (095) 2808810 Факс: (095) 2808810

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

аэрозоля в изотоническом растворе натрия хлорида. Для этого используют ультразвуковые ингаляторы, создающие аэрозоли с оптимальным размером частиц, проникающих до альвеолярной области легких, и не изменяющие температуру распыляемого раствора. Использование контрикала в виде аэрозоля обеспечивает его высокую местную концентрацию и равномерное распределение препарата в бронхиальном дереве. Ингаляции проводят один раз в день в дозе 5000 ЕД. Лечение продолжается не менее 30 дней. Заместительная аэрозольная терапия природным поливалентным ингибитором протеолиза нормализует в сыворотке крови в большей степени антиэластазу, чем антиколлагеназу [10]. Следовательно, контрикал предпочтительно ингибирует фермент эластазу, что обеспечивает ресинтез эластина и восстановление структуры эластического волокна. Меньшее влияние препарата на фермент коллагеназу также выгодно больным, так как не влечет за собой избыточного склерозирования легочной ткани. Установлено также, что аэрозоль контрикала можно назначать длительно без прикрытия гепаринотерапии, так как наряду с торможением фибринолиза он удлиняет время свертывания крови, предотвращая тромбообразование.

Аллергических реакций при аэрозольном введении контрикала не наблюдалось. Вместе с тем, индивидуальная чувствительность к препарату может быть определена с помощью кожной пробы при введении 0,2 мл ингалируемого раствора.

Муколитики и средства, стимулирующие отхаркивание

С целью улучшения бронхиального дренажа используют муколитические препараты (бромгексин в дозе 4 мг 3—5 раз в день, мукодин по 375 мг 2—4 раза в день, амброксол по 30 мг 3 раза в день) и средства, улучшающие отхождение мокроты (трава термопсиса, корень солодки, 3% раствор йодида калия, йодированный глицерин). Все эти средства показаны в первую очередь больным с плотными и вязкими выделениями. Однако результаты их применения не всегда достаточно эффективны.

Галогеносодержащие (особенно йодсодержащие) препараты дают полезный антиоксидантный эффект, обладающий клинической значимостью и более выраженный у пациентов, продолжающих курить.

Противовоспалительная терапия

При хроническом пылевом обструктивном бронхите воспалительные изменения слизистой респираторного тракта всегда в большей или меньшей степени выражены. Однако длительный период они не имеют инфекционной природы, а обусловлены влиянием АФК, образуемых гипертрофированными кониофагами. Только после “виража” хемилюминесцентного ответа фагоцитов, т.е. подавления кислородзависимой бактерицидной системы лейкоцитов крови и/или бронхоальвеолярных смывов, инфекционное воспаление бронхов приобретает самодовлеющее значение. Прежние представления о бактериальном воспалении как ведущей

причине обструкции бронхов, нашедшие наиболее завершенное выражение в инфекционно-аллергической теории бронхиальной астмы А.Д.Адо — П.К.Булатова, заставляли считать главным компонентом раннего лечения хронического пылевого обструктивного бронхита антибактериальные препараты. Многим больным такая тактика приносила не пользу, а вред, приводя к развитию аллергической лекарственной болезни. Воспалительный компонент хронического обструктивного пылевого бронхита, если он выражен на ранней стадии заболевания до, “виража” хемилюминесцентного ответа фагоцитов, следует уменьшать с помощью кортикостероидов, а не антибиотиков.

К тому же преднизолон в широком диапазоне концентраций более чем на 90% ингибирует хемилюминесценцию макрофагов, обусловленную воздействием на клетки минеральных частиц, но в то же время не способен химическим путем взаимодействовать непосредственно с радикалами кислорода. По-видимому, противовоспалительный эффект кортикостероидов обусловлен влиянием их на активность ферментных систем фагоцитов, осуществляющих выработку АФК. Таким образом, положительное воздействие препарата на больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом в определенной мере обусловлено его опосредованным антиоксидантным действием.

Кортикостероиды находят применение при бронхиальной астме. Поэтому некоторые авторы рекомендуют их и при хроническом обструктивном бронхите для улучшения функции внешнего дыхания. В этом своем качестве они эффективны у 15—20% больных. Однако снижения бронхиальной обструкции гарантированно и с меньшим риском развития осложнений можно добиться с помощью бронходилататоров. Поэтому длительное применение гормональных препаратов для борьбы с обструктивным синдромом у больных с хроническим пылевым бронхитом представляется мало оправданным.

Что касается антибиотиков, то их назначение неизбежно у больных с подавленной кислородзависимой бактерицидной системой лейкоцитов, когда мокрота начинает приобретать гнойный характер и появляются другие признаки начала обострения процесса. При выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение тем препаратам, которые, во-первых, имеют спектр действия, охватывающий основных возбудителей инфекции дыхательных путей; во-вторых, в меньшей степени угнетают функции иммунной системы. Последняя при хроническом пылевом обструктивном бронхите начинает страдать уже через 5—6 лет от начала проявления клинических признаков заболевания.

К числу таких препаратов относятся, в частности, модифицированный цефалоспоринового поколения, который наряду с широким спектром действия обладает еще и иммуномодулирующим влиянием, а также ингаляционный антибиотик биопарокс (фузафунгин). Этот препарат, полученный из грибов рода фузариум, не относится ни к одному из существующих классов антибиотиков, активен в отношении основных возбудителей респираторных инфекций, обладает противовоспалительным

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

R 3,0

Устраняет инфекцию
дыхательных путей
- быстро и полностью

сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения

великолепные
клинические результаты

безопасность пациента



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул.Покровка, д.45

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

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

эффектом (снижает содержание свободных радикалов) и не оказывает системного воздействия на иммунный статус организма.

Оксигенотерапия

Если, несмотря на все другие методы лечения, сохраняется гипоксемия, единственным действенным средством остается дополнительная кислородная терапия. Оксигенотерапия необходима больным с насыщением артериальной крови O_2 менее 90% и PaO_2 при дыхании комнатным воздухом менее 55 мм рт.ст. Успех лечения и жизненного прогноза зависит от продолжительности подачи кислорода. Продолжительность оксигенотерапии должна быть не меньше 15—18 часов в сутки для снижения легочного сосудистого сопротивления и уменьшения правожелудочковой недостаточности, 12—15 часов в сутки — для уменьшения эритроцитоза. Улучшение при длительной кислородной терапии может не наступить у больных, продолжающих курить и потому имеющих высокий уровень карбоксигемоглобина в крови.

Подачу кислорода осуществляют обычно через нос посредством специальной трубки. Количество подаваемого кислорода должно обеспечить PaO_2 не ниже 65 мм рт.ст. в покое и 55 мм рт.ст. — при нагрузке. У большинства больных это достигается при скорости потока кислорода до 3 л/мин в покое и 5 л/мин при нагрузке. Ночью поток кислорода увеличивается на 1 л/мин по сравнению с состоянием покоя в дневные часы [15].

Источником кислорода в домашних условиях может быть баллон со сжатым кислородом, резервуар с жидким кислородом или концентратор, разделяющий атмосферный кислород и азот.

Одновременно с оксигенотерапией необходимо постоянное применение лекарственных средств, уменьшающих легочную гипертензию и правожелудочковую недостаточность. При этом следует помнить, что в условиях постоянной артериальной гипоксемии риск осложнений при использовании сердечных гликозидов очень велик. Поэтому предпочтительнее ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — каптоприл (капотен, тензиомин) и др.

Определение эффективности патогенетической терапии хронического пылевого обструктивного бронхита базируется на трех группах показателей. Первая — клиническое состояние больного, вторая — функция внешнего дыхания, третья — лабораторные исследования. До последнего времени третья группа показателей считалась мало информативной и значимой. Однако выяснение молекулярных и клеточных механизмов развития заболевания повысило роль лабораторных исследований.

Клиническое состояние больного оценивается как по субъективным (уменьшение одышки, кашля, мокроты, болей в груди), так и по объективным данным (бронхоскопия, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца). Из перечисленных методов требует пояснения использование рентге-

нологического исследования. Хронический бронхит нельзя диагностировать и оценить рентгенологически, однако под влиянием угольной пыли в легких развивается не только хронический обструктивный пылевой бронхит, но и склероз — антракоз. Поэтому у горнорабочих необходимы сведения о состоянии легочной ткани. При этом требуется характеристика как диффузносклеротических изменений, так и оценка признаков эмфиземы легких — повышение прозрачности легочных полей, низкое стояние и уплощение купола диафрагмы и др.

Для оценки функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным пылевым бронхитом наибольшее значение имеет изменение динамических скоростных характеристик: OFV_1 (объема форсированного выдоха за 1 с), ПОС (пиковой объемной скорости выдоха), MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75} (максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% форсированной жизненной емкости легких), СОС (средней объемной скорости на уровне 25—75% ФЖЕЛ), $PTM_{\text{выд}}$ (пневмотахометрический показатель форсированного выдоха). Особенного внимания заслуживает OFV_1 , так как он менее вариабелен и более предсказуем в аспекте пола, возраста и роста, т.е. при расчете должной величины, чем другие динамические тесты.

К числу наиболее информативных лабораторных исследований при хроническом обструктивном пылевом бронхите относятся методы, характеризующие способность лейкоцитов к генерации активных форм кислорода, уровень перекисного окисления липидов клеточных мембран, активность ферментов АОЗ, а также соотношение активности протеаз и ингибиторов протеаз. Угнетение способности лейкоцитов генерировать АФК указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания, так как отражает падение способности организма больного противостоять респираторной инфекции. Снижение уровня перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов АОЗ указывает на эффективность патогенетической терапии хронического обструктивного пылевого бронхита. Восстановление нормального соотношения активности протеаз и антипротеаз свидетельствует о достижении долговременного положительного результата лечения, т.к. характеризует способность легочной ткани к восстановлению эластина и структуры эластических волокон, следовательно, ликвидации дефекта в эластическом натяжении респираторного тракта, являющегося подлинной причиной развития обструктивного синдрома при данном заболевании. Перечисленные изменения наблюдаются как в крови, так и в клеточных элементах бронхоальвеолярных смывов, где они, как правило, более выражены. Поскольку указанные тесты используются в клинике недавно, еще не наработаны средние (или должные) величины показателей у здоровых лиц. Поэтому для оценки эффективности лечения необходимо сравнение их с исходными показателями у данного больного до начала терапии, а также со средними значениями показателей в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. // Оксигеназы биологических мембран.— М., 1983.— С.55.
2. Бейлина В.Б., Шевелев В.И., Андросов В.В. и др. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.25—27.
3. Величковский Б.Т. // Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма биологического действия.— Горький, 1980.— С.160.
4. Величковский Б.Т. О механизме воздействия фиброгенной пыли на организм // Гиг. и сан.— 1994.— № 2.— С.4—10.
5. Величковский Б.Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда.— 1994.— № 5—6.— С.1—8.
6. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Черемисина З.П. и др. Способ дифференциальной диагностики силикоза и хронического пылевого бронхита: А.с. 1437779 СССР 1989.
7. Громов К.Г., Величковский Б.Т., Яхъяев А.В. и др. Сопоставление цитотоксичности кузбасских углей разного марочного состава // Гиг. труда.— 1988.— № 3.— С.26—28.
8. Измеров Н.Ф. (Ред.) // Руководство по профессиональным заболеваниям.— Т.2.— М., 1983.
9. Измеров Н.Ф., Лебедева Н.В. Профессиональная заболеваемость.— М., 1993.— С.224.
10. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Структурно-функциональные изменения макрофагов при фагоцитозе частиц каменного угля // Гиг. и сан.— 1986.— № 2.— С.20—23.
11. Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм хронических неспецифических заболеваний легких у взрослых // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.57—62.
12. Морозова Т.И., Худзик Л.Б. Влияние природных ингибиторов протеаз на гомеостаз у больных туберкулезом легких // Пробл. туб.— 1993.— № 3.— С.27—30.
13. Палеев Н.Р. (Ред.) Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Т.3. Частная пульмонология.— М., 1990.
14. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.9—15.
15. Рабочая группа Канадского торакального общества. Основные направления исследования и лечения хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.55—58.
16. Соодаева С.К., Тимофеев А.А., Ягмуров Б.Х. и др. Исследование молекулярных и клеточных механизмов действия травентола // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме.— М., 1994.— С.765.
17. Ульмер В. Патфизиологические основы обструктивных заболеваний дыхательных путей и терапевтическая тактика // Ингаляционный бронхоспазмолит. Симпозиум СССР - ФРГ.— М., 1990.— С.1—22.
18. Феннели К.П., Стулберг М.С. Хронический бронхит // Пульмонология.— 1994.— № 2.— С.6—13.
19. Черемисина З.П., Суслова Т.Б., Коркина Л.Г. и др. Хемилюминесцентное исследование окислительного метаболизма лейкоцитов крови при пылевых заболеваниях органов дыхания // Гиг. и сан.— 1992.— № 2.— С.25—27.
20. Levin S.A., Kidd D.M. // Antioxidant Adaptation. Its Role in Free Radical Pathologies. — San Leandro, 1986.— GA.— 945577.
21. Wagner G.R., Attfield M.D., Althous R.B. et al. Surveillance of Pneumoconiosis in underground coal miners in the USA 1970—1986 // International Conference on Occupational Lung Diseases, 8-th.— Prague, 1992.— P.568—573.

Поступила 23.06.95.

Уважаемые читатели!

Напоминаем Вам, что подписаться на журнал "Пульмонология" можно в любом почтовом отделении. Наше издание включено, и в дальнейшем будет вноситься, в каталог периодических изданий.

Индекс журнала 73322.

Подписная компания на 1996 год началась 1 сентября 1995 г. Надеемся и в дальнейшем видеть Вас среди наших подписчиков.

С уважением
редакция журнала "Пульмонология"

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 615.835.5

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

К МАТЕМАТИЧЕСКОМУ И ФИЗИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ПРОЦЕССА ИНГАЛЯЦИИ В СИСТЕМЕ ИНГАЛЯТОР — РЕСПИРАТОРНЫЙ ТРАКТ

НИИ новых медицинских технологий Минздравмедпрома РФ, г.Тула,
НИИ пульмонологии Минздравмедпрома РФ, Москва

NOTES TO MATHEMATICAL AND PHYSICAL MODELLING OF INHALATION PROCESS IN THE "INHALATOR-AIRWAYS" SYSTEM

S.Yu.Fedorov, B.A.Nikanorov, A.A.Khadartsev, A.G.Chuchalin

Summary

Questions about the inhalation devices constructing that allow to spray optimally the inhaled powders with minimal sedimentation in upper airways were discussed in this article. To solve successfully the problem of optimal medication delivery into distal bronchi, the experimental device modelling the "inhaler-airways" system and fitting to conditions of airflow in airways and to imaginations about respiratory system functioning was designed. During constructing the device and result analysis, the authors used the mathematical model of respiratory system, that is presented in the article.

The use of the device allowed to estimate objectively the advantage of the native dry inhaler IN-2 in comparison with foreign analogues. The designed measures of mathematical and physical modelling allow to estimate the efficiency of the most used dry inhalers, that is very important for decisions of the foreign analogues buying.

Резюме

В статье обсуждаются вопросы конструирования ингаляционных устройств, позволяющих оптимально распылять ингалируемые порошки с минимальным осаждением в верхних дыхательных путях. Для успешного решения проблемы оптимальной доставки препарата в дистальные бронхи авторами была построена экспериментальная установка, моделирующая систему "ингалятор-респираторные пути" и удовлетворяющая условиям движения воздуха в дыхательных путях и представлениям о функции респираторной системы. При конструировании установки и анализе результатов авторы опирались на математическую модель системы дыхания, которая приводится в настоящей статье.

Применение экспериментальной установки позволило объективно оценить преимущество запатентованного отечественного распылителя ИН-2 перед иностранными аналогами. Созданные средства математического и физического моделирования позволяют оценивать эффективность большинства применяемых порошковых распылительных устройств, что весьма важно при принятии решении о закупке иностранных аналогов.

При моделировании процессов жизнедеятельности человека степень структурной идеализации во многом определяется уровнем поставленной задачи и преследуемой целью. Наиболее крупными используемыми моделями подсистем являются математические модели сердечно-сосудистой системы и системы органов дыхания человека [1].

В настоящей работе излагается подход к моделированию дыхательных процессов на каждой фазе вдоха и выдоха на примере модели первого приближения.

При построении этой модели не рассматривается ряд факторов: изменения газового состава воздуха с введением обратной связи по кровеносной системе; более точные аппроксимирующие зависимости эластичных сил грудной клетки, легких и брюшной полости, углубленные представления о механизме взаимодействия различных групп мышц системы дыхания и т.д. [2].

В основу построения математической модели положено представление о дыхательной системе как о системе,

Сила и безопасность, объединенные в новом антибиотике

Для взрослых и детей

- Высокая клиническая и бактериологическая эффективность при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а также осложненных инфекцией заболеваний мочевыводящего тракта.
- Высокая чувствительность возбудителей к цедексу, обусловленная стабильностью антибиотика в отношении беталактамаз.
- Очень хорошая переносимость, как у взрослых, так и у детей.
- Крайне удобное применение — 1 раз в день.
- Приятная на вкус, с вишневым ароматом, суспензия для детей.

Цедекс®
цефтибутен
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) 290-97-86.
Тел. в Алматы: (327-2) 30-18-22.
Тел. в Киеве: (044) 212-37-74.
Тел. в Минске: (017-2) 23-85-49.
Тел. в Ташкенте: (371-2) 68-34-66.
Тел. в Пензе: (841-2) 66-51-57.
Тел. в Новосибирске: (3832) 26-26-21.
Тел. в Екатеринбурге: (3432) 32-48-59.
Тел. в Самаре: (8462) 22-68-46.
Тел. во Владивостоке: (4238) 22-37-62.
Тел. в Воронеже: (0732) 27-66-85.

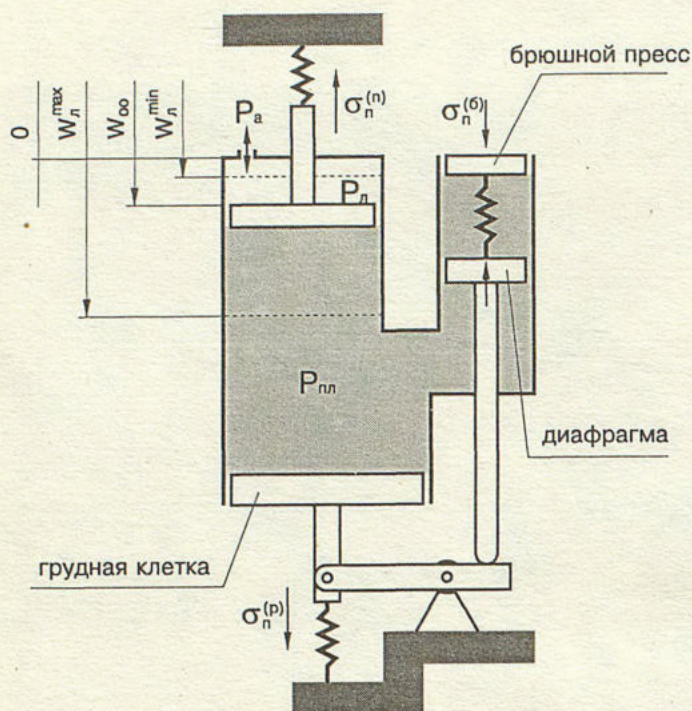


Рис.1. Схема замещения органов дыхания при описании биомеханических процессов вентиляции.

свойства которой определяются ее строением, а влияние нервной системы при свободном дыхании сводится к стабилизации этих свойств. Базовые понятия следуют из физической интерпретации дыхательной системы. Дыхательная система — система колебательная, обладающая собственной частотой колебаний, определяемой ее жесткостью и инерционной массой. Движение воздуха в трахеобронхиальном тракте демпфирует систему, то есть потери энергии на перекачивание воздуха вызывают затухание собственных колебаний системы органов дыхания. Свободное дыхание в организме поддерживается нервным центром вдоха, стимулирующим сокращение мышц диафрагмы, работающих как двигатель одностороннего действия с возвратом в исходное положение за счет жесткости системы органов дыхания — эластичных сил легких и брюшного пресса (рис.1).

Рассматривая дыхательную систему как механическую, выделим две подсистемы:

- внутреннюю, включающую массу легких, их жесткость и прикладываемые к ней силы от перепада давлений на внутренней и внешней поверхностях;
- внешнюю, включающую грудную клетку, диафрагму и прикладываемые, внешние по отношению к ней, силы.

Уравнение движения всей механической системы определяется как результирующее уравнение от суммы уравнений движения подсистем, так как скорость изменения объема вследствие заполненности плев-

ральной полости жидкостью равна скорости изменения объема внешней механической подсистемы. Таким образом, единое уравнение движения системы внешнего дыхания имеет вид:

$$m_э \frac{d^2 \bar{w}_A}{dt^2} = -\sigma_n^{(\Sigma)} + \Delta \bar{p}_A + F \quad (1)$$

Эквивалентная приведенная масса подвижных элементов ($m_э$) определяется собственной частотой колебаний системы (f_0), близкой к частоте свободного незатрудненного дыхания.

Результирующая напряжений эластичных сил может быть представлена в виде суммы трех компонентов

$$\sigma_n^{(\Sigma)} = \sigma_n^{(p)} + \sigma_n^{(A)} + \sigma_n^{(\sigma)}, \quad (2)$$

соответственно напряжений грудной клетки, легкого и диафрагмы. Каждая составляющая, в общем случае, является функциональной зависимостью от ряда параметров, включая параметры, определяемые функционированием нервных рецепторов верхних дыхательных путей, легких, кровеносных сосудов и хеморецепторов продолговатого мозга. В рассматриваемой модели ограничимся их представлением в виде аппроксимирующих зависимостей от изменяющегося относительного объема легких и относительных объемов и емкостей, определяемых для нормального состояния организма на базе статистических данных [6]. Эластичные силы грудной клетки действуют в периферийном направлении, т.е. стремятся расширить грудную клетку до объема, равного 70% жизненной емкости легких ($a \approx 0,7$). С другой стороны, грудная клетка, обеспечивая незатрудненное дыхание, выполняет роль защитного панциря для внутренних органов. Как следствие резкого различия выполняемых функций очевиден нелинейный характер изменений напряжений эластичных сил. Принимаем

$$\sigma_n^{(p)} = c_0 \left(1 - \frac{\bar{w}_A - \bar{w}_0}{\alpha (1 - \bar{w}_0)}\right)^3 \quad (3)$$

В связи с тем, что легочная ткань обладает высокой эластичностью, допустима линейная зависимость напряжений эластичных сил от изменяемого объема легких

$$\sigma_n^{(A)} = c_A \bar{w}_A \quad (4)$$

Под напряжением диафрагмы понимается давление, создаваемое в плевральной полости в результате деформации тканей, отсчитываемое от положения, когда плевральное давление и эластичные силы растяжения диафрагмы при свободном дыхании уравнивают давление на диафрагму со стороны внутренних органов и брюшного пресса σ_0

$$\sigma_n^{(\sigma)} = -c_\sigma \bar{w}_A + \sigma_0 \quad (5)$$

Приведенные в статье формулы являются частью разрабатываемой авторами математической модели механики дыхания.

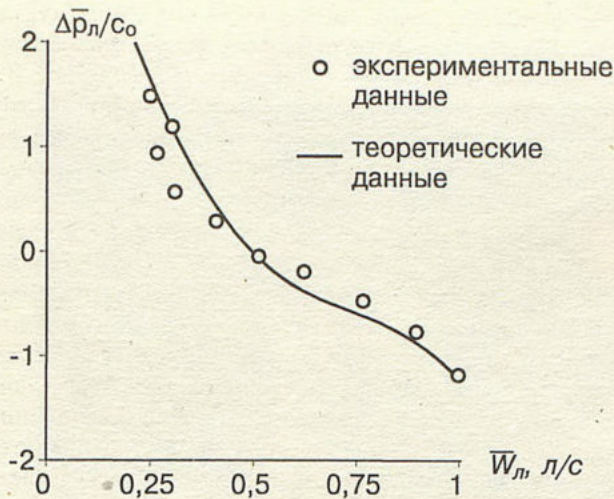


Рис.2. Релаксационная кривая системы внешнего дыхания.

с учетом уравнений (1), (4), (5) релаксационная кривая системы органов дыхания имеет следующий вид (рис.2).

Силы вязкого трения о стенки каналов, возникающие при движении воздуха по трахеобронхиальному тракту при дыхании, вызывают перепад давлений (Δp_l) между гортанью и альвеолами легких. Эти силы неэластического сопротивления всегда направлены против движения воздуха и поэтому приводят к демпфированию как инспираторной, так и экспираторной деятельности, то есть действуют против акта дыхания. Именно из-за наличия сил сопротивления невозможны незатухающие колебания в режиме свободного дыхания и требуется постоянная компенсация энергетических потерь за счет работы дыхательных мышц. Давление в альвеолах легких меняется за счет сжатия или растяжения самих легких, изменения объема воздуха в них. Для скорости изменения перепада давлений будем иметь

$$\frac{d \Delta \bar{p}_l}{d\tau} = \frac{1}{w_l} (g_0 \bar{G} - (\Delta \bar{p}_l + B) \frac{d w_l}{d\tau}). \quad (6)$$

Величина приведенного массового секундного расхода G , с учетом потерь энергии на вязкое трение, определяется из рассмотрения движения воздуха в трахеобронхиальном тракте. В модели первого приближения для определения G используется феноменологическая зависимость, устанавливающая пропорциональность сил трения скоростному напору в рассматриваемом сечении канала в соответствии с числом Рейнольдса.

Описывая переходные процессы движения воздуха на каждом i -ом уровне ветвления трахеобронхиального дерева, будем исходить из того, что допустимо a_i параллельных каналов, где n — максимальное количество рассматриваемых уровней ветвления трахеобронхиального дерева, заменить одним эквивалентным каналом с сечением, определяемым как минимальное суммарное сечение каналов i -го уровня из рассматриваемых n уровней.

Следуя предположению и описывая инерционное движение газа в эквивалентном канале при условии ламинарного характера течения газа в нем ($Re < Re_{кр} = 2320$), получим

$$\frac{dG}{d\tau} = \alpha_1 \Delta \bar{p} - \alpha_2 G - \alpha_3 \bar{G}^2 \text{sign}(G) \quad (7)$$

Сила сокращения дыхательных мышц F , входящая в уравнение (1), в фазах вдоха и выдоха определяется "механической характеристикой мышцы" (зависимостью между силой, развиваемой мышцей, и скоростью ее сокращения), а также процессами нервной регуляции дыхания.

Связь между силой и скоростью сокращения мышцы при изотонической нагрузке устанавливает уравнение Хилла [4], определяющее зависимость параметров силы и скорости сокращения мышцы.

С точки зрения управляемой системы мышца стремится выполнить механическую работу с выделением максимальной мощности, но с минимумом затрачиваемой при этом энергии. В данном случае эти условия интерпретируются в виде задачи нахождения оптимальных соотношений для рассматриваемых параметров.

При моделировании процессов нервной регуляции дыхания, исходя из принятой концепции о компенсационной работе мышц в фазе вдоха, полагалось, что нервный центр вдоха функционирует как анализатор соблюдения закона сохранения энергии в дыхательной системе. Протекание процессов в нервном центре определяет поведение дыхательной системы в целом и выводит взаимосоотношение между изменением полной энергии, как суммы кинетической и потенциальной, при совершении механической работы; работы, совершаемой против внешних газодинамических сил, и энергии, подводимой к системе при активизации мышц.

Наряду с потерей энергии в процессе пассивного вдоха, нервный центр вдоха аккумулирует энергию, пропорциональную потерям в системе, при выделении которой активизируется мышечная система таким образом, чтобы потерянная энергия полностью восстановилась.

$$F = \sqrt{\frac{2E}{m_3}} \quad (8)$$

Принимая в качестве математического аналога кодового ретранслятора нервной энергии активации мышц вдоха аperiodический процесс, получим

$$\frac{dE}{d\tau} = v (E_c - E) k_v \quad (9)$$

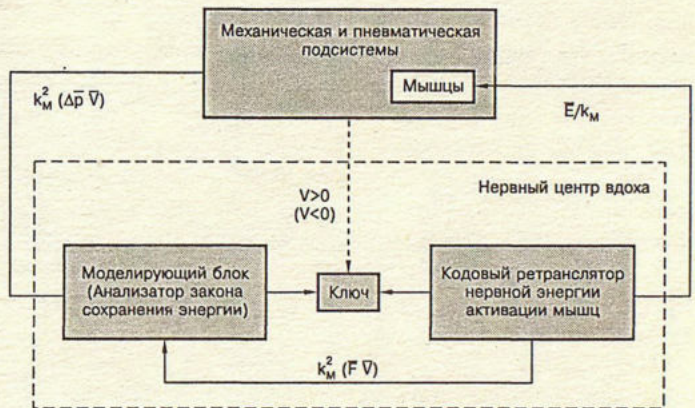


Рис.3. Аналоговая механическая схема системы дыхания.

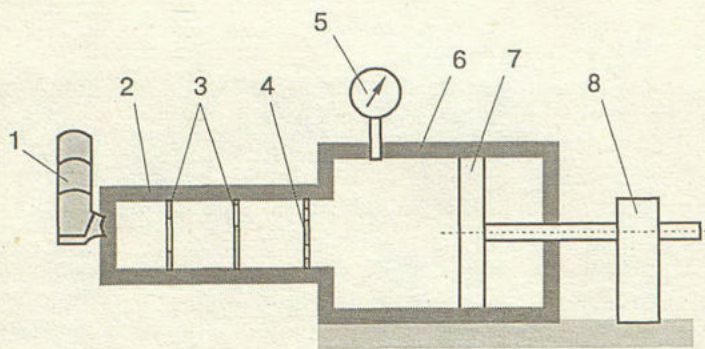


Рис.4. Схема стендового моделирования процесса ингаляции.

1 — испытуемый ингалятор, 2 — трубопровод, 3 — дроссель-фильтры, 4 — улавливающий фильтр, 5 — мановакуумметр, 6 — силовой цилиндр, 7 — поршень, 8 — привод.

Построенная математическая модель из всей совокупности возможных функциональных связей рассматривает базовые для приведенной системы взгляды на функционирование системы органов дыхания как единой энергетической системы (рис.3).

Рассмотрение работы нервного центра вдоха на уровне обмена энергией с механической и газодинамической подсистемами обеспечивает энергетическую сбалансированность системы в целом и, как показали попытки моделирования на основе представлений, отличных от данного, обеспечивает наиболее полную сходимость с реальными процессами. Таким образом, подход к математическому моделированию на основе представления дыхательной системы как системы, свойства которой определяются ее строением, а нервная регуляция (в свободном дыхании) вызывает при энергетической сбалансированности системы стабилизацию этих свойств, позволяет описать дыхательные процессы в каждой фазе вдоха и выдоха с учетом реакции сферы афферентного звена нервной регуляции дыхания.

Проведено изучение процессов ингаляции лекарственных порошков созданными средствами математического моделирования посредством некоторых широко применяемых лекарственных форм. Полученные данные полностью совпали с результатами экспериментальных исследований [3].

Для оценки новых технических решений и исследования новых лекарственных форм, еще не получивших разрешения к применению, разработан метод физического моделирования, позволяющий оценить основные характеристики разрабатываемого ингалятора или сравнить с характеристиками известного.

Метод базируется на подобию движения насыщенного порошком воздушного потока по полостям и каналам в виде ламинарных или турбулентных струй.

Схема моделирующего стенда для исследования процессов движения ингалируемого порошка с потоком воздуха представлена на рис.4.

Испытуемый ингалятор 1 устанавливается на входе трубопровода 2 сообщающего канал мундштука ингалятора с рабочей камерой силового цилиндра 6, поршень 7 которого перемещается приводом 8. Трубо-

провод нужной длины набирается из соединяемых между собой насадок, имевших в данном случае одинаковый проходной диаметр ($D = \text{const}$). Для оценки распределения порошка по сечению струи между насадками устанавливаются дроссель-фильтры различной конфигурации (рис.5). Перед рабочей камерой силового цилиндра устанавливается улавливающий фильтр 4. Мановакуумметр 5 осуществляет измерение давления воздуха в рабочей камере силового цилиндра.

Конструктивные параметры моделирующего стенда выбраны с учетом строения и функционирования трахеобронхиальной системы, описанные средствами математического моделирования. Особенности движения порошка с потоками вдыхаемого воздуха, приводящие к нежелательному осаждению порошка на слизистой рта, голосовых складках и стенках трахеи, моделировались размещением в трубопроводе определенного набора дроссель-фильтров.

Технические данные моделирующего стенда характеризуются максимальным объемом силового цилиндра — 3,5 л, максимальным переменным объемом силового цилиндра — 2,8 л, скоростью изменения объема силового цилиндра — 0,3—18,0 л/с, максимальной длиной трубопровода — 500 мм, проходным диаметром трубопровода — 26 мм.

С целью оценки основных характеристик ингаляторов на стенде проведены исследования распространения порошка в условиях течения воздушной струи по системе проточных полостей и по искривленному трубопроводу с местными сопротивлениями.

В первом случае по длине имитационного воздухопровода в определенном порядке размещались кольцевые дроссель-фильтры (рис.5, а). Тем самым трубопровод разделялся на последовательность взаимосвязанных проточных полостей, течение воздушной струи через которые характеризовалось ее местными сужениями и образованием застойных зон в местах расположения входных (выходных) дросселей, а также существенными потерями по полному давлению при втекании в каждую полость. Применительно к процессу ингаляций такой вид исследований позволяет оценить возможное осаждение порошка на слизистой рта, тканях, образующих каналы системы вентиляции легких, голосовых складках и других местных сопротивлениях вдыхаемому воздушному потоку.

Во втором случае в трубопроводе устанавливалась система полупроходных дроссель-фильтров (рис.5, б, в) и исследовалось течение воздушной струи и движение

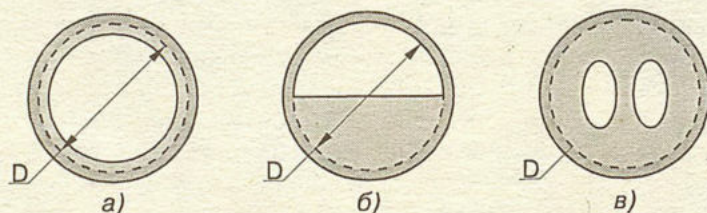


Рис.5. Виды применяемых дроссель-фильтров.

а — кольцевой проходной дроссель-фильтр; б, в — полупроходные дроссель-фильтры, имитирующие поворот и разветвление канала.

РУЛИД®

(рокситромицин)

таблетки по 150 мг

**МОЩНОСТЬ АНТИБИОТИКА
НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

- ✓ активен в отношении большинства патогенных микроорганизмов, штаммов, продуцентов бета-лактамазы и атипичных возбудителей инфекций (хламидии, уреаплазмы и др.);
- ✓ быстро достигает и длительное время сохраняет высокие концентрации в плазме и тканях, даже при низких лечебных дозах (300 мг в сутки);
- ✓ хорошо переносится; побочные эффекты возникают менее чем в 4 % случаев;
- ✓ удобен в применении: 1 таб. (150 мг) два раза в сутки.

ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

обеспечивает превосходные клинические результаты (96%) при эмпирическом лечении в амбулаторных условиях острых форм синуситов, тонзиллитов, ларингитов, среднего отита, бронхитов, пневмоний (включая атипичные).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг рокситромицина. По 10 таблеток в упаковке. Показания: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочеполовой системы и заболевания, передающиеся половым путем (кроме гонореи); профилактика менингококкового менингита у лиц, находившихся в контакте с больным. Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидам, одновременный прием препаратов типа эрготамина и дигидроэрготамина, не рекомендуется при беременности и в период лактации. Побочные действия: возникают очень редко (рвота, диарея, аллергические кожные высыпания, головокружение). Дозировка: взрослым по одной таблетке (150 мг) два раза в день утром и вечером до еды, курс терапии от 7 до 10 дней. При тяжелой печеночной недостаточности следует соблюдать предосторожность, уменьшить дозу до 1 таблетки в день. Хранение: специальных условий хранения не требуется. Срок хранения 3 года.

За дополнительной информацией обращаться:

«ХЕХСТ РУССЕЛЬ ФАРМА», 103001, Москва,

Трехпрудный пер., 11/13.

Телефон: (095) 232-19-27. Факс: (095) 232-18-26

ROUSSEL UCLAF



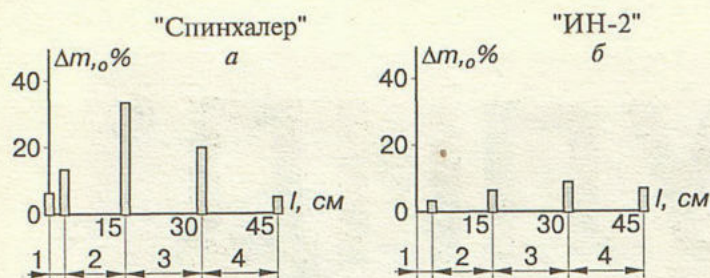


Рис. 6. Диаграммы осаждения порошка на участках между контрольными сечениями трубопровода.

порошка по искривленным и разветвляющимся каналам, которое также сопровождается образованием застойных зон. Такое исследование позволяет оценить степень осаждения порошка в местах искривления (разветвления) каналов дыхательной системы (рис. 6).

Полученные результаты исследований свидетельствовали как о качественных, так и количественных различиях процессов ингаляции порошка с помощью ингаляторов разных конструкций, реализующих различные способы ингаляции (рис. 7).

При вдохе через 'Спинхалер' воздушный поток вращает турбину и установленную в ней капсулу с порошком. Под действием центробежных сил, возникающих при вращении турбины, через отверстия в боковых стенках капсулы частицы порошка поступают в воздушный поток (рис. 8).

Поэтому, помимо направленной по потоку продольной составляющей скорости перемещения, подхваченные потоком частицы порошка имеют и боковую составляющую, а их движение в турбулентном потоке воздуха происходит по расходящейся спирали. Возрастает возможность контакта частиц со стенками ингалятора и трубопровода и, как следствие этого, увеличивается осаждение частиц на их внутренней поверхности. Это наиболее характерно для участков 1 и 2 трубопровода (рис. 6, а), где на его стенках осаждается до 50% массы однократной дозы порошка, так как боковая составляющая скорости частиц на этом участке имеет максимальные значения.

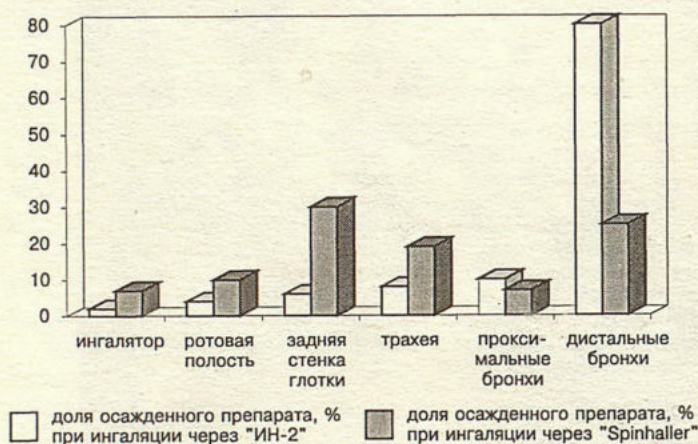


Рис. 7. Результаты стендовых испытаний устройств 'ИН-2' и 'Спинхалер'.

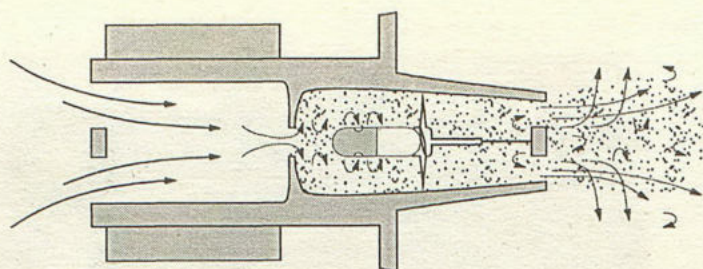


Рис. 8. Схема воздушных потоков в устройстве 'Спинхалер'.

На участках 3 и 4 осаждение порошка на стенках трубопровода уменьшается ввиду постепенного уменьшения боковой составляющей скорости частиц и существенных потерь порошка на предшествующих участках и составляет 17—20% однократной дозы. Полупроходные дроссель-фильтры (рис. 5, б, в), устанавливаемые в зонах 3 и 4, имитируют места искривления и разветвления каналов дыхательной системы, где осаждение порошка происходит вследствие контакта турбулентного потока со встречными препятствиями при их обтекании.

Увеличение начальной скорости воздушного потока в предложенном нами распылителе 'ИН-2' [5] обеспечило существенное снижение осаждения порошка на стенках участков 1 и 2 воздухопровода (рис. 6, б), так как вследствие краевого разрежения частицы порошка удерживаются внутри скоростной воздушной струи (эффект 'подсасывающего' действия струи), что препятствует их контакту со стенками.

По мере уменьшения скорости течения струи на участках 3 и 4 трубопровода количество оседающих на стенках частиц увеличивается (5—8% от массы однократной дозы). Потери, связанные с осаждением частиц порошка на дроссель-фильтрах, имитирующих повороты и ветвления дыхательной системы, не достигают 12% от массы однократной дозы, что меньше аналогичных потерь при ингаляции через 'Спинхалер'. Это связано с особенностью течения дозвуковой струи в

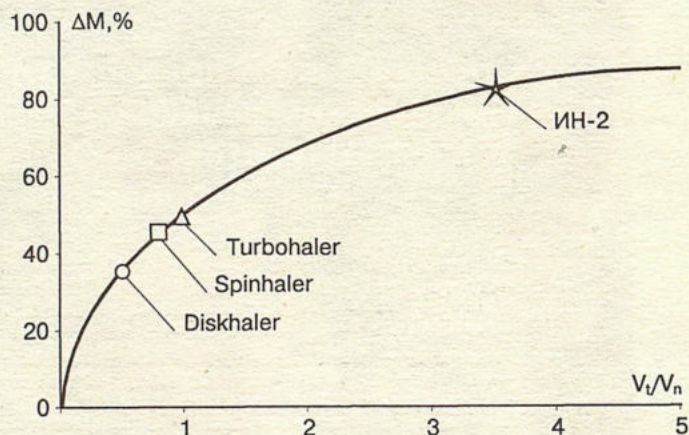


Рис. 9. Проникновение порошкового препарата в терапевтически важные зоны легких в зависимости от скорости потока смеси 'воздух-препарат'.

Δm — проникающая масса однократной дозы в %; V_t — скорость воздушного потока на выходе ингалятора Turbohaler; V_n — скорость воздушного потока на выходе ингаляторов.

"ИН-2": возмущения, возникающие от наличия препятствий, распространяются в обратном направлении с местной скоростью звука, что способствует плавному обтеканию препятствия и уменьшению контакта частиц порошка с его поверхностью. Таким образом, увеличение уровня давления срабатывания в ингаляторе "ИН-2", позволяющего создавать высокую начальную скорость потока воздуха в системе "ингалятор — респираторный тракт", способствует уменьшению потерь порошкового лекарственного средства и тем самым увеличению однократной дозы порошка, доставляемой в терапевтически важные зоны легких (рис.9).

В ы в о д ы

1. Предложенная математическая модель процесса ингаляции позволяет описать распределение вводимого порошкового лекарственного средства в респираторном тракте при использовании различных лекарственных форм.

2. Созданный стенд физического моделирования процесса ингаляции дает возможность оценить распре-

деление порошкового лекарственного средства в дыхательных путях в зависимости от применяемого устройства и способа ингаляции.

3. Созданные средства математического и физического моделирования процесса ингаляции могут быть использованы при закупке лекарственных форм зарубежного производства с целью определения наиболее эффективных моделей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биологическая кибернетика / Под ред. А.Б.Когана. — М., 1977.
2. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. — Л., 1981.
3. Виндгрэн М., Кярккяйнен А., Каррйалайнен П., Паронен П., Нуутинен Дж. // Пульмонология. — 1991. — № 4. — С.26—30.
4. Образцов И.Ф., Ханин Н.А. Оптимальные биомеханические системы. — М., 1989.
5. Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П. Эффективный способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы докладов. — М., 1994. — С.610.
6. Шик Л.Л. Биомеханика дыхания // Руководство по физиологии дыхания. — Л., 1973. — С.19—43.

Поступила 20.04.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк, Т.Л.Пашкова, Т.Н.Биличенко, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА САЛЬТОСА НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ГИСТАМИНОМ БРОНХООБСТРУКЦИЮ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

THE EFFECT OF SALTOS SINGLE USE ON HISTAMINE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniack, T.L.Pashkova, T.N.Bilichenko, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The saltos effect on bronchial hyperresponsiveness was studied in 10 patients with bronchial asthma (4 females and 6 males), aged 20 to 59 years. The bronchial hyperresponsiveness was evaluated with bronchial challenge with histamine by the continuous normal breath method (2 minutes of aerosol inhalation) on baseline level and 3, 6, and 9 hours after medication (6 mg of the drug). FEV₁ changes and provocative histamine concentration, that provided 20% of FEV₁ decrease (PD₂₀) were measured. After 3 hours, the FEV₁ increase (in 5.1±1.9%, $p<0.05$) was noted. After 6 and 9 hours the significant FEV₁ increase was not noted. After 3, 6, and 9 hours from saltos medication, the significant histamine PD₂₀ increase in 1.1±0.2 of dual concentration (DC), $p<0.005$, in 0.8±0.2 of DC, $p<0.01$, and in 0.8±0.2 of DC respectively was noted. The obtained data allow to consider that in single use saltos have not only the prolonged broncholytic effect, but protective action on bronchial hyperresponsiveness.

Р е з ю м е

Влияние сальтоса на бронхиальную восприимчивость (bronchial hyperresponsiveness) изучено у 10 больных бронхиальной астмой (4 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 20 до 59 лет. Бронхиальная восприимчивость определялась в гистаминовом провокационном тесте по методу непрерывного нормального дыхания (2 минутное вдыхание аэрозоля) исходно, до приема лекарственной формы, и после приема таблетки сальтоса (6 мг) через 3, 6 и 9 часов. Были измерены изменения объема форсированного

выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и провокационная концентрация гистамина, приводящая к 20% снижению ОФВ₁ (ПК₂₀). Через 3 часа было отмечено увеличение ОФВ₁ (на $5,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$), через 6 и 9 часов достоверного увеличения ОФВ₁ не наблюдали. Через 3 часа после приема сальтоса отмечается достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $1,1 \pm 0,2$ двойных концентраций (ДК), $p < 0,005$), через 6 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $0,8 \pm 0,2$ ДК, $p < 0,01$) и через 9 часов достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $0,8 \pm 0,2$ ДК, $p < 0,05$). Полученные результаты позволяют предположить, что при однократном приеме сальтоса обладает не только продленным бронхолитическим эффектом, но и протективным действием на бронхиальную восприимчивость.

В настоящее время большинство исследователей считают, что бронхиальная астма является хроническим рецидивирующим воспалительным процессом в дыхательных путях с преобладанием эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки, для которого типичным являются приступы удушья, наступающие вследствие преходящего бронхоспазма, отека слизистой дыхательных путей, гиперсекреции и состояния гипервосприимчивости бронхов на множественные раздражители [4,5,7]. Исходя из патогенеза бронхиальной астмы вытекает необходимость комплексной терапии, основанная на сочетании бронходилатационных (β_2 -агонисты, теофиллины, антихолинергические препараты) и противовоспалительных препаратов (интал, тайлед, кортикостероиды) [7,8]. В пульмонологии широко применяются бронходилатационные препараты, обладающие селективным β_2 -адреномиметическим эффектом [18,19]. β_2 -агонисты эффективны при бронхиальной обструкции как при ингаляционном, так и при парентеральном применении. Исследования последних лет позволили предположить, что β_2 -агонисты, кроме непосредственной стимуляции β_2 -адренорецепторов гладких мышц бронхов, приводящей к снижению их тонуса, обладают и противовоспалительным эффектом [13,20], подавляя выделение медиаторов из тучных клеток и лимфоцитов [7,9—11,16]. Известно, что салбутамол, входящий в группу β_2 -агонистов, кроме выраженного бронхолитического эффекта обладает и бронхопротективным эффектом у больных бронхиальной астмой [6,12,17]. Причем его протективный эффект выше, чем у атрорента [12]. Сальтос, новый отечественный селективный β_2 -агонист — лекарственная форма в виде осмогенной таблетки, содержащей 6 мг активной действующей субстанции (в пересчете на основание салбутамола). Представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калибровочное отверстие, выполненное лазером. Его бронхолитический эффект хорошо изучен [1]. Целью исследования являлось изучение протективного эффекта сальтоса на индуцированный гистамином бронхоспазм и определение продолжительности его действия.

Обследовано 10 больных (6 мужчин и 4 женщины) бронхиальной астмой средней степени тяжести в возрасте 20—59 лет (средний возраст $35,5 \pm 4,2$ года, средний рост $170,6 \pm 2,4$ см). Начальные данные легочной функции: ОФВ₁ $82,8 \pm 2,8\%$ должн; $\log$ ПК₂₀ — $0,82 \pm 0,37$ мг/мл. Все пациенты реагировали на гистаминовую провокацию с провокационной концентрацией гистамина, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (ПК₂₀) < 8 мг/мл. Среди обследуемых пациентов никто не принимал

оральных и ингаляционных кортикостероидов. Их терапия включала в себя оральные или ингаляционные бронходилататоры (β_2 -агонисты, эуфиллин). В день проведения провокационного теста прием лекарств был ограничен по крайней мере за 12 часов. Все пациенты имели базовую легочную функцию, разрешающую проведение гистаминовой провокации (ОФВ₁ был не ниже 60%).

Исследование проводилось по следующей схеме: каждый пациент приходил в лабораторию в 9.30 утра. Проводилось исследование функции внешнего дыхания (кривая поток—объем, общая бодиплетизмография) [3]. При наличии у пациентов удовлетворительной легочной функции (ОФВ₁ не менее 60%) проводили обследование с целью выяснения, обладает ли сальтос протективным эффектом на индуцированную гистаминовой провокацией бронхоконстрикцию и какова длительность этого эффекта при однократном приеме таблетки.

На следующий день в 9.30 утра проводили гистаминовый провокационный тест исходно для определения базовой ПК₂₀ к гистамину, после чего пациент принимал 1 таблетку сальтоса (6 мг). Провокационный тест с гистамином повторялся через 3, 6 и 9 часов в целях определения наличия протективного эффекта и его длительности, если таковой имеется.

В гистаминовом провокационном тесте использовались гистаминовые растворы с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл) [3,14], в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор (БФС). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Чтобы приготовить БФС использовали PBS buffer (EIA "Roche" Co. Ltd. Switzerland). Для приготовления гистаминового раствора с концентрацией 8 мг/мл использовали гистамин дифосфат (ГДФ) (Sigma Chemical Company, USA). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [3,15]. Аэрозоли генерировались в течение двух минут струевым распылителем Provocations Test I (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Germany) с производительностью 0,12 мл/мин. Аэрозоль поступал через клапанную коробку с загубником. На выходе клапанной коробки был фильтр с низким сопротивлением, что позволяло поглощать выдыхаемый воздух. Каждый аэрозоль ингалировали при спокойном нормальном дыхании с использованием носового зажима. Первым ингалировали аэрозоль БФС, затем через каждые 5 минут двойные концентрации ГДФ, начиная с 0,03 до 8,0 мг/мл. ОФВ₁ измеряли с помощью Mass Flow Sensor (SensorMedics. The CardioPulmonary Care Company, USA) перед провокацией и через 30 и 90 сек после



Taema

ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Кислородный концентратор ЗЕФИР, предназначенный для проведения оксигенотерапии на дому



СОВЕРШЕНСТВО

объемный выход кислорода может достигать 5 л/мин.

НАДЕЖНОСТЬ

концентрация кислорода 94% $\pm$ 2% при объемном выходе ниже 4 л/мин

КАЧЕСТВО

несколько тысяч коммерческих организаций в Европе отдают предпочтение по качеству проведения кислородотерапии на дому прибору ЗЕФИР



CP90 и DP90 используются для лечения синдрома ночного апноэ.

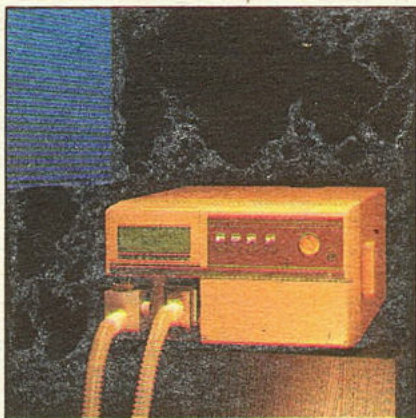
БЕСШУМНОСТЬ

уровень шума ниже 38 Дб

**КОМПАКТНОСТЬ
И ЛЕГКОСТЬ**

масса менее 3 кг.

УДОБСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТА



DP90/VP90 и MONNAL DCC используются для проведения вспомогательной вентиляции

**ПРОСТОТА
И ТОЧНОСТЬ
РЕГУЛИРОВКИ**

возможность проведения спирометрии

АВТОНОМНОСТЬ

встроенные батареи обеспечивают трехчасовую вентиляцию при объемном выходе 12 л/мин в случае перебоев электроснабжения

ПРОСТОТА В ЭКСПЛУАТАЦИИ И ОБСЛУЖИВАНИИ

За дополнительной информацией просим обращаться:

во Франции: г-н Иссам Бенайед тел: 8-1033-1-40-96-66-00 факс: 8-1033-1-40-96-67-00

в России: г-н Оливье Карли (Москва) тел: (095)-280-03-40 факс: (095)-288-95-16

Т а б л и ц а

Полученные результаты обследования

ОФВ ₁ , % долж.			logПК ₂₀ , мг/мл		
V1	V2	V3	V1	V2	V3
87,9±2,6	87,8±3,4	85,5±3,5	-0,23±0,35	-0,37±0,41	-0,38±0,37
p<0,05	p — н/д	p — н/д	p<0,005	p<0,01	p<0,05

Примечание. V1 — исследование через 3 ч после приема сальтоса, V2 — через 6 ч, V3 — через 9 ч.

каждой ингаляции. Тест прекращался при падении ОФВ₁ на 20% и более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение бралось наименьшее из измеренных технически удовлетворительных значений ОФВ₁ через 30 или 90 сек после ингаляции БФС. ПК₂₀ вычислялась методом линейной интерполяции по кривой логарифм концентрации - эффект в соответствии с формулой [20]:

$$ПК_{20} = 10^{lg C1 + (lg C2 - lg C1) \frac{(20 - R1)}{(R2 - R1)}}, \text{ где}$$

C2 — последняя концентрация, где падение ОФВ₁ > 20%;
C1 — предпоследняя концентрация, где падение ОФВ₁ < 20%;

R2 — процент падения ОФВ₁ при C2;

R1 — процент падения ОФВ₁ при C1.

Для оценки протективного действия сальтоса на индуцированный гистамином бронхоспазм анализировали изменение уровня двойной концентрации гистамина для ПК₂₀ через 3, 6 и 9 часов по сравнению с уровнем двойной концентрации исходной ПК₂₀. Сравнение ОФВ₁ и ПК₂₀ проводилось по парному t-критерию Стьюдента для связанных выборок. Различия определялись при предварительном интервале более 95%.

В результате исследования были получены следующие данные (таблица). Анализ данных оценки гипервосприимчивости дыхательных путей на фоне разового приема таблетки сальтоса показал, что у больных с бронхиальной астмой (средней степени тяжести) через



Рис. 1. Изменения форсированного объема выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) после однократного приема сальтоса. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка. * — p<0,05.



Рис. 2. Временная кривая изменения ПК₂₀ к гистамину после однократного приема сальтоса (6 мг). Изменения ПК₂₀ к гистамину по отношению к ПК₂₀ до приема таблетки. ПК₂₀: провокационная концентрация, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду от базового значения. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,005.

3 часа после приема таблетки отмечалось увеличение ОФВ₁ (на 5,1±1,9%, p<0,05), через 6 и 9 часов увеличение ОФВ₁ было недостоверным (на 5,0±3,4% и 2,7±3,8% соответственно) (рис. 1). Через 3 часа после приема сальтоса отмечалось достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 1,1±0,2 двойных концентраций — ДК, p<0,005), через 6 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 0,8±0,2 ДК, p<0,01) и через 9 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 0,8±0,2 ДК, p<0,05) (рис. 2).

Таким образом, было показано, что сальтос обладает протективным действием на индуцированный гистамином бронхоспазм, достоверно увеличивая уровень ПК₂₀ к гистамину через 3, 6 и 9 часов после разового приема таблетки сальтоса. Механизм влияния сальтоса на бронхиальную гипервосприимчивость у больных бронхиальной астмой требует дальнейшего изучения. Наиболее вероятно, что он связан с подавлением выделения медиаторов воспаления из тучных клеток и снижения уровня гистамина. На это указывают имеющиеся литературные данные [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюкарева Л.В., Скачилова С.Я., Павлов В.М. Новый отечественный β₂-агонист (X) // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хаида. — М., 1992. — С.192—199.
2. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.6—44.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
4. Чучалин А.Г. Редакционная колонка // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.5.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хаида. — М., 1992. — С.4—66.
6. Bardin P.G., Joubert J.R. Inhaled beta-stimulants — a study of high-dose v. conventional-dose treatment in asthmatic outpatients // S. Art. Med. J. — 1991. — Vol.79, № 11. — P.655—659.
7. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
8. Barnes P.J. Our changing understanding of asthma // Respir. Med. — 1989. — Vol.83, № 1. — P.17—23.

9. *Cochrane G.M.* Bronchial asthma and the role of β_2 -agonists // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.66—70.
10. *Church M.K., Young K.D.* The Characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // *Br. J. Pharmacol.*— 1983.— Vol.78, № 4.— P.671—769.
11. *Church M.K., Hiroi J.* Inhibition of IgE dependent histamine release from human dispersed lung must cells by anti-allergic drugs and salbutamol // *Ibid.*— 1987.— Vol.90, № 2.— P.421—429.
12. *Higgins B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E.* Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway colibree and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.415—420.
13. *Holgate S.T., Kay A.B.* Mast cells, mediators and asthma // *Clin. Allergy*.— 1985.— Vol.15, № 3.— P.221—234.
14. *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.
15. *Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E.* Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardization.— Lund, 1991.
16. *Kerrebijn K.F.* Long-term drug treatment of asthma in childrens // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.142—153.
17. *Le Roux A.M., Kotze D., Wium C.A. et al.* Inhaled and oral salbutamol: how effective in the prophylaxis of asthma? // *Respiration*.— 1991.— Vol.58, № 3.— P.192—197.
18. *Volmax Technical Monograph. Introduction. 5.*— London, 1989.
19. *Volmax Technical Monograph. Selektive β_2 -adrenoreceptor agonist: 6.*— London, 1989.
20. *Ziment J.* Risk/benefit ratio of long-term treatment with β_2 -adrenoreceptor agonists // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.168—176.

Поступила 08.11.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-006.6-07:616.233-008.83-074

В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Воронежский государственный медицинский институт имени Н.Н.Бурденко,
кафедра факультетской терапии

CLINICAL DIAGNOSTICAL BENEFIT OF ACID FAT CONTENT INVESTIGATION IN ENDOBONCHIAL FLUIDS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

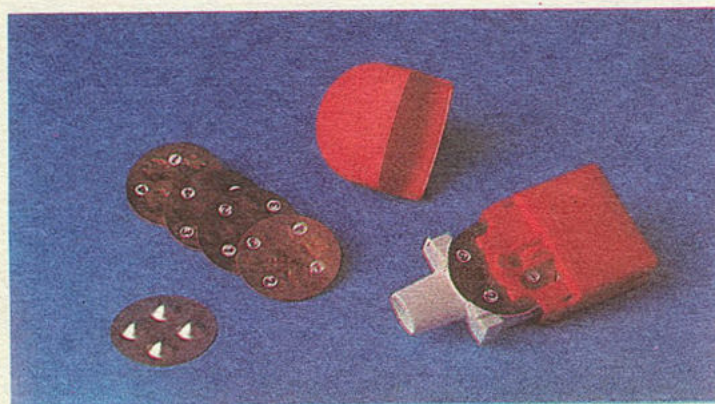
V.M.Provotorov, V.I.Buzurtanov

S u m m a r y

The comparative estimation of lipid content changes in tracheobronchial secretion in patients with malignant tumor and non-specific pulmonary diseases was carried out. The percent ratio of lipid acids content in lipid extracts of endobronchial lavage fluids was studied by the gase-fluid chromatography method. 20 patients with non-specific pulmonary diseases and 52 patients with verified pulmonary oncopathology were examined. It was found, that during malignant tumor, the percent content of stearinic and oleinic acids is significantly greater than in non-specific pulmonary diseases. During lung cancer, the arachidonic acid content is significantly lower in comparison with non-specific pulmonary diseases and control values. The diagnostical coefficient was calculated: the content of stearinic acid in percents plus the oleinic acid content in percents and all that is divided on the arachidonic acid content in percents. During that index increase in bronchial lavage lipid extract more than 8.5 r.u., the diagnosis of malignant pulmonary tumor may be established.

Р е з ю м е

Проводилась сравнительная оценка изменений липидного состава трахеобронхиального секрета при злокачественном новообразовании и у больных с неспецифическими заболеваниями легких. Изучалось процентное соотношение жирных кислот в липидных экстрактах эндобронхиальных смывов методом газожидкостной хроматографии. Обследовано 20 больных с неспецифическими заболеваниями легких и 52 пациента с гистологически верифицированной онкопатологией легких. Установлено, что процентное содержание стеариновой и олеиновой кислот при злокачественной опухоли достоверно выше, чем при неспецифических заболеваниях легких. Содержание арахидоновой кислоты при раке легкого достоверно понижено по сравнению с неспецифическими заболеваниями легких и контрольной цифрой. Был выведен диагностический коэффициент: содержание стеариновой кислоты в процентах плюс содержание олеиновой



Фликсотид для ингаляций

Форма выпуска

Ингалятор Фликсотид

Выпускается в виде дозированного аэрозоля, высвобождающего при одном нажатии на специальный дозирующий клапан 25 мкг, 50 мкг, 125 мкг или 250 мкг активного вещества — флютиказона пропионата. Каждый ротадиск с флютиказоном пропионатом представляет собой блистер из двойной фольги, содержащий 4 равные дозы препарата, симметрично расположенные на диске. Каждая доза содержит смесь флютиказона пропионата (50, 100, 250 или 500 мкг) и лактозы с более крупным размером частиц. Вдыхать препарат необходимо с помощью специального прибора, специально разработанного для вышеописанных дисков.

Применение

Флютиказон пропионат обладает выраженным местным противовоспалительным действием.

Показания:

Взрослые:

Пациенты, нуждающиеся в регулярной терапии симптомов астмы, и пациенты с нестабильной или прогрессивно ухудшающейся астмой при существующем профилактическом лечении или получающие лечение только бронхолитическими средствами в настоящее время.

Пациенты с тяжелым течением астмы.

Дети:

Показано применение у детей, нуждающихся в профилактической лекарственной терапии астмы, включая

пациентов, симптомы которых не полностью купируются существующим профилактическим медикаментозным лечением в настоящее время.

Дозировка и введение

Флютиказон пропионат в виде ингалятора или ротадисков предназначены для использования в виде ингаляций. Необходимо убедить пациентов в регулярном использовании препарата. Начало лечебного эффекта лежит в пределах от 4 до 7 дней.

Дозы препарата должны быть индивидуально подобраны и составлены в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.

Взрослые и дети старше 16 лет:

Рекомендуемая доза от 100 до 1000 мкг два раза в день ежедневно.

Рекомендована следующая схема применения препарата в зависимости от степени тяжести течения бронхиальной астмы.

Легкая степень тяжести течения БА — 100—250 мкг два раза в день.

Средняя степень тяжести течения БА — 250—500 мкг два раза в день.

Тяжелая степень течения БА — 500—1000 мкг два раза в день. Доза препарата может корректироваться, пока не будет достигнут контроль заболевания.

Дети старше 4 лет:

Рекомендуемая доза от 50 до 100 мкг ежедневно два раза в день. В зависимости от степени тяжести заболевания начальная доза препарата колеблется в интервале 50—100 мкг два раза в день ежедневно. Доза может корректироваться в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов и от степени выраженности симптомов астмы.

Противопоказания, предупреждения и т.д.

Противопоказания:

Ингаляции флютиказона пропионата противопоказаны пациентам, имеющим в анамнезе гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Предостережения:

При введении ингаляционного флютиказона пропионата функции надпочечников обычно остаются в пределах нормального диапазона.

У детей, принимающих рекомендованные дозы ингаляционного флютиказона пропионата, функции надпочечников остаются в пределах нормы. У детей, получавших ингаляционный флютиказон пропионат, не наблюдались какие-либо системные побочные эффекты, в особенности не было отмечено нарушения роста. Тем не менее, надо учитывать возможные эффекты от предыдущего периодического лечения пероральными стероидными препаратами. Ингалируемый флютиказон пропионат должен минимизировать потребность в пероральных стероидах.

Побочные явления:

В редких случаях может возникнуть кандидоз полости рта и горла (кандидозный стоматит). Таким пациентам полезно полоскать рот водой после применения ингалятора. Симптоматический кандидоз можно устранить местным противогрибковым лечением, пока продолжается применение ингалятора с флютиказоном пропионатом.

GlaxoWellcome

Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: (095) 128-94-61, 128-94-69.
Факс: (095) 120-01-23.

Представительство в Санкт-Петербурге:

Россия, 199053, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., 9/6.
Тел./факс: (812) 119-62-73.

Фликсотид (флутиказона пропионат) — новый шаг в терапии бронхиальной астмы

Проблема бронхиальной астмы, актуальность которой очевидна, особенно в последнее десятилетие, из-за неуклонного роста заболеваемости, тяжести течения и смертности, заставляет врачей и ученых брать новые вершины в улучшении диагностики и создании новых эффективных препаратов. Исторически терапия бронхиальной астмы концентрировалась на устранении обратимой обструкции дыхательных путей с помощью бронхолитических препаратов, таких как β_2 -агонисты и теофиллины. Однако, обеспечивая немедленное устранение симптомов, указанные препараты не предотвращают дальнейшего прогрессирования заболевания. И лишь в последние годы врачи пришли к выводу, что бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием и наиболее эффективно контролируется ингаляционными стероидами. Мирная фармацевтическая индустрия стремится к созданию препаратов, обладающих высокой эффективностью в лечении бронхиальной астмы и минимальной возможностью возникновения побочных эффектов. Первым препаратом, разработанным в лабораториях компании Glaxo, был беклометазон дипропионат, который впервые дал возможность лечить бронхиальную астму ингаляционным способом и избежать побочных действий, характерных для пероральных стероидных препаратов. Дальнейшим достижением компании явилось создание Фликсотид (флутиказона пропионата), обладающего рядом преимуществ и отвечающего всем свойствам идеального ингаляционного стероидного препарата:

- высокая липофильность
- высокая селективность к глюкокортикостероидным рецепторам
- высокая афинность к глюкокортикостероидным рецепторам
- высокая местная активность и терапевтический индекс
- незначительная оральная биодоступность
- высокий системный клиренс
- неактивные метаболиты.

Разработка флутиказона пропионата открыла новые возможности в терапии бронхиальной астмы.

В настоящее время еще не достаточно выяснено, каким образом ингаляционные стероиды контролируют воспаление при бронхиальной астме, однако очевидно, что широта охвата основных звеньев воспаления делает их более эффективными, чем специфические антагонисты медиаторов. Механизм противовоспалительного действия препарата следующий. Благодаря высокой липофильности молекула препарата соединяется с глюкокортикостероидным рецептором в цитозоле клеток, участвующих в воспалении. Данный комплекс непосредственно влияет на транскрипцию генов через взаимодействие с молекулой ДНК. Данное влияние происходит двумя путями:

- угнетение функции имеющейся мРНК в синтезе воспаления протеинов;
- образование новой мРНК и синтез новых противовоспалительных протеинов (липокортин, нейтральная пептидаза и т.д.). Вновь синтезированные пептиды непосредственно угнетают фосфолипазу A2, ответственную за продукцию простагландин, лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов [1,2].

Успех противовоспалительного действия ингаляционных стероидов обусловлен физико-химическими и фармакокинетическими свойствами молекулы препарата.

Высокая липофильность

Молекула флутиказона пропионата обладает высокой липофильностью, что обеспечивает оптимальное внедрение препарата внутрь клетки и пролонгированное взаимодействие с глюкокортикостероидными рецепторами. Данное свойство также обуславливает низкую абсорбцию препарата в системное кровообращение и быструю инактивацию в печени.

Высокая селективность к глюкокортикостероидным рецепторам

Одним из наиболее важных моментов при создании фликсотид явилось обеспечение соответствующего взаимодействия с глюкокортикостероидными рецепторами и исключения влияния на другие рецепторы (прогестероновые, андрогеновые, эстрогеновые, минералокортикоидные), что дало возможность уменьшить количество побочных эффектов и повысить его противовоспалительную активность. В экспериментальных условиях было выяснено, что активность фликсотид в отношении прогестерона в 20 раз ниже, чем его глюкокортикостероидная активность, а влияние на андрогеновые, эстрогеновые и минералокортикоидные рецепторы практически отсутствует. При исследовании препарата в терапевтических дозировках не было отмечено влияния на указанные рецепторы.

Высокая афинность к глюкокортикостероидным рецепторам

Качество взаимодействия препарата с рецептором обуславливает силу и длительность его противовоспалительной активности. В экспериментальных условиях было установлено, что флутиказона пропионат обладает высокой афинностью к глюкокортикостероидным рецепторам (в 18 раз больше, чем дексаметазон, и в 200 раз больше, чем натуральный глюкокортикостероид — гидрокортизон).

Местная активность и терапевтический индекс

Местная противовоспалительная активность препарата оценивалась по сосудосуживающему тесту. Полученные результаты свидетельствовали, что флутиказона пропионат более чем в 8,2 раза сильнее флуцинолона ацетонида, используемого в качестве стандартного показателя при изучении местного противовоспалительного действия стероидов.

Одним из важных показателей эффективности и безопасности препарата является его терапевтический индекс, оцениваемый как соотношение между

местной противовоспалительной активностью и его системными эффектами. Установлено, что флутиказона пропионат имеет высокий терапевтический индекс, равный 200.

Системная биодоступность

Оральная биодоступность флутиказона пропионата составляет менее 1%, что значительно ниже, чем у других ингаляционных стероидных препаратов. Подтверждением этому явились исследования, проведенные с внутривенным, ингаляционным и пероральным введением фликсотид. Уровень препарата в плазме измерялся чувствительным специфическим радиоиммунным методом. При внутривенном введении 2 мг препарата его плазменный клиренс был очень высоким (около 900 мл/мин), в то время как почечный клиренс был минимальным. Плазменный клиренс препарата практически эквивалентен току плазмы в печени. При приеме флутиказона пропионата внутрь в дозе 16 мг уровень радиоактивности плазмы был обусловлен наличием его метаболитов. Менее 5% полученной дозы препарата выводилось путем почечной фильтрации и 95% через кишечник. При внутривенном и оральном введении флутиказона пропионата не было обнаружено конъюгированных метаболитов в плазме. Одновременно проводилась оценка функции адренгипоталамогипофизарной системы. Не было отмечено влияния препарата на уровень кортизола в плазме крови. Данное исследование демонстрирует, что флутиказона пропионат выводится из системного кровообращения со скоростью эквивалентной току плазмы в печени. Препарат полностью подвергается метаболизму в печени при первом прохождении, а образовавшиеся метаболиты не обладают системной и противовоспалительной активностью.

Рассмотренные выше свойства флутиказона пропионата были подтверждены программой многоцентровых клинических испытаний. Целью проводимых исследований явилось изучение эффективности и безопасности препарата при лечении легкой, средней степени тяжести и тяжелой астмы у всех возрастных групп. Результаты свидетельствуют, что флутиказона пропионат в дозах от 100 мкг до 800 мкг при лечении бронхиальной астмы средней степени тяжести обеспечивает [3]:

- значительное, дозозависимое улучшение функции легких
- снижение потребности в дополнительной бронхолитической терапии
- минимальное количество побочных эффектов и отсутствие влияния в терапевтической дозе на уровень кортизола в плазме крови
- снижение частоты обострений.

Следует также отметить, что флутиказона пропионат был эквивалентно эффективен в виде аэрозоля и в виде сухой пудры, не отмечено различий при использовании препарата со спейсером и без него.

Изучалась возможность использования флутиказона пропионата в высоких дозах (до 2000 мкг) у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы [4].

Исследование проводилось в течение 12 месяцев. Фликсотид назначался в виде дозированного аэрозольного ингалятора и сухой пудры. Препарат в обеих формах доставки значительно улучшал функциональные показатели легких и не вызывал изменения уровня кортизола в крови у 93% пациентов. Отмечено снижение количества обострений в течение исследуемого периода; у 70% пациентов обострения отсутствовали.

Таким образом, благодаря высокой эффективности и низкому уровню побочных системных эффектов препарата фликсотид может быть использован длительно в высоких дозах для лечения тяжелой астмы и как альтернатива оральной стероидной терапии.

Изучалось применение препарата у детей [5]. Фликсотид обеспечивал оптимальную эффективность в уменьшении количества симптомов бронхиальной астмы и снижении частоты обострений, и что особенно важно для детской возрастной группы, отсутствие влияния на скорость роста при длительном использовании [6].

Таким образом, фликсотид является новым, эффективным, безопасным средством для лечения бронхиальной астмы. Идеальные для ингаляционных стероидов фармакологические свойства фликсотид определяют его клинические преимущества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. Cell. 1989; 56: 335-44.
2. Adcock I.M., Bronnegard M., Barnes P.J. Glucocorticosteroid receptor mRNA localisation and expression in human lung. Am Rev Respir Dis 1991; 143: A628.
3. Dahl R., Uundback B., Malo J.L. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. Chest 1993.
4. Noonan M.J., Chervinsky P., Weisberg S.G. et al. Fluticasone propionate aerosol in the treatment of oral corticosteroid dependent asthmatics. European Respiratory Journal 1993.
5. MacKenzie C.A., Weisberg E.G., Tabachnik E. et al. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. European Journal of pediatrics 1993.
6. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. Archives of Disease in Childhood 1993; 68: 673-676.

кислоты в процентах в отношении к процентному составу арахидоновой кислоты. При увеличении этого показателя в липидном экстракте эндобронхиального смыва свыше 8,5 диагностируют злокачественную опухоль легких.

Несмотря на усилия клиницистов всего мира проблема рака легких продолжает занимать одно из центральных мест в современной структуре заболеваемости населения. Как правило, во фтизиопульмонологическом стационаре возникают большие сложности при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований с неспецифическими заболеваниями легких. Создавшееся положение требует поиска новых дополнительных средств диагностики рака легких, по возможности на более ранних стадиях [2,5].

В последние годы большой интерес как у онкологов, так и у терапевтов вызывает проблема патогенетической роли нарушений липидного обмена в процессе формирования злокачественной опухоли. Так, *C.R.Thompson* (1990), ссылаясь на результаты многих своих коллег, утверждает, что обратная корреляция между уровнем холестерина в сыворотке крови и смертностью от рака является не только результатом понижения холестерина как метаболического эффекта при еще не выявленных опухолях, но и определяется воздействием гиперхолестеринемии на процесс развития самой опухоли [6,12]. В 1985 г. были опубликованы данные группы исследователей из Высшей медицинской школы в Хаммерсмите о значительном влиянии злокачественных новообразований, в основном желудочно-кишечного тракта, на жирнокислотный спектр мембран эритроцитов и сочетание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [13]. На большом клиническом материале показано, что на ранних стадиях развития опухоли происходит снижение отношения процентного содержания стеариновой к олеиновой кислоте в мембранах эритроцитов почти вдвое, что дает значительный диагностический эффект. Впоследствии утверждалось, что показатели десатурации, выражающиеся в увеличении процентного состава ненасыщенных жирных кислот могут довольно точно характеризовать массу опухоли, стадию заболевания и даже степень злокачественности [9]. В возникшей затем полемике многие авторы возражали против использования коэффициента соотношения стеарат/олеат как диагностически значимого показателя степени десатурации высших жирных кислот [10,11]. В частности, указывалось на значение понижения содержания арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов при опухолевом процессе. Вообще в методике Вуда и его коллег отмечали большое количество неточностей, затрудняющих достоверную оценку результатов исследования. Само по себе изучение липидного состава мембран эритроцитов является достаточно неспецифичным исследованием, особенно для постановки диагноза опухоли конкретной локализации. Кроме того, необходимо учитывать особенности питания обследуемых больных, поскольку показатели липидного метаболизма и, соответственно, жирнокислотный спектр могут быть весьма вариабельны в зависимости от диеты [7,11].

Целью нашего исследования являлась более тщательная разработка дополнительных диагностических критериев

злокачественной опухоли легких. В связи с этим предполагалось проследить динамику показателей жирнокислотного состава эндобронхиального смыва, полученного по возможности в участке новообразования и из неповрежденных зон противоположного легкого у тех же больных в качестве контроля.

Всего нами обследовано 93 больных обоего пола в возрасте 20—60 лет. Из них у 20 пациентов диагностировали неспецифические заболевания легких, у 52 гистологически верифицирован диагноз злокачественной опухоли и у 21 при биопсии онкопатологии не выявлено. Среди лиц с установленным диагнозом рака легких 47 мужчин и 5 женщин. В анамнезе 32 пациента отмечали длительное интенсивное курение (до 1 пачки сигарет в день и более). При обследовании у 45 больных установлена центральная форма рака легкого и у 7 — периферическая. Гистологически у 25 больных выявлялся плоскоклеточный рак, у 11 — умеренно-дифференцированная аденокарцинома, у 6 — малодифференцированная аденокарцинома, у 4 — недифференцированный рак и у 6 пациентов — рак без уточнения. Клиническая картина также была различной в зависимости от стадии опухоли. В связи с этим мы выделяли три основные группы больных раком легкого. В 1-ю группу исследования входили 11 человек, у которых основным и почти единственным клиническим симптомом являлся приступообразный сухой кашель, сохраняющийся в течение нескольких месяцев. У 3 человек наблюдалось кровохарканье, у 2 субфебрильная температура, небольшое увеличение острофазовых показателей крови. При рентгенологическом исследовании у больных 1-й группы не выявлялось достоверных признаков поражения легких. Однако у 7 человек из этой группы наблюдалось слабо выраженное обеднение легочного рисунка, повышение воздушности легочных полей. Злокачественные новообразования у лиц 1-й группы являлись находкой при эндоскопическом обследовании. 2-я группа включала 31 пациента, при рентгенологическом обследовании которых выявлялись сегментарные или долевые затенения по типу воспалительной инфильтрации. Повышение температуры наблюдалось у 24 (77%) человек, интенсивный кашель у 27 (87%), кровохарканье у 14 (45%) больных, одышка определялась у 6 (19%) пациентов. Из лабораторных исследований: СОЭ у лиц 2-й группы не превышала 20 ± 7 мм/час, лейкоцитоз составлял $8,1 \pm 3,3 \times 10^9$ /л. На томограммах определялось сужение просвета бронхов у 7 человек, тень опухоли выявлялась у 4. 3-ю группу составили 10 пациентов, при рентгенологическом обследовании которых отчетливо выявлялся ателектаз, уменьшение доли легкого в объеме, на томограммах — выраженный бронхостеноз, у 4 чел. — “культя бронха”.

Всем пациентам проводилась фибробронхоскопия с прицельной биопсией. Эндобронхиальные смывы получали в объеме 10—15 мл по методике, описанной *Г.И.Лукомским и соавт.* [3]. Контролем служили смывы из неповреж-

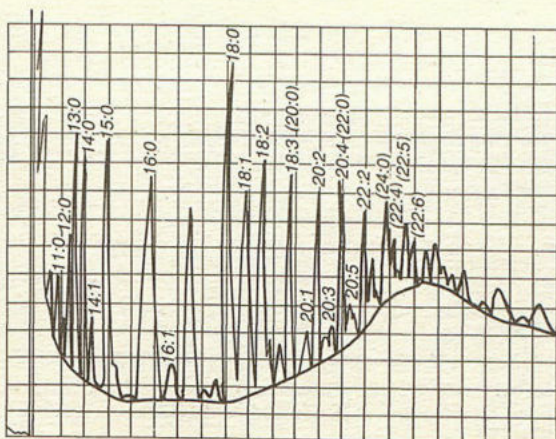


Рис. Газожидкостная хроматограмма у больного К., 50 лет, страдающего хроническим бронхитом.

Хроматограмма иллюстрирует четкое разделение пиков жирных кислот в липидном экстракте эндобронхиального смыва.

денных зон противоположного легкого. Липиды выделялись по методу *Y.Folch* в модификации *К.М.Синяка и соавт.* [4]. Гидролиз и метилирование липидов проводили путем прогревания экстрактов в избытке метанола и в присутствии серной кислоты, метод описан там же [4]. К концентрированным до капли экстрактам липидов добавляли 5 мл 1% серной кислоты в метаноле и в стеклянных пробирках с наглухо завинчивающимися изолирующими пробками, прогревали на водяной бане при 80°C в течение 20 мин, приливая к пробе перед окончанием инкубации 2 мл дистиллированной воды. После охлаждения проводили 3-кратную последовательную экстракцию метилированных продуктов гидролиза тремя миллилитрами гексан-эфирной смеси (1:1). Затем гексан-эфирные экстракты объединили и концентрировали в вакууме водоструйного отсоса до 50 мкл. Газохроматографическое исследование проводилось в хроматографе "Хром-5" с пламенно-ионизационным детектором. Вводили 2—3 мкл конечной смеси с предварительным исследованием спектра стандартного набора метиловых эфиров жирных кислот. Количественную оценку хроматограмм проводили методом внутренней нормализации, путем измерения площадей интересующих нас пиков и определения их доли (в относительных процентах) к общей сумме площадей пиков (рисунок). Результаты обрабатывали методом вариационной статистики (t-критерий Стьюдента) и корреляционного анализа.

Результаты нашего исследования показали прежде всего изменения процентного состава стеариновой, олеиновой и арахидоновой кислот в общем липидном наборе эндобронхиального смыва (табл.). Не было статистически достоверных отличий процентного содержания пальмитиновой кислоты при злокачественном новообразовании. В то же время отмечалась тенденция к повышению содержания стеариновой кислоты по сравнению с данными при неспецифических заболеваниях легких. Мы выявляли также значительное увеличение уровня олеиновой кислоты при опухоли по сравнению с неспецифическими заболеваниями

легких (НЗЛ) и контрольными цифрами. Но наиболее выраженные изменения касались уровня арахидоновой кислоты, который при злокачественном новообразовании достоверно понижался по сравнению с НЗЛ и контролем. По мнению некоторых авторов [1,8] арахидоновая кислота может оказывать селективный цитотоксический эффект на опухолевые клетки. Повышение уровня арахидоновой кислоты в клетках влияет на перекисные окисления липидов клеточных мембран, может способствовать значительному повышению содержания свободных радикалов. Точные механизмы предполагаемого избирательного эффекта в настоящее время изучены мало. Могут играть роль нарушения в обмене липидов, приводящие к дисбалансу протеинов и нуклеиновой кислоты, подавление митохондриальной функции [8]. Есть данные, что арахидоновая кислота, регулируя синтез простагландинов Е, способна влиять на активность защитной системы макрофагов при опухолевом процессе [1]. Для удобства диагностики мы свели полученные показатели стеариновой, олеиновой и арахидоновой кислот в единый коэффициент: процентное содержание стеариновой кислоты + процентное содержание олеиновой кислоты по отношению к процентному составу арахидоновой кислоты. Как видно из таблицы, в участках злокачественной опухоли этот показатель более чем в два раза превышал уровень при неспецифических заболеваниях легких и контрольную цифру. Учитывая доверительные границы показателя соотношения жирных кислот, можно говорить о диагностическом значении этого признака при величине свыше 8,5 ($11,8 \pm 1,1 \times 3$; $k=3$, при $p<0,001$).

Таким образом, при обследовании выявлялась определенная динамика показателей процентного соотношения жирных кислот эндобронхиального смыва в участке локализации злокачественной опухоли, прежде

Т а б л и ц а

Содержание жирных кислот в эндобронхиальном смыве больных различных групп ($M \pm m$), отн. %

Жирнокислотный состав	Контроль	Неспецифические заболевания легких	Злокачественная опухоль
C14:0	$2,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$
C15:0	$1,9 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,15$
C16:0	$24,6 \pm 1,1$	$19,1 \pm 0,9$	$21,8 \pm 1,2$
C16:1	$3,3 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,45$
C18:0	$15,1 \pm 0,75$	$13,4 \pm 0,8$	$17,0 \pm 0,91^*$
C18:1	$29,6 \pm 1,35$	$26,3 \pm 0,9$	$34,5 \pm 1,1^{**}$
C18:2	$7,4 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,55$	$8,3 \pm 0,35$
C20:4	$9,6 \pm 0,8$	$10,2 \pm 0,75$	$5,9 \pm 0,66^{***}$
C22:1	$4,2 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,25$	$5,1 \pm 0,3$
(C18:0+C18:1)/C20:4	$5,5 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,9$	$11,8 \pm 1,1^{***}$

П р и м е ч а н и е. * — статистически достоверные различия по сравнению с НЗЛ ($p<0,01$),

** — статистически достоверные различия по сравнению с НЗЛ ($p<0,001$) и контролем ($p<0,01$),

*** — статистически достоверные различия ($p<0,001$).

всего значительно понижался уровень процентного содержания арахидоновой кислоты. Данные изменения позволили вывести коэффициент отношения содержания стеариновой и олеиновой кислот к арахидоновой и при увеличении этого показателя в общем липидном экстракте эндобронхиального смыва свыше 8,5 диагностировать злокачественную опухоль легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Л.Е., Прохорович А.Л., Верткин А.Л. и др. Жирные кислоты и злокачественные опухоли // Клини. мед. — 1992. — № 7—8. — С.20—23.
2. Коган Е.А. Предрак и рак легкого // Арх. пат. — 1990. — № 6. — С.76—83.
3. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопупулмонология. — М., 1982. — С.400.
4. Синяк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования // Лаб. дело. — 1976. — № 1. — С.37—41.
5. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М., 1987. — С.304.
6. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ. — М., 1990. — С.380.

7. Borgeson C.E., Pardini L., Pardini R.S., Reitz R.C. Effects of Dietary fish oil on human mammary carcinoma on lipid metabolizing enzymes // Lipids. — 1989. — Vol.24, № 4. — P.290—295.
8. Das V.N., Begin M.E., Ellis G. et al. Polyunsaturated fatty acid augment free radical generation in tumor cells in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1987. — Vol.145, № 1. — P.15—24.
9. Habib N.A., Hershman M.I., Smadija C. et al. Desaturation of cell membrane fatty by urine from patients with cancer // Surg. Res. Commun. — 1987. — № 1. — P.111.
10. Lawson N., Taylor A.Y., Manche A. et al. Inadequacy of oleic acid in erythrocytes as a marker of malignancies // Br. Med.J. — 1987. — Vol.294. — P.769.
11. Neoptolemos J.P., Clouton H., Heagerty A.M. et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer // Br. J. Cancer. — 1989. — Vol.58, № 5. — P.575—579.
12. Salmong C.E., Beaglenole R., Prior I.A. Are low cholesterol values associated with excess mortality // Br. Med. J. — 1985. — Vol.290. — P.422—424.
13. Wood C.B., Habib N.A., Thompson A. et al. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies // Br. Med. Med. J. — 1958. — Vol.291. — P.163—164.

Поступила 21.03.94.

© Коллектив авторов, 1995

УДК 616.233-002.2-084.3

Н.Г.Яковлева, Н.И.Александрова, В.К.Кузнецова

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE AIRWAYS CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS DURING THE LONG-TERM DISPENSARY FOLLOW-UP

N.G.Jakovleva, N.I.Alexandrova, V.K.Kuznetsova

Summary

The prolonged study of airway pass was performed in 94 patients with various entities of chronic bronchitis (CB). The dynamics of airway pass was evaluated according to year averaged reductions (YAR) of FEV₁. This index was compared with physiological reduction standard (0.03 l). The negative dynamics of YAR FEV₁ was found in all the entities of CB but in most cases in chronic obstructive bronchitis (COB). In these cases FEV₁ diminution to the critical level (1.0 l) was occurred. After that the further decrease of FEV₁ wasn't noted, if particularly the treatment was proceeded. In patients with chronic non-obstructive bronchitis YAR FEV₁ was less expressed, but in most cases, the negative dynamics was occurred. The YAR FEV₁ study in patients with CB with reversible airway limitation was difficult because of clinical courses variations and occurrence of the negative dynamics.

Therefore, the YAR FEV₁ index may be available as one of diagnostic criteria in estimation of functional state dynamics in patients with various entities of CB.

Резюме

Проводилось продолжительное исследование проходимости дыхательных путей у 94 больных с различными формами хронического бронхита. Динамика бронхиальной проходимости оценивалась по среднегодовому снижению (СГС) FEV₁. Этот показатель сравнивался со стандартом физиологического снижения (0,03 л). Отрицательная динамика СГС FEV₁ была выявлена во всех формах хронического

бронхита, но в наибольшей степени — при обструктивном хроническом бронхите. В этих случаях снижение FEV₁ достигало критических значений (1,0 л), после чего дальнейшее снижение FEV₁ не наблюдалось, особенно, если лечение продолжалось. У всех больных с необструктивным хроническим бронхитом СГС FEV₁ было выражено ниже, однако в большинстве случаев наблюдалась негативная динамика. Изучение СГС FEV₁ у больных с хроническим бронхитом с обратимой обструкцией было затруднено из-за вариации клинического течения и наблюдающейся негативной динамики.

Таким образом, показатель СГС FEV₁ может быть использован как диагностический критерий при оценке динамики функциональных состояний больных с различными формами хронического бронхита.

Известно, что хронический бронхит (ХБ) представлен двумя основными формами. При одной из них, хроническом обструктивном бронхите (ХОБ), в клинической картине определяющими являются необратимые обструктивные нарушения. Для другой, хронического необструктивного бронхита (ХНБ), эти нарушения не характерны, а обострения заболевания связаны с особенностями течения воспалительного процесса [1,2,7,10]. В последние годы многими клиницистами среди больных ХОБ выделяются лица с так называемым бронхоспастическим синдромом, для которых характерно нарастание нарушений проходимости дыхательных путей (НПДП) во время обострения и частичная и даже полная их обратимость в период ремиссии [5,7,9]. Эти больные без обструктивных нарушений и с необратимой и обратимой обструкцией достаточно отчетливо различаются по особенностям клинических проявлений и изменениям анатомо-физиологических свойств аппарата вентиляции. Так, при ХОБ выявляются выраженные неоднородные НПДП, обусловленные главным образом развитием эмфиземы легких, именно поэтому для них характерна малая обратимость. В большинстве случаев ХНБ отчетливые отклонения показателей, характеризующие функциональное состояние внешнего дыхания (ВД), отсутствуют. Однако у небольшой группы больных ХНБ выявляется синдром нарушений, характерный для начальной эмфиземы легких [3,5,8,11]. Для больных с бронхоспастическим синдромом характерны НПДП, выраженность которых зависит от фазы заболевания [5,9]. Если особенности клинической картины и изменения показателей, характеризующих ВД, при различных формах ХБ можно считать достаточно изученными, то динамика их в процессе длительного диспансерного наблюдения и лечения представляется малоизученной. Поэтому мы проанализировали динамику НПДП у больных с этими тремя формами ХБ: ХНБ, ХОБ с необратимой обструкцией и ХБ с обратимым бронхоспастическим синдромом в процессе диспансерного наблюдения в течение 10 лет, проводившегося в ГНЦ пульмонологии МЗ СССР.

Анализируемую группу составили мужчины, из которых 27 имели ХНБ (средний возраст $36 \pm 3,2$ года), у 46 — ХБ протекал с необратимыми обструктивными нарушениями (средний возраст $49 \pm 2,6$ года) и у 21 — ХБ с обратимым бронхоспастическим синдромом (средний возраст $32 \pm 2,2$ года). У всех больных диагноз был установлен на основании полного клинического, рентгенологического, бронхологического и лабораторного обследования в клинике Центра. В процессе диспансерного наблюдения больные получали базисную поддерживающую терапию и при каждом обострении

стационарное лечение повторялось, а при отсутствии его — один раз в год проводилось детальное клинικο-лабораторное обследование.

Для оценки состояния проходимости ДП использовали исследование отношений поток-объем-время в процессе выполнения испытуемым маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на аппарате "Пневмоскрин-II" фирмы "Э.Егер" (ФРГ). Исследование проводилось по стандартной методике, оценка по разработанным ранее должным величинам и критериям [4,5]. Выраженность НПДП определяли по интегральному показателю — индексу проходимости ДП (ИПДП), который рассчитывали по специальной программе. Его величина отражает степень отклонения от нормальных значений комплекса получаемых показателей. Отсутствию нарушений соответствовали значения ИПДП от 1,0 до 2,0, а крайне резким НПДП — 10,0. Динамику состояния проходимости ДП в процессе наблюдения оценивали по среднегодовой убыли (СГУ) интегрального показателя ОФВ₁ и сопоставляли полученную величину с коэффициентом убыли показателя в зависимости от возраста, рассчитываемого для должной величины (0,03 л).

В процессе диспансерного наблюдения у 4 больных с ХНБ диагноз был изменен на ХОБ в связи с появившимися стойкими нарушениями бронхиальной проходимости или же с годами была диагностирована эмфизема легких. Из оставшихся 23 больных 7 наблюдались в течение 5 лет, 14 — от 5 до 10 лет и 4 — более длительный срок. У 14 больных ХОБ срок наблюдения был меньше 5 лет, у 23 он составил от 5

Т а б л и ц а 1

Показатели состояния проходимости дыхательных путей у больных различными формами ХБ в начале наблюдения

Показатели	Границы нормальных значений	ХНБ	ХБ	
			с необратимой обструкцией	с обратимой обструкцией
ЖЕЛ, % должн.	≥81	109±1,9	78±1,5	77±2,1
ОФВ ₁ , % должн.	≥81	94±1,2	47±1,6	58±2,9
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % должн.	≥85	95±0,7	56±1,7	61±2,4
ПОС, % должн.	≥71	107±1,8	51±1,5	72±1,7
МОС ₂₅ , % должн.	≥71	91±1,4	25±1,6	39±2,2
МОС ₅₀ , % должн.	≥61	85±1,5	21±1,1	31±1,9
МОС ₇₅ , % должн.	≥51	72±2,1	16±1,2	27±1,8
ИПДП, б/разм.	≤3,0	2,9±0,3	8,8±0,3	7,3±0,4

Таблица 2

Динамика ОФВ₁ (л) у больных разными формами ХБ в процессе одного обострения ($M \pm m$)

Форма ХБ	Срок от начала лечения	Число наблюдений	Изменения ОФВ ₁
ХНБ	2 недели	17	0,05±0,03
	1—2 мес.	14	0,06±0,04
ХБ с необратимой обструкцией	2 недели	16	0,04±0,03
	1—2 мес.	13	0,09±0,05
ХБ с обратимой обструкцией	2 недели	21	0,18±0,09*
	1—2 мес.	13	0,14±0,14

Примечание. Звездочка — статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

до 10 лет и у 9 больных — свыше 10 лет. Большинство больных ХБ с преобладанием обратимого бронхоспастического синдрома (13 человек) наблюдались меньше 5 лет, от 5 до 10 лет — 5 и более длительный срок — 3 пациента.

В начале наблюдения (табл.1) в группе больных ХНБ почти у половины (частота 0,47) НПДП выявлено не было. У остальных были установлены незначительные по выраженности нарушения (ИПДП от 3,1 до 4,5), которые можно было расценить как начальные. Если в среднем по группе больных ХНБ изучаемые показатели не обнаруживали отклонения от нормы, то у больных с обструктивными формами ХБ их изменения соответствовали резким при необратимой обструкции или весьма значительным НПДП при обратимых бронхоспастических нарушениях.

Анализ динамики проходимости ДП в процессе одного обострения (стационарного лечения) показал (табл. 2), что непосредственно после начала лечения через 2 недели у больных ХНБ и ХОБ существенных изменений ОФВ₁ не наблюдалось. У больных с обратимым бронхоспастическим синдромом, напротив, в эти сроки были получены положительные сдвиги ОФВ₁. Заслуживает внимания также и тот факт, что у больных ХНБ и ХОБ изменения ОФВ₁, как правило, были положительными и не превышали 0,3 л, а у больных с проявлениями обратимого бронхоспастического синдрома наблюдались как положительные, так и отрицательные изменения ОФВ₁. При этом положительные изменения были зарегистрированы у 10 больных (диапазон их от +0,2 л до +1,2 л), а отрицательные — у 7 (диапазон их не превышал -0,5 л). К концу пребывания в стационаре (через 1—2 мес.) в среднем при всех формах ХБ была отмечена положительная динамика ОФВ₁, которая также была более выражена у больных с обратимой обструкцией. Надо отметить, что и в этот период у них наблюдалось как увеличение (от +0,2 до +0,9 л), так и уменьшение (от -0,3 до -0,5 л) ОФВ₁. Так как отрицательная динамика ОФВ₁ свидетельствовала о продолжающемся обострении заболевания, то наблюдение за 6 больными ХБ с преобладанием бронхоспастического синдрома с отри-

цательной динамикой ОФВ₁ было продолжено. Через 6 мес. достоверная положительная динамика ОФВ₁ была зарегистрирована только у 3 из них, а у остальных существенных изменений этого показателя не произошло.

При изучении СГУ ОФВ₁ было установлено, что у больных ХНБ в среднем его величина уменьшилась на $0,047 \pm 0,021$ л ($p < 0,005$), что значительно превышало физиологическую убыль показателя. В то же время при индивидуальной оценке у больных этой группы было выявлено, что почти у половины (11 больных) уменьшение ОФВ₁ не превышало физиологической годовой редуции (0,03 л), у 8 оно составило 0,09 л и только у 4 больных оно было более выраженным. Надо отметить, что несмотря на то, что у 12 больных ХНБ в процессе наблюдения прослеживалась отрицательная динамика ОФВ₁, превышающая физиологическую редуцию, она происходила в пределах нормальных значений показателя. Поэтому в конце наблюдения выраженные нарушения бронхиальной проходимости в этой группе больных не выявлялись (ИПДП не превышал 3,5).

У больных ХОБ с необратимой обструкцией СГУ ОФВ₁ в среднем по группе составила — $0,068 \pm 0,022$ л, что практически в 2 раза превышало физиологический уровень ($p < 0,001$). При индивидуальной оценке выявлена вариабельность изменений этого показателя: у 8 пациентов СГУ не превышала физиологического уровня, у 21 — была в пределах от 0,04 до 0,09 л, еще более выраженная редуция наблюдалась у 10 человек, в то же время у 7 никакой динамики ОФВ₁ не прослеживалось. Следовательно, у 1/3 больных ХОБ (частота 0,32) при длительном наблюдении СГУ ОФВ₁ не превышала физиологической, а у остальных 2/3 превышала ее (частота 0,67), несмотря на проводившееся лечение обострений и противорецидивные мероприятия.

Особенности клинического течения ХБ с преобладанием бронхоспастического синдрома (наличие обострений со значительным ухудшением проходимости ДП и постепенное выраженное ее улучшение в процессе лечения) затрудняет изучение СГУ ОФВ₁ у этой категории больных. Сопоставление величин ОФВ₁ у больных ХБ с синдромом обратимого бронхоспазма в начале каждого обострения выявило отчетливую отрицательную динамику в процессе длительного наблюдения, которая составила в среднем $-0,64 \pm 0,10$ л ($p < 0,001$). Так как обострения у этой категории больных достаточно длительные, то из выведенной ранее динамики можно рассчитать СГУ ОФВ₁. Рассчитанная таким способом она составила от 0,18 до 0,23 л, что оказалось значительно больше, чем у больных ХОБ.

Этапный анализ СГУ ОФВ₁ у больных ХНБ и ХОБ (табл. 3) показал, что в первые 5 лет наблюдения у больных ХНБ в среднем уменьшения ОФВ₁ обнаружено не было. Обусловлено это было тем, что в этот период практически у половины больных происходил прирост значений ОФВ₁, свидетельствующий о положительном влиянии лечебных мероприятий. На следующих этапах СГУ ОФВ₁ оставалась практически постоянной, незначительно превышавшей физиологический уровень. У больных ХОБ СГУ ОФВ₁ существенно не различалась

Таблица 3

Среднегодовая убыль ОФВ₁ (л) у больных ХНБ и ХОБ в зависимости от срока наблюдения ($M \pm m$)

Форма ХБ	Срок наблюдения, лет		
	до 5	от 5 до 10	больше 10
ХНБ	0,02±0,04	0,05±0,03	0,04±0,005
ХОБ	0,07±0,03	0,08±0,01	0,06±0,007

на всех этапах наблюдения, хотя и эти больные получали соответствующее лечение. В то же время у больных ХОБ СГУ ОФВ₁ существенно различалась в зависимости от выраженности нарушений бронхиальной проходимости. Так, при величине ОФВ₁ больше 2,0 л СГУ ОФВ₁ в среднем составила $0,082 \pm 0,022$ л, а при значениях ОФВ₁ меньше 1,0 л ее величина была существенно ниже: $0,021 \pm 0,001$ л ($p < 0,005$). Вполне правомерным представляется вывод, что для больных ХОБ с преобладанием необратимой обструкции характерно постепенное уменьшение ОФВ₁ и нарастание, следовательно, НПДП, несмотря на проводимые комплексные лечебные мероприятия. Уменьшение ОФВ₁ при этом происходит до критического уровня, которым можно считать 1,0 л, после чего в дальнейшем существенного снижения ОФВ₁ не наблюдается. На этом этапе жизнедеятельность человека зависит от своевременности и адекватности лечебных мероприятий.

Полученные нами в результате длительного наблюдения результаты, таким образом, свидетельствуют о том, что для всех форм ХБ характерно прогрессирующее течение отрицательной динамики ОФВ₁, превышающей его физиологическую редукцию, несмотря на активно проводившееся лечение и постоянное наблюдение. Но у больных ХНБ эта динамика происходила на фоне исходных незначительных НПДП и не приводила к развитию выраженных нарушений. Для больных ХОБ было характерно прогрессивное нарастание нарушений до крайне резких, после чего при условии постоянного наблюдения и проведения лечебных мероприятий дальнейшего ухудшения состояния проходимости ДП не прослеживалось. Особенности клини-

ческого течения ХБ с преобладанием синдрома обратимой обструкции затрудняют оценку динамики нарушения бронхиальной проходимости, но при сравнении исходных данных каждого обострения отмечено отчетливое ухудшение состояния проходимости ДП у этой категории больных, которых по современным представлениям с полной уверенностью можно отнести к группе бронхиальной астмы.

СГУ ОФВ₁ при длительном диспансерном наблюдении может быть использована как один из диагностических критериев оценки динамики функционального состояния внешнего дыхания у больных различными формами ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Н.И. Хронический бронхит // Клиника и лечение болезней органов дыхания / Под ред. А.Н.Кокосова. — СПб., 1992. — С.70—85.
2. Вишнякова Л.А. Новое представление о патогенезе хронического бронхита // Тер. арх. — 1993. — № 3. — С.31—35.
3. Гембицкая Т.Е., Кузнецова В.К. Функция внешнего дыхания у больных эмфиземой легких, этиологически связанной с дефицитом α_1 -антитрипсина // Там же. — 1985. — № 3. — С.91—96.
4. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Козетов Ю.М., Тер-Погосян П.А. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. — Л., 1986.
5. Кузнецова В.К., Садовская М.П., Буланина Е.М. Хронический бронхит в свете функционально-диагностического исследования // Современные проблемы клинической физиологии дыхания / Под ред. Р.Ф.Клемента, В.К.Кузнецовой. — Л., 1987. — С.71—89.
6. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М., 1990. — Т.3. — С.110—179.
7. Путов Н.В., Александрова Н.И. Современные представления о хроническом бронхите // Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического бронхита / Под ред. Н.В.Путова, Н.И.Александровой. — Л., 1989. — С.4—8.
8. Царькова Л.Н. Эмфизема легких // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М., 1990. — Т.3. — С.180—194.
9. Burrows B. Airways Obstructive Diseases: Patogenetic Mechanisms and Natural Histories of the Disorders // Med. Clin. North Am. — 1990. — Vol.74, № 3. — P.547—559.
10. Calverley P.M.A. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease // Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease / Ed. N.J.Gross. — London, 1993. — P.61—80.
11. Macklem P.T. The pathophysiology of chronic bronchitis and emphysema // Med. Clin. North. Am. — 1973. — Vol.57, № 36. — P.669—679.

Поступила 17.06.94.

Г.В.Трубников, Б.И.Козлов, С.В.Тютюнников

**БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АССОЦИИ С
ДРУГИМИ БОЛЕЗНЯМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У
ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕСТНОСТЬ В ПЕРИОД
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕМИПАЛАТИНСКОГО ПОЛИГОНА**

Кафедра факультетской терапии Алтайского Государственного медицинского университета

**BRONCHOPULMONARY DISEASES ASSOCIATED WITH DIFFERENT ILLNESSES OF
THERAPEUTIC DOMAIN IN CITIZENS OF ALTAI REGION IN COMPARISON WITH
RADIOACTIVE EXPOSURE ON THE NATIVE AREA DURING NUCLEAR EXPLOSIONS IN THE
SEMIPALATINSK FIRING PLACE**

*G.V.Trubnikov, B.I.Kozlov, S.V.Tiutiunnikov***S u m m a r y**

Total examination of adults from two farm region of the Altai republic was carried out by screening questionnaire use. In the first region, 897 subjects were examined, and in the second one, 1136 subjects were examined. The pulmonary disease discovery frequency in the first region, that places in the area of radiation exposure from the firing place (explosions in August—October in 1956, 0.1 mber/km^2), was 2 times greater (36%) than in the second region, that places outside of the firing place influence zone. Chronic bronchitis was diagnosed in 30.7% and 16.1% of examined, bronchial asthma was found in 2.0% and 0.1% of ones, and lung tuberculosis was found in 3.1% and 0.5% of ones respectively to the regions. In the first region, chronic obstructive bronchitis was discovered 3 times more often, especially its suppurative entities, than in the second region. Two time increase of morbidity was noted in adolescents and adults, especially in males. In the first region, cardiac and naso-laryngeal diseases were discovered almost 2 time more often than in the second one. There were not significant differences on the other pathologies. Dependence of various diseases relatively to regions on social, professional, age, and sexual factors, smoking, current and cured diseases was not found. The living in the area of radiation exposure is essential risk factor of broncho-pulmonary diseases.

Р е з ю м е

С использованием скрининговой анкеты проведено сплошное обследование взрослого населения двух сельских регионов республики Алтай. В первом регионе обследовано 897 человек, во втором — 1136 человек. Частота выявления больных с бронхолегочными заболеваниями в первом регионе, относящемся к зоне радиационного воздействия полигона (август-октябрь 1956г., $0,1 \text{ мбэр/км}^2$), оказалась в 2 раза выше (36,6%), нежели во втором регионе, находящемся вне зоны воздействия. Хронический бронхит (ХБ) был диагностирован у 30,7% и 16,1%, бронхиальная астма — у 2,0% и 0,1%, туберкулез легких у 3,1% и 0,5% соответственно по регионам. В первом регионе в 3 раза чаще наблюдался обструктивный бронхит, особенно гнойные его формы, отмечено двукратное увеличение заболеваемости у лиц юношеского и молодого возраста, преимущественно у мужчин. В первом регионе по сравнению со вторым почти в 2 раза чаще отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы и носоглотки. По остальным видам патологии существенных различий выявлено не было. Не обнаружено зависимости различных заболеваний по регионам от социальных, профессиональных, возрастных, половых факторов, курения, сопутствующих и ранее перенесенных заболеваний. Проживание населения в местности с радиационным воздействием является фактором риска бронхолегочных заболеваний.

Антропогенные воздействия с техногенными загрязнениями окружающей среды в ряде регионов Сибири превышают адаптационные онто- и филогенетические возможности человека. Проникновение в организм ингалируемых поллютантов и химических агентов,

равно как и поступление их с пищей и водой, служат одной из причин учащения среди населения ряда заболеваний [16]. Общепризнанным является рост частоты бронхолегочных заболеваний в зонах функционирования сельскохозяйственных и промышленных

Т а б л и ц а 1

Распределение обследованных по длительности проживания в данной местности, полу, возрасту и профессии в Чемальском (I) и Онгудайском (II) районах

Показатели	I		II	
	Число	%	Число	%
Коренные жители	842	93,9	1012	89,1
Мигранты:				
< 5 лет	37	4,4	86	7,6
> 5 лет	18	2,0	38	3,3
Мужчины	378	42,2	408	35,9
Женщины	519	57,9	728	64,1
Возраст (лет):				
до 45	369	41,1	689	60,7*
45—59	332	37,0	312	27,5
60—74	139	15,5	84	7,4
> 74	57	6,4	51	4,5
Профессия:				
скотовод	198	22,1	294	25,9
земледелец	102	11,4	152	13,4
механизатор	93	10,4	84	7,4
без профориентации	504	56,2	606	53,4

Примечание. Звездочка — здесь и в последующих таблицах различие показателей существенно (Л.С.Каминский, 1967 [8]).

объектов, интенсивного использования автотранспорта [1,3,4,13]. Однако зависимость заболеваний человека от неблагоприятия экологической обстановки из-за радиационного воздействия находится в начале изучения [2,5,14].

В зимний период 1992—1993 гг. мы провели сплошное подворное обследование взрослого населения двух аналогичных по природно-ландшафтному, но различных по экологической обстановке регионов сельской местности Республики Алтай. Первый из них — села Элекмонар, Бешпельтир, Узнезя, Анос (Чемальский район) — расположен в 120 км от крупного промышленного центра (г.Бийск) по ходу трассы межгосударственного сообщения (Монголия, Китай) — “Чуйский тракт”. Этот регион относится к зоне радиационного воздействия в период функционирования Семипалатинского ядерного полигона (август-октябрь 1956 г., 0,1 мбэр на 1 км²). Второй — села Теньга, Ело (Онгудайский район) — расположены в распадке хребтов Алтайских гор, за Семиинским горным перевалом, в 80 км от первого (в 200 км от г.Бийска), также по Чуйскому тракту, но не относится к зоне радиационного влияния.

Обследование населения проводили две специально подготовленные группы из опытных клиницистов — научных работников вуза в составе: двух терапевтов, хирурга, невропатолога, оториноларинголога, окулиста, гинеколога, а также технического персонала. Были проведены два экспедиционных выезда с взаимозаменяемой групп по регионам обследования. Техническое оснащение составляли портативные аппараты: электрокардиограф,

спирограф, пневмотахометр. Была использована скрининговая анкета “Карта медицинского осмотра” ВНИИ им.Н.А.Семашко (1992), дополненная адаптированной на предмет углубленного обследования для выявления бронхолегочных заболеваний анкетой комитета Британского медицинского научного совета (ВОЗ, 1974). Рентгенологические и лабораторные обследования (по показаниям) проводились в районных больницах. В первом регионе обследовано 897 чел., во втором — 1136 чел.

В табл.1 представлено распределение обследованных по длительности проживания в данной местности, полу, возрасту и профессии. Основную часть обследованных составило коренное население. К нему относились в большинстве алтайцы (алтай-кижи), имеющие единое этническое происхождение из группы тюрко-язычных племен. Небольшую часть среди коренных жителей составляли русские, украинцы, казахи и другие пришлые национальности. Из мигрантов большая часть проживала в регионах обследования свыше 5 лет. В их число вошли переселенцы преимущественно из различных сельских районов Алтайского края, шестая часть — из центральной Сибири, три человека — из южных областей Казахстана. Среди обследованных преобладали женщины. Согласно Международной периодизации возраста человека (1963) в юношеском и молодом возрасте (до 45 лет) было около половины, в среднем (от 45 до 59 лет) — треть, т.е. около 80% обследованных составляли лица трудоспособного возраста. Профессиональная ориентация и занятость в условиях сельской местности преимущественно одним видом труда была выявлена лишь у половины: скотоводы, земледельцы, механизаторы. Остальная часть населения была без четкого дифференцирования трудовой деятельности: домоводство, различные виды сельскохозяйственного производства, учащиеся, не работающие пенсионеры. Существенное различие показателей между группами с учетом описанных признаков выявлено лишь по числу жителей в возрасте до 45 лет. Количественное отношение их к остальным возрастным группам во втором регионе превышало в 1,5 раза такое же соотношение в первом. По всем остальным показателям группы были без существенных различий.

В табл.2 представлены данные о частоте ряда болезней терапевтического профиля среди обследованных. Наиболее частыми заболеваниями в том и в другом регионах были бронхолегочные, патология носоглотки, болезни сердечно-сосудистой системы и хронический гастрит. Ранговое распределение заболеваний в регионах по частоте было почти одинаковым. В первом регионе, по сравнению со вторым, отмечались почти в 2 раза чаще болезни бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, более чем в 2 раза чаще наблюдалась патология носоглотки. По остальным видам заболеваний существенных различий не выявлено.

Распространенность бронхолегочных заболеваний в регионах, расположенных в той же, что и республика Алтай, климатогеографической зоне — Юго-Западной Сибири, в частности в г.Барнауле, проведенными ранее нашими исследованиями [9,16], среди организованного населения (5107 строителей) в аналогичном

Таблица 2

Частота заболеваний терапевтического профиля у взрослого населения в обследованных регионах Чемальского (I) и Онгудайского (II) районов

Заболевания	I		II	
	Число	%	Число	%
Бронхолегочные заболевания	319	35,6	192	16,9*
Патология носоглотки	108	12,1	59	5,2*
Стенокардия	81	9,0	41	3,6*
ИБС: нарушение ритма	19	2,1	11	1,0
постинфарктный фиброз	11	1,2	10	1,0*
Гипертоническая болезнь	118	13,2	96	8,5*
Вегетососудистая дистония	80	8,9	104	9,2
Пороки сердца: ревматические	22	2,5	17	1,5*
Пороки сердца: врожденные	9	1,0	3	0,3*
Хронический гастрит	94	10,5	101	8,9
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	28	3,1	32	2,8
Хронический холецистит	64	7,1	79	7,0
Дискинезии жел.-кишечного тракта	51	5,7	63	5,5
Пиелонефрит	29	3,1	36	3,2
Сахарный диабет	19	2,1	21	1,8
Ревматоидный артрит	17	1,9	14	1,2
Мочекаменная болезнь	12	1,2	36	3,2
Хронический колит	15	1,7	26	2,3
Хронический гепатит	8	0,9	8	0,7
Цирроз печени	2	0,2	3	0,3
Эутиреоидный зоб	5	0,5	9	0,9
Тиреотоксический зоб	3	0,3	—	—

возрасте была выявлена частота бронхолегочных заболеваний от 5,7% в контингенте лиц с благоприятными условиями труда до 24,7% в контингенте с неблагоприятными условиями. Среди этих болезней ведущее место занимал хронический бронхит — ХБ (93,8%), в среднем он был выявлен у 11,1% обследованных. В г.Новосибирске, по данным *Можжиной Л.Н.* [11], частота бронхолегочных заболеваний среди организованного населения в возрасте от 25 до 64 лет составили 17,9%, среди них ХБ отмечен у 97,5%. Как видно, у жителей изучаемых регионов сельской местности республики Алтай выявлены более высокие показатели бронхолегочных заболеваний, нежели в расположенных в той же климатогеографической зоне промышленных центрах. Подобная закономерность отмечена в большинстве исследований по эпидемиологии и в иных климатогеографических зонах. В частности, в 2 раза более высокие показатели частоты бронхолегочных заболеваний среди работников села — 27,8%, нежели у рабочих промышленности — 12,7%, выявлены в Краснодарском крае [12], в Запорожье — 50,2 и 30,0%, соответственно [7]. Аналогичные соотношения по частоте обнаружены в Киргизии [15], в Тюменской области [6]. Примерно в 2 раза более высокая частота бронхолегочных заболеваний среди сельского населения

(от 9,3 до 26,1%) по сравнению с городским (от 4,6 до 13,9%) отмечена в Эстонии [17].

В табл.3 представлена распространенность бронхолегочных заболеваний по регионам с учетом нозологии и особенностей клинических проявлений. Из таблицы видно, что в первом регионе, по сравнению со вторым, почти в 2 раза чаще выявлялся ХБ, в несколько раз чаще обнаруживались бронхиальная астма (БА) и туберкулез. При этом в первом регионе чаще выявлялись наиболее утяжеленные клинические формы ХБ, в частности, в 3 раза чаще отмечался хронический обструктивный бронхит (ХОБ), особенно гнойные формы его (ХОГБ). Следовательно, первой особенностью распространенности бронхолегочных заболеваний в изучаемых регионах явилась в 2 раза более выраженная частота их в местности, подвергшейся радиационному воздействию с наличием чаще обструктивных и гнойных форм ХБ.

В табл.4 представлено распределение больных с бронхолегочными заболеваниями в регионах по полу. ХБ среди населения в том и другом регионе наблюдался в 3,5 раза чаще у мужчин, нежели у женщин. Существенных различий по полу среди больных БА не обнаружено. Туберкулез наблюдался преимущественно у мужчин. Относительно большая частота бронхолегочных заболеваний среди мужчин, по сравнению с женщинами, по данным эпидобследований является общепризнанным фактом. В частности, в изучаемой климатогеографической зоне *Л.Н.Можжина* [11] при эпидобследовании выявила бронхолегочные заболевания у 20,6% мужчин и 16,5% женщин, различие было выражено лишь в старшей возрастной группе. *Т.Т.Карманова* [8] выявила ХБ среди организованного населения у 11,2% мужчин и 10,2% женщин. Однако существенного, в такой степени выраженного

Таблица 3

Распространенность бронхолегочных заболеваний среди населения по регионам

Заболевание	I		II	
	Число	%	Число	%
ХБ	274	30,7	183	16,1*
ХНКБ	138	15,4	128	11,3
ХНГБ	17	2,0	8	0,7
ХОКБ	35	3,9	16	1,4
ХОГБ	84	9,4	31	2,7*
БА	17	2,0	1	0,1*
ТБК	28	3,1	6	0,5*
Всего	319	35,8	190	16,7*

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ХБ — хронический бронхит, ХНКБ — хронический необструктивный катаральный бронхит, ХНГБ — хронический необструктивный гнойный бронхит, ХОКБ — хронический обструктивный катаральный бронхит, ХОГБ — хронический обструктивный гнойный бронхит, БА — бронхиальная астма, ТБК — туберкулез легких.

Т а б л и ц а 4

Распределение лиц с бронхолегочными заболеваниями в регионах по полу

Заболевание	I				II			
	Муж.		Жен.		Муж.		Жен.	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
ХБ	197	52,1	77	14,8**	114	27,9*	69	9,5**
БА	8	0,1	9	1,7	1	0,2	—	—
ТБК	21	5,6	7	1,3	6	1,5	—	—

П р и м е ч а н и е. ** — существенное различие показателей при сравнении мужской и женской группы в одном и том же регионе.

различия не выявлено. Как видно, второй особенностью распространения бронхолегочных заболеваний среди обследованного населения явились высокие показатели заболеваемости среди лиц мужского пола, они оказались наиболее выраженными среди жителей района с радиационным воздействием.

В табл.5 представлено распределение выявленных больных бронхолегочными заболеваниями в регионах по возрасту. В первом регионе наиболее поражаемым оказался молодой возраст (различие существенно). В частности, число больных бронхолегочными заболеваниями в молодом возрасте было больше почти в 1,5 раза, нежели в среднем, и в 2,5 раза, нежели в пожилом и старческом. В этом возрасте оказались наиболее преобладающими показатели (в 5 и более раз) числа больных ХОБ и БА. Во втором регионе наиболее часто бронхолегочные заболевания наблюдались в среднем возрасте, количество больных в этом возрасте оказалось в 2 раза больше, нежели в молодом. По литературным данным в большинстве исследований отмечается наибольшее распространение бронхо-

легочных заболеваний в старших возрастных группах [9,11]. Оценка роли возрастного фактора как причинного в различии частоты распространения бронхолегочных заболеваний среди изучаемых регионов заслуживает особого внимания, ибо по этому показателю отмечались существенные различия обследованного населения по регионам. Как видно из табл.5, различие обследованного контингента населения по этому показателю не может быть причиной в различии частоты распространения бронхолегочных заболеваний, ибо при меньшем в 1,5 раза числе лиц в возрасте до 45 лет в первом регионе отмечалось в 3 раза большее число больных среди них. Следовательно, третьей особенностью распространения бронхолегочных заболеваний у обследованного населения явилось то, что среди жителей региона с радиационными воздействиями отмечено преимущественное распространение заболеваний среди лиц молодого возраста, т.е. среди лиц, родившихся и живущих в этом регионе после радиационного воздействия на местность.

В табл.6 представлены показатели распространенности и интенсивности курения среди обследованных. При оценке этого, одного из ведущих, факторов риска бронхолегочных заболеваний в сравнении с данными литературы следует отметить, что число курильщиков среди населения было небольшим. Их количество оказалось примерно в 2 раза меньше, чем среди взрослого населения в г.Барнауле — 76% [9] и г.Новосибирске — 57,2% [11]. Наибольший удельный вес курильщиков выявлен в молодом возрасте. Такая закономерность распределения курильщиков в возрастных группах населения отмечена в ряде подобных исследований [11]. При анализе числа курильщиков в зависимости от пола выявлено, что среди женщин в первом регионе курили лишь 5 чел, во втором — 7. Как видно из таблицы, существенно большее число курильщиков выявлено в первом регионе. При анализе этого показателя с учетом возраста выявлено, что в 2 раза больше их было в младшей возрастной группе,

Т а б л и ц а 5

Распределение больных с бронхолегочными заболеваниями в регионах по возрасту

Заболевание	До 45 лет				45—59 лет				Свыше 59 лет			
	I		II		I		II		I		II	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
ХБ:	152	41,2	92	13,4*	91	27,4**	71	22,8	31	15,8**	20	14,8
ХНКБ	84	22,8	73	10,6*	38	11,4**	41	13,1	16	8,2**	14	10,4
ХНГБ	8	2,2	4	0,6*	6	1,8	4	1,3	3	1,5	—	—
ХОКБ	26	7,0	10	1,5*	8	2,4	5	1,6	1	0,5	1	0,7
ХОГБ	34	9,2	5	0,1*	39	11,7	21	6,7**	11	5,6	5	3,7
БА	5	1,4	1	0,1*	10	3,0	—	—	2	1,0	—	—
Всего...	157	42,6	93	13,5	101	30,4	71	22,8	33	16,8	20	14,8

П р и м е ч а н и е. * — различие показателей существенно в данной возрастной группе по регионам, ** — то же в данном регионе при сравнении с первой возрастной группой (до 45 лет).

Таблица 6

Курильщики среди обследованных по регионам

Показатели	I		II	
	Число	%	Число	%
Всего курящих	287	32,0	256	22,5*
В возрасте (лет):				
<45	240	60,0	195	28,3*
45—59	38	11,4	46	14,7
>59	9	4,6	15	1,1
Курящие среди больных бронхолегочными заболеваниями				
В возрасте (лет):				
<45	84	53,5	72	77,4
45—59	16	15,8	6	8,5
>59	7	21,2	1	5,0
Длительность (лет):				
<3	16	15,0	32	40,5
3—5	42	39,3	19	24,1
6—10	27	25,2	10	12,7
>10	22	20,6	18	22,8
Интенсивность (пач.):				
<0,5	28	26,2	35	44,3
0,5—1,0	51	47,7	29	36,7
>1,0	28	26,2	15	19,0

именно в той группе, в которой и обнаружены существенные различия в частоте бронхолегочных заболеваний по регионам. Однако при изучении количества курильщиков среди больных бронхолегочными заболеваниями по регионам, в том числе с учетом возраста, оказалось, что существенных различий по количеству курильщиков, в частности и в этой возрастной группе, среди населения сравниваемых регионов не выявлено. При изучении интенсивности курения среди больных бронхолегочными заболеваниями с учетом длительности и количества выкуриваемых папирос между регионами существенных различий также не обнаружено. Следовательно, объяснить различия в частоте распространенности бронхолегочных заболеваний среди населения изучаемых регионов различной распространенностью среди населения курения не представляется возможным.

В табл. 7 представлены сопутствующие заболевания у лиц, страдающих бронхолегочными заболеваниями. Известно, что ряд заболеваний внутренних органов может быть предрасполагающим фактором к бронхолегочной патологии и утяжеляющим ее течение. В этом плане следует отметить как факторы риска бронхолегочной патологии заболевания носоглотки, гипертоническую болезнь, ИБС, заболевания желудочно-кишечного тракта. Из табл. 7 видно, что существенных различий в частоте сопутствующих заболеваний по регионам у больных бронхолегочными заболеваниями не выявлено. При изучении частоты сопутствующих заболеваний среди лиц, страдающих бронхолегочными заболеваниями, и среди контингента населения

Таблица 7

Сопутствующая патология у больных бронхолегочными заболеваниями по регионам

Заболевания	I		II	
	Число	%	Число	%
Патология носоглотки	24	8,2	18	9,7
Стенокардия	11	3,8	14	7,5
ИБС: нарушение ритма	3	1,1	2	1,0
постинф. кардиофиброз	5	1,7	2	1,1
Гипертоническая болезнь	41	14,1	29	15,6
Вегетососудистая дистония	34	11,7	12	6,5
Порок сердца ревматический	15	5,2	17	9,1
Порок сердца врожденный	—	—	3	1,6
Заболевания ЖКТ	78	26,8	51	27,4
Ревматоидный артрит	16	5,2	14	7,5

обследуемых регионов без этих заболеваний (см. табл. 2) существенных различий как в том, так и в другом регионе не отмечено. Следовательно, выявленное различие в частоте бронхолегочных заболеваний по регионам у населения не зависимо от сопутствующих заболеваний внутренних органов.

В табл. 8 представлены сведения о перенесенных ранее заболеваниях системы дыхания у больных с бронхолегочной патологией. Из таблицы видно, что по этим показателям между регионами различий также не выявлено.

Таким образом, при эпидемиологическом обследовании двух регионов республики Алтай, расположенных в одинаковых климатических условиях, выявлены существенные различия в распространенности среди взрослого населения ряда заболеваний терапевтического профиля. В регионе, подвергнувшись радиационному воздействию отмечена в 2 раза чаще патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем, носоглотки при утяжеленной клинической картине бронхолегочных заболеваний. Среди населения этого региона в 3 раза чаще наблюдался ХОБ, особенно гнойные формы его, и БА, отмечено в 2 раза более частое заболевание лиц в юношеском и молодом возрасте с преимущественным поражением мужчин. Не обнаружено зависимости выявленных различий в патологии по регионам от социальных, профессиональных, возрастных, половых

Таблица 8

Перенесенные ранее заболевания системы органов дыхания у больных бронхолегочными заболеваниями по регионам

Заболевания	I		II	
	Число	%	Число	%
Бронхит острый	66	22,7	55	18,9
Пневмония	42	14,4	40	13,7
Плеврит	9	3,1	24	8,2

факторов, курения, сопутствующих и перенесенных заболеваний.

В ы в о д ы

1. Местности, подвергшиеся радиационному воздействию вследствие функционирования Семипалатинского ядерного полигона, характеризуются среди взрослого населения в два и более раза высокой заболеваемостью систем органов дыхания и кровообращения, носоглотки.

2. Особенностью патологии органов дыхания у взрослого населения в местности, подвергшейся радиационному воздействию, является развитие заболеваний преимущественно в юношеском и молодом возрасте, с преобладанием у мужчин, в 3 раза большей распространенностью обструктивной и гнойной форм бронхита, бронхиальной астмы, в 2 и более раза большей частотой фоновых заболеваний носоглотки.

3. Проживание населения в местности с радиационным воздействием является фактором риска бронхолегочных заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баиньева Г.М., Федосеева Л.С., Пятин В.Ф. Распространенность хронических неспецифических заболеваний у взрослого населения г.Самары // Пульмонология.— 1994.— Приложение.— № 1206.
2. Битов А.Н., Елисеева Н.А., Алгазин А.И. и др. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких у сельских жителей Алтайского края, пострадавших в результате ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне // Там же.— № 1206.
3. Васильева О.С., Спирин В.Ф. Эпидемиология болезней органов дыхания у работников животноводства и кормоводства // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й: Сборник резюме.— СПб., 1992.— С.35.
4. Виноградов А.Ф., Хохлова Ю.А., Борисова М.А., Мазенов А.К. Состояние сурфактантной системы детей в условиях промышленного загрязнения атмосферы // Там же.— С.37.
5. Волосинков Д.К., Русанова Н.Н., Можейко А.В. и др. Патология респираторного тракта у детей уральского региона, проживающих на загрязненных радионуклидных территориях // Пульмонология.— 1994.— Приложение.— № 1122.
6. Губина В.В., Кордаков Ю.И. Хронический бронхит сельскохозяйственных механизаторов // Учредительная конф.

Всероссийского о-ва пульмонологов: Тезисы докладов.— Рязань, 1986.— С.94—95.

7. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Криваченко С.В., Яхницина Т.В. Распространенность хронического бронхита в ряде регионов Украины // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й: Сборник резюме.— СПб., 1992.— С.4.
8. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных.— М., 1967.— С.134—136.
9. Карманова Т.Т. Первичная и вторичная профилактика хронического бронхита у рабочих строительных профессий на этапах поликлиника-санаторий-поликлиника: Дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1987.— С.189.
10. Кириллов М.Н., Ивановский Г.И., Лисин В.В., Шокин А.А. Неспецифические заболевания легких у работников предприятий электронной промышленности (распространенность, диспансеризация и немедикаментозные методы лечения) // Актуальные проблемы неспецифических заболеваний легких на угольных и промышленных предприятиях.— Ворошиловград, 1989.— С.87—90.
11. Можина Л.Н. Эпидемиология хронических неспецифических заболеваний легких в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: Дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 1993.— С.166.
12. Павлицук С.А., Трусов Ю.М. Распространенность патологии органов дыхания среди полеводов и рабочих термических цехов в условиях Краснодарского края // Актуальные проблемы неспецифических заболеваний легких на угольных и промышленных предприятиях.— Ворошиловград, 1989.— С.107—108.
13. Сизых Т.П., Николаева С.С., Богова А.В. Распространенность аллергических заболеваний среди рабочих белково-витаминного предприятия // Пульмонология.— 1994.— Приложение.— № 1234.
14. Символоков С.И., Ли В.П., Нефедова М.И. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания в районах, подвергшихся радиоактивному загрязнению (РЗ) в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Там же.— № 1147.
15. Тарлов Е.А., Басова Л.И., Абдыдекова Ш.А. Хронические неспецифические заболевания легких у рабочих промышленных предприятий Киргизии // Актуальные проблемы неспецифических заболеваний легких на угольных и промышленных предприятиях.— Ворошиловград, 1989.— С.122—127.
16. Тютюнников С.В., Трубников Г.В., Рыбальченко О.С. и др. Распространенность ХНЗЛ, гипертонической болезни, ИБС с учетом факторов риска среди работающих на предприятиях машиностроения // Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания.— Барнаул, 1982.— С.117—119.
17. Яннус Л.Э., Раукас Э.А., Лойт Х.Э. и др. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких среди различных социальных групп населения Эстонской ССР // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 1117.

Поступила 31.10.94.

О.А.Суточникова, А.В.Черняк, Е.В.Дмитров, А.Г.Чучалин

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО КОРТИКОСТЕРОИДА БУДЕСОНИДА

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF NATIVE INHALATION CORTICOSTEROID BUDESONID.

O.A.Sutochnikova, A.V.Cherniack, E.V.Dmitrov, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The clinical, endoscopic and functional examination was carried out in 5 patients with severe bronchial asthma of infection dependent form. The patients had the dependence on oral steroids and frequent disease exacerbation. It was shown that long-term use of the native Budesonide glucocorticoid diminished asthma symptoms, decreased the inflammation intensity in airways and bronchial hyperreactivity, improved lung function, allowed to decrease the dose of oral steroids or to avoid them completely.

Р е з ю м е

Проведено клиническое, эндоскопическое и функциональное обследование 5 больных бронхиальной астмой с инфекционно-зависимой формой тяжелого течения. Больные имели зависимость от таблетированных стероидов с частыми обострениями заболевания. Показано, что длительное применение отечественного ингаляционного глюкокортикоида Будесонида уменьшает симптомы астмы, снижает степень интенсивности воспаления в бронхах и гиперреактивность, улучшает показатели легочной функции, позволяет снизить дозу таблетированных стероидов или полностью отменить их.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний и занимает значительное место в структуре заболеваемости органов дыхания, составляя, по данным разных авторов, от 5 до 10%, из них стероидозависимые больные БА — 50% [5,7,16,17]. В патогенезе БА основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (*airway hyperresponsiveness*) [2,5]. Результаты экспериментальных исследований у животных свидетельствуют о наличии связи между бронхиальной реактивностью и воспалением в трахеобронхиальном дереве [9]. Признаки воспаления обнаружены в стенках бронхов при исследовании бронхобиопсии у пациентов с БА легкой степени тяжести в период стойкой ремиссии [13]. Для оценки бронхиальной гиперреактивности используют провокационные тесты, в частности тест с метахолином [3,11,12]. Базисным противовоспалительным средством являются глюкокортикостероиды. Современная генерация ингаляционных кортикостероидов: флунизолид, будесонид, беклометазона дипропионат, триамсинолона ацетонид оказывают мощное противовоспалительное действие непосредственно в бронхиальной системе и позволяют снизить зависимость от оральных стероидов у кортикозависимых больных БА [6,7,15].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности противовоспалительного действия отечественного

ингаляционного кортикостероида будесонида у больных с тяжелым течением БА.

Исследование было проведено у 5 больных БА (2 женщины и 3 мужчины) в возрасте 42—69 лет (средний возраст $50,6 \pm 5,0$ года). Длительность БА составляла в среднем 12 ± 3 года (от 3 до 20 лет). Все пациенты страдали БА тяжелого течения, имея зависимость от системных стероидов. Длительность приема системных кортикостероидов составляла от 1 года до 6 лет, в среднем $3,8 \pm 0,9$ года. Схема приема — ежедневно. Два пациента принимали 5 мг/сутки, 2 пациента — 10 мг/сутки, 1 пациент — 20 мг/сутки системных стероидов в пересчете на преднизолон. Таким образом, поддерживающая доза составила 5—20 мг/сутки, в среднем 7,5 мг/сутки в пересчете на преднизолон.

Пациенты поступали в клинику в стадии обострения. Терапия, направленная на купирование обострения, включала внутривенное капельное введение преднизолона в дозе 90 мг/сутки, внутривенное капельное введение эуфиллина 2,4% — 10 мл 2 раза в сутки, ингаляции симпатомиметика беротека 400 мкг 3 раза в сутки, отхаркивающую и муколитическую терапию. По достижении ремиссии пациенты получали поддерживающую дозу системных стероидов от 5 до 20 мг/сутки в пересчете на преднизолон, симпатомиметик беротек 800 мкг/сутки, теопэк 0,3 г на ночь. В программу



Рис.1. Изменения форсированного объема выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) при длительной терапии ингаляционным будесонидом. Данные представлены как среднее + стандартная ошибка среднего. * — $p < 0,05$.

лечения и обследования включали фибробронхоскопию (ФБС).

За день до ФБС-исследования проводился осмотр пациентов с целью определения способности перенести ими эту процедуру. В обязательном порядке осматривали полость рта, глотки и носа для определения пути введения фибробронхоскопа. Важным моментом в подготовке к бронхоскопии являлось выявление возможной непереносимости лекарственных препаратов, особенно местноанестезирующих. ФБС проводилась в первой половине дня натощак. За полчаса до исследования пациенту вводили атропин в/м 0,1% 1 мл. Для анестезии использовали 2% раствор лидокаина. Методика анестезии и техника проведения ФБС стандартные с использованием фибробронхоскопа BF-P20D ("Олимпас", Япония).

Качественно-количественная 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) [2].

Через 7 дней после проведения ФБС, до назначения ингаляционных кортикостероидов, пациентам проводили провокационный тест с метахолином. В день проведения провокационного теста прием системных стероидов, беротека был ограничен за 12 часов, метилксантинов — за 48 часов. Критерием, разрешающим проведение провокационного теста, служил объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) более 60% долж. (разработка Европейского Сообщества Стали и Угля) [4]. У всех пациентов получили ответ на метахолиновую провокацию при провокационной концентрации метахолина, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (ПК₂₀) < 0,5 мг/мл.

Базовое исследование включало в себя спирометрию (Mass Flow Sensor, Sensor Medics, The Cardio Pulmonary Care Company, США) с полной кривой поток-объем и провокационный тест с метахолином. Исследование проводилось в одно и то же время суток (10.30).

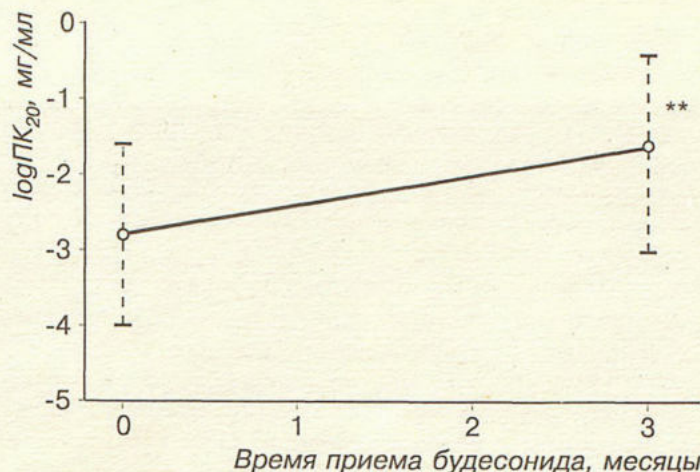


Рис.2. Временная кривая изменения log ПК₂₀ к метахолину при длительной терапии ингаляционным будесонидом. Изменения log ПК₂₀ к метахолину по отношению к log ПК₂₀ до начала терапии. ПК₂₀ — провокационная концентрация, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду от базового значения. ** — $p < 0,01$.

После обследования пациентам проводили терапию новым отечественным ингаляционным стероидом (будесонид в соотношении с бензоатом натрия 1:49 — НИИ БАВ, Купавна, Россия). Пациенты ингалировали будесонид в виде сухой пудры через циклохалер 2 раза в сутки по 2 дозы (800 мкг/сутки) с интервалом в 12 часов. За 20 минут до ингаляции будесонида пациенты ингалировали по 2 вдоха (400 мкг) беротека ("Boehringer Ingelheim", Австрия). После ингаляции будесонида рекомендовали тщательно полоскать полость рта и горло водой с целью профилактики кандидоза.

В течение двух недель от начала терапии ингаляционным будесонидом пациенты продолжали прием обычной поддерживающей дозы системных стероидов, теопэка 0,3 г на ночь, отхаркивающую и муколитическую терапию. Дозу оральных стероидов снижали с третьей недели по 1,25 мг в неделю.

Через три месяца после начала приема ингаляционного будесонида в 10.30 повторяли провокационный тест с метахолином с предварительной оценкой легочной функции.

В метахолиновом провокационном тесте использовали свежеприготовленные стандартные растворы метахолина с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл) [3,12], в качестве растворителя использовали физиологический раствор (ФР) — 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (Белбиофарм, Несвижский завод медипрепаратов). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Для приготовления раствора метахолина с концентрацией 8 мг/мл использовали порошок метахолин хлорида (Acetyl-b-methylcholine chloride, "Sigma Chemical Company", США). Провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [3,12]. Аэрозоли генерировали в течение 2 минут струевым распылителем Provocations Test I ("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 с 0,03 до 8,0 мг/мл. ОФВ₁ измеряли перед провокацией и через 30 и 90 сек после каждой ингаляции. Тест прекращали при падении ОФВ₁ на 20% и более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение брали среднее трех исходных измерений ОФВ₁ (при 5% разбросе от наибольшего) [3]. ПК₂₀ вычисляли методом линейной интерполяции по кривой логарифм концентрации — эффект [12].

Для того, чтобы оценить протективный эффект нового отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида на индуцированную метахолином бронхоконстрикцию, мы преобразовали данные как логарифм ПК₂₀. Достоверность изменения ОФВ₁ и логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии будесонидом по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

При исследовании до начала лечения отечественным ингаляционным кортикостероидом будесонидом ОФВ₁ составил в среднем $67,4 \pm 6,0\%$ долж., значение $\log \text{ПК}_{20}$ в среднем составило $-2,84 \pm 0,52$ мг/мл. Значение ИИВ составило $1,4 \pm 0,1$.

После проведения лечения ингаляционным будесонидом в течение 3 месяцев в дозе 800 мкг/сутки были получены следующие данные: среднее значение ОФВ₁ — $76,2 \pm 5,2\%$ долж., а среднее значение $\log \text{ПК}_{20}$ — $-1,73 \pm 0,57$ мг/мл. Анализ данных кривой поток-объем показал, что у гормонозависимых больных БА тяжелого течения через 3 месяца терапии ингаляционным будесонидом отмечается достоверное увеличение ОФВ₁ на $8,8 \pm 3,7\%$ долж. ($p < 0,05$) (рис.1). На фоне длительной терапии отмечается также достоверное изменение логарифма ПК₂₀ к метахолину. Логарифм ПК₂₀ увеличился на $1,11 \pm 0,26$ мг/мл ($p < 0,01$) (рис.2), это соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 3,4 раза (от 1,2 до 5).

Значение ИИВ через 3 месяца лечения ингаляционным будесонидом достоверно снижалось до $0,44 \pm 0,04$ ($p < 0,001$).

В течение 3 месяцев наблюдения у пациентов поддерживалась стойкая ремиссия. Двум пациентам полностью отменены системные стероиды в течение 4 недель, двум пациентам в течение 8 недель, одному пациенту за 8 недель исследования удалось снизить поддерживающую дозу стероидов с 20 мг/сутки до 10 мг/сутки.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали, что длительное применение отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида у стероидозависимых больных БА тяжелого течения достоверно снижает степень интенсивности воспаления в бронхах, что подтверждается снижением ИИВ по данным ФБС. Механизм действия ингаляционных стеро-

идов основан на противовоспалительном эффекте: уменьшении сосудистой проницаемости, предотвращении отека бронхиальной стенки [14], снижении выхода эффекторных клеток воспаления. Кроме того, ингаляционные стероиды способны блокировать выход медиаторов воспаления из альвеолярных макрофагов и эозинофилов [10]. Все это в конечном итоге снижает бронхиальную гиперреактивность, отражением чего является увеличение ПК₂₀ метахолина. На фоне длительного приема будесонида уменьшаются клинические симптомы астмы, достоверно увеличиваются показатели легочной функции, что позволяет уменьшить или полностью отменить системные стероиды.

Таким образом, отечественный ингаляционный кортикостероид будесонид эффективен в лечении стероидозависимых больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхов при бронхоскопическом исследовании: Метод. рекомендации. — Калинин, 1990.
2. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.78.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Там же. — С.6—44.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамиды. — М., 1992. — С.4—66.
6. Barnes N.C. Advances in inhaled steroid therapy // Eur. Respir. Rev. — 1994. — Vol.4, № 21. — P.295—300.
7. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
8. Chung K.F. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma // Thorax. — 1986. — Vol.41. — P.657—662.
9. Dunnill M.S. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa // J. Clin. Pathol. — 1960. — Vol.13. — P.27—33.
10. Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., MacDermot J. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin. Sci. — 1984. — Vol.67. — P.653—656.
11. 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.
12. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardization. — Lund, 1991.
13. Laitinen L.A., Heino M., Laitinen A., Kava T., Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1985. — Vol.131. — P.599—606.
14. Leme G.J., Wilhelm D.L. The effects of adrenalectomy and corticosterone of vascular permeability responses in the skin of the rat // Br. J. Exp. Pathol. — 1975. — Vol.56. — P.402—407.
15. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 2. — Pt 2. — P.82—88.
16. Thom T.I. International Comparisons in COPD Mortality // Ibid. — 1989. — Vol.140. — № 3. — P.27—34.
17. 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.

В.Н.Абросимов, Ю.Ю.Бяловский

РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ОККЛЮЗИОННЫЙ
РЕСПИРАТОРНЫЙ ТЕСТ $P_{0,1}$

Медицинский университет, г.Рязань

HEART RATE RESPONSE TO THE OCCLUSION PRESSURE TEST ($P_{0,1}$)

V.N.Abrosimov, Yu.Yu.Bialovskiy

Summary

Reactions of cardiac rhythm on occlusion respiratory test ($P_{0,1}$) were studied in 18 subject without evidence of pathology. The airflow interruption on 100ms ($P_{0,1}$) was carried out at the beginning of inspiration and expiration. The phenomenon of short-term cardiac rhythm reactions consisting of consequent shortage of two or three R-R intervals after use of $P_{0,1}$ during inspiration and prolongation of two or three R-R intervals after $P_{0,1}$ use during expiration was found. The delay of short-term cardiac rhythm reactions was greater than 1 sek.

Резюме

У 18 практически здоровых испытуемых изучались реакции сердечного ритма на окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$. Окклюзионное воздействие $P_{0,1}$ осуществлялось в начале вдоха и в начале выдоха. Установлен феномен кратковременных реакций сердечного ритма, состоящий в последовательном укорочении 2—3 кардиоинтервалов после применения $P_{0,1}$ во время вдоха и удлинении 2—3 кардиоинтервалов после $P_{0,1}$ во время выдоха. Латентный период кратковременных реакций сердечного ритма не превышал 1 секунды.

С тех пор, как Neergaard (1927) [12] предложил методику измерения альвеолярного давления и сопротивления дыхательных путей с помощью кратковременного (0,1 сек) перекрытия заслонкой тока воздуха, она прочно вошла в арсенал функциональных дыхательных тестов. В последние годы эта методика привлекает все большее внимание пульмонологов и известна как окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$, суть которого заключается в перекрытии ротового воздушного потока на 0,1 сек с измерением внутриротового давления и интенсивности воздушного потока. На основании этих показателей делают косвенное суждение о состоянии регуляторных механизмов дыхания [9]. Принято считать, что другие параметры организма во время данной пробы малоинформативны из-за короткого времени обструкции [6]. Однако, учитывая тесно функциональную взаимосвязь дыхательного и сердечно-сосудистого центров (концепция "стволовых нейронов системного взаимодействия") [3], является чрезвычайно интересным выяснить влияние 0,1-секундного перекрытия дыхательных путей на некоторые (прежде всего кратковременные) реакции сердечного ритма. Под кратковременной реакцией сердечного ритма понимается укорочение или удлинение от одного до трех кардиоинтервалов после стимуляционного воздействия $P_{0,1}$ с последующим восстановлением их до исходного значения [4].

Исследование проведено на 18 практически здоровых испытуемых обоего пола в возрасте 18—24 лет. С

помощью информационно-диагностической системы [1] кардиоинтервалографически оценивали сердечный ритм (II ст. отведение ЭКГ), регистрировали пневмотахограмму и внутриротовое давление. Включение заслонки $P_{0,1}$ было синхронизировано с фазами дыхательного цикла в двух опорных точках: раннеинспираторной (через 150—200 мсек после начала вдоха) и ранне-экспираторной (200—250 мсек после начала выдоха); продолжительность интервалов между стимулами составляла 1,5—2 мин. Специальной синхронизации $P_{0,1}$ с фазами кардиоциклов не проводилось. Рассчитывали математическое ожидание трех постстимульных кардиоинтервалов ($M \pm m$) с последующей оценкой достоверности отличий от математического ожидания исходных (фоновых) кардиоинтервалов по критерию репрезентативности Стьюдента. Полученные данные представлены в таблице.

В результате проведенных исследований установлен факт достоверного ($p < 0,05$) укорочения кардиоинтервала после воздействия $P_{0,1}$ во время вдоха и удлинения ($p < 0,05$) после воздействия $P_{0,1}$ во время выдоха. Данные постстимуляционные изменения наблюдались в течение двух-трех следующих кардиоциклов, т.е. характеризовались кратковременными реакциями сердечного ритма. Устойчивость постстимуляционного паттерна кардиоинтервалов позволила сравнить полученный в данном исследовании феномен с другими, известными кратковременными реакциями сердечного

Т а б л и ц а

Показатели кратковременной реакции сердечного ритма на окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$ в разные фазы дыхательного цикла

Показатели сердечного ритма	Исходный фон	$P_{0,1}$ вдоха	$P_{0,1}$ выдоха
RR			
$M \pm m$, мсек	808 $\pm$ 69	655 $\pm$ 73*	1256 $\pm$ 92*
% от исх. RR	100	72*	138*
ΔRR			
$\Delta M \pm m$, мсек	0	-253 $\pm$ 58*	348 $\pm$ 73*
$\Delta \%$	0	-28*	38*

Примечание. ΔRR — значения сдвига кардиоинтервалов после стимуляции. * — суждение о различии исходных и постстимуляционных значений кардиоинтервалов достоверно ($p < 0,05$).

ритма. Так, непродолжительное (менее 1 сек) произвольное сокращение различных групп мышц приводит к укорочению нескольких постстимульных кардиоинтервалов и постепенному удлинению последующих [7 и др.]. Непродолжительное укорочение кардиоинтервалов возникает после глотания [9]. Наконец, кратковременная стимуляция барорецепторов каротидных синусов (0,6 сек) приводит к удлинению двух-трех кардиоинтервалов [8]. Таким образом, наблюдаемые нами кратковременные реакции сердечного ритма при применении $P_{0,1}$ во время вдоха (также как реакция на непродолжительную мышечную активность и акт глотания) приводили к укорочению постстимульных кардиоинтервалов. Реакции, наблюдаемые при включении $P_{0,1}$ во время выдоха, напоминали таковые при непродолжительной стимуляции барорецепторов каротидных синусов, т.е. обуславливали удлинение нескольких постстимульных кардиоинтервалов.

Изменения кардиоритма при окклюзионных воздействиях $P_{0,1}$ были стабильными у большинства испытуемых. Это обстоятельство позволило оценить латентные периоды наблюдаемых нами кратковременных реакций сердечного ритма, которые практически не превышали 1 сек. По данным других авторов [4], такое значение латентного времени является признаком того, что эфферентная реализация идет за счет изменения активности кардиомоторных нейронов вагуса.

Оценивая модальность и направленность изменений постстимульных кардиоинтервалов, можно отметить, что предъявление $P_{0,1}$ в определенной части дыхательного цикла (инспираторной или экспираторной) приводит к увеличению временных признаков дыхательной аритмий, т.е. укорочению кардиоинтервалов во время вдоха и удлинению во время выдоха. Трактовка этого явления довольно сложна. Можно предположить, что определенную роль здесь играют рецепторы легочного кровотока, кардиопульмональные механорецепторы, хеморецепторы, каротидные барорецепторы [10]. Кроме того, дыха-

тельный и сосудодвигательный центры связаны между собой т.н. "специфической системой мозгового ствола" [2]. По-видимому, кратковременное обструктивное воздействие при осуществлении теста $P_{0,1}$ приводит к ваготоническим изменениям в регуляции сердечного ритма.

Интенсивная хронотропная реакция сердца, возникающая на раннюю инспираторную и раннюю экспираторную окклюзию, по-видимому, свидетельствует о том, что описываемый феномен в большей степени инициируется центрально-инспираторной активностью (обусловленной возбуждением пула раннеинспираторных нейронов дыхательного центра), нежели импульсацией рецепторов, возникающей при расширении легких [3].

Итак, установлен феномен кратковременной реакции сердечного ритма на окклюзионное перекрытие дыхательных путей. Для углубления понимания механизмов данного явления необходимы дальнейшие исследования. Вместе с тем является очевидным, что представленный методический прием может найти применение в оценке системных взаимоотношений дыхательной и сердечно-сосудистой систем при самых различных патологических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.Ф., Бяловский Ю.Ю., Лапкин М.М. Информационно-диагностическая система для психофизиологических исследований человека // Информ. листок Рязан. ЦНТИ, № 67—90.— 1990.— 23 февр.— С.4.
2. Крапин Ю.Г., Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга.— Л., 1987.
3. Структура и функциональная организация дыхательного центра / Сергиевский М.В., Габдрахманов Р.Ш., Огородов А.М. и др.— Новосибирск, 1993.
4. Шульман Е.И., Сохадзе Э.М. Структура дыхательной аритмии и кратковременные реакции сердечного ритма // Биоуправление: 2: теория и практика.— Новосибирск, 1993.— С.81—86.
5. Baskerville A.L., Eckberg D.L., Thompson M.A. Arterial pressure and pulse internal responses to repetitive carotid baroreceptor stimuli in man // J. Physiol. 1979.— Vol.297.— P.66—71.
6. Cherniack N.S. Load Detection and Breathlessness // Breathlessness. The Campbell Symposium.— Toronto, 1992.— P.66—71.
7. Eckberg D.L., Orshan C.R. Respiratory and baroreceptor reflex interaction in man // J. Clin. Invest.— 1977.— Vol.89.— P.780—785.
8. Gandevis S.C., McCloskey D.L., Potter E.K. Reflex bradycardia occurring in response to during nasofaryngeal stimulation and ocular pressure, and its modification by respiration and swallowing // J. Physiol.— 1978.— Vol.276.— P.383—394.
9. Gibson J., Gilmartin J.J., Vealle D., Walls T.J. et al. Respiratory Muscle Function in Neuromuscular Disease // Breathlessness. The Campbell Symposium.— Toronto, 1992.— P.71—75.
10. Grossman P. Respiratory mediation of cardiac function within a psychophysiological perspective // International Perspectives on Self-Regulation and Health / Ed. J.G. Carlson, A.R. Seifert.— New York, 1991.— P.87.
11. Hollander A.P., Bouman L.N. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex // J. Appl. Physiol.— 1975.— Vol.38.— P.272—278.
12. Von Neergaard K., Wirz K. Method for measuring lung elasticity in living human subjects, especially in emphysema (Z. exp. Med. 1927.— Bd 66.— S.373.) // Translations in Respiratory Physiology / Ed. J.B. West.— Stroudsburg, 1975.— P.227—269.

Поступила 23.02.94.

Ю.Б.Белюсов, Л.Е.Холодов, Е.Ю.Смирнова, И.Ю.Бородин, М.Г.Абакаров,
Н.И.Капранов, А.И.Стукалова

ПРИМЕНЕНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета,
Москва

BRONCHOLYTIC THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CF)

Yu.B.Belousov, L.E.Kholodov, E.Yu.Smirnova, I.Yu.Borodin, M.G.Abakarov, N.I.Kapranov, A.I.Stukalova

S u m m a r y

Various schemes of broncholytic therapy in children with CF aged 8 to 18 years were presented and analysed. The patients were divided in 3 groups according to therapy. 14 patients of the first group obtained medication of sustained form of theophylline THEOPEC (production of Russia) in dose of 187 mg/kg/day. 10 patients of the second group received medication of sustained form of the drug THEOSTAT drug of French production in dose of 163 mg/kg/day. The third group was contained of 8 patients receiving the combination of theopec and VENTOLIN (salbutamol). Theophylline serum concentrations were determined in the first group. The best clinical effect and dynamics were noted in Russian form (theopec) of the sustained drug and in combination of the one with ventoline. However, results of the therapy with theophyllin were not satisfactory in the all CF patients due to pharmacokinetic peculiarities of the drug and due to the increased sensitivity of the patients to theophylline.

Р е з ю м е

В статье приводятся и анализируются различные схемы бронхолитической терапии у детей с муковисцидозом в возрасте от 8 до 18 лет. Первая группа (12 человек) получала отечественный пролонгированный препарат теофиллина Теопэк в дозе 187 мг/кг/сут. Вторая группа (8 человек) получала пролонгированный препарат теофиллина Теостат (Франция) в дозе 163 мг/кг/сут. В третью группу из 8 человек входили больные, получавшие Теопэк и Вентолин (сальбутамол). У больных первой группы проводилось определение концентрации теофиллина в сыворотке крови методом ВЖХ. Наибольшие клинический эффект и динамика со стороны показателей ФВД наблюдались от комбинации теопэка с вентолином, при монотерапии несколько лучший эффект отмечался у отечественного препарата пролонгированного теофиллина теопэка. Однако не всем больным муковисцидозом показано применение теофиллина, что, возможно, связано с особенностями фармакокинетики препарата и повышенной чувствительностью к нему пациентов.

Большинство исследователей и клиницистов, занимающихся вопросами лечения муковисцидоза, считают, что определяющим в течении и в прогнозе муковисцидоза является степень поражения бронхолегочной системы [3,11]. Следствием этого является интенсивный поиск средств не только для лечения воспалительного процесса в легочной ткани, но и для предотвращения скопления густого вязкого секрета в дыхательных путях.

Традиционно для разжижения густого секрета у больных муковисцидозом применяются препараты группы муколитиков (N-ацетилцистеин). Ферментные муколитики (трипсин, химотрипсин) используются значительно реже вследствие большого числа побочных эффектов (бронхоспазм, эрозии слизистой бронхов и кровотечения, злокачественная метаплазия эпителия).

При эвакуации бронхолегочного секрета большую роль играет не только консистенция мокроты, но и

эффективность мукоцилиарного транспорта, т.е. деятельность реснитчатого эпителия бронхов, проходимость бронхолегочной системы на всех уровнях. Показано, что слюна и сыворотка обладают способностью тормозить деятельность реснитчатого эпителия бронхов [12,13], а накопление мокроты в дыхательных путях ведет к раздражению их слизистой и, вследствие этого, к бронхоспазму. Кроме того, у 30% больных муковисцидозом отмечается первичный бронхоспазм [3]. Для деятельности органов дыхания большое значение имеют также состояние дыхательной мускулатуры и регуляция со стороны ЦНС. С учетом всего вышесказанного становится очевидной необходимость включения бронхолитических препаратов в комплексную терапию больных муковисцидозом.

В группе бронхолитических препаратов теофиллин является одним из наиболее широко известных и

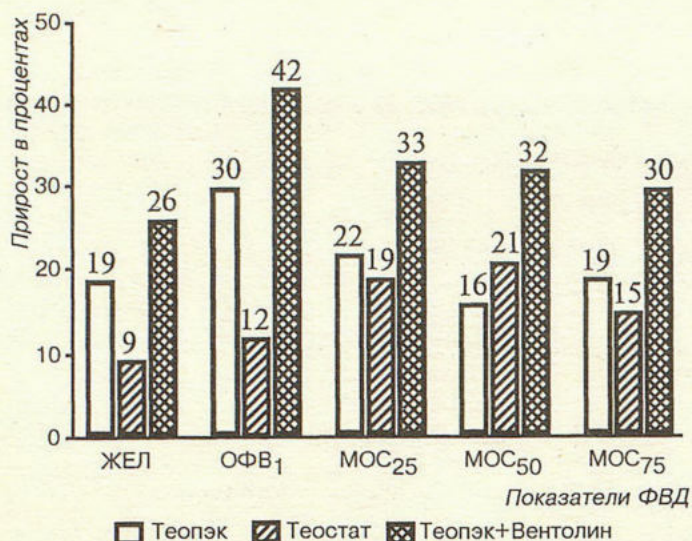


Рис. 1. Сравнительная эффективность схем применения бронхолитиков в трех группах больных.

группы, 3 больных из 3-й группы. В состоянии средней тяжести (41—55 баллов) находились 5 больных из 1-й группы, 5 — из 2-й и 5 больных из 3-й группы. В удовлетворительном состоянии (56—70 баллов) находились 2 больных из 1-й группы.

По окончании курса лечения состояние 8 больных из 1-й, 8 — из 2-й и 8 — из 3-й групп улучшилось, 4 из 1-й группы не изменилось. Причем состояние 4 больных из 1-й группы, 3 из 2-й и 3 из 3-й группы улучшилось от тяжелого до среднетяжелого, состояние 6 из 1-й, 5 из 2-й, 5 из 3-й группы улучшилось со среднетяжелого до удовлетворительного. У 2 больных, находившихся в удовлетворительном состоянии, количество баллов увеличилось с 61 до 68.

При оценке показателей ФВД положительная динамика отмечалась у 8 больных из 1-й группы, у 6 больных из 2-й группы, у 6 больных из 3-й группы (табл. 1). Причем максимальное увеличение всех показателей отмечалось у больных 3-й группы (рис. 1): ЖЕЛ увеличилась на 18,7% у больных 1-й группы,

9% у больных 2-й группы, 26% у больных 3-й группы; ОФВ₁ — на 30%, 11,5% и на 41,8%; МОС₂₅ — на 22%, 18,6% и на 32,7%; МОС₅₀ — на 15,5%, 21% и на 32%; МОС₇₅ — на 19%, 15% и на 30% соответственно.

При сравнении показателей ФВД у больных, сначала получавших теопэк, а затем теопэк и вентолин (4 человека) значительное улучшение показателей ФВД отмечалось при совместном приеме вентолина и теопэка (табл. 2, рис. 2).

Определение концентрации теофиллина в крови на 4-й и 8-й день лечения показало, что у больных с положительной динамикой показателей ФВД концентрация теофиллина составила 8—12 мкг/мл. При отсутствии положительной динамики концентрация теофиллина составляла в среднем 3 мкг/мл (от 1 до 4 мкг/мл). Такие низкие концентрации, очевидно, можно было бы объяснить нарушением всасывания теофиллина из кишечника у части больных, однако корреляции между выраженностью кишечного синдрома (нейтральный жир при копрологическом исследовании) и снижением концентрации теофиллина в крови при приеме рекомендуемых доз не было отмечено. В то же время попытка увеличить дозу теофиллина у 3 больных с низкими терапевтическими концентрациями вызывала выраженные побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота), в то время как побочных явлений у больных с концентрацией теофиллина в пределах 8—20 мкг/мл не отмечалось.

Таким образом, по данным нашего исследования, наибольший положительный эффект наблюдался от комбинации пролонгированного теофиллина и селективного адреномиметика, при монотерапии теофилином несколько лучший эффект ($p < 0,01$) отмечался у отечественного препарата пролонгированного теофиллина — теопэка.

Однако не всем больным муковисцидозом показано применение теофиллина, что, возможно, связано с особенностями фармакокинетики препарата и повышенной чувствительностью к нему.

Таблица 2

Динамика показателей ФВД (% от должного) у детей, получавших сначала теопэк, затем теопэк+вентолин

Показатели ФВД	Этап лечения	Препараты	
		Теопэк	Теопэк+вентолин
ЖЕЛ	Начало	46	44
	Конец	57	64
ОФВ ₁	Начало	51	47
	Конец	84	89
МОС ₂₅	Начало	50	64
	Конец	74	102
МОС ₅₀	Начало	53	54
	Конец	74	83
МОС ₇₅	Начало	39	33
	Конец	61	63

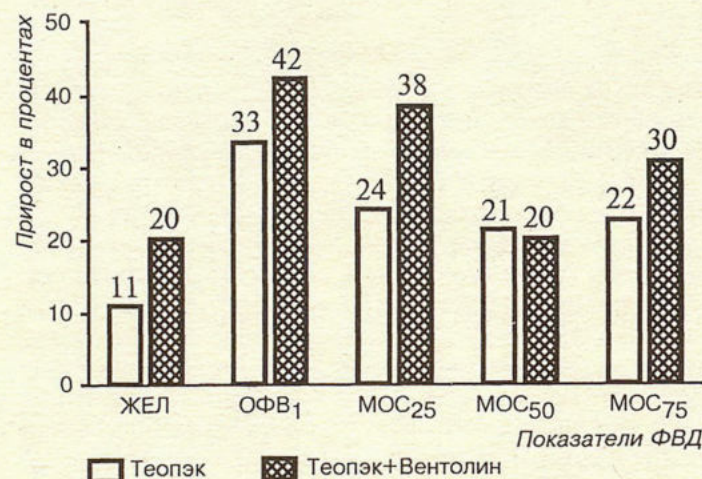


Рис. 2. Сравнительная эффективность применения теопэка и его комбинации с вентолином у 4 больных 3-й группы.

эффективных препаратов, так как он оказывает комплексное воздействие на систему органов дыхания. Теофиллин вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов [2,8], усиливает мукоцилиарный транспорт [2,4,7], улучшает механику дыхания, усиливая сокращение "истощенной" диафрагмы и межреберных мышц [6,8], снимает отек слизистой бронхов [2], стимулирует дыхательный центр [2,8], снижает давление в легочной артерии, вызывая дилатацию легочных сосудов [2,8], тормозит выброс гистамина и его производных, обладает иммуномодулирующим действием [1,5], усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов корой надпочечников [3], повышает уровень ПГЕ₁ [10]. Однако вместе с этим теофиллин обладает рядом свойств, ограничивающих сократительную способность миокарда за счет резкого увеличения потребления кислорода миокардом, в связи с этим его называют "злокачественным кардиотоником" [2,8]. Поэтому не оправдано применение теофиллина у больных с сердечной недостаточностью, в частности при "легочном" сердце, которое очень часто формируется у больных с муковисцидозом. Кроме того, узость терапевтической концентрации теофиллина (10—20 мкг/мл) и необходимость поддерживать ее постоянной в течение всего периода лечения также осложняют применение препарата. Однако возможности длительной теофиллинотерапии существенно расширились с начала 70-х годов, когда впервые были выпущены пролонгированные формы теофиллина, позволяющие сохранять терапевтическую концентрацию препарата при двукратном или даже однократном приеме [9].

Другой группой бронхолитиков, часто применяющихся при лечении бронхообструктивного синдрома, являются селективные β-адреномиметики. В отличие от теофиллина и неселективных адреномиметиков препараты этой группы вызывают значительно меньший кардиостимулирующий эффект, что позволяет применять их и у больных с сердечной недостаточностью. В то же время ингаляционный путь введения препарата и быстрота действия (через 1—3 мин после ингаляции) делают их очень удобными для больных.

Под нашим наблюдением находились 24 ребенка, больных муковисцидозом, со смешанной и преимущественно легочной формой в возрасте 8—18 лет. Диагноз заболевания устанавливался на основе данных анамнеза, характерной клинической и аускультативной картины, данных рентгенологического обследования. Окончательно диагноз подтверждался положительным потовым тестом по Gibson и анализом CF-гена методом ДНК — зондовой диагностики. Продолжительность курса лечения составляла в среднем 14 дней (от 10 до 30 дней).

Больные были разделены на три группы. 1-я группа (12 человек) получала отечественный пролонгированный препарат теофиллина теопэк (Минмедпром России, объединение "Мосхимфармпрепараты") в дозе 187 мг/кг/сут, разделенной на два приема. 2-я группа (8 человек) получала пролонгированный препарат теофиллина теостат (*Laboratoires INAVA, "Pierre Fabre*

Medicament", France) в дозе 163 мг/кг/сут, разделенной на два приема. В 3-ю группу входили больные, получавшие теопэк и селективный адреномиметик вентолин (сальбутамол), из них 4 человека впервые получали курс бронхолитической терапии, 4 — за 6 месяцев до этого получили курс лечения теопэком.

Кроме того, все больные получали традиционную для данного заболевания терапию: муколитики, антибиотики, ферменты поджелудочной железы, витамины, ЛФК.

Эффективность бронхолитической терапии определяли с помощью оценки тяжести клинического состояния больных по шкале Швахмана—Бразфилда и определением динамики следующих показателей функции внешнего дыхания: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), форсированного объема выдоха за 1 сек (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, скоростных показателей выдоха МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Показатели ФВД определялись на приборе "Этон-1" до начала лечения и по окончании курса.

Проба с вентолином была положительной у 5 больных 1-й группы, из которых впоследствии 4 больных были включены в 3-ю группу.

На 4-й и 8-й день исследования у больных брали кровь для определения концентрации теофиллина в сыворотке крови. Концентрация определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на отечественном приборе "Милихром-2".

Исходно при оценке по шкале Швахмана—Бразфилда в тяжелом состоянии (менее 40 баллов) находились 5 больных из 1-й группы, 3 больных из 2-й

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД (% от должного) у больных, получавших теопэк, теостат, теопэк + вентолин

Показатели ФВД	Этап лечения	Препараты		
		Теопэк	Теостат	Теопэк+вентолин
ЖЕЛ	начало	78 (24—100)	79 (38—104)	78,5 (26—104)
	конец	97 (43—115)	88 (49—124)	104 (39—128)
ОФВ ₁	начало	66 (18—90)	64 (29—75)	65 (24—95)
	конец	96 (43—105)	76 (40—115)	107 (44—115)
МОС ₂₅	начало	51 (43—93)	73 (60—104)	52,3 (32—83)
	конец	73 (60—104)	69 (55—105)	84 (58—111)
МОС ₅₀	начало	57 (43—93)	41 (17—81)	56 (21—62)
	конец	72 (61—101)	62 (38—107)	88 (50—95)
МОС ₇₅	начало	42 (33—53)	27 (9—48)	34 (17—42)
	конец	61 (45—65)	42 (28—65)	64 (31—75)

П р и м е ч а н и е. В скобках указано колебание параметров.

1. Зарудий Ф.С. Ксантины при бронхиальной астме // Фармакол. и токсикол.— 1988.— № 5.— С. 105—108.
2. Лепахин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств.— М., 1988.— С.269—271.
3. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей (клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной адаптации).— М., 1985.— С.3—23.
4. Солопов В.Н. Мукоцилиарный транспорт у больных обструктивными заболеваниями легких: Дис. ... канд.мед.наук.— М., 1986.
5. Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. и др. Применение нового отечественного теофиллина в терапии бронхиальной астмы // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи.— Саратов, 1988.— С.3—5.
6. De Garbo J.R. In vivo effects of theophylline on diaphragm, biceps and quadriceps strength and fatigability // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82, № 6.— P.1041—1046.
7. Dorrow P., Weiss T.H. Behandlung der chronischen obstruktiven Atemwegserkrankung Einfluß von Phyllolempretard auf die mukoziliäre Clearance // Therapiewoche.— 1985.— Bd 35, № 33.— S.2706—3708.
8. Ellis E., Hendeles R. // Textbook for clinical application of therapeutic drug monitoring.— Irving, Texas, 1986.— P.185—205.
9. Hendeles R., Jafrate R., Weinberger M. A Clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slowreleased theophyllin products // Clin. Pharmacokinet.— 1984.— Vol.9.— P.95—135.
10. Novembre E., Veneruso G., Appendino E. Uso razionale della teofillina nell'asma del bambino // Minerva Pediatr.— 1984.— Vol.36, № 13—14.— P.719—739.
11. Schwachman H., Kowalsky S.M. The management of CF observation on gentamicin when used with other antibiotics in pulmonary infection, associated with CF // Clin. Pediatr.— 1975.— Vol.14, № 12.— P.1115—1118.
12. Spock A., Beick H., Gress H. Study of ciliary motility to detect individuals with active CF and carries of the disease // Modern problems of pediatrics.— Basel: Karger, 1967.— Vol.10.— P.200.
13. Spock A., Heick H., Gress H. Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of pancreas // Pediatr. Res.— 1967.— Vol.1.— P.173—177.

Поступила 05.01.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616:248-07:[616-008.939.15+616-092:612.017.1]-07

А.Б.Абдусаламов, А.М.Шафер

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ИММУНИТЕТА

Узбекский НИИ экспертизы и восстановления трудоспособности инвалидов, Ташкент

THE MEDICAL REHABILITATION EFFICIENCY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ACCOUNTING THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND IMMUNITY

A.B.Abdusalomov, A.M.Schafer

Summary

98 patients with bronchial asthma, aged 21 to 56 years, were examined. The effect of antioxidants, actovegin and lipostabil, and immunomodulator reaferon on indices of lipid peroxidation (MDA, blood serum chemiluminescence, catalase and superoxiddismutase activity) and cellular and humoral immunity has been studied. Combined correction resulted in restoration of oxidative and immune homeostasis, recovery of bronchial permeability and term reduction of the remission onset.

Резюме

Обследовано 98 больных бронхиальной астмой в возрасте от 21 до 56 лет. Изучено влияние антиоксидантов актовегина и липостабила и иммуномодулятора реаферона на показатели перекисного окисления липидов (MDA, хемилюминесценция сыворотки крови, каталазная и супероксиддисмутазная активности) и на клеточный и гуморальный иммунитет. Результатом комбинированной коррекции явилось восстановление окислительного и иммунного гомеостаза, восстановление бронхиальной проходимости и уменьшение сроков наступления ремиссии.

В последние годы в патогенезе бронхиальной астмы (БА) важная роль отводится дисбалансу окислительно-антиоксидантной системы [1,4,5,11,13—15] как фактору нарушения структурно-регуляторной функции клеток,

повышения реактивности бронхов, формирования иммунологической недостаточности [11,12]. Усугублению этого способствует воспалительный процесс в легких, при этом главную роль играют вирусно-бакте-

Динамика показателей иммунитета под влиянием дифференцированной терапии

Показатели	Группы больных БА				Контроль n=30
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Т-лимфоциты, %	39,7±1,2*	38,3±2,8*	39,2±3,0*	40,5±3,2*	62,6±2,4
	43,9±2,0	47,3±3,7	49,8±3,7**	60,9±5,5**	
ТФЧК, %	9,1±0,6*	10,2±1,1*	9,9±1,5*	9,6±1,1*	14,8±0,5
	10,5±0,8	12,1±1,5	12,7±1,3	14,0±0,9**	
Иммуноглобулины, г/л					
А	1,6±0,03*	1,7±0,04*	1,8±0,07*	1,7±0,04*	2,2±0,16
	1,8±0,02	1,9±0,06	2,0±0,05	2,1±0,08	
G	8,1±0,5*	8,3±0,7*	8,0±0,9*	7,7±0,8*	11,9±0,4
	9,3±0,6	10,1±0,9	10,5±1,4	11,3±0,9**	
Фагоцитарное число	54,5±3,8*	55,0±4,0*	53,9±4,1*	54,2±6,0*	69,3±2,9
	59,1±4,0	62,3±4,5	64,8±5,2	68,7±5,2**	
ЦИК, усл. ед.	0,171±0,003*	0,180±0,002*	0,168±0,005*	0,170±0,010*	0,061±0,002
	0,140±0,04	0,147±0,002	0,131±0,003	0,072±0,005**	

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения; звездочкой обозначены достоверные различия по сравнению с контролем ($p<0,05$), двумя — по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$).

риальные ассоциации, формирующие транзиторную иммуносупрессию различной степени выраженности [6].

Цель работы — изучить клиническую эффективность антиоксидантной и иммуномодулирующей терапии и ее влияние на показатели липопероксидации и иммунитета больных БА в процессе стационарного этапа медицинской реабилитации.

Под наблюдением находились 98 больных (32 женщины и 66 мужчин) в возрасте 21—56 лет, длительность заболевания от 4 до 15 лет. У всех больных ведущим клинико-патогенетическим вариантом БА был инфекционно-зависимый, фаза обострения, течение средней тяжести. Из сопутствующих заболеваний у 89 больных БА диагностирован хронический бронхит в фазе обострения, у 9 — обострение хронической пневмонии.

Больные обследованы с применением общеклинических методов исследования. При изучении функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировали показатели, отражающие бронхиальную проходимость — объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), пробу Тиффно (ПТ) на полианализаторе ПА5-01.

Интенсивность липопероксидации оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) [2], спонтанной (СХ) и индуцированной перекисью водорода ($I_{\max}$) хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови [10], активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) — каталазы в сыворотке [7], супероксиддисмутазы (СОД) в лимфоцитах крови [8].

Иммунологическое обследование включало тесты I и II уровней: определение числа циркулирующих Т-(Е-РОК), В-(М-РОК), теофиллинчувствительных (ТФЧ)

и теофиллинрезистентных (ТФР) лимфоцитов, фагоцитарного числа, уровня иммунных комплексов (ЦИК) и сывороточных иммуноглобулинов (Ig)A, M, G [9].

Исходные показатели липопероксидации у больных БА свидетельствовали об ускорении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), подтверждаемом повышением содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных по сравнению с нормой — МДА почти в 3 раза (норма $3,92\pm0,34$ нмоль/мл), СХ — более чем в 2 раза (норма $82,5\pm3,4$ имп/1с/0,5 мл), $I_{\max}$ — в 1,5 раза (норма 1097 ± 19 имп/1с/0,5 мл) на фоне декомпенсации АОС — падение активности каталазы по сравнению с нормой ($14,83\pm0,96$ мкат/л) на 43% и СОД — на 30% (при норме $0,34\pm0,03$ усл. ед./ 10^6 лим.) ($p<0,05$).

Исходный иммунный статус больных БА, представленный в табл.1, характеризовался дефицитом по тимуспроизводной популяции лимфоцитов, умеренной активацией В-звена иммунитета, А и G-гипоиммуноглобулинемией, снижением фагоцитарного числа и повышением уровня ЦИК ($p<0,05$).

При изучении корреляционно-регрессивных взаимоотношений между параметрами, характеризующими активность ПОЛ, и показателями иммунитета у больных БА выявлено, что показатели Е-РОК, ТФЧ-лимфоциты находятся в обратной корреляционной связи со всеми значениями липопероксидации, что указывает на определенную взаимосвязь ускорения ПОЛ и усугубления Т-иммунодефицита.

Выявленные нарушения липопероксидации и иммунитета подтверждают необходимость применения при БА препаратов, ингибирующих ПОЛ, стабилизирующих биомембраны в сочетании с иммуномодуляцией. В работе использованы: антигипоксанта актовегин, исходя

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ—АОС у больных БА под влиянием дифференцированной терапии (% от исходной величины) в среднем по группам

Показатели	Группы больных БА			
	1-я	2-я	3-я	4-я
МДА	-18	-51	-65,5	-67
СХ	-14,3	-48,2	-56,5	-58,5
Imax	-12,7	-32,5	-39,9	-41,4
Каталаза	+19,1	+29	+68,3	+71,9
СОД	+6,1	+27,9	+52,3	+55

из общеизвестного факта, что гипоксия является инициатором ускорения ПОЛ, в дозе 80 мг в/м 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней; липостабил — препарат, обладающий антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, в дозе 5 мл в/в 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней; реаферон — генноинженерный человеческий интерферон как иммуномодулятор [3] с антивирусным и антибактериальным действием. Реаферон назначали в дозе 15 тыс. ед на кг массы тела в/м однократно утром ежедневно в течение 10 дней.

В зависимости от назначаемого лечения больные БА были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрастно-половому составу, характеру и длительности заболевания: 1-я группа (19 чел.) получала традиционную терапию, включающую глюкокортикостероиды, антибиотики, бронхо- и муколитики, отхаркивающие средства; 2-я группа больных (22 чел.) кроме этого получали актовегин; 3-я группа (26 чел.) — актовегин в сочетании с липостабилем; 4-я группа (31 чел.) — дополнительно получали реаферон.

Динамика показателей ФВД, липопероксидации и иммунитета после курсового лечения в сравниваемых группах представлена в таблицах 1—3. Исходные показатели ФВД у всех наблюдаемых больных свиде-

Таблица 3

Усредненный прирост показателей ФВД (% от исходных величин), отражающих бронхиальную проходимость у больных БА под влиянием дифференцированной терапии

Показатели	Группы больных БА			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ЖЕЛ	5,9	8,2	12,6	14,2
ОФВ ₁	6,8	8,6	11,4	11,9
ПТ	5,5	7,2	10,1	10,4
МОС ₇₅	8,1	10,0	14,7	15,3
МОС ₅₀	7,3	9,2	12,1	12,7
МОС ₂₅	7,7	9,3	11,7	12,0

тельствовали о нарушении бронхиальной проходимости на уровне мелких, средних и крупных бронхов ($p < 0,05$). После курса традиционной терапии у больных 1-й группы наблюдалась регрессия клинических проявлений болезни (прекращение или урежение приступов удушья, прекращение или уменьшение кашля, цианоза), подтверждаемая положительной динамикой показателей ФВД ($p < 0,05$). Несмотря на клиническую эффективность терапии, она не приводила к восстановлению показателей липопероксидации и иммунитета, отклонения от нормы которых были достоверными ($p < 0,05$). Отмечалось умеренное замедление процессов ПОЛ, сохранялась функциональная недостаточность АОС ($p < 0,05$). Отсутствие положительной динамики иммунного статуса больных БА объясняется иммуносупрессивным эффектом глюкокортикостероидов, антибиотиков, бронхорасширяющих препаратов (эуфиллин, стимуляторы адренергических процессов), составляющих основу традиционного лечения.

В ходе курсового лечения больных 2-й группы отмечены более быстрая ликвидация клинических проявлений БА, по сравнению с 1-й группой, в среднем на 3—5 дней, подтверждаемая эффективным восстановлением бронхиальной проходимости на всех уровнях (см. табл.3) ($p < 0,05$). Столь благотворное влияние терапии с включением актовегина объясняется усилением симпатоадреналовых влияний на адренергические системы легких, связанным с устранением гипоксии под влиянием актовегина.

Исследование системы ПОЛ-АОС показало выраженное достоверное ингибирующее влияние проводимой терапии на процессы липопероксидации ($p < 0,05$) при отсутствии определенной динамики активности ферментов каталазы в сыворотке и СОД в лимфоцитах крови, что свидетельствует о глубоких нарушениях в системе эндогенной антиоксидантной защиты при БА. Не произошло и существенной динамики иммунологических показателей у больных данной группы, отмечали лишь тенденцию к их нормализации.

Под влиянием курсового лечения, включающего средства с антигипоксантами и антиоксидантной активностью (3-я группа) удалось наряду с прекращением приступов удушья у преобладающего большинства больных (81%), эффективным восстановлением бронхиальной проходимости добиться восстановления стационарного уровня процессов ПОЛ и адекватной функциональной активности ферментов АОС ($p < 0,05$), однако иммунные нарушения эта терапия не устраняла.

Включение реаферона в комплексное лечение больных (4-я группа) привело к восстановлению окислительного и иммунного гомеостаза ($p < 0,05$). Выраженное позитивное влияние лечения на динамику клинических признаков БА выразалось в быстром исчезновении гнойной мокроты, субфебрилитета, в исчезновении приступов удушья у больных, ликвидации цианоза, одышки, кашля, хрипов в легких, нормализации лабораторных тестов и ФВД. В этой группе больных ремиссия БА наступала в среднем на 5—7 дней раньше предыдущей.

В ы в о д ы

1. Период обострения БА сопровождается иммунным и липоперекисными нарушениями, что нуждается в коррекции.

2. Сочетанная коррекция нарушений иммунитета и липопероксидации с применением антигипоксантной, антиоксидантной (актовегин, липостабил) и иммуномодулирующей (реаферон) в комбинации с традиционной терапией способствуют восстановлению иммунного статуса, баланса оксидантно-антиоксидантной системы, бронхиальной проходимости, ускорению периода обострения и наступления ремиссии.

3. Учитывая важнейшую роль иммунных механизмов и чрезмерной активации процессов ПОЛ в патогенезе и прогрессирующем течении БА, необходимо считать одним из критериев эффективности проводимого лечения больных БА нормализацию показателей иммунитета и липопероксидации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аматуни В.Г., Егонян А.К., Нариманов М.З. Тучноклеточный механизм патогенеза бронхиальной астмы и перекисное окисление мембранных липидов // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.34—37.
2. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело.— 1989.— № 11.— С.41—43.
3. Василенко Р.И., Кондаков К.Э., Семенова Л.Н. и др. Изучение иммунорегуляторных свойств реаферона // Журн. микробиол.— 1989.— № 12.— С.54—58.

4. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
5. Жихарев С.С., Кожемякин А.Л., Субботина Т.Ф. Роль процессов перекисного окисления в нарушении регуляторных систем клеточного уровня при бронхиальной астме // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й: Тезисы.— М., 1987.— Ч.2.— С.197—198.
6. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1989.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Врач. дело.— 1988.— № 1.— С.16—18.
8. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние перекисидированных и неперекисидированных ненасыщенных кислот на активность супероксиддисмутазы // Журн. эксперим. и клин. мед.— 1978.— № 6.— С.7—11.
9. Оценка иммунного статуса человека: Метод. рекомендации / Под ред. Р.В.Петрова и др.— М., 1984.
10. Строганова Л.А. Исследование сверхслабой хемилюминесценции сыворотки крови у детей // Лаб. дело.— 1980.— № 7.— С.421—423.
11. Субботина Т.Ф. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе и клинике бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.
12. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
13. Godard P., Damon M., Cluzel N. et al. Oxygen free radicals and bronchial asthma // Allerg. and Immunol.— 1987.— Vol.19, Suppl.8.— P.15—18.
14. Jadot C., Toumi M., Courtiere A. et al. Antioxidant enzymes in asthmatic patients // Bull. Acad. Nat. Med. (Paris).— 1988.— Vol.172, № 5.— P.693—700.
15. Mannaioni P.F., Ciannella E., Palmerani B. et al. Free radicals as endogenous histamine releasers // Agents Action.— 1988.— Vol.23, № 3—4.— P.129—142.

Поступила 26.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК [616.248+616.233-002.2]-085.8

И.В.Нечай, И.Д.Апульцина, А.В.Червинская

СОЧЕТАНИЕ ГАЛОТЕРАПИИ И ДРУГИХ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННО-ЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Институт пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

HALOTHERAPY COMBINATION WITH DIFFERENT NON-DRUG THERAPIES AND REHABILITATION IN PATIENTS WITH INFECTION DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

I.V.Nechai, I.D.Apultsina, A.V.Chervinskaya

S u m m a r y

The comparative estimation of efficiency of single-use halotherapy course of 25 days long (the first patient group) and the one of 15 days long combined with seven procedures of postural drainage, drainage gymnastics and vacuum massage (the second patient group) was carried out. The first group includes 98 patients (50 ones with infection dependent bronchial asthma (IDBA) and 48 ones with chronic obstructive bronchitis (COB)). The second

one includes 86 patients (50 subjects with IDBA and 36 ones with COB). The efficiency estimation was carried out on the basis of clinical examination data (self-control questionnaires), lung function data with pharmacological challenge before and after the treatment and the exacerbation frequency during lasting 18 months. The improvement in the first group was noted in all the parameters in 34 patients with IDBA (68%) and 30 ones with COB (78%). The disease remission durated near 6 months. The steady improvement in the second group was achieved in 39 patients with IDBA (74%) and 34 ones with COB (97%). The disease remission was 18 months.

Thus, under influence of complex therapy use in rehabilitation including halotherapy, postural drainage and vacuum massage, the steady improvement of postponed clinical laboratorial indices, high rehabilitation effect and reduction of treatment terms were noted in comparison with the isolated course of halotherapy.

Р е з ю м е

Проведена сравнительная оценка эффективности однократного 25-дневного курса галотерапии (1-я группа больных) и 15-дневного курса галотерапии в сочетании с 7 процедурами постурального дренажа, дренажной гимнастики и вакуумного массажа (2-я группа). В первую группу вошли 98 больных: 50 с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИБА) и 48 человек с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Во вторую группу вошло 86 человек: 50 человек с ИБА и 36 пациентов с ХОБ. Оценка эффективности проводилась по данным клинического наблюдения (листы самоконтроля), данным ФВД с фармакологической пробой до и после лечения и по количеству рецидивов за последующие 18 месяцев. В 1й группе отмечалось улучшение по всем показателям у 34 (68%) больных с ИБА и у 30 (78%) пациентов с ХОБ. Ремиссия заболевания составила 6 месяцев. Во 2 группе стойкое улучшение было достигнуто у 39 (74%) больных с ИБА и у 34 (97%) больных с ХОБ. Ремиссия продолжалась 18 месяцев.

Таким образом, под влиянием комплексного подхода в реабилитации, включающего в себя галотерапию, постуральный дренаж, дренажную гимнастику и вакуумный массаж, по сравнению с изолированным применением курса галотерапии наблюдается стойкое улучшение отдаленных клинико-лабораторных показателей, высокий реабилитационный эффект и сокращение сроков лечения.

Метод галотерапии зарекомендовал себя как хорошее реабилитационное средство у больных с рецидивирующим воспалительным процессом в бронхолегочной системе [3,5]. Среда галокамеры, насыщенная высокодисперсным раствором хлорида натрия, оказывает секретолитическое [1,3], противовоспалительное [5,7] действие, активизирует мукоцилиарный клиренс [8], нормализует осмолярность бронхиального секрета и функциональное состояние клеток слизистой бронхов [8].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности однократного 25-дневного курса галотерапии и лечебного реабилитационного комплекса, включающего галотерапию (15 процедур), постуральный дренаж, вакуумный массаж (7 процедур) с дренажной гимнастикой.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- разработать комплексную программу с применением галотерапии в реабилитации больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИБА) и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ),
- разработать оптимальное количество процедур лечебного реабилитационного комплекса,
- сравнить эффективность изолированного применения галотерапии и комплекса, включающего галотерапию, постуральный дренаж в сочетании с дренажной гимнастикой и вакуумным массажем по данным клинических функциональных показателей,
- оценить влияние комплексного подхода на отдаленные результаты лечения (18 месяцев) больных с ИБА и ХОБ.

Для решения поставленных задач было обследовано 184 пациента. Курс галотерапии и лечебного

комплекса проводили амбулаторно. Пациенты на момент лечения находились в стадии нестойкой ремиссии, в связи с чем продолжали прием симпатомиметиков, пролонгированных ксантинов и при бронхиальной астме мембраностабилизаторов. Работа проводилась в гало-комплексе, выполненном АО "Аэромед". Динамика состояния больных оценивалась по данным клинических показателей, включающих ответы на листы самоконтроля (динамика кашля, удушья, отхождения мокроты), по потребности в симпатомиметиках за сутки, по числу рецидивов за последующие 1,5 года после курса лечения; по данным обследования функции внешнего дыхания (ФВД) до и после курса лечения с фармакологической пробой на беротек (применялась методика компьютерной флоуметрии на аппарате "Пневмоскрин-2"). Статистическая обработка результатов проводилась по непараметрическим критериям Вилкоксона и вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Вакуумный массаж выполняли 150-миллиметровой банкой, в которой создавалось разрежение; при смещении ее по смазанной вазелиновым маслом коже возникали гиперемия и мелкие кровоизлияния [1].

При постуральном дренаже телу придавали особые положения, при которых мокрота, достигая в силу тяжести бифуркации трахей, где чувствительность кашлевого рефлекса выражена наиболее сильно, рефлекторно вызывает произвольный кашель, сопровождающийся ее откашливанием. Больной находится в положении наиболее эффективном для откашливания не менее 20—30 мин, так как обычная скорость стекания мокроты 1—1,5 см/мин [1,2,6]. Постуральный дренаж сочетался с дренажной гимнастикой, направленной на ускорение выведения бронхиального секрета и включал упраж-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных

Группы больных	Диагноз	Число наблюдений	Пол		Возраст, лет	
			М	Ж	до 35	старше 35
1-я n=98	ХОБ	48	36	12	10	38
	ИБА	50	32	18	12	38
2-я n=86	ХОБ	36	26	10	17	29
	ИБА	50	30	20	14	36

нения для различных групп мышц при частой смене положений [1,2,4,6]. Дренажная гимнастика выполнялась в положении лежа на кушетке без подголовника. Помимо упражнений, улучшающих дренирование бронхов, в ее комплекс включали упражнения, повышающие тонус больших групп мышц (плечевого пояса, брюшного пресса и мышц спины).

Галотерапия проводилась в течение 0,5—1 часа, затем следовали дренажные процедуры.

Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым проводился однократный 25-дневный курс галотерапии. Эта группа включала 98 пациентов: 48 человек с ХОБ и 50 — с ИБА. Во 2-й — 86 больных, 36 из которых с ХОБ и 50 с ИБА, в этой группе проводились галотерапия, постуральный дренаж с гимнастикой и вакуумный массаж.

Клиническая характеристика больных представлена в табл.1. В динамике клинических показателей в процессе лечения обращало внимание, что на 7-й день проведения галотерапии у 1/3 пациентов отмечалось усиление отделения мокроты слизисто-гнойного или

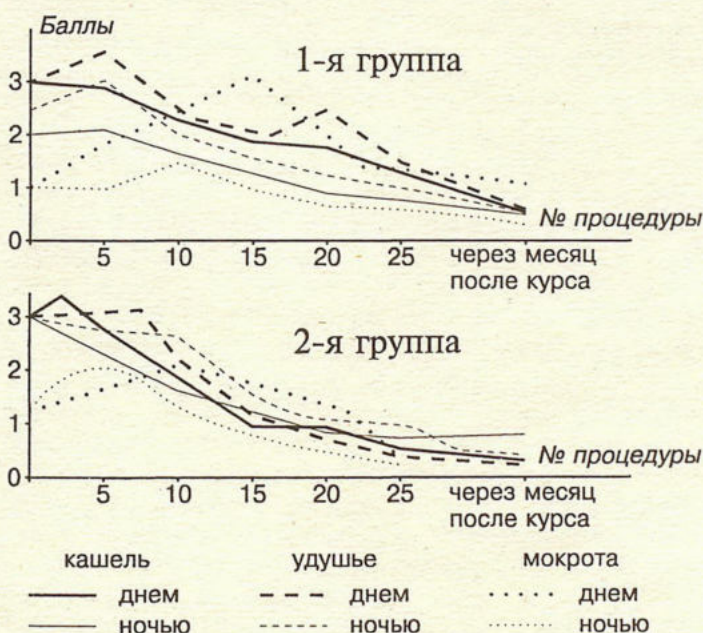


Рис. Динамика клинических показателей до и после курса различных реабилитационных программ с применением галотерапии у больных с ИБА.

Таблица 2

Сравнение динамики потребностей в ингаляциях симпатомиметиков при применении комплексной программы и однократного курса галотерапии у больных с ИБА

Группы больных	Кол-во ингаляций симпатомиметиков в сутки			
	Исходно	После курса лечения	Через 6 месяцев	Через 18 месяцев
1-я группа				
ИБА ср. тяж.	9,68±1,14	4,74±0,58**	3,38±0,59**	4,40±0,4*
ИБА лег. теч.	4,64±0,83	2,58±0,46*	1,42±0,51**	3,4±0,81*
2-я группа				
ИБА ср. тяж.	6,72±0,81	3,57±0,72*	3,12±0,51**	1,84±0,5**
ИБА лег. теч.	2,58±0,46	2,11±0,53	1,46±0,56*	1,62±0,52*

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

гнойного характера, что иногда приводило к усилению обструкции и требовало назначения корригирующей терапии. Эти явления в основном наблюдались в 1-й группе. Во 2-й группе обострений воспалительного процесса в бронхолегочной системе не наблюдалось. Динамика клинических показателей представлена на рис.1.

Потребность в симпатомиметиках в сутки у пациентов обеих групп значительно снизилась и оставалась низкой в 1-й группе до 6 месяцев, а во 2-й группе на протяжении всего периода наблюдения (18 месяцев). Данные представлены в табл.2.

Аналогичные данные получены по числу обращений по поводу обострения заболевания. За 18 месяцев у больных ХОБ во 2-й группе рецидивов заболевания не наблюдалось, у больных ИБА обострение было у 7 человек, однако госпитализации при этом не потребовалось. В 1-й группе обострение заболевания отмечалось у 11 пациентов ИБА, 6 человек из которых были госпитализированы. Эти больные страдали средней и тяжелой формой бронхиальной астмы.

Наряду с улучшением клинических данных у больных отмечалась положительная динамика функциональных показателей (табл.3). Анализ показал, что у больных 1-й группы с ИБА в конце процедур имело место увеличение ЖЕЛ, ОФВ₁, скоростных показателей, через 6 месяцев резкого снижения этих показателей не наблюдалось. Прирост ОФВ₁ через 6 месяцев составил 8%. Несмотря на прирост показателей кривой "поток-объем", они не достигали нормальных величин, что свидетельствовало о необходимости продолжения приема базисной терапии. У больных 2-й группы наблюдались более быстрая положительная динамика и практически на всех уровнях положительные отдаленные результаты. Прирост по ОФВ₁ составил 15%, П₇₅, П₅₀, П₂₅ соответственно на 20%, 23%, 22%. Все это подчеркивает необходимость комплексного подхода в реабилитации и, желательно, на более ранних этапах болезни.

Таблица 3

Динамика показателей кривой "поток-объем" у больных ИБА легкого течения в зависимости от программы лечения

Параметры, %	Исходно	После курса	Через 6 месяцев	Через 18 месяцев
Первая группа (n = 38)				
FVC	64,2±11,0	67,7±3,5	72,8±1,2	72,3±3,2
FEV ₁	53,4±4,8	54,5±5,6	59,6±6,4	54,2±7,8
MEF ₇₅	59,6±2,7	59,8±8,7	51,7±6,6	52,0±7,2*
MEF ₅₀	52,8±2,6	55,2±4,3	51,8±4,2*	55,8±4,1*
MEF ₂₅	48,9±2,9	41,6±4,7	50,1±1,1*	54,9±2,7*
Вторая группа (n = 32)				
FVC	75,5±3,0	87,1±6,4	76,2±3,8	82,9±2,0*
FEV ₁	73,3±4,6	78,2±6,7	87,2±5,4*	87,7±5,2*
MEF ₇₅	68,6±5,1	72,1±7,4	75,1±5,4	80,5±4,2*
MEF ₅₀	56,4±9,2	58,9±8,6	62,3±7,2	82,2±4,3*
MEF ₂₅	48,5±3,7	51,7±4,6	55,4±5,3*	69,5±4,7*

Примечание. Достоверность различия * — $p < 0,05$.

Сравнение двух групп больных с применением различных реабилитационных программ показало преимущество комплексного подхода в реабилитации перед применением изолированной галотерапии.

Высокая эффективность комплексной реабилитационной программы, включающей галотерапию, постуральный дренаж и дренажную гимнастику, вакуумный массаж, проявилась в стойкости достигнутого терапевтического эффекта, отсутствии клинически значимых побочных действий, уменьшении частоты обострений, сокращении сроков лечения, удлинении периода ремиссии.

В ы в о д ы

1. Комплексная реабилитационная программа у больных ИБА и ХОБ включает галотерапию, постуральный дренаж с дренажной гимнастикой и вакуумный массаж.

2. Комплексный подход дает выраженный клинический эффект, заключающийся в исчезновении ночных приступов удушья, одышки, сокращает сроки лечения.

3. При использовании комплексной программы уменьшается бронхиальная обструкция, о чем свидетельствует стойкое улучшение показателей функции внешнего дыхания на уровнях кривой "поток-объем".

4. Рекомендована комплексная реабилитационная программа для больных с ИБА и ХОБ, включающая 15 процедур галотерапии, постуральный дренаж с дренажной гимнастикой и 7 процедур вакуумного массажа.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зильбер Е.А. Респираторная физиотерапия хронических обструктивных заболеваний легких.— Л., 1989.— С.15—21.
2. Кокосов А.Н., Стрельцова Э.В. Лечебная физическая культура в реабилитации больных с заболеваниями легких. Л.— 1987.— С.143.
3. Кубарская С.К., Канкевич В.П. и др. Опыт лечения бронхиальной астмы в условиях микроклимата соляных шахт // Немедикаментозные методы лечения больных бронхиальной астмой.— М., 1986.— С.85—86.
4. Стрельцова Э.В. Лечебная физическая культура // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева.— М., 1989.— Т.1.— С.544—552.
5. Торохтин М.Д. Спелеотерапия.— Киев, 1987.— С.95.
6. Торохтин М.Д., Задорожная Т.А., Горбенко П.П. и др. Развитие методов спелеотерапии больных бронхиальной астмой // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике преастмы и бронхиальной астмы / Под ред. Г.Б.Федосеева.— Л., 1985.— С.93—96.
7. Belman M., Kedregan B. Physical training to improve ventilatory muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chest.— 1982.— Vol.81.— P.440—443.
8. Clarke S. Therapeutic aerosols Drugs available by the inhaled route // Thorax.— 1984.— Vol.39, № 1.— P.1—7.
9. Pavia D., Thomson M.Z., Clarke S.W. Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol // Am. Rev. Respir. Dis.— 1978.— Vol.117, № 2.— P.199—204.

Поступила 13.07.94.

А.А.Приймак, М.А.Владимирский, Л.К.Шипина, А.Н.Калюк, Т.С.Денисова,
Б.С.Народицкий, М.В.Калинина

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ — БЫСТРЫЙ И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ

Московский НИИ туберкулеза Минздрава РФ, ВНИИ сельхозбиотехнологии РАСХН

POLYMERASE CHAIN REACTION AS A FAST AND HIGH SENSIBLE METHOD TO DISCOVER THE TUBERCULOSIS AGENT IN BIOLOGICAL MATERIALS

A.A.Priymack, M.A.Vladimirskiy, L.K.Shipina, A.N.Kaliuck, T.S.Denisova, B.S.Naroditskiy, M.V.Kalinina

S u m m a r y

The efficacy of polymerase chain reaction (PCR) for *M.tuberculosis* detection in biological materials was studied. Sputum and biological fluids were investigated in 106 patients with tuberculosis and non-specific pulmonary diseases. The observed specific and great PCR sensitivity was two times greater than the sensitivity of bacteriological culture in solid media.

A kit of reagents for rapid *M.tuberculosis* detection by PCR-technique has been developed.

It was shown that the improving and simplifying possibility of PCR technology by magnetic immunosorbent use allows to perform PCR without DNA isolation and keep the method sensitivity.

Р е з ю м е

Изучена эффективность применения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения микобактерий туберкулеза в биологических материалах. При исследовании мокроты и других жидкостей от 106 больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких была показана специфичность и высокая чувствительность метода ПЦР, вдвое превышающая чувствительность бактериологических посевов на плотные питательные среды.

Разработан отечественный набор реагентов для быстрого выявления возбудителя туберкулеза методом ПЦР.

Показана возможность усовершенствования и упрощения технологии ПЦР путем использования магнитного иммуносорбента, что позволило проводить ПЦР без выделения ДНК при сохранении чувствительности анализа.

Проблема своевременной и надежной диагностики туберкулеза в настоящее время приобретает немалую остроту. Это связано в первую очередь с уменьшением объема рентгенофлюорографических обследований в целях активного выявления больных туберкулезом.

Обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) в биологических материалах (мокрота, моча, экссудат, спинномозговая жидкость, промывные воды бронхов) является, как известно, одним из основных критериев диагностики туберкулеза.

Однако традиционные микробиологические методы определения возбудителя туберкулеза малоэффективны. Бактериологическое исследование методом посева на плотные питательные среды чрезвычайно длительно (1—2 мес), а быстрая техника обнаружения МБТ в мазках при использовании люминесцентной микроскопии малочувствительна, т.к. позволяет выявить МБТ лишь при их концентрации более 1000 клеток в 1 мл мокроты. Чувствительность же столь длитель-

ного по времени метода посевов также невелика, составляя 100—1000 бактериальных клеток в 1 мл мокроты. В связи с этим возбудитель туберкулеза выявляется лишь у 50—60% больных активным туберкулезом легких.

Открытие и реализация в середине 80-х годов принципа умножения фрагментов ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7] положили начало бурному развитию этой технологии в диагностике различных инфекционных возбудителей [8].

Принцип метода ПЦР состоит в многократно повторяемом синтезе специфических нуклеотидных последовательностей ДНК. Начало синтеза одонитчатой цепи ДНК (разъединение цепей происходит при денатурации нагреванием до 90—94°C) осуществляется после прилипания (отжиг) специфических затравочных олигонуклеотидов — праймеров (50—60°C). Синтез цепи ДНК происходит с помощью термостабильной ДНК-полимеразы при температуре 72°C.

Таким образом, температурно-управляемый синтез специфических, определенного размера фрагментов ДНК идет циклично, позволяя их копировать на матрице вновь синтезированной цепи в геометрической прогрессии (2,4,8,16 и т.д.) до миллионов копий (30—40 циклов) в течение нескольких часов.

Умножение (амплификация) фрагментов ДНК осуществляют в специальном циклотермостате (ДНК-амплификатор) для микропробирок, который обеспечивает проведение реакции по заданной программе.

Результаты ПЦР анализируют после проведения агарозного гельэлектрофореза в плоском геле в течение 30—40 мин. Гель окрашивают бромистым этидием и полосы визуализируют с последующим фотографированием с помощью ультрафиолетового подсвечивания в трансиллюминаторе.

Положительный результат оценивают по расстоянию пробега визуализированной полосы, соответствующему полосе положительного контроля, что свидетельствует о синтезе фрагмента ДНК, равного по размеру положительному контролю.

Использование ПЦР позволяет определять инфекционный агент непосредственно в биологическом материале с исключительно высокой чувствительностью — порядка 1—10 микроорганизмов или вирусных частиц при высокой специфичности, обеспечиваемой последовательностью нуклеотидов синтезируемого фрагмента ДНК. Исходный материал для ПЦР может быть получен из любой ткани или жидкости, которые могут быть обеззаражены фенолом или нагреванием, а также храниться неограниченно долго, что не влияет на результаты исследования.

В нескольких опубликованных в последние годы работах были описаны нуклеотидные последовательности генов, кодирующих специфические белки микобактерий туберкулезного комплекса. На этой основе были синтезированы специфические олигонуклеотиды (праймеры), обеспечивающие начало синтеза соответствующих фрагментов ДНК микобактерий и проведение ПЦР. Была установлена высокая специфичность определения микобактерий туберкулеза методом ПЦР и чувствительность анализа [1—3,6,9], в том числе при исследовании клинических образцов, превышающая культуральный метод исследования.

Использование праймеров для синтеза повторяющихся в ДНК микобактерий туберкулеза участков [4,5] обеспечивает еще большую чувствительность анализа — до 0,1 pg ДНК, т.е. до 1 микроорганизма.

Как правило, проведению ПЦР предшествует стадия выделения и преципитации ДНК из исследуемого материала. Это обеспечивает концентрирование обнаруживаемой ДНК инфекционного агента в минимальном объеме жидкости, используемой в ПЦР. В случаях, когда не требуется достижения высокой чувствительности анализа, например, при идентификации микобактерий после первичного культивирования, достаточна их обработка, позволяющая лишь разрушить микробную стенку: нагревание в лизирующем буфере, ультразвуковая обработка или использование ферментов (лизоцим) без последующего выделения ДНК.

Нашей задачей явилась разработка отечественного набора реагентов для определения МБТ методом ПЦР, испытание его специфичности и чувствительности, проведение клинических испытаний. Кроме того, существенным для перспективы передачи этой технологии в практические лаборатории является поиск технологических упрощений метода ПЦР при исследовании биологических материалов.

Изучение специфичности ПЦР было проведено при исследовании 38 штаммов микобактерий с помощью двух пар праймеров. 1-я пара — праймеры, специфичные в отношении фрагмента ДНК 418 н.п. — участка гена, кодирующего иммунодоминантный белок 38 кД *M.tuberculosis* [9]. 2-я пара праймеров служит для синтеза фрагмента ДНК в 240 н.п. — участка гена, кодирующего иммуногенный белок МРВ64 [6]. Бактериальную массу подвергали обработке ультразвуком при 50°C в трис-буфере (рН 8,0) и надосадочную жидкость после центрифугирования непосредственно использовали для проведения ПЦР.

Результаты проверки специфичности анализа представлены в табл.1.

Как следует из этих данных, все штаммы, принадлежащие к микобактериям туберкулезного комплекса (*M.tuberculosis* и *M.bovis*), давали положительную реакцию в ПЦР, в том числе 23 клинических изолята микобактерий туберкулеза человеческого вида. В то же время штаммы 10 атипичных видов микобактерий,

Т а б л и ц а 1

Специфичность полимеразной цепной реакции при исследовании различных штаммов микобактерий и неспецифической флоры

№ п/п	Наименование штаммов	Результаты реакции
1.	<i>M.tuberculosis</i> H37Rv	+
2.	<i>M.bovinus</i> — 8	+
3.	<i>M.bovis</i> (BCG)	+
4—26.	Клинические штаммы*, полученные от больных туберкулезом	+
27.	<i>M.intracellularae</i> # 23	—
28.	<i>M.scrofulaceum</i> N 526	—
29.	<i>M.smegmatis</i> ATCC # 607	—
30.	<i>M.kansasii</i> # 30	—
31.	<i>M.marinum</i> TMC 1218	—
32.	<i>M.simiae</i> N 29	—
33.	<i>M.gordonae</i> TMC 1324	—
34.	<i>M.avium</i> # 10	—
35.	<i>M.xenopi</i> AS TMC # 1480	—
36.	<i>M.fortuitum</i> # 389 N 122	—
37.	<i>Staph.aureus</i> ATCC 25923	—
38.	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	—

П р и м е ч а н и е. * — типирование штаммов по ниацಿನовому и нитратредуктазному тесту подтвердило их принадлежность к человеческому виду микобактерий.

Т а б л и ц а 2

Эффективность метода ПЦР при определении туберкулезного возбудителя в клинических материалах

Диагноз	Число больных	Число положительных результатов определения МБТ	
		Бактериологический метод (посевы)	ПЦР
Активный туберкулез легких	59	11	23
Неактивный туберкулез легких	9	—	1
Туберкулезный менингит	1	—	1
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	2	—	1
Пневмония	13	—	1
Хронический бронхит	7	—	—
Рак легких	8	—	1
Саркоидоз	7	—	4

а также *S.aureus* и *Candida albicans* имели отрицательную реакцию. Таким образом, в данной серии экспериментов была подтверждена 100% специфичность метода ПЦР.

При исследовании разведенных суспензий МБТ, а также материалов, полученных от пациентов (мокрота, моча, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость), осадки обрабатывали нагреванием в лизирующем буфере с 0,5% додецилсульфата натрия и затем выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформенных экстракций с последующим осаждением ДНК спиртом. Для более эффективного осаждения ДНК использовали транспортную РНК.

Использование 2-й пары праймеров (МПВ-64) выявило более высокую чувствительность анализа, что позволило получить положительные результаты при исследовании суспензии МБТ в концентрации 10 кл/мл, тогда как посевы на плотную питательную среду Левенштейна давали рост в 2—3 колонии лишь при концентрации 100 кл/мл.

Клинические испытания метода ПЦР проведены на материалах, полученных от 106 больных. Среди них 71 больной туберкулезом легких и 28 больных неспецифическими заболеваниями легких (табл.2) [2] и 7 больных саркоидозом легких.

Мокрота больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких исследовалась из одной пробы одновременно тремя методами: посев для выявления МБТ, люминесцентная микроскопия мазка, изучение с помощью ПЦР. Из 59 больных активным туберкулезом легких у 45 был инфильтративный туберкулез; в 1 случае — диссеминированная форма, у 5 больных — фиброзно-кавернозный туберкулез; у 8 — туберкулемы и очаговый туберкулез легких. Большая часть больных к моменту исследования лечилась в стационаре в течение 2—4 мес. (42 пациента) или 4—6 мес. (10 пациентов).

Бактериологическое исследование мокроты выявило 11 положительных определений МБТ, тогда как методом ПЦР было установлено 23 положительных определения. 12 дополнительных находок МБТ были получены у больных инфильтративным туберкулезом легких органической протяженности, в том числе у 10 больных через 2—4 мес. химиотерапии, когда по данным бактериологического исследования бактериовыделение прекращалось. Из 9 пациентов с неактивным туберкулезом легких (в 8 случаях — очаговый туберкулез; у 1 больного — цирротический туберкулез) возбудитель туберкулеза был обнаружен методом ПЦР при отрицательном результате посева. Дополнительные положительные находки методом ПЦР были установлены при исследовании спинномозговой жидкости от больного туберкулезным менингитом и плеврального экссудата от больного экссудативным плевритом. Диагноз у этих больных устанавливался на основании цитологических, лабораторных и клинических данных.

Из 28 больных нетуберкулезными заболеваниями легких при отрицательных бактериологических исследованиях с помощью ПЦР были получены положительные результаты в двух случаях: у 1 больного с абсцедирующей пневмонией и у 1 больного раком легких с деструкцией легочной ткани. В обоих случаях определялись старые туберкулезные очаги. В 4 из 7 случаев саркоидоза легких (у 2 больных были обнаружены туберкулезные очаги и МБТ выявлялись у них в близкие интервалы времени при бактериологическом анализе) также определяли положительную ПЦР при исследовании мокроты.

По данным *A.Lassense и соавт.* [5], при исследовании методом ПЦР промывных вод бронхов от больных саркоидозом также обнаруживается почти в 50% случаев микобактериальная ДНК. В связи с этим обсуждается известная гипотеза о микобактериальной этиологии саркоидоза.

Одним из важных препятствий широкому использованию ПЦР в практических лабораторных фтизиатрических учреждениях для выявления МБТ в мокроте является трудоемкость предварительного выявления ДНК.

Мы предложили и показали принципиальную возможность упростить предварительную стадию работы, освободившись от процедуры выделения ДНК. Это было достигнуто путем концентрирования МБТ из разведенной суспензии 10 кл/мл на специальном иммуномагнитном сорбенте (мелкодисперсные феррочастицы, связанные с антителами к МБТ). Применение феррочастиц для связывания МБТ было показано нами ранее [11]. Концентрирование МБТ после удаления микробных клеток с сорбента в щелочном буфере происходит путем центрифугирования в микропробирках. Уровень чувствительности ПЦР при такой подготовке — 10 МБТ/мл.

Эти результаты позволяют создавать отечественные наборы для быстрого и высокочувствительного определения туберкулезного возбудителя методом ПЦР и использовать новую технологию для диагностики

туберкулеза в практических лабораториях после проведения соответствующих государственных испытаний.

Весьма важной будет отработка технологии ПЦР для определения туберкулезного возбудителя в биопсийных материалах, что позволит значительно улучшить достоверность диагностики внелегочных форм туберкулеза. Развитие технологии ПЦР без выделения ДНК, а также разработка мер, предупреждающих загрязнение образцов продуктами амплификации в процессе исследования, откроют по-настоящему новые возможности в диагностике туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский М.А., Шипина Л.К., Калинина М.В. и др. Быстрое и высокочувствительное определение микобактерий туберкулеза в диагностических материалах с помощью полимеразной цепной реакции // Состояние и перспективы разработки препарата для диагностики вирусных гепатитов и инфекций, управляемых специфическими средствами профилактики. — Пермь, 1993. — С.33.
2. Приймак А.А., Калюк А.Н., Владимирский М.А. и др. Современные методы выявления туберкулеза // Пульмонология. — 1992. — № 4, приложение. — С.975.
3. Brisson-Noel A., Lecossier D., Nassif X. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples // Lancet. — 1989. — Vol.2. — P.1069—1071.
4. Hermans P.W.M., Soolingen V., Dole D. et al. Insertion element IS986 from Mycobacterium tuberculosis: a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis // J. Clin. Microbiol. — 1990. — Vol.28. — P.2051—2052.
5. Lassen A., Lecossier D. et al. Detection of mycobacterial DNA from patients with tuberculosis plewry by means of the polymerase chain reaction: comparison of two protocols // Thorax. — 1992. — Vol.47. — P.265—269.
6. Manjunath N., Shankar P., Rajan L. et al. Evaluation a polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculosis // Tubercle. — 1991. — Vol.72. — P.21—27.
7. Mullis K.B., Faloona F.A. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalyzed chain reaction // Meth. Enzymol. — 1987. — Vol.155. — P.335—350.
8. Peter J. Polymerase chain reaction - improvement our potentials // Rev. Infect. Dis. — 1991. — Vol.13. — P.166—171.
9. Sjobring U., Macklenburg M., Andersen A. et al. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis // J. Clin. Microbiol. — 1990. — Vol.28. — P.2200—2204.
10. Shankar R.N., Manjunath K.K., Mohan K. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis meningites by polimerase chain reaction // Lancet. — 1991. — Vol.387. — P.5—7.
11. Vladimirovsky M.A., Kuznetsov A.A., Philippov V.I. A magnetic concentration method using hydrosol of ferric particles for diagnosing tuberculosis // J. Magnetism Magnetic Materials. — 1993. — № 122. — P.371—373.

Поступила 11.04.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-085.234+616.24-008.8-073

С.В.Шарапов, Т.А.Червинская, А.К.Углицких, Л.Ф.Плиско

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА "МУКОСОЛЬВИН-ОРАЛ" НА ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОКРОТЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Институт иммунологии МЗ РФ, Московский медико-генетический научный центр РАМН, Российский Государственный медицинский университет

THE MUCOSOLVIN-ORAL EFFECT ON PHYSICAL FEATURES OF SPUTUM IN BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Sharapov, T.A.Chervinskaya, A.K.Uglitskih, L.F.Plisko

Summary

The aim of the study was to estimate what physical properties of bronchial secretion are changed under influence of "Mucosolvin-Oral" (acetylcystein). 18 patients with various entities of bronchial asthma were examined. Viscose and adhesive properties of sputum were studied with the standard methods use before and after medication. It was found, that after the first day of medication the adhesion, elastance and viscosity decreased in general in 30%, and after the fourth day they decreased in 36.52%, 58.75% and 56.57% respectively.

Thus, mucosolvin improves significantly sputum excretion during bronchial asthma.

Резюме

Цель настоящего исследования состояла в определении какие именно физические свойства бронхиального отделяемого изменяются под воздействием "Мукосольвина-Орал" (ацетилцистеина). Было обследовано 18 больных с различными формами бронхиальной астмы. Изучались вязкостные и адгезивные свойства мокроты по стандартным методикам до и после приема препарата. Было обнаружено, что в первые

сутки приема препарата адгезия, эластичность и вязкость мокроты уменьшаются в целом на 30%, а на четвертый день — на 36,52%, 58,75% и 56,57% соответственно.

Таким образом, мукогель объективно улучшает отхождение мокроты при бронхиальной астме.

Одним из звеньев патогенеза развития обструктивного синдрома при различных хронических неспецифических заболеваниях легких, в частности при бронхиальной астме, является увеличение количества вырабатываемого секрета бронхов и нарушение его физических свойств, в результате чего излишнее количество вязкоэластического и адгезивного секрета накапливается в бронхах, еще более ухудшая бронхиальную проходимость, вызванную воспалительной инфильтрацией, отеком или бронхоспазмом.

В практике современного муколитического лечения нашли применение препараты с различными механизмами действия. Принимая во внимание то обстоятельство, что отхаркиваемость бронхиального содержимого определяется его физическими свойствами, мы решили изучить, на какие физические свойства бронхиального отделяемого действует новый муколитический препарат "Мукогель-орал" (Германия), представляющий собой таблетированную форму ацетилцистеина.

Обследовано 18 больных бронхиальной астмой: 13 инфекционно-аллергической, 2 — неинфекционно-аллергической, 3 — смешанной. Показатели вязкоэластических свойств бронхиального отделяемого определяли методом двойной микрокапиллярной вискозиметрии по W. Philippoff [4], который прост и из всех методов измерения вязкости и эластичности является наименее структуроразрушающим. Адгезионные свойства отделяемого бронхов оценивали по его адгезии к стеклу [1], для чего небольшое количество (0,3—0,5 мл) исследуемого материала помещали на предметное стекло и прижимали пластинкой определенной площади, после чего с определенной скоростью нагружения разрушали контакт, а тензометрический датчик прибора регистрировал усилие отрыва. Адгезию измеряли по формуле $A = F/S$, где A — адгезия в Н/м²; F — усилие отрыва в ньютонах; S — площадь контакта в м².

Больные измеряли суточное количество отделяемого бронхов путем сбора его в градуированные флаконы, а также заполняли карту обследования, в которой отмечали количество приступов удушья в сутки на фоне приема препарата и субъективные ощущения. До начала приема и через 5, 10, 30 минут и 1 час после приема каждой дозы препарата обследуемые больные измеряли пневмотахометрию выдоха (ПТМ), результаты заносили в карту обследования. Измерение величин физических свойств отделяемого бронхов производилось до приема препаратов и затем каждый день в течение всего курса лечения, который длился в среднем 7—10 дней. Дозировка препарата была, согласно рекомендациям изготовителя, в среднем 200 мг 3 раза в день.

Результаты по оценке влияния препарата на физические свойства бронхиального отделяемого представлены в таблице и на рисунке, из которых видно, какая часть в процентах от первоначального уровня величин физических свойств бронхиального отделяемого осталась на каждый день лечения Мукогель-орал. Так, в первые сутки приема препарата величины всех трех физических свойств секрета уменьшаются более чем на 30%, доходя к четвертому дню до 56,57% (вязкость), 58,75% (эластичность), 36,52% (адгезия). К восьмому дню приема препарата величины физических свойств бронхиального отделяемого уменьшаются более чем на 60%. Субъективно все больные, принимавшие Мукогель-орал, отмечали значительное облегчение отхаркивания мокроты уже в течение первых или вторых суток после начала лечения препаратом.

На фоне приема Мукогеля-орал не отмечалось изменения суточного количества бронхиального отделяемого или количества приступов бронхиальной астмы. У одного больного наблюдалась тошнота, из-за чего прием препарата был приостановлен; и у одной больной имело место снижение ПТМ выдоха более чем на 50% при приеме большой дозы препарата (600 мг 3 раза в день), но после уменьшения дозы до 200 мг 3 раза в день ПТМ выдоха достигала первоначальной величины.

Таким образом, располагая вышеперечисленными реологическими данными в динамике, можно сказать, что Мукогель-орал действует быстро: за первые сутки после начала лечения им уменьшаются вязкость, эластичность и адгезия бронхиального отделяемого более чем на треть, что вызывает существенное облегчение отхождения мокроты. Действие препарата на все три реологических свойства бронхиального отделяемого говорит об их взаимосвязи.

Как известно, бронхиальный секрет представляет собой структурированный гель, а ацетилцистеин посредством соединения с S-молекулами дисульфидных связей макромолекул биополимеров разрывает эти связи, иначе говоря, деструктурирует макромолекулярный

Т а б л и ц а

Изменение физических свойств отделяемого бронхов у больных бронхиальной астмой в процессе приема препарата "Мукогель-орал" (% к исходному уровню)

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8
Вязкость	52,95	50,64	38,78	43,43	48,04	33,82	40,09	26,0
Эластичность	67,91	53,79	48,01	41,25	58,87	48,07	43,25	37,17
Адгезия	68,76	61,50	55,67	63,68	44,72	54,74	48,19	34,03

* Подробно о физических свойствах бронхиального отделяемого при различных формах бронхиальной астмы и их связи с клиническими показателями см. [3].

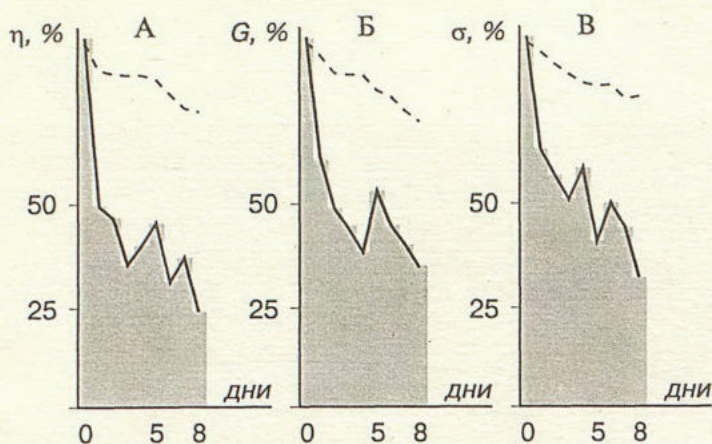


Рис. Измерение физических свойств отделяемого бронхов у больных бронхиальной астмой в процессе приема "Мукогель-орал" (% к исходному уровню).

А — изменение вязкости; Б — изменение эластичности; В — изменение адгезии. Пунктиром обозначена контрольная группа больных, не принимавших препарат (n=10).

скелет секрета бронхов. Из этого можно сделать предположение о том, что препарат должен действовать только на показатели вязкости и эластичности, ибо скорость течения деструктурированных слоев макромолекул должна быть больше, чем таковых, соединенных посредством дисульфидных связей, а обратимая деформация таких веществ должна быть гораздо меньше, чем имеющих структуру. Однако, как оказалось при настоящем комплексном исследовании реологических свойств, параллельно вязкости и эластичности бронхиального отделяемого изменилась и его адгезия, причем уменьшение значений показателя адгезии происходило в одно и то же время с уменьшением значения вязкости и эластичности. Логичнее было бы ожидать уменьшение адгезии бронхиального отделяемого при ингаляции поверхностно-активных веществ, как это было показано в работе J.Fukushima [4] или при

приеме препаратов, стимулирующих синтез сурфактанта (лазольван). Таким образом, результаты, полученные нами при апробации Мукогель-орал под контролем динамики показателей физических свойств бронхиального отделяемого, говорят о взаимосвязи его физических свойств, что необходимо учитывать как в повседневной клинической практике, так и при апробации новых муколитических препаратов — изменение одного физического свойства бронхиального отделяемого влечет в той или иной степени изменение другого [2].

Выводы

1. Препарат "Мукогель-орал" является эффективным муколитическим средством для лечения больных бронхиальной астмой.
2. Мукогель-орал в значительной степени уменьшает вязкость, эластичность и адгезию отделяемого бронхов, улучшая его отхаркивание.
3. Изменения вязкости, эластичности и адгезии бронхиального отделяемого взаимосвязаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плиско Л.Ф. Исследование кинетики формирования и разрушения контакта при адгезии полимеров: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — М., 1972.
2. Шарапов С.В., Плиско Л.Ф. Комплексное исследование реологических свойств секрета бронхов при бронхиальной астме // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Материалы. — Киев, 1990.
3. Шарапов С.В., Плиско Л.Ф. Физико-иммунологическая характеристика отделяемого бронхов при бронхиальной астме // Иммунология. — 1992. — № 4. — С.39—42.
4. Fukushima J. Rheological properties of sputum // Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. — 1963. — Vol.10. — P.377—379.
5. Philippoff W., Han C.D. et al. A method for determining the viscoelastic properties of biological fluids // Biorheology. — 1970. — Vol.7. — P. 55—56.

Поступила 27.04.94.

С.В.Лапик, В.А.Жмуров

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ МЕМБРАН АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Тюменский медицинский институт

THE CHARACTERISTICS OF LIPID SPECTRUM OF ALVEOLAR MACROPHAGE MEMBRANES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Lapik, V.A.Zhmurov

S u m m a r y

The aim of the present investigation was to study the lipid metabolism in alveolar macrophages in patients with preasthma and bronchial asthma. In alveolar macrophages levels of membrane phospholipids, cholesterol, and the activity of phospholipase A₂ were measured. In patients with bronchial asthma, changes in lipid phase of alveolar macrophage membranes, the increase of toxic phospholipid degradation products and cholesterol, and the rise of the phospholipase A₂ activity were found. During the course of treatment, lipid metabolism in asthmatics did not return to normal values. The tendency to normalisation was observed in patients with preasthma remission only.

Р е з ю м е

Целью настоящего исследования было изучение липидного метаболизма альвеолярных макрофагов у больных с предастмой и бронхиальной астмой. Были измерены уровни мембранных фосфолипидов, холестерина и активности фосфолипазы А₂. У пациентов с бронхиальной астмой были обнаружены изменения в липидной фазе мембран альвеолярных макрофагов, увеличение продуктов токсической деградации фосфолипидов и холестерина и подъем активности фосфолипазы А₂. В течение курса лечения липидный метаболизм у астматиков не возвращался к нормальным величинам. Тенденция к нормализации наблюдалась только у больных с ремиссией предастмы.

Нарушение проходимости бронхов — один из основных патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА). Обструкция бронхов приводит к нарушению всех функций органов дыхания и является причиной неблагоприятного течения бронхолегочного процесса [1,10]. В настоящее время в генезе развития заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, важное значение придается мембранопатологическим процессам в бронхолегочной ткани, в том числе на уровне клеточных факторов защиты. Среди важнейших механизмов, приводящих к дестабилизации клеточных мембран, необходимо отметить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), недостаточность антиоксидантной системы, избыточную активность эндогенных и экзогенных фосфолипаз и другие [7,8]. Полноценное функционирование бронхов и легких тесно связано с эффективным действием клеточных компонентов респираторного тракта, в особенности альвеолярных макрофагов (АМ). Их роль не ограничивается фагоцитозом, они также секретируют бронхоконстрикторные медиаторы, принимают участие в кооперативных отношениях клеток при поздней фазе астматической реакции, бронхиальной гиперреактивности и астматическом воспалении, в иммунологических процессах [12—14].

В связи с этим задачей настоящего исследования явилось изучение фосфолипидного спектра мембран АМ у больных предастмой и БА в сопоставлении с активностью фосфолипазы А₂ в динамике заболевания. Обследовали 40 больных предастмой, 24 больных atopической БА (АБА) и 40 больных инфекционно-зависимой БА (ИЗБА) в возрасте 15—50 лет (средний возраст $36,2 \pm 2,2$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 17 лет. Диагностику клинико-патогенетических вариантов БА и тяжести ее течения осуществляли по классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969) в модификации Г.Б.Федосеева (1984), состояния предастмы в соответствии с критериями, предложенными Г.Б.Федосеевым и З.Я.Дегтяревой (1984). Легкое течение БА отмечено у 5, среднетяжелое — у 59 больных. Обследование осуществляли в фазы обострения и ремиссии основного заболевания после курса традиционной лекарственной терапии, включающего средства, способствующие восстановлению проходимости бронхов, воздействующие на секрецию и способствующие очищению бронхов. Части больных по клиническим показаниям назначали парентерально глюкокортикостероидные препараты коротким курсом, а также антибактериальную терапию (больным ИЗБА). Функцию внешнего

Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах АМ, активность фосфолипазы А₂ у больных предастмой и БА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Предастма	АБА	ИЗБА
Свободный холестерин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,172±0,019	0,284±0,026 0,230±0,024	0,206±0,036 0,177±0,027	0,335±0,022 0,245±0,019
Эфиры холестерина, нмоль/10 ⁵ кл.	0,243±0,022	0,258±0,027 0,247±0,018	0,280±0,031 0,143±0,016	0,262±0,024 0,260±0,023
Общий холестерин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,425±0,021	0,542±0,027 0,477±0,021	0,486±0,034 0,320±0,022	0,597±0,023 0,505±0,021
Лизофосфатидилхолин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,023±0,002	0,031±0,002 0,029±0,004	0,036±0,004 0,055±0,004	0,036±0,002 0,032±0,001
Фосфатидилсерин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,034±0,003	0,033±0,007 0,038±0,007	0,030±0,002 0,034±0,002	0,030±0,001 0,032±0,001
Сфингомиелин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,031±0,003	0,035±0,004 0,032±0,004	0,027±0,003 0,025±0,003	0,027±0,001 0,026±0,001
Фосфатидилхолин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,039±0,003	0,036±0,005 0,041±0,006	0,056±0,004 0,031±0,002	0,042±0,001 0,035±0,001
Фосфатидилэтаноламин, нмоль/10 ⁵ кл.	0,030±0,002	0,031±0,006 0,30±0,005	0,031±0,003 0,029±0,002	0,038±0,001 0,032±0,003
Фосфатидные кислоты, нмоль/10 ⁵ кл.	0,009±0,001	0,010±0,001 0,010±0,001	0,014±0,001 0,014±0,001	0,016±0,002 0,014±0,001
Общие фосфолипиды, нмоль/10 ⁵ кл.	0,166±0,002	0,177±0,004 0,180±0,005	0,194±0,004 0,168±0,003	0,190±0,002 0,171±0,002
Холестерин/фосфолипиды	2,560±0,026	3,062±0,016 2,650±0,015	2,505±0,020 1,905±0,015	3,142±0,011 2,953±0,010
Лизофосфатидилхолин/фосфатидилхолин	0,590±0,030	0,879±0,010 0,704±0,012	0,642±0,010 1,129±0,068	0,844±0,011 0,914±0,011
Фосфолипаза А ₂ , у.е./10 ⁵ кл.	1,061±0,073	1,210±0,032 1,103±0,043	1,636±0,188 1,176±0,103	1,737±0,092 1,311±0,068

П р и м е ч а н и е. В числителе — показатели, полученные в фазу обострения, в знаменателе — в фазу ремиссии.

дыхания исследовали методом спирографии с учетом изменений основных показателей спирограмм, характеризующих легочную вентиляцию и бронхиальную проходимость.

Степень нарушения функции внешнего дыхания оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

У всех больных предастмой и БА в период обострения заболевания выявлены изменения вентиляционной способности легких по обструктивному типу различной степени выраженности.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц (бронхоскопию проводили с диагностической целью либо при инородных телах в бронхах в первые часы после аспирации).

Материалом для специальных физико-химических исследований служили АМ, полученные из бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом селективного центрифугирования на градиенте плотности у перечисленных выше групп больных. В АМ определяли содержание основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и

фосфатидных кислот), холестерина и его эфиров методом тонкослойной хроматографии [5,6,11], оценивали активность мембранодестабилизирующего фермента фосфолипазы А₂ [2].

У больных предастмой в период обострения (таблица) в мембранах АМ увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, незначительно повышался уровень сфингомиелина и отмечалась тенденция к снижению фосфатидилхолина. В период ремиссии заболевания только уровень лизофосфатидилхолина несколько превышал нормативный показатель. Кроме этого, у больных предастмой наблюдалось достоверное повышение в мембранах АМ общего холестерина за счет свободной его фракции, снижающегося к периоду ремиссии.

Характеризуя липидный профиль мембран АМ у больных АБА, следует отметить, что в период обострения значительно увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина ($p < 0,01$), фосфатидилхолина ($p < 0,001$) и фосфатидных кислот ($p < 0,001$) по сравнению с нормативными показателями; почти не изменялось содержание фосфатидилэтаноламина и незначительно снижалось содержание фосфатидилсерина и сфинго-

миелина на фоне возрастания общего уровня фосфолипидов ($p < 0,001$). В период ремиссии у этой группы больных уровни лизофосфатидилхолина и фосфатидных кислот почти не отличались от таковых в период обострения, снижался уровень фосфатидилхолина и нормализовалось содержание фосфатидилсерина. При этом содержание общих фосфолипидов статистически не отличалось от контрольных цифр. Наряду с фосфолипидами у больных АБА в мембранах АМ при обострении происходило накопление свободного холестерина и его эфиров со снижением к периоду ремиссии.

У больных ИЗБА в мембранах АМ в период обострения заболевания повышалось содержание почти в полтора раза лизофосфатидилхолина ($p < 0,001$), фосфатидилэтаноламина ($p < 0,001$) и фосфатидных кислот ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. К периоду ремиссии уровни фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидных кислот, сфингомиелина, лизофосфатидилхолина снижались на фоне уменьшения по сравнению с периодом обострения общих фосфолипидов ($p < 0,001$). Содержание общего холестерина в мембранах АМ в период обострения ИЗБА повышалось в основном за счет свободного холестерина (различия статистически достоверны по сравнению с контролем), а в период ремиссии их уровни достоверно снижались, но превышали контрольные показатели.

Основной мембраностабилизирующий фермент фосфолипаза A_2 усиливал свою активность при обострении как предастмы, так и БА, но в большей степени при БА. В период ремиссии активность этого фермента возвращалась к исходному уровню, только у больных ИЗБА активность фосфолипазы A_2 сохранялась на довольно высоком уровне.

Анализируя показатели, характеризующие мембрано-деструктивные процессы в АМ у больных предастмой и БА, можно отметить ряд общих закономерностей. У всех больных наблюдалось увеличение содержания в мембранах АМ агрессивного лизофосфатидилхолина, уменьшение содержания фосфатидилхолина от периода обострения заболевания к периоду ремиссии (за исключением предастмы, при которой наблюдалась обратная динамика), что, вероятно, связано с истощением резервных возможностей его синтеза в АМ на фоне усиления гидролитических процессов за счет высокой активности фосфолипазы A_2 . При обострении бронхообструктивных заболеваний в мембранах АМ увеличивалось содержание общего холестерина и его фракций, а также трудноокисляемых фосфолипидов, что косвенно указывает на повышение микровязкости мембраны [3]. Однако следует обратить внимание на то, что при АБА отношение холестерин/фосфолипиды снижалось по сравнению с нормативным показателем, свидетельствуя о неполноценности липопротеидных мембранных комплексов при этой патологии [4].

При сопоставлении показателей фосфолипидного спектра мембран АМ, содержания холестерина и активности фосфолипазы A_2 оказалось, что более выражены нарушения метаболизма фосфолипидов и холестерина у больных ИЗБА. У этой группы больных, несмотря на клиническое улучшение, в период ремиссии

не происходило нормализации липидного обмена и восстановления мембранных структур АМ. У больных АБА мембрано-деструктивные процессы в АМ были выражены в меньшей степени, чем у больных ИЗБА, однако к периоду клинической ремиссии у этой категории больных сохранялся ряд изменений в соотношении фосфолипидных фракций. Для больных предастмой были характерны лабильные изменения липидной фазы мембран АМ и практически полное ее восстановление к периоду ремиссии, в отличие от БА, что согласуется с более легкими клиническими проявлениями этого заболевания.

Меньшая выраженность мембранопатологических процессов в АМ у больных АБА по сравнению с больными ИЗБА может быть, вероятно, связана с несколько иной ролью АМ при этой патологии. При ИЗБА, для которой характерно наличие инфекционно-аллергического воспаления, АМ активно выполняют свою функцию фагоцитов, секретируя вещества со свойствами свободных радикалов в окружающее пространство, а также, высвобождая ряд биологически активных веществ, они могут быть инициаторами позднефазного ответа, способствуя формированию стойкой бронхиальной обструкции. При АБА, для которой в большей степени характерны аллергическое воспаление и активация тучных клеток, возможно, АМ имеют меньшее значение как клетки, непосредственно вовлеченные в патологический процесс; более важна их роль для процессов межклеточных взаимодействий.

Следует обратить внимание на различия инфекционно-зависимой и атопической формы БА с точки зрения мембранопатологических процессов в АМ. Наши результаты согласуются с данными других авторов [4,9], которые выдвинули концепцию о том, что АБА и ИЗБА являются различными заболеваниями по конституциональной природе, патогенным агентам внешней среды, по клеточным и субклеточным механизмам и по особенностям нарушения мембрано-рецепторного комплекса. Предастма характеризуется доброкачественностью и обратимостью нарушений липидного обмена, что свидетельствует о возможностях предотвращения перехода этой клинической формы в манифестированную БА при условиях адекватных лечебных и профилактических мероприятий. Это подтверждается эпидемиологическими данными о том, что частота перехода из состояния предастмы в БА колеблется от 8% (при соответствующем наблюдении и лечении) до 40% (без лечения) [9]. Сходство по ряду параметров предастмы и АБА позволяет предположить, что это заболевание при неблагоприятных условиях может чаще трансформироваться в атопический вариант БА, чем в инфекционно-зависимый.

В ы в о д ы

1. Бронхиальная астма характеризуется существенными сдвигами в липидной фазе мембран альвеолярных макрофагов с накоплением в структуре мембран продуктов деградации фосфолипидов и холестерина на фоне активации фосфолипазы A_2 . Выраженность и

характер данных изменений различны и зависят от клинико-патогенетического варианта и периода заболевания.

2. У больных предастмой наблюдаются лабильные изменения липидного спектра мембран альвеолярных макрофагов с практически полным восстановлением липидной структуры мембран к периоду ремиссии заболевания, что согласуется с менее тяжелыми клиническими проявлениями данного заболевания.

3. Корреляционный анализ свидетельствует, что усиление процессов деградации фосфолипидов на фоне повышения активности фосфолипазы A₂ в альвеолярных макрофагах оказывает существенное влияние на формирование и прогрессирование бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Федосеева Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д.Адо и П.К.Булатову // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.11—15.
2. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Метод определения фосфолипазной активности эритроцитов // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С.18—20.
3. Блох К. Некоторые соображения о структуре и функции стеринной молекулы // Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов.— М.: Медицина, 1983.— С.10—18.

4. Жихарев С.С., Минеев В.Н., Лукашевская Н.Н. Мембранорецепторные нарушения в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.81—85.
5. Кеда Б.И., Эндлина О.В., Тананова Г.В. Комбинированное появление фракций липидов крови на пластинах силуфол // Лаб. дело.— 1984.— № 8.— С.478—481.
6. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Там же.— 19757— № 4.— С.205—206.
7. Масыев А.М., Масыев К.А. Изменение липидного состава клеточных мембран у больных бронхиальной астмой под влиянием глюкокортикоидной терапии // Клини. мед.— 1991.— № 1.— С.86—88.
8. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
9. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: Глобальная стратегия // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.3—8.
11. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.— М.: Мир, 1965.
12. Barnes P. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyper-responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 6.— P.1013—1026.
13. Godard Ph., Chaintreul J., Damon M. et al. Functional assessment of alveolar macrophages comparison of cells from asthmatics and normal subjects // Ibid.— 1982.— Vol.70, № 2.— P.88—93.
14. Joseph M., Tannel A., Tarpier N. et al. Involvement of immunoglobulin E in the secretory process of alveolar macrophages from asthmatics patients // J. Clin. Invest.— 1983.— Vol.71.— P.221—230.

Поступила 10.03.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-036.12-07

А.Ф.Колпакова, К.Р.Седов, Н.Г.Максимов

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЭЛЕМЕНТОВ И ЭЛЕКТРОННЫЕ ПАРАМАГНИТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОСРЕД БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

THE CONTENT OF SOME BIOELEMENTS AND ELECTRON SPIN RESONANCE CHARACTERISTICS OF BIOMEDIUM OF THE PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES IN THE NORTH

A.F.Kolpakova, K.R.Sedov, N.G.Maximov

S u m m a r y

In population of Taimyr autonomous region settlements situated 90 and more kilometers from Norilsk mining and smelting complex, the higher concentration of nickel, lead, manganese, copper in blood components and in hair, the disorders of rations of bioelements, the most marker in the patients with non-specific pulmonary diseases (NSPD) in comparison with the control groups were found.

The increase of oxidation-reduction blood potential of patients with NSPD at the expense of the increase of ceruloplasmin/transferrin index and the content of methemoglobin in comparison with the control was revealed. By the electron spin resonance (ESR) method the dependence of the ceruloplasmin-transferrin system state on the level of copper and ferrum ions in blood of patients with chronic non-specific pulmonary diseases was established.

У населения поселков Таймырского автономного округа, расположенных на 90 и более километров от Норильского горно-металлургического комбината, найдены более высокие концентрации никеля, свинца, марганца, меди в компонентах крови и волосах, нарушение соотношений биоэлементов, наиболее выраженные у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) по сравнению с контрольными группами.

Методом электронного парамагнитного резонанса выявлено увеличение окислительно-восстановительного потенциала крови больных ХНЗЛ за счет повышения индекса церулоплазмин/трансферрин и содержания метгемоглобина по сравнению с контрольными группами. Установлена зависимость системы церулоплазмин-трансферрин от уровня меди и железа в крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Антропогенное загрязнение окружающей среды приводит к накоплению токсических веществ, в частности металлов, в биогеохимической пищевой цепи, конечным звеном которой является человек. Природные особенности Севера не только снижают способность к самоочищению почв, воздуха, воды, но и усиливают концентрацию и распространение загрязнений. На Крайнем Севере большое значение принадлежит такому специфическому фактору, как химическая гетерогенность биосферы, связанная с мощными выходами рудных пород (природные биогеохимические провинции) и интенсивным развитием горнодобывающей промышленности и цветной металлургии (техногенные биогеохимические провинции). Благодаря воздушным и водным потокам, загрязнения могут определяться и на значительном удалении от их источника [1,2,8].

В литературе есть единичные сообщения о содержании металлов в крови жителей арктической зоны и Заполярья [4,5,15—17]. Так, на Таймырском полуострове основными источниками загрязнения атмосферы являются предприятия концерна "Норильскникель". Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников и автотранспорта составляют 2322,1 тысяч тонн в год, в том числе твердых веществ — 31,8 тысяч тонн, включающих соединения никеля, меди, марганца, свинца, кадмия и других ингредиентов [11]. У коренного населения Севера вдыхание холодного воздуха сопровождается увеличением объема остаточного согретого воздуха в фазе выдоха, что приводит к накоплению токсических веществ в респираторной системе. Проникновение вредных химических веществ способствует возникновению болезней органов дыхания [3]. Заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) на Севере и в Сибири в 1,5—2 раза выше, чем в центральных районах России. Распространенность ХНЗЛ среди коренного и пришлого населения Чукотского автономного округа составляет 35% [6], Таймырского автономного округа — 18,2% [10].

Сравнительный анализ общей заболеваемости населения Таймырского автономного округа за предыдущие 5 лет свидетельствует о неблагоприятной тенденции роста заболеваемости органов дыхания за счет увеличения количества больных ХНЗЛ. Однако патогенез ХНЗЛ, особенно на молекулярно-клеточном уровне, в условиях Севера недостаточно изучен.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания

металлов-биоэлементов и электронных парамагнитных характеристик биосред больных ХНЗЛ на Таймыре.

Обследованы 151 больной ХНЗЛ и 155 практически здоровых лиц (109 мужчин и 197 женщин) в возрасте 18—69 лет (средний возраст $39,45 \pm 1,29$ года), проживающих в поселках Дудинского и Хатангского районов Таймырского автономного округа (ТАО). Среди обследованных 183 были представителями коренного населения (долганы, нганасаны, ненцы), из них 86 больных ХНЗЛ. В структуре ХНЗЛ наибольший удельный вес занимали хронические бронхиты (84,1%), 7,9% — различные формы бронхиальной астмы и 8% — хронические нагноительные и другие заболевания легких. Причем хронические обструктивные заболевания легких реже выявлялись у коренного населения по сравнению с пришлыми.

Группами сравнения были аналогичные по полу и возрасту 40 больных хроническим бронхитом и 36 практически здоровых работников Богучанского лес-промхоза на Севере Красноярского края (п.Чунояр), не имевших профессионального контакта с металлами. Как в основной группе, так и группах сравнения часть обследованных были курильщиками. Изучены эритроциты и плазма крови, волосы больных ХНЗЛ и практически здоровых лиц, мокрота больных. Содержание меди, марганца, цинка, свинца, никеля, кадмия, железа определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре ААС-3 (ГДР). Предварительную обработку волос осуществляли по методике [13].

Образцы фракций крови для анализа методом электронного парамагнитного резонанса готовили как описано [12], сохраняли в жидком азоте до момента измерения.

Регистрация электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови проводилась при 77°K на радиоспектрометре РЭ-1307. В качестве внутреннего эталона использовали радикал дифенилпикрилгидразина (ДРПН), внутренним стандартом были ЭПР-сигналы от хрома в поликристаллическом корунде ($\text{Cr}^{3+}-\alpha\text{Al}_2\text{O}_3$). Интенсивность сигналов ЭПР измерялась в условных единицах, полученных путем деления амплитуды изучаемых сигналов на амплитуду внутреннего стандарта. Изучены парамагнитные центры, содержащие ионы железа и меди (метгемоглобин, трансферрин, церулоплазмин), свободные радикалы с характерными радиоспектрическими параметрами [7]. Сигнал ЭПР свободного негемового железа от Fe^{3+}

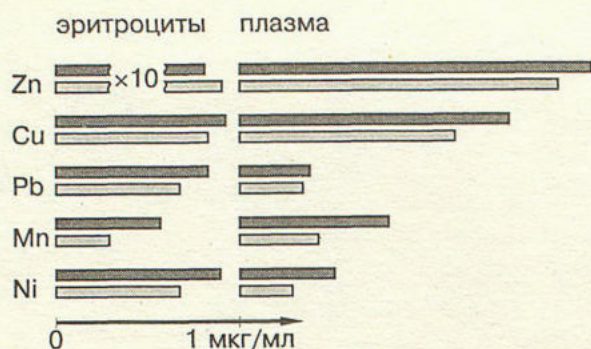


Рис.1. Содержание металлов-биоэлементов в эритроцитах и плазме крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и лиц контрольной группы (в мкг/мл). Показатели больных обозначены черными столбиками, контроля — светлыми.

представляет собой одиночную асимметричную линию с $g = 4,3$, по которой выявляли относительное содержание этого железа. Сигнал от трансферрина с $g_{\text{ср.}} = 4,3$ принципиально отличается от сигнала свободного железа наличием разрешенного тонкого расщепления, но из-за наложения на сигнал свободного железа наблюдение последнего возможно только в эритроцитах. Определение содержания супероксиддисмутазы проводилось по амплитуде наиболее интенсивного ЭПР сигнала от ионов Cu^{2+} в области $g_1 = 2,05$. Все результаты исследований обработаны на персональной ЭВМ. Условия записи спектров приведены в подписях к рисункам.

В результате наших исследований выявлена более высокая концентрация ($p < 0,05 - 0,01$) в эритроцитах и плазме крови свинца, никеля, марганца и снижение количества цинка у жителей Таймырского автономного округа по сравнению с таковыми у обследованных, проживающих в Богучарском районе Красноярского края. У коренного населения ТАО отмечалось меньшее содержание свинца, меди, цинка в крови, чем у пришлого. Причем уровень свинца, никеля, марганца, меди был достоверно выше ($p < 0,05$) в крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких как в эритроцитах, так и плазме крови (рис.1). При этом установлено нарушение соотношений металлов-биоэлементов: цинка к меди, меди к марганцу, меди к

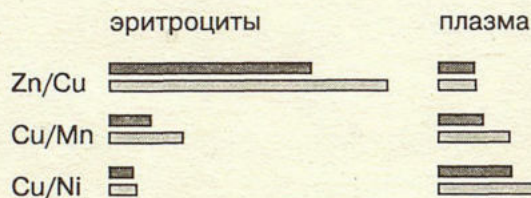


Рис.2. Отношения концентраций изучаемых металлов в эритроцитах и плазме крови больных ХНЗЛ (черные столбики) и лиц контрольной группы (светлые столбики).

g — один из основных параметров, позволяющих идентифицировать спектры ЭПР, характеризует положение сигнала; $g_{\text{ср.}}$ — среднее арифметическое значение g .

никелю, что показано на рис.2. В волосах обследованных, проживающих в поселках Дудинского и Хатангского районов ТАО содержание свинца было в 2,8—4 раза больше, чем у жителей Богучанского района, меди — в 3,8—5,0 раз, марганца — в 4,0—10,1 раза больше. Больные ХНЗЛ с мокротой теряли медь, цинк, железо, марганец.

Методом электронного парамагнитного резонанса определили более высокий уровень сигналов ионов трехвалентного железа трансферрина и двухвалентной меди церулоплазмينا ряда больных ХНЗЛ среди коренного населения по сравнению с пришлым и контрольными группами (рис.3). Одновременное повышение интенсивности сигналов ЭПР трансферрина и церулоплазмينا коррелировало с уровнем железа и меди у больных ХНЗЛ, что свидетельствует о повышенной феррооксидазной активности крови. Как известно [7], соотношение $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ влияет на соотношение $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, регулируемые церулоплазмином и трансферрином в крови, и отражает окислительно-восстановительный потенциал в целом. Поэтому повышение индекса церулоплазмينا к трансферрину отражает увеличение окислительно-восстановительного потенциала крови больных по сравнению со здоровыми как среди коренного, так и пришлого населения и определяет преимущественно состояние системы антиоксидант-оксидант. Установлена зависимость индекса церулоплазмин/трансферрин от степени активности воспалительного процесса: он был у лиц контрольной группы $1,18 \pm 0,06$, при умеренной активности воспалительного процесса $1,75 \pm 0,08$ и выраженной — $1,96 \pm 0,04$, соответственно. У некоторых больных ХНЗЛ отмечалась тенденция к повышению интенсивности сигналов метгемоглобина эритроцитов, что может свидетельствовать о гемической гипоксии. На рис. 4 видно значительное повышение содержания метгемоглобина у больной с обострением хронического обструктивного бронхита. Уровень сигналов ЭПР

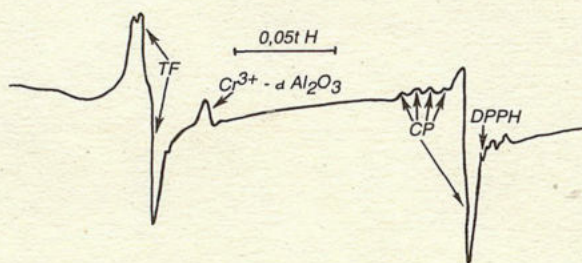


Рис.3. Спектр ЭПР плазмы крови больного ХНЗЛ: высокая интенсивность сигнала трансферрина (TF) и церулоплазмينا (CP). Спектры ЭПР внутреннего эталона — радикала дифенилпикрилгидразина (ДППН) и внутреннего стандарта — хрома в поликристаллическом корунде. Условия записи спектра ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

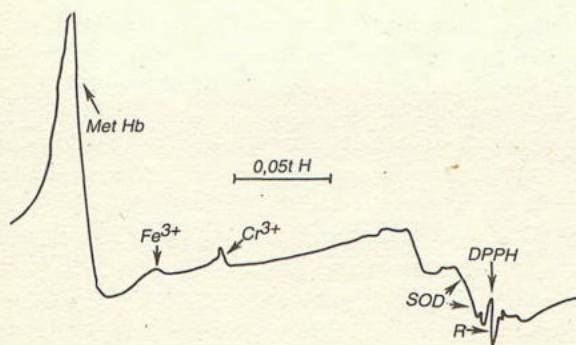


Рис.4. Спектр ЭПР эритроцитов больной хроническим обструктивным бронхитом: значительное повышение содержания метгемоглобина (MetHb) и рост интенсивности сигнала супероксиддисмутазы (SOD). Cr^{3+} — внутренний стандарт. R — свободный радикал. Условия записи спектра ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

свободных радикалов (R) плазмы у больных ХОЗЛ были выше, чем у практически здоровых лиц (контроль) как среди коренного, так и пришлого населения ТАО. Сигналы ЭПР свободных радикалов эритроцитов по своей интенсивности существенно не различались у больных ХОЗЛ и лиц контрольной группы среди коренного населения, имели тенденцию к понижению у больных пришлого населения. При этом интенсивность спектра ЭПР супероксиддисмутазы была достоверно ($p < 0,01$) ниже у больных ХОЗЛ, особенно среди коренного населения, по сравнению с контролем (рис.5), что отражает ослабление антирадикальной защиты эритроцитов. Степень изменения интенсивности спектров супероксиддисмутазы коррелировала с длительностью течения ХОЗЛ ($r = 0,69$).

У курильщиков основной группы обследованных и группы сравнения отмечалось повышение содержания метгемоглобина и свободных радикалов в эритроцитах по сравнению с некурящими.

У многих обследованных ТАО в эритроцитах определялись ЭПР-сигналы трехвалентного негемового железа. Известно, что при определенных условиях ионы трехвалентного железа являются источником двухвалентного железа, образующего в плазме низкомолекулярные комплексы, так называемый пул свободного железа, катализирующего перекисное окисление липидов. Н.В.Сыромятникова и соавт. (1987) полагают, что несостоятельность антиоксидантной системы является одним из патогенетических механизмов развития хронических неспецифических заболеваний легких.

Согласно литературным данным и результатам наших предыдущих исследований, между цинком и медью, медью и марганцем, никелем и медью существуют антагонистические взаимоотношения [1,4 и др.]. Это можно объяснить не только конкуренцией за общие белки-носители (металлотионеины), но и способностью, например, никеля замещать медь в различных метаболических процессах. Доказано, что цинк, медь, кадмий, ртуть увеличивают транскрипцию генов, ответственных за синтез металлотионеинов в клетках печени и почек [14]. По своей способности усиливать синтез белков-носителей металлов в печени тяжелые металлы можно

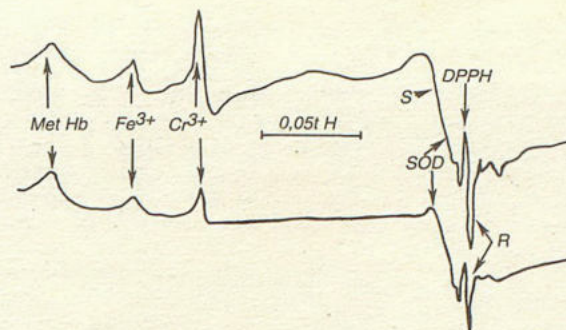


Рис.5. Спектры ЭПР эритроцитов коренного населения.

Вверху — больного ХОЗЛ, внизу — практически здорового человека. MetHb — метгемоглобин, Fe^{3+} — негемовое железо, SOD — супероксиддисмутаза. S — сигнал неуставленной природы. Условия записи спектров ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

расположить в следующий ряд: кадмий > цинк > медь > ртуть [1]. Усиливает синтез этих белков и инфекция.

Таким образом, экстремальные условия и антропогенное загрязнение окружающей среды Севера цветными металлами способствуют накоплению их и нарушению гомеостаза металлов-биоэлементов в организме человека, Методом электронного парамагнитного резонанса удалось выявить изменения электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови, их взаимосвязь с содержанием железа и меди в крови больных ХОЗЛ. Мы полагаем, что рост хронических форм легочной патологии на Севере в большей степени связан с изменившимися условиями обитания, в частности концентрацией объектов горнодобывающей и металлургической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека. — М., 1991.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованова А.П. Патология человека на Севере. — М., 1985.
3. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.47—51.
4. Колпакова А.Ф. Влияние никеля на содержание микроэлементов у рабочих цеха электролиза никеля: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1972.
5. Колпакова А.Ф. Уровень некоторых биоэлементов в крови и моче рабочих цветной металлургии Заполярья // Всесоюзный симпозиум "Биологические проблемы Севера", 10-й: Тезисы докладов. — Магадан, 1983. — С.116—117.
6. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. — Благовещенск, 1991.
7. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии. — М., 1989.
8. Седов К.Р. Окружающая среда и проблема сохранения здоровья населения в зоне строительства БАМ // Вестн. АМН СССР. — 1981. — № 3. — С.55—65.
9. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л., 1987.
10. Типсина Е.М. Эпидемиология хронических неспецифических заболеваний легких у коренного и пришлого населения Крайнего Севера // Актуальные проблемы кардиологии Севера и Сибири. — Красноярск, 1991. — С.116—117.

11. Христенко П.П. Оценка медико-социальной ситуации в промышленном Заполярье // Концепция сохранения здоровья человека на Крайнем Севере.— Норильск, 1994.— С.39—44.
12. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Байдер Л.М. и др. Выявление радиационно-индуцированных биохимических изменений в клетках крови и бронхоальвеолярного смыва у людей, подвергшихся облучению с малой мощностью дозы в результате аварии на Чернобыльской АЭС, с помощью метода электронного парамагнитного резонанса // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.32—50.
13. Юдина Т.В. и др. Определение тяжелых металлов в волосах // Гиг. и сан.— 1988.— № 2.— С.50—52.
14. Durman D., Palmiter R. Transcriptional regulation of the mouse metallothionein — I gene by heavy metals // J. Biol. Chem.— 1981.— Vol.256.— P.5712.
15. Kollerich S., Kroman K., Okfors O. Concentration of zink in serum in a East Greenlandic population of Eskimos // Trace Elements Med.— 1989.— Vol.6, № 1.— P.33—36.
16. Milman N., Hansen J.G., Mathiassen B., Bohm J. Serum levels of bromine, copper, zink and selenium in Greenlandic Inuit hunter population from the Thule district // Ibid.— 1993.— Vol.10, № 2.— P.60—65.
17. Milman N., Mathiassen B., Hansen B., Bohm J. Blood levels of lead, cadmium, and mercury in a Greenlandic Inuit hunter population from the Thule district // Ibid.— 1994.— Vol.11, № 1.— P.3—8.

Поступила 22.12.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24—007.273—089—77

А.К.Аносов, А.Ю.Соколов, М.А.Зверева, О.К.Мелеховец, Л.М.Нетылько,
А.В.Горюнов, Д.И.Рощупкин

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕЧЕБНОМ ДЕЙСТВИИ ФОТОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра биофизики Российского государственного медицинского университета, Москва

THE ROLE OF OXIDATIVE PROCESSES IN THERAPEUTIC ACTION OF PHOTOTHERAPY DURING THE EXPERIMENT

A.K.Amosov, A.Y.Sokolov, M.A.Zvereva, O.K.Melekhovets, L.M.Netylko, A.V.Goriunov, D.I.Roshupkin

S u m m a r y

The role of photoinduced oxygenation processes in blood in induction of therapeutic activity of the blood after UV-irradiation was analysed. It was concluded on the base of some effects of lipid antioxidants and cyclooxygenase inhibitors on the degree of lipid peroxidation products in incubated with UV-irradiation blood cell suspension, on the lethality of rats from experimental peritonitis during treatments with UV-irradiated blood infusions, that (1) UV radiation induced cyclooxygenase activation in blood platelets and leukocytes and (2) UV-induced activation of cyclooxygenase polyunsaturated fatty acid oxidation in blood is one of the underlying mechanisms of UV-induction of the therapeutic activity of blood.

Р е з ю м е

Анализировалась роль фотоиндуцированных процессов оксигенации крови в индукции терапевтической активности крови после УФ-облучения. На основе некоторых эффектов липидных антиоксидантов и ингибиторов циклооксигеназы на уровень продуктов перекисного окисления липидов в суспензиях клеток крови, инкубированных после УФ-облучения, и на летальность крыс от экспериментального перитонита во время лечения инфузиями УФ-облученной крови был сделан вывод, что (1) УФ-радиация вызывает активацию циклооксигеназы тромбоцитов и лейкоцитов и (2) УФ-обусловленная активация циклооксигеназного окисления полиненасыщенных жирных кислот в крови является одним из механизмов, лежащих в основе УФ-индукции терапевтической активности крови.

Известно, что в результате ультрафиолетового (УФ) облучения вне организма цельная кровь приобретает лечебные свойства. На базе этого разработан и используется в медицине (в т.ч. и в пульмонологии) метод лечения ряда заболеваний — фототерапия, основанный на введении в сосудистое русло больного его

собственной крови, облученной вне организма УФ-излучением [3,11]. Однако причины появления терапевтической активности у фотомодифицированной крови неизвестны. Из всех фотохимических процессов, протекание которых возможно в крови вследствие воздействия УФ-излучения, наибольшее внимание привлекают фото-

окислительные процессы. Причин этому две: во-первых, только фотоиндуцированные окислительные процессы могут протекать по окончании воздействия индуцирующего излучения (т.е. эти реакции могут продолжаться в крови и после ее введения в сосудистое русло), а во-вторых, продукты окислительных процессов отличаются чрезвычайно высокой биологической активностью и могут действовать в пикомолярных концентрациях [2,7].

Исходя из всего вышеизложенного, задачами настоящей работы было: (1) выяснение наличия активации неферментативного и ферментативного (циклокисгеназного) окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови вследствие УФ-облучения; (2) разработка на животных удобной экспериментальной модели для изучения роли различных фотомодификаций крови в лечебном действии фототерапии и (3) выяснение значения неферментативных и ферментативных фотоиндуцированных окислительных процессов в крови в лечебном действии фототерапии на данной модели.

Материалы и методы исследования

1. *Реактивы.* В работе использовался коммерческий препарат ионола, полученный из Института химической физики АН СССР. Аспирин и индометацин были производства "Polfa" (Польша). Соли были марок "хч" и "чда". Применялся декстран с молекулярной массой 500 000 фирмы "Loba" (Австрия).

2. *Животные.* Работа проводилась на крысах линии Wistar весом до 100 г и беспородных кроликах весом 2,5—3 кг.

3. *Экспериментальный перитонит у крыс.* В качестве модельного заболевания для изучения эффективности фототерапии использовался острый каловый перитонит. Подробное описание использованной методики опубликовано в работе Соколова А.Ю. и соавт. [8].

4. *Фототерапия экспериментального перитонита.* Подробное описание методики проведения фототерапии у крыс с экспериментальным перитонитом содержится в работе [8].

5. *Определение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов.* Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов определяли по интенсивности флуоресценции захваченных ими окрашенных акридиновым оранжевым бактериальных клеток (*Escherichia coli*). Подробное изложение данной методики приведено в работе [5].

6. *Получение суммарной фракции лейкоцитов и изолированных тромбоцитов кролика.* Суммарная фракция лейкоцитов кролика выделялась с помощью дифференциального центрифугирования после осаждения эритроцитов декстраном [12]. Средой инкубации клеток служил фосфатный буфер (KCl 2,7 мМ, NaCl 136 мМ, 1,1 мМ K_2HPO_4 , 7,9 мМ Na_2HPO_4 , pH=7,4). Концентрация клеток в образцах составляла $5 \cdot 10^6$ в 1 мл. Гибель клеток, определявшаяся по их окрашиванию трипановым синим, составляла менее 5%.

Изолированные тромбоциты кролика выделялись с помощью гель-фильтрации на Сефарозе-2В CL. Подробное описание данной процедуры содержится в работе [4].

Эритроциты выделялись из крови кролика путем осаждения (1860 g, 5 минут при комнатной температуре) с 2-кратной отмывкой в вышеуказанной среде.

7. *Облучение исследуемых образцов.* УФ-облучение клеточных суспензий производилось при комнатной температуре в пластиковой кювете сверху при толщине облучаемого слоя 5 мм и непрерывном перемешивании магнитной мешалкой. Источником УФ-излучения служила ртутно-кварцевая лампа ДРК-120. Для выделения из спектра ее испускания диапазона 250—365 нм применялся жидкостный светофильтр Бекштрема (водный раствор $NiSO_4$ и $CoSO_4$). Распределение интенсивностей излучения применявшегося источника по длинам волн, определенное по возбуждению флуоресценции уранового стекла, было следующим (% к суммарной интенсивности): 2,3; 2,8; 3,4; 15,3; 20,4; 34,1; 6,8 и 2,3% соответственно для длин волн 254, 265, 280, 297, 303, 313, 334 и 365 нм. Интенсивность падающего на образец излучения, определенная методом ферриоксалатной актинометрии [9], составила $3,5 \cdot 10^{-3}$ эйнштейн/м²/мин. Различные дозы облучения получали варьированием его длительности.

При облучении цельной крови крыс для введения животным с экспериментальным перитонитом использовалась ртутно-кварцевая лампа низкого давления БУВ-ЗОП. Подробное описание процедуры облучения крови при фототерапии содержится в работе [8].

8. *Регистрация продуктов перекисного окисления липидов.* Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в суспензиях лейкоцитов регистрировались по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [10]. Количество образовавшихся комплексов продуктов ПОЛ с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов ПОЛ) определялось спектрофотометрически. Регистрация спектров поглощения проводилась на спектрофотометре "Hewlett-Packard 8451A" (США).

Липидные антиоксиданты и ингибиторы синтеза простагландинов вводились в клеточные суспензии в виде этанольных растворов. В контрольные образцы вводился чистый этанол в той же концентрации.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы было необходимо выяснить наличие активации систем ферментативного и нефер-

Таблица 1

Накопление продуктов ПОЛ в суспензиях изолированных тромбоцитов и эритроцитов кролика в ходе инкубации после УФ-облучения в дозе 0,07 эйнштейн/м². Длительность инкубации тромбоцитов 10—20 минут, эритроцитов — 1—2 часа.

Ингибитор	Тромбоциты	Эритроциты
Без добавок	100	100
Ионол, 10^{-5} М	80±7	31±8
Индометацин, 10^{-7} М	44±4	101±4

Примечание. Прирост содержания продуктов ПОЛ в образцах в отсутствие ингибиторов принят за 100.

“Темновое” накопление продуктов перекисного окисления липидов в суммарной фракции лейкоцитов кролика при инкубации после УФ-облучения в дозе 0,0175 эйнштейн/м² в течение 20 минут при 37°C

№ п/п	Воздействие	Добавка	Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ, отн. ед.	Достоверность отличий
В присутствии 1 мМ ионов Са ²⁺ и 10 ⁻⁶ М ионола в среде				
1.	Без воздействий	Контроль	20	
2.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	22	2:1 — ND
3.	Инкубация	Контроль	46	
4.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	50	4:3 — ND
5.	Облучение	Контроль	30	
6.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	32	6:5 — ND
7.	Облучение и инкубация	Контроль	65	
8.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	60	8:7 — ND
В присутствии 1 мМ ионов Са ²⁺ и 10 ⁻⁴ М аспирина в среде				
9.	Без воздействий	Контроль	28	
10.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	30	10:9 — ND
11.	Инкубация	Контроль	77	
12.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	35	12:11 — $p < 0,05$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=5$
13.	Облучение	Контроль	45	
14.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	46	14:13 — ND
15.	Облучение и инкубация	Контроль	125	
16.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	55	16:15 — $p < 0,05$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=5$
В присутствии 1 мМ Са ²⁺ и 10 ⁻⁶ М индометацина в среде				
17.	Без воздействий	Контроль	28	
18.	“ “	+10 ⁻⁶ М индометацина	28	18:17 — ND
19.	Инкубация	Контроль	77	
20.	“ “	+10 ⁻⁶ М индометацина	36	20:19 — $p < 0,01$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=4$
21.	Облучение	Контроль	45	
22.	“ “	+10 ⁻⁶ М индометацина	48	22:21 — ND
23.	Облучение и инкубация	Контроль	125	
24.	“ “	+10 ⁻⁶ М индометацина	68	24:23 — $p < 0,05$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=4$
В присутствии 1 мМ Са ²⁺ , 10 ⁻⁶ М ионола и 10 ⁻⁴ М аспирина в среде				
25.	Без воздействий	Контроль	20	
26.	“ “	+ ионол и аспирин	15	26:25 — $p < 0,01$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=5$
27.	Инкубация	Контроль	46	
28.	“ “	+ ионол и аспирин	30	28:27 — $p < 0,01$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=5$
29.	Облучение	Контроль	30	
30.	“ “	+ ионол и аспирин	30	30:29 — ND
31.	Облучение и инкубация	Контроль	65	
32.	“ “	+ ионол и аспирин	40	32:30 — $p < 0,05$ по Т-критерию Вилкоксона при $n=5$
В присутствии 10 ⁻⁶ М ионола или 10 ⁻⁴ М аспирина и в отсутствие ионов Са ²⁺ в среде				
33.	Без воздействий	Контроль	6	
34.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	6	34:33 — ND
35.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	6	35:33 — ND
36.	Инкубация	Контроль	6	36:33 — ND
37.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	6	37:36 — ND
38.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	6	38:36 — ND
39.	Облучение	Контроль	7	39:33 — ND
40.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	7	40:39 — ND
41.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	7	41:39 — ND
42.	Облучение и инкубация	Контроль	11	42:39 — $p < 0,01$ по U-критерию Вилкоксона при $n=5$
43.	“ “	+10 ⁻⁶ М ионола	7	43:42 — $p < 0,05$ по U-критерию Вилкоксона при $n=5$
44.	“ “	+10 ⁻⁴ М аспирина	10	44:42 — ND

Примечание. В контрольные образцы вводился этанол в конечной концентрации 0,096%.

ментативного окисления липидов в клетках крови в результате УФ-облучения. С этой целью было исследовано влияние липидного антиоксиданта ионола и ингибиторов циклооксигеназы аспирина и индомета-

цина на накопление продуктов ПОЛ, вступающих в реакцию с 2-тиобарбитуровой кислотой, в суммарной фракции лейкоцитов и в изолированных тромбоцитах кролика после воздействия на эти клетки УФ-излучения. Концентрации агентов были таковы, чтобы исключить возможность побочных неспецифических эффектов [12]. В использованных концентрациях эти соединения не обладали сколько-нибудь существенным экранирующим эффектом и не оказывали достоверного влияния на фоновое содержание продуктов ПОЛ в изучавшихся образцах. Выбор же клеток был обусловлен тем, что среди клеток крови только лейкоциты и тромбоциты обладают развитой системой ферментативного перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот. При работе с лейкоцитами ионы Ca^{2+} , отсутствовавшие в среде выделения и инкубации лейкоцитов, но необходимые для их активации [6], вводились в образцы лейкоцитарной суспензии непосредственно перед УФ-облучением.

Данные, полученные на изолированных тромбоцитах кролика, приведены в табл.1 и в работе [4]. Из представленных данных видно, что, в отличие от случая эритроцитов (в которых циклоксигеназа отсутствует [4]), темновое фотоиндуцированное накопление продуктов перекисного окисления липидов в изолированных тромбоцитах гораздо сильнее ингибируется блокатором циклоксигеназы индометацином, чем липидным антиоксидантом ионолом. Это однозначно указывает на то, что при УФ-воздействии в этих клетках крови происходит стимуляция ферментативного и неферментативного ПОЛ, продолжающаяся и по окончании действия излучения, в темновом периоде.

Аналогично, из данных, представленных в табл.2, видно, что "темновое" накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ в суммарной фракции лейкоцитов кролика после УФ-облучения ингибируется и индометацином, и другим ингибитором циклоксигеназы — аспирином. В то же время, в отличие от случая тромбоцитов, данное накопление в лейкоцитах было чувствительно и к ионолу. Однако ингибирование ионолом менее выражено, чем ингибирование аспирином или индометацином (см. табл.2), а введение в образец смеси аспирина и ионола не приводит к увеличению ингибирования "темнового" накопления продуктов ПОЛ в нем в сравнении с введением только аспирина. Таким образом, "темновое" накопление продуктов ПОЛ в УФ-облученной суммарной фракции лейкоцитов, хотя и имеет компоненту, обусловленную неферментативным окислением, в основном связано с УФ-активированным циклоксигеназным окислением жирных кислот, продолжающим протекать и по окончании УФ-облучения.

В необлученных образцах лейкоцитарной суспензии также имело место увеличение содержания продуктов ПОЛ в ходе инкубации при 37°C. Однако этот прирост был много меньше наблюдавшегося в УФ-облученных образцах (см. табл.2.).

Известно [1,6], что активации циклоксигеназного ПОЛ в клетках предшествует увеличение концентрации свободных ионов Ca^{2+} в их цитоплазме. В лейкоцитах основная часть Ca^{2+} в ходе активации

Таблица 3

Интегральная фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов крыс с острым экспериментальным перитонитом на 3-и сутки после индукции заболевания

Группа животных	Величина фагоцитарной активности, % к норме
До индукции перитонита	100
Без лечения	145±15
При инфузиях фотомодифицированной крови	187±12
При инфузиях необлученной крови	151±13
При инфузиях крови, фотомодифицированной в присутствии аспирина	139±6
При инфузиях необлученной крови с аспирином	143±7

попадает в клетки извне [1,6]. В связи с этим активация системы циклоксигеназного окисления ненасыщенных жирных кислот лейкоцитов не наблюдается в отсутствие Ca^{2+} в среде инкубации. Для получения дополнительных доказательств ферментативного характера "темнового" накопления продуктов ПОЛ в УФ-облученных лейкоцитах нами было изучено действие липидного антиоксиданта ионола и ингибитора циклогеназы аспирина в среде без Ca^{2+} (см. табл.2). Из полученных данных следует, что ингибирование накопления ТБК-активных продуктов ПОЛ в УФ-облученных лейкоцитах в отсутствие Ca^{2+} в среде вызывает только ионол, тогда как аспирин в этих условиях неэффективен (см. табл.2).

Итак, УФ-облучение лейкоцитов и тромбоцитов кролика сопровождается активацией в них не только неферментативного, но и циклоксигеназного окисления ненасыщенных жирных кислот, причем эта активация сохраняется и по окончании облучения, в темновом периоде. Можно предположить, что активация ферментативного (циклоксигеназного) ПОЛ в лейкоцитах крови при ее УФ-облучении является одной из причин лечебного эффекта УФ-облученной крови. Однако для проверки этого предположения необходимо было разработать экспериментальную модель заболевания на животных, поддающуюся фототерапии, и проверить влияние липидных антиоксидантов и ингибиторов циклоксигеназного окисления ненасыщенных жирных кислот на выраженность лечебного эффекта данной процедуры. Эта работа была проделана на крысах линии Wistar. Основные ее результаты представлены на рис.1, 2, 3 и в публикации [8].

Из данных, представленных на рис.1, видно, что при применении фототерапии к крысам с острым экспериментальным перитонитом происходит снижение гибели животных вследствие введения им предварительно фотомодифицированной крови. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался на 7—9-е сутки после индукции перитонита, однако вообще лечебное действие фототерапии носило длительный характер — отдельные животные из опытных серий, где в контрольных группах гибель на 14—21-е сутки после заражения составляла 100%, полностью выздоравливали. Интересно, что подробное, хотя и менее

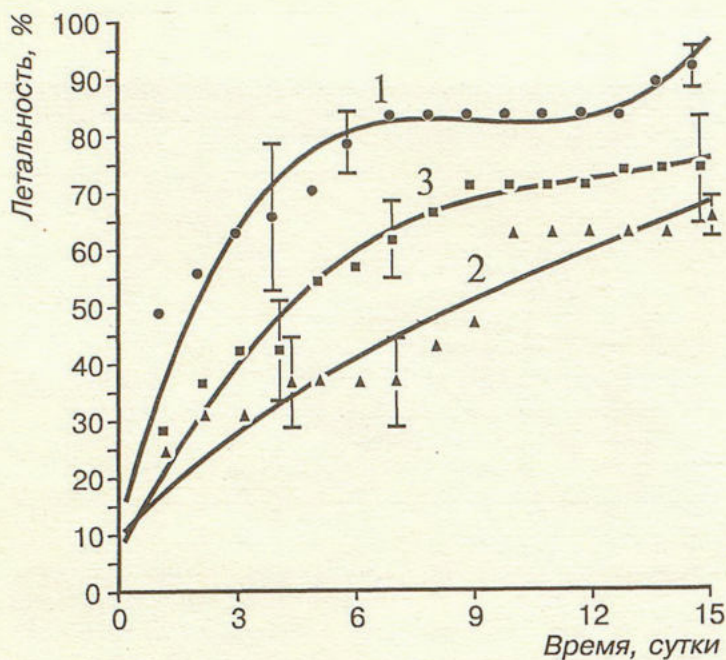


Рис.1. Кинетика гибели крыс от перитонита: (1) без лечения; (2) при инфузии УФ-облученной и (3) — необлученной крови.

выраженное, влияние оказывали также и инфузии необлученной крови (ср. кривые 2 и 3, рис.1). Вместе с тем, если в кровь перед УФ-облучением вводился ингибитор ферментативного ПОЛ аспирин, лечебное действие инфузий как фотомодифицированной, так и необлученной крови пропадало (см. рис. 2). Существенно, что аналогичное введение в кровь перед облучением липидного антиоксиданта ионола не вызывало

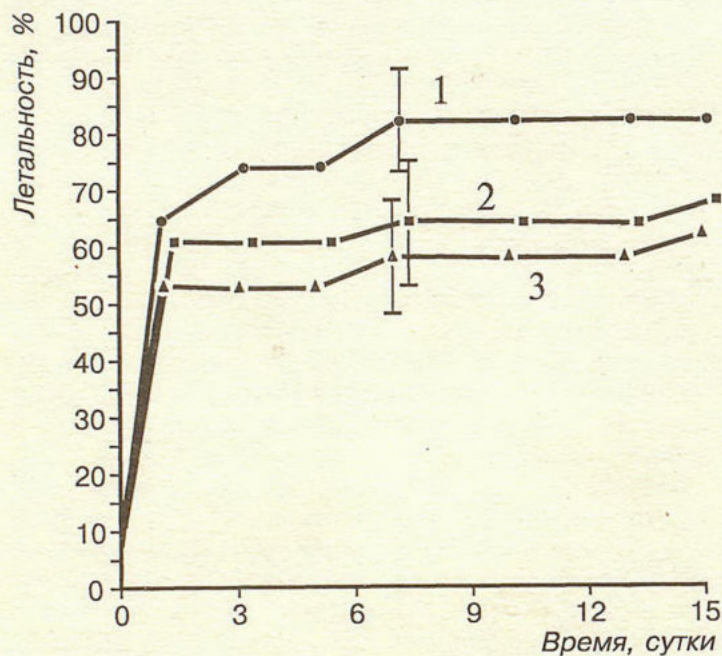


Рис.2. Влияние аспирина на эффективность лечения перитонита у крыс УФ-облученной кровью. Кинетика гибели крыс соответственно без лечения (1), при инфузиях крови, облученной в присутствии 10 мкМ аспирина (2), и при инфузиях необлученной крови с аспирином в той же концентрации (3).

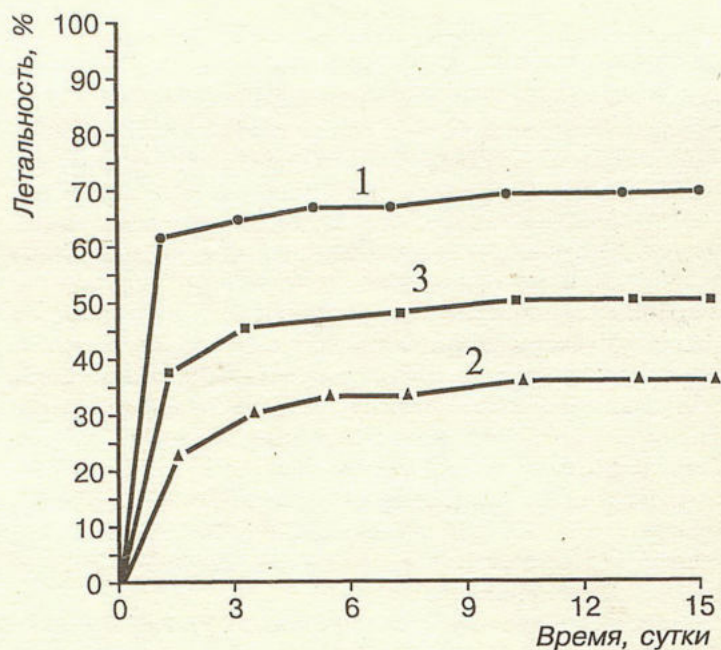


Рис.3. Влияние ионола на эффективность лечения перитонита у крыс УФ-облученной кровью. Кинетика гибели крыс от перитонита соответственно без лечения (1), при инфузиях крови, облученной в присутствии 10 мкМ ионола (2), при инфузиях необлученной крови с ионолом в той же концентрации (3).

угнетения появления терапевтической активности у крови в результате УФ-облучения (см. рис.2 и 3).

Итак, можно полагать, что выявленная *in vitro* стимуляция циклогеназного окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови, видимо, является одной из причин появления лечебной активности у крови при УФ-облучении. Однако оставалось неясным, через какие механизмы оказывает лечебное влияние эта стимуляция. Поскольку известно, что при острых перитонитах главную часть защиты организма от перитонеальной инфекции, особенно на начальных фазах заболевания, берут на себя перитонеальные макрофаги, было решено исследовать, как меняется фагоцитарная активность этих клеток у крыс при фототерапии острого экспериментального перитонита. Данные этой части работы приведены в табл.3 и в публикации [5]. Основные результаты можно свести к следующему: на 2-е сутки после инфицирования и индукции перитонита без лечения данного заболевания у животных наблюдается угнетение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов с последующим подъемом этого показателя на 3-и сутки. При инфузиях фотомодифицированной крови этот подъем был значительно более выражен, т.е. происходила относительная стимуляция перитонеальных макрофагов фотомодифицированной кровью. В то же время инфузии крови, облучавшейся в присутствии ингибитора циклогеназного окисления ненасыщенных жирных кислот аспирина, усиления подъема фагоцитарной активности у перитонеальных макрофагов больных крыс не вызывали. Этот факт позволяет предположить, что лечебное действие инфузий фотомодифицированной крови при остром экспериментальном перитоните у крыс может

осуществляться продуктами циклоксигеназного окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови, индуцированного в ходе УФ-облучения, через стимуляцию моноцитов крови и покоящихся перитонеальных макрофагов у больных животных. Это, однако, требует дальнейшего изучения.

Другой интересной, с нашей точки зрения, перспективой настоящего исследования было бы выявление молекулярно-клеточных механизмов стимуляции ферментов окисления ненасыщенных жирных кислот в клетках крови при действии УФ-излучения. Выяснение данных механизмов позволило бы управлять этим процессом и добиваться более выраженного терапевтического эффекта фотогемотерапии. Это, видимо, и будет главным предметом исследований в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А. // Физиология лейкоцитов человека.— Л.: Наука, 1979.— С.97.
2. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы.— М.: Изд-во МГУ, 1985.
3. Ганелина И.Е., Самойлова К.А. // Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных.— Л.: Наука, 1986.— С.103—108.

4. Горюнов А.В., Рошупкин Д.И. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, индуцированное УФ-излучением // Биол. мембраны.— 1989.— Т.6, № 5.— С.551—554.
5. Зверева М.В., Соколов А.Ю., Аносов А.К., Рошупкин Д.И. Стимуляция фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов у крыс с экспериментальным перитонитом при трансфузии крови, облученной ультрафиолетом // Бюл. exper. биол.— 1994.— № 2.— С.140—142.
6. Пол У. (Ред.) Иммунология. Т.3.— М.: Мир, 1987.
7. Рошупкин Д.И., Мурина М.А. Фотобиологические процессы в биомембранах при действии ультрафиолетового излучения на клетки, ткани и органы животных // Биофизика.— 1993.— Т.38, № 6.— С.1053—1068.
8. Соколов А.Ю., Аносов А.К., Рошупкин Д.И. Роль фотомодификаций, предотвращаемых ингибиторами перекисидации липидов, в лечебном действии УФ-облученной крови при перитоните у крыс // Биофизика.— 1993.— Т.38, № 4.— С.703—707.
9. Эмануэль Н.М., Сергеев Г.В. // Экспериментальные методы химической кинетики.— М.: Высшая школа, 1980.— С.146.
10. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides // Lipids.— 1980.— Vol.15, № 3.— P.137—140.
11. Knott E.K. Development of ultraviolet blood irradiation // Am. J. Surg.— 1948.— Vol.76, № 2.— P.165—171.
12. Pathrick C.C., Graber C.D., Loadholt C.B. // J. Immunol. Meth.— 1976.— Vol.11, № 2.— P.321—329.

Поступила 10.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-008.4-085.835.3

И.Г.Даниляк, А.Х.Коган, А.В.Сумароков, С.Болевич

ВЛИЯНИЕ CO₂ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

THE CO₂ INFLUENCE ON BLOOD LEUCOCYTAL GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

I.G.Daniliack, A.H.Kohan, S.Bolevich

Summary

The purpose of the study was to investigate the features of CO₂ inhibiting action on leukocytal generation of reactive oxygen species (ROS) in patients with bronchial asthma (BA). Sixty patients with BA and 20 healthy donors were examined. The CO₂ action on leukocytal generation of ROS was estimated by luminol dependent and lucigenin dependent chemiluminescent (CL) methods before and after the CO₂ action of 5.1%, 8%, and 20%. It was found that CO₂ inhibites significantly the leukocytal CL. However, this inhibiting influence on generation of ROS is decreased in patients with BA in the exacerbation phase in comparison with healthy donors. The influence does not differ from normal values in 30% of the patients. In the remission phase, the inhibiting influence of CO₂ on leukocytal generation of ROS is repaired partly or completely. Thus, on the one hand, CO₂ is included into the BA pathogenesis thru the decrease of inhibiting influence on generation of ROS, and, on the other hand, only 30% of BA patients are prescribed to be treated with increased CO₂ concentration inhalations.

Целью настоящего исследования явилось выяснение особенностей ингибирующего влияния CO_2 на генерацию активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой (БА). Для этого было обследовано 60 больных БА и 20 здоровых доноров. Влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами определяли люминолзависимым и люцигенинзависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методами до и после воздействия 5,1%, 8% и 20% CO_2 . Было выявлено, что у здоровых доноров все три концентрации CO_2 значительно ингибируют ХЛ лейкоцитов. Однако у больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами снижается ингибирующее влияние 5,1%, 8% и 20% CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами. У 30% больных БА оно не отличается от нормы. В фазе ремиссии ингибирующее влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами частично или полностью восстанавливается. Таким образом, с одной стороны, CO_2 включается в патогенез БА через снижения ингибирующего влияния на генерацию АФК лейкоцитами, а с другой — всего 30% больным БА показано лечение повышенными концентрациями CO_2 .

Ранее в экспериментах на собаках, телятах [6] и в исследованиях у кардиологических больных [7] обнаружено усиление генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами при прохождении ими сосудистого русла легких. Изучая механизм этого явления авторы нашли, что продувание CO_2 через взвесь лейкоцитов в забуференном физиологическом растворе натрия хлорида вызывает значимое снижение генерации ими АФК [11]. Поскольку, с одной стороны, доказано, что генерируемые лейкоцитами АФК являются медиаторами воспаления [14] и включаются в патогенез бронхиальной астмы (БА) [1,5,13], а с другой — предлагается использовать CO_2 для лечения больных БА [2,3], то представляет интерес изучение у этих больных особенности ингибирующего влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, чему и посвящена работа.

Было обследовано 60 больных БА (40 женщин и 20 мужчин) в возрасте 17—65 лет. Диагноз ставился на основании общепринятых критериев [4,9,10] в результате общеклинического, лабораторного, инструментального и аллергологического исследований. У 37 больных была нестероидозависимая БА (у 28 atopическая, у 8 аспириновая и у 1 астма физических усилий). Эти пациенты получали традиционную терапию, включающую бронхоспазмолитические препараты, задитен, интал, ЛФК. У 23 больных была стероидозависимая БА. В соответствии с Международным Консенсусом по Проблемам Диагностики и Лечения Астмы [8] у 12 больных отмечено легкое течение астмы на момент исследования, у 40 — среднетяжелое и у 8 тяжелое. Все больные были обследованы в фазе обострения и ремиссии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров.

Генерацию АФК лейкоцитами определяли люминолзависимым и люцигенинзависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методом [6,7]. Влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами исследовали по модификации методики, разработанной А.Х.Коганом и описанной ниже. Лейкоциты выделяли из венозной крови по технологии, описанной ранее [6,7]; освобождали их от примеси эритроцитов осмоллизисом дистиллированной водой [6,7]. Взвешивали лейкоциты в забуференном 0,9% (физиологический) растворе натрия хлорида с рН 7,35 (ЗБФР), состоящем из 7,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида и 2,5 мл фосфатно-щелочного буфера рН 7,35, и в собственной плазме, полученной по уже известной

методике [1]. 0,2 мл полученной взвеси лейкоцитов концентрацией 2500 клеток в 1 мкл помещали в минибарокамеру ("аппарат Камовского"), находившуюся в термостате с температурой 36,9°C. Из минибарокамеры под контролем манометра откачивали воздух на 67,5 мм рт.ст. (т.е. до 692,5 мм рт.ст.) и вводили CO_2 (+37,5 мм рт.ст.), повышая общее давление до 730 мм рт.ст. При этом в минибарокамере оставляли разрежение 30 мм рт.ст., необходимое для обеспечения ее герметичности. Таким образом, в минибарокамере создавалась газовая смесь: воздух — Р=692,5 мм рт.ст. (94,9%) + CO_2 — Р=37,5 мм рт.ст. (5,1%). По аналогичной технологии готовили остальные газовые смеси: воздух — Р 671,6 мм рт.ст. (92%) + CO_2 — Р=58,4 мм рт.ст. (8%) и воздух — Р=584 мм рт.ст. (80%) + CO_2 — Р=146 мм рт.ст. (20%). Для контроля в минибарокамеру точно также, как в опытах, помещали лейкоцитарные пробы и также под контролем манометра, на такие же величины Р, откачивали воздух, однако вместо CO_2 опять вводили воздух на величину, равную PCO_2 в опытах (соответственно 37,5, 58,4 и 146 мм рт.ст.).

Опытные и контрольные пробы инкубировали 20 минут, после чего их извлекали, добавляли 0,02 мл насыщенного изоосмолярного водного раствора люминола рН 7,35 или 0,02 мл люцигенина, помещали в хемилюминометр ЛКБ, "Валлак" (Швеция) и при 36,9°C регистрировали ХЛ до выхода на плато-максимум (что соответствовало базальному показателю ХЛ), добавляли 0,2 мл опсонизированного зимозана (исходная концентрация 500 мг зимозана + 50 мл ЗБФР) и продолжали измерение до второго плато-максимума (что соответствовало стимулированному показателю ХЛ). Рассчитывали показатель интенсивности ХЛ лейкоцитов — базальный (ПИХЛб) и стимулированный (ПИХЛс), как уже описано [6,7]. Об интенсивности влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами судили как по абсолютным величинам ПИХЛб и ПИХЛс после воздействия CO_2 и их процентному отношению по сравнению с контролем, принятым за 100%, так и по коэффициенту ингибирующего влияния (КИВ) CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, равному отношению ПИХЛ в контроле к ПИХЛ в опыте.

Анализируя влияние CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в ЗБФР (табл.1), выяснилось, что значительно снижается ПИХЛб и ПИХЛс как у

Таблица 1

Коэффициент ингибирующего влияния 8% и 20% CO₂ на ПИХЛб и ПИХЛс лейкоцитов, взвешенных в ЗБФР, у здоровых доноров и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии

Исследуемые группы	n	ПИХЛб		ПИХЛс	
		8% CO ₂	20% CO ₂	8% CO ₂	20% CO ₂
Доноры	15	5,69	10,03	3,24	5,74
Обострение БА	45	3,75	8,13	1,95	3,94
Ремиссия БА	45	3,93	11,10	2,51	6,06

Примечание. Коэффициент ингибирования CO₂ генерации активных форм кислорода лейкоцитами равен отношению: средний ПИХЛ контроль (до воздействия CO₂)/средний ПИХЛ опыт (после воздействия CO₂).

здоровых доноров, так и у больных БА в фазе обострения (хотя в меньшей степени) и в фазе ремиссии. Учитывая, что более естественной средой для лейкоцитов является не ЗБФР, а собственная плазма и что плазма может оказывать защитное действие для лейкоцитов по отношению к CO₂, нами было изучено влияние CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме.

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люминолзависимый ХЛ показатель генерации АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии представлено в табл.2.

У здоровых доноров при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб соответственно в 1,93 и 4,57 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), так и ПИХЛс в 1,99 и 4,21 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно). Таким образом 8% и 20% CO₂ также ингибирует базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме,

однако в меньшей степени, чем лейкоцитами, взвешенными в ЗБФР, что свидетельствует о защитном влиянии плазмы на лейкоциты в отношении CO₂.

У больных БА в фазе обострения при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб, соответственно в 1,69 и 2,50 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), так и ПИХЛс соответственно в 1,64 и 2,83 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно), что ниже, чем у здоровых доноров. Таким образом, у больных БА в фазе обострения снижается ингибирующее влияние 8% и 20% CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами.

Следует отметить, что примерно у 30% больных БА обнаружено высокое ингибирующее влияние CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами, что свидетельствует о сохраняющейся чувствительности лейкоцитов к CO₂ у этих больных.

У больных БА в фазе ремиссии при воздействии 8% и 20% CO₂ снижался как ПИХЛб, соответственно в 2,03 и 4,72 раза ($p<0,001$ для обоих показателей), так и ПИХЛс, соответственно в 2,37 и 5,09 раза ($p<0,05$ и $p<0,001$), что больше, чем в фазе обострения и практически не отличается от здоровых доноров. Таким образом, у больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние 8% и 20% CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами и приближается к норме.

Аналогичное снижение ингибирующего влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у больных БА обнаружено и при исследовании люцигенинзависимым ХЛ-методом (табл.3).

Учитывая, что 8% и 20% CO₂ являются сами по себе высокими концентрациями, то представлялось интересным изучать особенности влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии в концентрации 5,1% (37,5 мм рт.ст.), т.е. при том же напряжении, которое существует в крови (табл.4).

Таблица 2

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люминолзависимый хемилюминесцентный показатель генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=20$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=60$)

Исследуемые группы	ПИХЛб, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов			ПИХЛс, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	171,2±28,1	360,7±52,8	293,3±38,5	716,1±161,7	1340,1±200,4	1120,5±252,0
Инкубация лейкоцитов в плазме + 8% CO ₂ (58,4 мм рт.ст.)	88,5±18,2* (51,7%)	213,2±39,6* (59,1%)	144,5±20,6** (49,3%)	360,0±80,1* (50,3%)	818,1±150,3* (60,0%)	473,1±84,0* (42,2%)
Инкубация лейкоцитов в плазме + 20% CO ₂ (146 мм рт.ст.)	37,5±10,6*** (21,9%)	145,5±20,5** (40,1%)	62,1±8,5*** (21,2%)	170,1±40,5*** (23,7%)	473,1±84,0*** (35,3%)	220,2±30,9*** (19,7%)

Примечание. Здесь и в табл.3,4 показатели контроля приняты за 100%.

* — $p<0,05$, по сравнению с контролем; ** — $p<0,001$ по сравнению с контролем; *** — $p<0,05$ между опытами; **** — $p<0,001$ между опытами.

Влияние 8% и 20% CO₂ на базальный и стимулированный люцигенинзависимый хемилюминесцентный показатель генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=20$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=60$)

Исследуемые группы	ПИХЛб, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов			ПИХЛс, мВ/сек·10 ⁶ лейкоцитов		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	1090,0±89,7	1715,2±112,0	1486,3±95,5	2202,6±268,1	3878,61±368,1	2880,0±359
Инкубация лейкоцитов в плазме + 8% CO ₂ (58,4 мм рт.ст.)	812,7±53,8* (74,6%)	1415,2±92,0* (82,5%)	1116,2±86,6* (75,1%)	1287,0±207,0* (58,4%)	3177,9±260,4 (81,0%)	1906,2±195* (66,2%)
Инкубация лейкоцитов в плазме + 20% CO ₂ (146 мм рт.ст.)	647,1±36,7**,** (59,4%)	1349,2±93,5* (78,7%)	1003,2±80,4** (67,5%)	814,2±154,5**,** (37,0%)	2802,0±252,4* (72,3%)	1541,7±149** (53,5%)

У здоровых доноров при воздействии 5,1% CO₂ при измерении люминолзависимым и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,59 и 1,20 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс соответственно в 1,67 и 1,49 раза ($p<0,05$ для обоих показателей). Таким образом, в норме 5,1% CO₂ также значительно ингибирует базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами.

У больных БА в фазе обострения при воздействии 5,1% CO₂ и при измерении люминолзависимым и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,36 и 1,16 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс соответственно в 1,49 и 1,14 раза ($p<0,05$ и $p>0,05$), что ниже, чем у здоровых доноров. Таким образом, и в концентрации 5,1% снижается ингибирующее влияние CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами у больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами.

У больных БА в фазе ремиссии при воздействии 5,1% CO₂ и при измерении люминолзависимым, и люцигенинзависимым ХЛ-методами снижался как ПИХЛб соответственно в 1,77 и 1,25 раза ($p<0,001$ и $p>0,05$), так и ПИХЛс в 1,87 и 1,40 раза ($p<0,05$ для обоих показателей), что больше, чем в фазе обострения. Итак, у больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние CO₂ на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами и в концентрации 5,1%.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о снижении ингибирующего влияния CO₂ на генерацию АФК лейкоцитами у больных БА в фазе обострения. Это приводит к усилению свободнорадикальных процессов, что способствует воспалению мелких бронхов, потенцированию и пролонгированию приступа удушья, усилению перекисного окисления липидов в мембранах фагоцитов, выбросу тучными клетками гистамина. Однако следует отметить, что CO₂ при напряжении,

Таблица 4

Влияние 5,1% CO₂ на хемилюминесцентные показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами, взвешенными в собственной плазме, у здоровых доноров ($n=10$) и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии ($n=35$)

Исследование	Люминолзависимый ХЛ-метод			Люцигенинзависимый ХЛ-метод		
	Доноры	Больные БА		Доноры	Больные БА	
		Обострение	Ремиссия		Обострение	Ремиссия
ПИХЛб, мВ/сек.10 ⁶ л						
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	215,4±28,7	380,2±35,5	275,1±31,1	1022,7±155,3	1758,3±330,8	1233,3±271,1
Инкубация лейкоцитов в плазме + 5,1% СО ₂ (37,5 мм рт.ст.)	135,5±17,5* (62,9%)	280,1±30,1* (73,7%)	155,2±21,2** (56,4%)	853,0±103,1 (83,4%)	1515,8±263,3 (86,2%)	986,6±205,5 (80,0%)
ПИХЛс, мВ/сек.10 ⁶ л						
Инкубация лейкоцитов в плазме (контроль)	755,0±150,2	1300±188,9	1098,0±170,8	1898,6±220,7	4052,8±385,5	2133,5±265,5
Инкубация лейкоцитов в плазме + 5,1% СО ₂ (37,5 мм рт.ст.)	452,0±55,8* (59,9%)	1020±167,2 (78,5%)	586,0±105,6* (53,4%)	1274,1±189,4* (67,1%)	3555,1±354,4 (87,7%)	1523,8±154,4* (71,4%)

близком к напряжению в крови (37,5 мм рт.ст.), и при высоком напряжении (146 мм рт.ст.) является мощным естественным ингибитором генерации АФК лейкоцитами и что у примерно 30% больных БА сохранилась высокая чувствительность лейкоцитов к CO_2 . В связи с этим полученные нами ранее данные [1] о резком снижении у больных в астматическом статусе как базальной, так и стимулированной ХЛ лейкоцитов даже по сравнению со здоровыми донорами, по-видимому, можно объяснить появлением у этих больных выраженной гиперкапнии и, соответственно, ингибиторным влиянием CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами. В фазе ремиссии происходит увеличение ингибиторного влияния CO_2 на генерацию АФК лейкоцитами, приближаясь к норме.

Полученные результаты позволили предположить возможность существования свободнорадикального клиничко-патогенетического варианта БА, характеризующегося снижением ингибирующего влияния CO_2 , тромбоцитов и гистамина [11,12] и, соответственно, увеличением свободнорадикальных процессов и требующего особой тактики лечения.

Выводы

1. У больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами снижается ингибирующее влияние CO_2 на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами как при высоких напряжениях (58,4 мм рт.ст. и 146 мм рт.ст.), так и при напряжении, близком к напряжению в крови (37,5 мм рт.ст.).

2. У 30% больных БА отмечена высокая чувствительность лейкоцитов к CO_2 .

3. У больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается ингибирующее влияние CO_2 на базальную и стимулированную генерацию АФК лейкоцитами при всех трех концентрациях CO_2 (5,1%, 8% и 20%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
2. Воробьев И.И., Нефедов В.Б. Волевое ограничение легочной вентиляции и задержки дыхания на выдохе в лечении бронхиальной астмы: Метод. рекомендации.— М., 1986.
3. Даурова Р.А. Эффективность немедикаментозных методов лечения бронхиальной астмы у детей в катамнезе: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
4. Даниляк И.Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1983.
5. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
6. Коган А.Х., Лосев Н.И., Цыпин А.Б. и др. Генерация активных микробицидных форм кислорода лейкоцитами при прохождении через сосудистое русло легких // Бюл. экспер. биол.— 1989.— № 6.— С.688—690.
7. Коган А.Х., Цыпин А.Б., Мануйлов Б.М. О роли легких в регуляции генерации активных форм кислорода лейкоцитами в норме и патологии // Пат. физиол.— 1991.— № 1.— С.46—50.
8. Международный консенсус по проблемам диагностики и лечения астмы: Резюме докладов.— СПб., 1992.
9. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
11. Kogan A.Kh., Manuilov B.M., Tsylin A.B. The of active-oxygen forms generation by leucocytes and their accumulation in lungs together with the increasing of phagocytic activity // International Conference on Critical Aspects of Free Radicals: Abstracts.— Vienna, 1993.— P.122.
12. Kogan A.Kh., Daniliak I.G., Stremoukhov A.A. Effects of histamine on the generation of active oxygen forms (AOF) from leucocytes in bronchial asthma patients // Ibid.— P.221.
13. Meltzer S., Goldberg B., Lad P. et al. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 5.— P.960—966.
14. Wasserman S.I. The lung mast cell: its physiology and potential relevance to defense of the lung // Environ. Hlth Persp.— 1980.— Vol.35.— P.153—164.

Поступила 10.03.94.

В.Г.Новоженков, Н.К.Горлина, Н.М.Коломоец, И.Г.Козлов, З.П.Оринска

ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФУНКЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ

Военно-медицинский факультет при ЦИУВ,
отдел иммунологии Российского медицинского университета, ГКБ № 29, г.Москва

IMMUNOCONTROL ACTION OF LYMPHOCYTES ONTO FIBROBLAST FUNCTION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA

V.G.Novogenov, N.K.Gorlina, N.M.Kolomoetz, I.G.Kozlov, Z.P.Orinska

S u m m a r y

The lymphocytal regulation action onto fibroblasts in cell cultures was studied in 32 patients with pneumonia: 15 with typical course, 9 with prolonged course and the complete clinical healing, 8 with focal pneumofibrosis. The dependence between direction, manifestation of regulation stimuli of lymphocytes, and clinical course of the disease was found. It was concluded that regulatory and effectory function impairments in lymphocytes may cause the sharp count increase of active fibroblasts in the inflammation focus. It may cause inadequate collagen production and exhaustive collagen structure vegetation with pneumofibrosis and pneumosclerosis formation. It was also concluded that the fibrogenic process can be managed by correction of lymphocyte function.

Р е з ю м е

У 32 больных пневмонией (15 пациентов с типичным течением, 9 — с затяжным течением и полным клинико-рентгенологическим разрешением, 8 больных — с исходом заболевания в очаговый пневмофиброз) изучено регуляторное действие лимфоцитов на функции фибробластов в клеточных культурах. Установлена зависимость между направленностью и выраженностью регуляторных стимулов лимфоцитов и клиническим вариантом течения заболевания. Авторы заключают, что выраженное нарушение регуляторных и эффекторных функций лимфоцитов у больных пневмонией может приводить к резкому увеличению в очаге воспаления числа активированных фибробластов, несбалансированному синтезу коллагена и чрезмерному разрастанию коллагенсодержащих структур с формированием пневмофиброза и пневмосклероза. Сделан вывод о возможности управления ходом фиброгенеза через коррекцию функций лимфоцитов.

К настоящему времени работами иммунологов и других исследователей доказана способность лимфоцитов влиять на деятельность неиммунных клеток. Так, взаимодействие Thy-1,2^+ лимфоцитов со стволовыми кроветворными клетками стимулирует их пролиферацию, колониеобразование и дифференциацию [3]. Лимфоидные клетки участвуют в регуляции процессов нормального роста организма, регенерации органов. Успехи в изучении механизмов управления лимфоцитами, функциями нелимфоидных клеток освещены в обзоре [2]. Следует, однако, подчеркнуть, что проблем в этой области больше, чем достижений.

Активированные фибробласты способны также к процессингу и представлению антигенов Т-лимфоцитов [10]. Секретируя интерлейкин-1, фибробласты активируют Т-лимфоциты. Воздействие на В-лимфоциты осуществляется через интерферон-2 [11]. Можно с уверенностью говорить о том, что активированные фибробласты принимают участие в формировании иммунного ответа.

Основной продукт фибробластов — коллаген, является регулятором клеточной пролиферации, а образующиеся коллагеновые структуры — мощным морфогенетическим и дифференцирующим агентом [4,12].

Особое внимание исследователей привлекает изучение факторов, регулирующих альтернативные функции фибробластов. Описан целый ряд лимфокинов/моноккинов, влияющих на синтез коллагена и других матричных белков, секретируемых фибробластами. Повышенная выработка лимфокинов и цитокинов, вызывая нарушения пролиферации и синтетической функции фибробластов, способствует либо пролонгированию альтернативных процессов, длительному незаживлению очагов поражения, либо патологическому фиброзу и склерозу тканей. То есть от характера взаимодействия между лимфоцитами и фибробластами во многом зависит характер и течение фибропластических процессов [5]. Вероятно, через регуляцию функций лимфоцитов можно влиять на функцию фибробластов. Отсюда изучение механизмов регуляции лимфоцитами деятельности клеток соеди-

нительной ткани представляет большой интерес не только с общепатологической точки зрения, но и чисто с практических позиций, в частности практической пульмонологии.

С целью изучения регуляторного действия лимфоцитов больных пневмонией с различным клиническим течением и исходами заболевания нами обследовано 32 больных. Больные (мужчины в возрасте 20—40 лет) подвергались тщательному клиническому и лабораторно-инструментальному обследованию. По течению и исходам заболевания были выделены три группы больных. Пациенты с типичным течением и полным выздоровлением в течение 3—4 недель составили 1-ю группу (15 человек), во 2-ю группу (9 человек) были включены лица с затяжным течением пневмонии и полным клинко-рентгенологическим разрешением воспалительного процесса и в 3-ю вошли 8 больных с исходом пневмонии в пневмофиброз. Клиническая симптоматика пневмонии у всех наблюдаемых больных характеризовалась большим разнообразием проявлений. Острое начало отмечалось у 20 (62,5%) больных, с ознобом — у 10 (31,3%). При поступлении чаще всего предъявлялись жалобы на кашель (95,2%), лихорадку (95,8%), слабость (77,3%), повышенную потливость (81,4%), головные боли (65,4%). Выделяемая мокрота была слизистой, примерно у 1/3 больных — слизисто-гнойной. При объективном обследовании у 27 (84,3%) больных определялось притупление перкуторного звука над зоной поражения, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы выслушивались у 26 (81,3%) больных. Клинические проявления обструкции отмечались у 14 (43,7%) больных.

При исследовании пульса тахикардия определялась у всех больных. Размеры относительной сердечной тупости находились в пределах физиологических границ. При аускультации сердца наиболее часто выслушивалось приглушение I тона над верхушкой сердца. Уровень АД колебался в пределах 140/80—100/70 мм рт.ст.

Рентгенологически наиболее часто воспалительный процесс обнаруживался в правом легком. В 28,3% случаев воспалительные инфильтративные изменения определялись в левом легком и в 8,5% — регистрировалась двусторонняя локализация процесса. По распространенности инфильтрация легочной ткани в пределах одного сегмента выявлялась в 65,6%, двух — в 31,2% и трех сегментов — в 3,2%.

В процессе лечения на 11—15-й день заболевания у 17 (53,1%) больных из 32 сохранялись различной степени выраженности рентгенологические признаки воспалительного процесса. Полное разрешение легочного воспаления на 20—25-е сутки пребывания в стационаре констатировано у 15 (46,8%) больных. Затяжное течение заболевания диагностировано у 9 (28,2%) и исход в локальный пневмофиброз — у 8 (25%) больных.

Анализ клинических проявлений, данных объективного и лабораторно-инструментального обследования в остром периоде заболевания при самом тщательном подходе не дал возможности выделить критерии прогноза течения и исходов пневмонии, что соответствует литературным данным [6,9]. В связи с этим распределение

больных по группам проводилось на 15—20-е сутки заболевания.

Средняя продолжительность лечения составила: больных пневмонией типичного течения — $22,3 \pm 0,7$ сут.; пневмонией затяжного течения с полным разрешением — $37,4 \pm 1,1$ сут. и пневмонией с исходом в пневмофиброз — $41,2 \pm 1,5$ сут. Диагноз пневмофиброза устанавливался на основании детального рентгенологического обследования больных.

Выделение лимфоцитов производили по методу *Войт* (1968). Забор крови у больных осуществляли в стандартных условиях. Активирующее и супрессирующее действие лимфоцитов у здоровых людей (контрольная группа — 29 человек) и больных пневмонией на пролиферацию, миграцию и дифференциацию фибробластов тест-систем изучали по методу *Н.К.Горлиной и соавт.* [8]. При этом в тест-системе с низким исходным уровнем пролиферации фибробластов определяли активирующий (тест-система 1), а в тест-системе с высоким уровнем пролиферации — супрессирующий эффект лимфоцитов (тест-система 2). Положительные значения индексов указывают на тормозящее, а отрицательные — на активирующее влияние на функции фибробластов.

Результаты определения показателей регулярного действия лимфоцитов больных пневмонией типичного течения на функции фибробластов представлены в табл.1.

Как видно из представленных данных, у больных пневмонией типичного течения в остром периоде индексы активации (тест-система 1) и супрессии (тест-система 2) находились в пределах показателей здоровых людей. Стимулирующее миграцию фибробластов действие усиливалось при сохранении дифференцировочного на уровне здоровых людей. В периоде реконвалесценции (20—25-е сутки) активирующая и супрессорная активность лимфоцитов снижалась по сравнению с острым периодом, в большей степени уменьшался индекс супрессии. Значительно уменьшалась миграция фибробластов с усилением их дифференцировки.

Таким образом, у больных 1-й группы в 1—5-е сутки заболевания при сохраненных индексах активации пролиферации и дифференциации фибробластов был

Т а б л и ц а 1

Изменение иммунорегулирующих функций лимфоцитов больных пневмонией типичного течения

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-26,4±8,9	+24,0±9,7**	-46,6±21,1	+15,7±4,5
20—30-е сутки	-10,9±6,3*	+4,7±6,3*	-16,1±7,6	+30,5±8,0
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

П р и м е ч а н и е. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми, ** — $p < 0,05$ по сравнению с периодом ремиссии.

Таблица 2

Характер иммунорегулирующего действия лимфоцитов больных пневмонией затяжного течения с полным разрешением

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-16,9±8,5	+25,8±8,8	-17,5±9,8	+26,3±5,5
20—30-е сутки	-8,4±3,2*	+9,7±8,1	-48,6±23,1*	+15,9±4,1
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми.

существенно увеличен уровень миграции. В периоде реконвалесценции в тест-системе 1 снижался индекс стимуляции, увеличивалось активирующее дифференциацию действие.

Можно полагать, что подобный характер изменений иммунорегуляторных функций лимфоцитов больных пневмонией типичного течения находится в пределах оптимального ответа на поражение легочной ткани воспалительным процессом, обеспечивая полное восстановление морфофункциональных структур легкого.

У больных пневмонией затяжного течения с полным разрешением воспалительного процесса (2-я группа) в остром периоде заболевания индекс активации пролиферации фибробластов (табл.2), был ниже, чем у здоровых людей, но в пределах показателей больных 1-й группы. Индекс супрессии пролиферации находился на уровне показателей здоровых доноров и больных пневмонией типичного течения. Стимулирующее миграцию фибробластов действие было выражено незначительно, дифференцировочный стимул сохранялся на уровне здоровых людей.

На 25—30-й день заболевания индекс активации пролиферации фибробластов в тест-системе 1 изменялся на супрессирующий, а в тест-системе 2 индекс супрессии резко уменьшался. Определялись высокие показатели индекса миграции и дифференцировки фибробластов.

Как видно, у больных пневмонией затяжного течения в остром периоде заболевания способность лимфоцитов к активации пролиферации и дифференцировки фибробластов определялась на уровне здоровых людей и больных 1-й группы. Повышалась способность к стимуляции миграции фибробластов. К 25—30-м суткам болезни на фоне формирования затяжного течения пневмонии усиливался супрессирующий пролиферацию эффект лимфоцитов. Увеличивалась также способность к стимулированию миграции и дифференцировки клеток тест-систем. Это указывает на развитие у больных 2-й группы таких изменений регуляторных функций лимфоцитов, которые уже не являются адекватными и не способствуют восстановлению морфофункциональной структуры легочной ткани в зоне поражения.

У больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз в остром периоде заболевания индексы активации пролиферации в тест-системе 1, дифференцировки определялись на уровне средних показателей здоровых людей. Обращал на себя внимание низкий индекс супрессии в тест-системе 2, а также резко повышенный индекс миграции (табл.3). Определение уровня регуляторного действия лимфоцитов на 25—30-е сутки заболевания выявило изменения, отличающиеся от таковых у больных первых двух групп. Весьма значительно усилилось активирующее и не изменилось супрессирующее действие лимфоцитов на пролиферацию клеток тест-систем, сохранился высокий индекс активации миграции. Уровень дифференцировки значительно не отличался от показателей первых двух групп больных.

Как видно из анализа представленных данных, у больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз имеются значительные нарушения регуляторных функций лимфоцитов в отношении фибробластов. Можно полагать, что высокий уровень стимуляции пролиферации как в острой фазе, так и на 25—30-е сутки, с сохранением к этому времени активирующего влияния на миграцию и дифференцировку фибробластов, является важным фактором развития пневмофиброза в этой группе больных.

В качестве примеров, иллюстрирующих взаимосвязь между изменениями регуляции лимфоцитами функций фибробластов и особенностями течения и исходов пневмоний можно привести следующие клинические наблюдения.

Больной А., 26 лет, находился на лечении с 01.03. по 20.03. Клинический диагноз: левосторонняя очаговая пневмония с локализацией в VIII—IX сегментах. Заболел остро 26.02, когда появились озноб, сухой кашель, температура тела повысилась до 40°C. 27.02 присоединились боли в левом боку, появилась скудная вязкая мокрота. Лечился домашними средствами, состояние не улучшалось. Госпитализирован врачом скорой помощи. При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела 39,7°C, цианоз губ, частота дыхания — 28 в минуту, пульс 100 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Над нижними отделами левого легкого определялось притупление перкуторного звука, выслушивались звонкие мелкопузырчатые хрипы.

Таблица 3

Изменение индексов регуляции функций лимфоцитов больных пневмонией с исходом в очаговый пневмофиброз

Сроки обследования больных	Показатели иммунорегуляции			
	Пролиферация фибробластов		Миграция фибробластов	Дифференциация фибробластов
	Тест-система 1	Тест-система 2		
1—5-е сутки	-29,5±14,2	+5,6±6,6*	-83,2±32,1*	+16,2±8,5
20—30-е сутки	-70,4±16,1**	-12,1±5,6*	-27,4±15,3	+29,3±7,9
Здоровые лица	-30,8±6,5	+22,9±3,5	-0,4±11,1	+15,1±4,7

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми, ** — по сравнению с больными пневмонией типичного течения, # — по сравнению с больными пневмонией затяжного течения с полным разрешением.

Ан. крови: эр. $4,3 \cdot 10^{12}$ /л; Нб 135 г/л; л. $13,5 \cdot 10^9$ /л; п. 8%, с. 76%; лф. 9%, мон. 7%; СОЭ 18 мм/час. Рентгенография легких: среднеинтенсивная очаговая инфильтрация в VIII—IX сегментах. В мокроте микобактерии туберкулеза не найдены. Показатели регулирующего влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации: (-) 13 ед; индекс супрессии пролиферации: + 15 ед; индекс активации дифференцировки: + 20 ед; индекс миграции: (-) 28 ед. Назначен пенициллин 3 млн. Ед в сутки, бронхолитические, муколитические препараты. Температура тела нормализовалась на 3-й день. На 5-й исчезли явления дыхательной недостаточности и интоксикации. С 8-го дня перестали определяться физикальные признаки легочного воспаления. Рентгенография легких (15.03): инфильтрации легочной ткани не выявлено. Анализ крови нормальный. Показатели регулирующего влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации: + 2 ед; индекс супрессии пролиферации: + 3 ед; индекс активации дифференцировки: + 28 ед; индекс миграции: + 16 ед. Выписан с полным клинико-рентгенологическим разрешением пневмонии.

Иллюстрацией динамики показателей регуляторного влияния лимфоцитов больных пневмонией затяжного течения с формированием очагового пневмофиброза может служить следующее наблюдение.

Больной К., 45 лет, находился на лечении с 16.05. по 01.07. Клинический диагноз: очаговая пневмония с локализацией в VIII—X сегментах левого легкого, затяжное течение. Заболел остро 13.05, когда появились озноб, недомогание. Температура тела повысилась до 38°C . Участковым врачом был поставлен диагноз ОРВИ. Назначены — ацетилсалициловая кислота, отхаркивающие препараты, содовые ингаляции. Состояние больного продолжало ухудшаться. Врачом скорой помощи 16.05. госпитализирован. При поступлении: состояние тяжелое, цианоз губ, частота дыхания 28 в минуту, пульс 110 уд. в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Над нижней долей левого легкого перкуторный звук тупой, выслушиваются влажные хрипы. Анализ крови: Нб 140 г/л; эр. $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; л. $15,6 \cdot 10^9$ /л; метамиелоциты 0,5%; п. 38%; с. 40%; лф. 10%; мон. 11,5%; СОЭ 38 мм/час. Рентгенография легких: интенсивная инфильтрация легочной ткани слева в IX—X сегментах, менее интенсивная в VIII сегменте. Левый корень расширен, деформирован. Показатели регуляторного действия лимфоцитов: индекс активации пролиферации: (-) 28 ед; индекс супрессии пролиферации: + 12 ед; индекс дифференцировки: + 12 ед; индекс активации миграции: (-) 65 ед.

Больному назначены ампициллин 6 г в сутки, гентамицин 240 мг в сутки, симптоматические препараты. Самочувствие и состояние больного в последующие дни постепенно улучшились, температура тела литически снизилась и с 12-го дня стала нормальной. Влажные хрипы выслушивались до 18-го дня болезни. Рентгенография на 30-й день: сохраняется инфильтрация легочной ткани в X сегменте. Корень левого легкого инфильтрирован. Анализ крови: л. $8,6 \cdot 10^9$ /л; п. 8%; с. 68%; лф. 18%; мон. 6%. Показатели регуляторного влияния лимфоцитов: индекс активации пролиферации (-) 82 ед; индекс супрессии пролиферации: + 16 ед; индекс дифференцировки: (+) 30 ед; индекс активации миграции: (-) 13 ед. Общая продолжительность лечения составила 47 суток. При выписке из стационара на фоне клинико-лабораторного разрешения пневмонии при рентгенологическом обследовании слева в X сегменте определялись тяжесть и деформация легочного рисунка, выявлялись плевродиафрагмальные спайки.

Таким образом, в первом случае показатели регуляторного влияния лимфоцитов на пролиферацию и дифференцировку фибробластов находились в пределах колебаний здоровых доноров, активация миграции фибробластов резко уменьшалась. Во втором случае в острой фазе болезни изучаемые показатели значительно отличались по сравнению с первым больным прежде всего по уровню индекса миграции. Но на 30-й день заболевания показатели регуляторного влияния лимфоцитов существенным образом изменились: резко возросла активация пролиферации, усилилась дифференцировка, лишь незначительно уменьшилась миграция фибробластов.

Можно полагать, что в остром периоде заболевания у больных пневмонией типичного течения фибробласты под влиянием выделяемых лимфоцитами факторов перемещаются в очаг воспаления, где активно пролиферируют и дифференцируются. По мере разрешения воспалительного процесса лимфоциты начинают выделять факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию фибробластов при сохранении высокой скорости дифференцировки. Складывающиеся в этой группе больных взаимоотношения между лимфоцитами и фибробластами способствуют восстановлению динамического единства между стромой и паренхимой в зоне легочного воспаления.

Для больных пневмонией затяжного течения с полным клиническим и рентгенологическим выздоровлением изучаемые показатели в острой фазе сохраняли ту же направленность, что и у больных с типичным течением, отличаясь лишь величиной индексов, особенно индекса активации миграции. Однако на 25—30-й день, в отличие от больных с типичным течением заболевания, обращало на себя внимание значительное усиление миграции фибробластов, а также смена активирующего влияния на пролиферацию супрессирующим и сохранение высокого дифференцировочного стимула.

Анализ изучаемых показателей у больных с исходом в пневмофиброз показал, что в острой фазе индексы активации и супрессии пролиферации и дифференцировки не отличались от показателей здоровых доноров и больных 1-й группы. Также как и у больных 2-й группы значительно был повышен индекс активации миграции фибробластов. На 25—30-й день лимфоциты больных 3-й группы активно стимулировали пролиферацию с сохранением высокого уровня миграции и дифференцировки фибробластов тест-систем.

Отсюда видно, что острая фаза легочного воспаления, независимо от характера дальнейшего течения, характеризовалась более или менее стереотипной реакцией лимфоцитов по отношению к регуляции функций фибробластов. В основном в группах больных с различным течением и исходами заболевания варьировали лишь средние значения индексов, что, на наш взгляд, также имеет существенное значение. Дальнейшее развитие воспалительного процесса и характер ответа организма на него приводили к появлению существенных различий в направленности регуляторных эффектов лимфоцитов. Завершение воспалительного процесса у больных пневмонией типичного течения характеризовалось сохранением нормальной направленности регуляторного влияния лимфоцитов на функции фибробластов.

У больных пневмонией с исходом в пневмофиброз регуляторные системы оказались не в состоянии полностью компенсировать развивающиеся нарушения функций фибробластов, что приводило к избыточному росту соединительной ткани в очаге воспаления.

Полученные результаты свидетельствуют об активном взаимодействии лимфоцитов и фибробластов в ходе воспалительной реакции в легких и влиянии этого взаимодействия на особенности клинического течения и исходы заболевания.

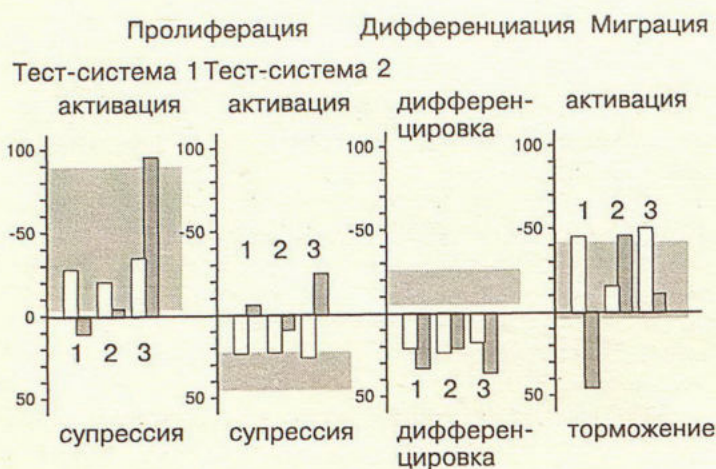


Рис. Характер изменений регуляторного действия лимфоцитов больных с различным течением острой пневмонии (1 — типичного течения, 2 — затяжного течения с полным разрешением, 3 — затяжного течения с исходом в очаговый пневмофиброз). Светлые столбики — острая фаза (2—5-й день заболевания), темные столбики — 25—30-й день заболевания.

Наши данные согласуются с результатами исследований метаболизма коллагена у больных пневмонией [7]. В остром периоде показатели обмена коллагена у больных пневмонией типичного течения, затяжной и с исходом в пневмофиброз не отличались друг от друга. Но уже на 11—30-й день заболевания у больных пневмонией затяжного течения с исходом в пневмофиброз содержание метаболитов коллагена в сыворотке, плазме и моче было в 1,6—2 раза выше, чем у больных пневмонией типичного течения. Интенсивность метаболизма коллагена у больных пневмонией с формированием пневмофиброза оставалась и в период клинического выздоровления, что также согласуется с полученными данными, характеризующими функции фибробластов под влиянием лимфоцитов больных.

В заключение следует сказать, что выраженное нарушение регуляторных и эффекторных функций лимфоцитов у больных пневмонией [1,13] может приводить к резкому увеличению в очаге воспаления числа

активированных фибробластов, несбалансированному синтезу коллагена и чрезмерному росту соединительной ткани с формированием пневмофиброза и пневмосклероза.

Отсюда вытекает возможность влияния на развитие, перестройку и инволюцию соединительной ткани через коррекцию функций лимфоцитов не только у больных неспецифическими заболеваниями легких, но и при ряде других заболеваний с исходом в фиброз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горлина Н.К., Стонанс И.Я., Чередеев А.Н. Влияние лимфоцитов на дифференцировку *in vitro* трансформированных мышечных фибробластов линии L // Бюл. эксперим. биол. — 1987. — № 6. — С.725—727.
2. Донцов В.М. Регуляция лимфоцитов клеточной пролиферации — альтернатива теории "противоопухолевого надзора"? // Иммунология. — 1989. — № 5. — С.94—96.
3. Краскина Н.А., Бляхер М.С., Вегер Е.М. и др. Роль Т-супрессоров и их мембранных структур в регуляции клеточной пролиферации // Иммунология. — 1987. — № 5. — С.39—46.
4. Лебедев Д.А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма // Успехи соврем. биол. — 1979. — Т.88, Вып. 1(4). — С.36—49.
5. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989.
6. Молчанов Н.С., Ставская В.В. Клиника и лечение острых пневмоний. — Л., 1971.
7. Осадчук М.А. Метаболизм коллагена при острых и затяжных пневмониях // Тер. арх. — 1978. — № 3. — С.42—44.
8. Оценка иммунорегуляции функций фибробластов у человека: Метод. рекомендации / Сост. Горлина Н.К., Чередеев А.Н., Стонанс И.Я., Баличева Е.А. — М., 1990.
9. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии. — М., 1986.
10. Geppert T.D., Lipsky P.E. Dissection of defective antigen presentation by interferon — treated fibroblasts // J. Immunol. — 1987. — Vol.138, № 2. — P.385—392.
11. Havell E.A. Synthesis and secretion of interferon by murine fibroblasts in response intracellular *Listeria monocytogenes* // Infect. Immun. — 1986. — Vol.54, № 3. — P.787—789.
12. Kleiman H.K., Klebe R.J., Martin G.R. Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells // J. Cell. Biol. — 1981. — Vol.88. — P.473—485.
13. Snider G.L. Interstitial pulmonary fibrosis — witch cell is the culprit? // Am. Rev. Respir. Dis. — 1983. — Vol.127, № 5. — P.535—539.

Поступила 08.12.92.

М.Н.Зубков, Е.Н.Гугуцидзе, В.Е.Ноников

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Центральная клиническая больница, Москва

Haemophilus influenzae относится к достаточно распространенным возбудителям первичных и вторичных эндогенных и, реже, экзогенных инфекций. Обладая способностью преодолевать физиологические барьеры организма на уровне клеточных мембран слизистых оболочек, *H.influenzae* является частой причиной воспалений верхних дыхательных путей (назо- и ларингофарингитов, острых и хронических синуситов, средних отитов) и бронхолегочных заболеваний (хронических бронхитов, пневмоний); нередко случаи септических артритов и подострого септического эндокардита, вызванных этим инфекционным агентом [8]. Кроме того, *H.influenzae* входит в число трех основных возбудителей гнойного менингита. Наибольшей опасности возникновения инфекции подвержены дети до трех лет, лица с нарушенным иммунитетом, больные алкоголизмом и психосоматическими заболеваниями, пациенты пожилого и старческого возраста с сопутствующими болезнями (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы и др.). По нашим данным, *H.influenzae* часто встречается при хронических бронхолегочных инфекциях у больных старше 60 лет, а ее удельный вес в структуре бактериальной микрофлоры бронхиального секрета может достигать 12,5%, уступая лишь пневмококку [1].

Следует отметить, что бактерии рода *Haemophilus* прихотливы к питательным средам и труднодоступны для выделения из патологических материалов, а их идентификация с использованием X-и V-факторов роста (гемин и НАД) становится возможной лишь при наличии фирменных дисков, которые у нас, несмотря на остроту проблемы, не выпускаются. Аналогично обстоит дело с серотипированием *H.influenzae*. Поскольку из шести известных сероваров вариант "b" считается наиболее этиологически и эпидемиологически значимым, отсутствие отечественных типоспецифических антисывороток сдерживает проведение контроля за распространением этого вида инфекции. В силу указанных причин остается недостаточно изученным вопрос о тенденциях формирования антибиотикорезистентности у клинических изолятов *H.influenzae*. Единичные отечественные

публикации, посвященные данной проблеме [3], лишь частично компенсируют информационные пробелы, а полученные ранее результаты требуют верификации с позиции современных методических подходов, к числу которых относится определение ингибирующих концентраций (МИК) антибиотиков с помощью "Е-теста" [6].

В отличие от общепринятого в рутинной практике полуколичественного диско-диффузионного метода в агаре "Е-тест" не уступает по информативности и точности количественному методу серийных разведений антибиотика в разных его модификациях [5]. Используют готовые полоски из тонкого инертного пластика шириной 5 мм и длиной 50 мм, внутренняя поверхность которого пропитана антибиотиком в градиенте концентраций от 0,016 до 256 мкг/мл, соответствующих шкале показателей на наружной стороне полоски, вмещающей 15 двукратных разведений антибиотика. При соприкосновении Е-тестовой полоски с инокулированной культурой поверхностью агара происходит быстрая диффузия антибиотика в среду. После инкубации посевов на фоне видимого роста бактерий наблюдается симметричная эллипсовидная зона задержки роста, границы которой пересекают полоску; место их пересечения соответствует значению МИК на шкале.

Настоящая работа проводилась в течение 1992 года в рамках Международной программы по слежению за антибиотикорезистентностью возбудителей оппортунистических инфекций. Генеральным спонсором программы для стран Восточной Европы являлась фирма "Eli Lilly" (США).

Было изучено 50 клинических изолятов *H.influenzae*, отобранных по числу обследованных стационарных больных мужского (28) и женского (22) пола в возрасте от 1 года до 78 лет (средний возраст 42 года) с инфекциями нижних (НДП) и верхних (ВДП) дыхательных путей (табл. 1).

Согласно Протоколу исследования, материалы (мокрота, отделяемое носоглотки, смывы из гайморовых пазух) засеивали на агар *Mueller Hinton* (BBL, США), обогащенный

Таблица 1

Источники выделения

Возраст пациентов	НДП		ВДП		Всего
	Хр. бронхит	Пневмония	ОРВИ	Синуситы	
1—14 лет	—	1	3	6	10
21—59 лет	10	7	2	3	22
Старше 60 лет	16	2	—	—	18
Всего...	26	10	5	9	50

гемоглобином (1%) и Isovitalex (1%), с добавлением бацитрацина (300 мг/мл) в качестве селекционного агента. Посевы инкубировали 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. При наличии роста изолированные колонии суспензировали в 0,85% растворе NaCl и осуществляли посев стерильным тампоном на агар Mueller Hinton; на подсушенную поверхность среды помещали диски с X-, V- и XV-факторами роста (инкубацию проводили при тех же условиях). Выросшие вокруг XV-диска колонии *H.influenzae* типировали в реакции агглютинации на стекле с "b"-антисывороткой и определяли наличие бета-лактамазы по стандартной методике, используя диски с цефиназой (BBL). Для проведения "Е-теста" готовили суспензию *H.influenzae* в 0,85% растворе NaCl в концентрации 0,5 по стандарту МакФарланда и засеивали культуру тампоном на агар Mueller Hinton с 1% Isovitalex, используя чашки диаметром 14 см; на подсушенную поверхность среды помещали 6 полосок с антибиотиками (ампициллин, цефаклор, цефалотин, хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклин) в градиенте концентраций, описанных выше. Посевы инкубировали 24 ч при 37°C в обычной атмосфере. В качестве контроля "Е-теста" на каждые 8—10 изолятов *H.influenzae* использовали эталонный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Среди изученных изолятов *H.influenzae* 42% штаммов принадлежало к серовару "b", а 1 культура продуцировала фермент бета-лактамазу, что определяло ее высокую резистентность одновременно к трем антибиотикам: ампициллину, цефаклору и цефалотину (МИК > 256 мкг/мл). Суммарные данные действия антибиотиков на *H.influenzae* представлены в табл.2.

Выявленная с помощью "Е-теста" высокая эффективность хлорамфеникола и тетрациклина согласуется с данными диско-диффузионного метода, полученными нами за период 1982—1989 гг. при изучении 289 клинических изолятов *H.influenzae* (соответственно, 98 и 94% чувствительных штаммов), в то время как чувствительность к ампициллину, который ранее наиболее широко применялся в нашей практике для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в 80-х годах была менее выражена (28% резистентных культур), в сравнении с настоящим периодом ($p < 0,01$; см. табл.2). Различия в показателях ампициллинорезистентности *H.influenzae*, полученных в разные сроки наблюдений, лишний раз подтверждают, что изменение тактики антибиотикотерапии за счет вне-

Таблица 2

Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к антибиотикам

Антибиотики	Чувствительные, % (мкг/мл)	Промежуточные, % (мкг/мл)	Резистентные, % (мкг/мл)
Ампициллин	90 (≤ 1)	8 (1,5—3)	2 (≥ 4)
Цефаклор	98 (≤ 8)	0 (12—24)	2 (≥ 32)
Цефалотин	82 (≤ 8)	16 (12—24)	2 (≥ 32)
Хлорамфеникол	100 (≤ 2)	0 (3—6)	0 (≥ 8)
Эритромицин	0 ($\leq 0,5$)	48 (1—6)	52 (≥ 8)
Тетрациклин	100 (≤ 2)	0 (3—6)	0 (≥ 8)

рения новых антибактериальных препаратов может способствовать постепенному восстановлению чувствительности популяции возбудителей и химиопрепаратам, ранее утратившим свою эффективность.

Устойчивость *H.influenzae* к эритромицину, по данным зарубежных авторов [2], существенно варьирует, достигая 30—50%. Наши результаты свидетельствуют о 100% промежуточной и абсолютной резистентности клинических изолятов *H.influenzae* к этому антибиотику, что можно объяснить как региональными различиями, так и увеличением частоты применения макролидов при пневмониях легионеллезной и микоплазменной этиологии, достигающий в отдельные эпидемически неблагоприятные годы 7,4 и 30%, соответственно [3].

Особый интерес вызывают данные по чувствительности *H.influenzae* к цефалоспорином, семейство которых насчитывает около 50 препаратов трех поколений, различающихся по фармакологическим свойствам, антимикробному спектру и способам применения [4]. Цефалотин и цефаклор, использованные в данной работе, принадлежат к 1-й генерации цефалоспоринов, однако последний, имеющий преимущества перорального применения, часто относят ко 2-му поколению из-за его более высокой активности в отношении грамотрицательных бактерий. Выявленные достоверные ($p < 0,05$) различия между ними в антимикробной активности к *H.influenzae* (98 и 82%; см. табл.2) кажутся не столь существенными в сравнении с цифрами (97 и 65%), представленными группой отечественных исследователей на 6-м Международном Конгрессе в Праге [10], проводивших аналогичные исследования в рамках настоящей региональной программы. Однако, как показывает тщательный анализ чувствительных к цефалотину штаммов *H.influenzae* (рис.1), у них намечается явная тенденция к формированию резистентности за счет увеличения средних значений МИК цефалотина в пределах установленных для него границ чувствительности (6,8 мкг/мл), что в 3,5 раза превышает аналогичный показатель у цефаклора (1,96 мкг/мл). Подобная картина не наблюдается при сравнении хлорамфеникола и тетрациклина (рис.2).

Таким образом, учитывая широкое разнообразие цефалоспоринов, выбор антибиотиков из этой группы при подозрении на инфекцию с участием *H.influenzae* должен проводиться с учетом его конкретной анти-

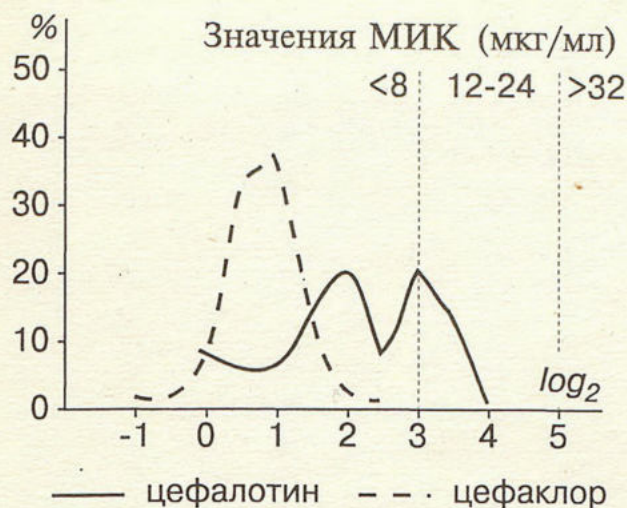


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности цефалотина и цефаклора.

Здесь и на рис. 2. по оси ординат отмечен процент чувствительных изолятов *H. influenzae*; по оси абсцисс — значения логарифмов двукратных разведений антибиотиков.

микробной активности и данных региональных исследований по слежению за формированием антибиотикорезистентности клинических изолятов, поскольку микробиологический мониторинг индивидуального больного не всегда доступен, связан со сроками, а лаборатории располагают ограниченными возможностями для определения расширенной антибиотикограммы возбудителя в условиях рутинной практики.

Аналогичные исследования одновременно с Россией проводились в Польше [7], Чехии [9] и Венгрии [11], где было отмечено нарастание удельного веса штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазу (что наблюдалось нами лишь в 1 случае из 50 изученных культур), и увеличение резистентности к ампициллину, цефалотину и, в меньшей степени, к цефаклору. Обращает внимание намечающаяся тенденция к снижению чувствительности *H. influenzae* к тетрациклину в Польше и значительная вариабельность эффективности эритромицина — от сравнительно высокой в Венгрии, до менее выраженной в Чехии. Согласно результатам наших исследований, ситуация с антибиотикорезистентностью *H. influenzae* в России представляется более благоприятной благодаря достаточно широкому выбору химиопрепаратов для лечения заболеваний, вызванных данным возбудителем.

Выводы

1. Клинические изоляты *H. influenzae* сохраняют чувствительность к хлорамфениколу и тетрациклину, а из цефалоспоринов 1-го поколения цефаклор имеет преимущества перед цефалотином как по эффективности, так и по способу применения.

2. Определение фермента β -лактамазы у *H. influenzae* является информативным экспресс-методом для решения вопроса о целесообразности применения β -лактамных антибиотиков.

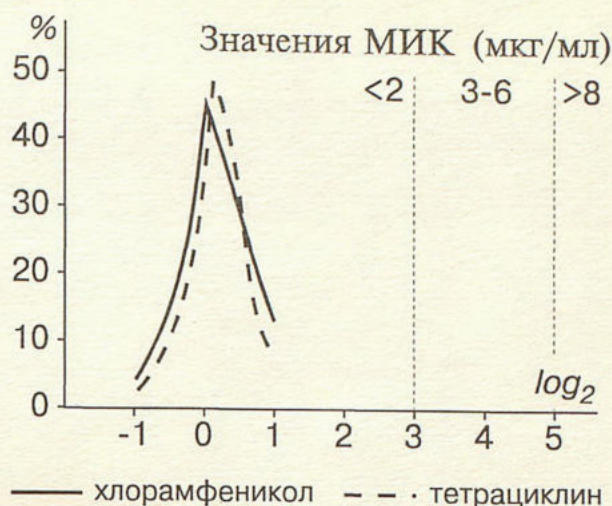


Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности хлорамфеникола и тетрациклина.

3. Данные ретроспективного анализа антибиотикорезистентности *H. influenzae* в конкретном регионе являются основой для проведения ранней рациональной химиотерапии (и химиопрофилактики) данного вида инфекции до получения результатов микробиологического обследования больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М.Н. Бактерии родов *Moraxella* и *Acinetobacter* и их роль в патологии человека: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
2. Леофонт П. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей // Пульмонология. — 1992. — № 2, приложение. — С.52—60.
3. Ноников В.Е., Зубков М.Н., Никушенкова Л.И., Гугуцидзе Е.Н. Острые пневмонии на фоне хронического пиелонефрита у лиц старше 60 лет // Тер. арх. — 1987. — № 1. — С.97—101.
4. Яковлев В.П. Цефалоспорины // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.7—11.
5. Baker C.N., Stocker S.A., Culver D.H. et al. Comparison of the E Test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria // J. Clin. Microbiol. — 1991. — Vol.29, № 3. — P.533—538.
6. Dereck F.J., Brown L. Evaluation E. Test a novel method of quantifying antimicrobial activity // J. Antimicrob. Chemother. — 1991. — Vol.27. — P.185—190.
7. Hryniewicz W. et al. Resistance patterns of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* isolates to antimicrobial agents as evaluated by E-Tests—results of multicenter study in Poland // International Congress for Infectious Diseases, 6-th. — Prague, 1994. — P.169.
8. Kilian M. *Haemophilus* // Manual Clinical Microbiology / Ed. A.Balows. — 5-th Ed. — Washington, 1991. — P.463—470.
9. Sechser T. Czech republic and summary of results // International Congress for Infectious Diseases, 6-th. — Prague, 1994. — P.169.
10. Sidorenko S.V., Navashin S.M., Speranskaya O.N. Resistance patterns of *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in Russia // International Congress for Infectious Diseases, 6-th. — Prague, 1994. — P.170.
11. Thege M.K. et al. Resistance of *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in Hungary // International Congress for Infectious Diseases, 6-th. — Prague, 1994. — P.169.

Поступила 31.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-002.1-085.33

А.И.Синопальников, А.В.Калинин, Ю.К.Дмитриев, В.К.Дуганов,
А.М.Половой, И.С.Тартаковский, М.Б.Миронов

РОВАМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ

Кафедра терапии Военно-медицинского факультета при РМАПО,
ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, Москва

Стратегия антибиотикотерапии больных с острой пневмонией относится к числу наиболее сложных и до конца еще не решенных вопросов современной пульмонологии. Проведение этиотропного лечения у данной категории пациентов не встречает сколько-нибудь серьезных затруднений, если удастся идентифицировать возбудитель (возбудители) легочного воспаления и определить антибиотикограмму. Однако в отсутствии своевременного бактериологического диагноза, что является едва ли не закономерной клинической ситуацией, выбор адекватного антимикробного препарата представляет собой весьма непростую лечебную задачу. Последнее объясняется отсутствием в арсенале современного врача простого быстро выполнимого высокочувствительного и достаточно специфичного неинвазивного и экономичного метода микробиологического выделения возбудителей респираторных инфекций.

В этой связи, очевидно, в подавляющем большинстве случаев инициальная антибактериальная терапия острой пневмонии носит эмпирический характер. Последний в известном смысле преодолевается знанием актуальной эпидемиологической ситуации, семиотической характеристики больных, а также анамнестическими сведениями о индивидуальной переносимости пациентов того или иного препарата. По существу, комплекс этих данных и лежит в основе стратегии оптимального выбора антибиотика при остром легочном воспалении.

В настоящее время весьма перспективной представляется попытка выделения отдельных клинко-патогенетических вариантов острой пневмонии, в рамках каждого из которых обсуждается вполне конкретный и достаточно лаконичный перечень пневмотропных возбудителей. К их числу относят распространенные (ненозокомиальные) пневмонии, внутригоспитальные (нозокомиальные) пневмонии, первичные атипичные пневмонии, пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями, пневмонии на фоне различных заболеваний внутренних органов — хронических неспецифических заболеваний легких, сахарного диабета и пр. Так, в частности, согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ведущими возбудителями в этиологической структуре распространенных (ненозо-

комиальных) пневмоний являются *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, на долю которых приходится около 90% всех этиологически верифицированных форм пневмоний данной клинко-патогенетической рубрики (табл.1). Исходя из этого положения, вполне оправданным выглядит назначение в качестве препарата первой очереди в лечении больных с распространенными пневмониями эритромицина, весьма эффективного в отношении вышеупомянутых пневмотропных инфекций. Здесь, однако, весьма важно следующее принципиальное замечание. Согласно недавно проведенным исследованиям до 30% штаммов выделяемой у больных острой пневмонией культуры *S.pneumoniae* оказываются резистентными *in vitro* к эритромицину (табл.2). Вот почему закономерный интерес у клиницистов вызывают новые поколения макролидов, активные в отношении респираторного микоплазмоза, хламидиоза, легионеллеза и одновременно преодолевающие резистентность большинства штаммов *S.pneumoniae*. Данное замечание в полной мере может быть отнесено и к ровамицину (спирамицин), разработанному французской фармацевтической фирмой "RHONE-POULENC RORER".

Таблица 1

Этиологическая структура распространенных (ненозокомиальных) пневмоний

Возбудители	Частота выделения (%)		
	Fang et al. [2] (n=359)	Karalus et al. [4] (n=92)	Burman et al. [1] (n=196)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	34	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	5	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	20	9
<i>Legionella species</i>	7	4	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6	1	?
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	1
Возбудитель не обнаружен	33	28	36

Таблица 2

Частота выделения (%) антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (французское национальное мультицентровое исследование — цит. по P. Geslin [3])

Антибиотик	1994 г.	1987 г.	1990 г.
Пенициллин	0,52	3,79	11,9
Левомецетин	6,44	6,30	7,08
Тетрациклины	23,10	17,53	20,40
Эритромицин	18,95	22,09	26,20

В настоящей статье нам бы хотелось поделиться собственным опытом использования ровамицина в лечении распространенных (ненизокомиальных) пневмоний. В исследование были включены 20 больных с острой пневмонией (18 мужчин и 2 женщин), средний возраст которых составил $39,7 \pm 2,5$ года. Критериями включения пациентов в группу наблюдения являлись нижеследующие: остролихорадочное начало заболевания ($t 38,0^\circ\text{C}$); клинко-рентгенологические признаки очаговой пневмонической инфильтрации; исключение случаев легочного воспаления неинфекционного, аллергического и сосудистого происхождения; отсутствие клинко-анамнестических и лабораторных признаков диффузного заболевания печени; исключение пациентов, принимавших антибактериальные препараты в течение последних двух суток, предшествовавших госпитализации; исключались также тяжелые (осложненные) случаи заболевания, пожилой возраст больных (более 65 лет), больные с выраженной сопутствующей патологией внутренних органов и алкоголизмом. Помимо этого в исследование были включены еще 57 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией, у которых осуществлялось бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности выделенной микрофлоры к различным антибактериальным препаратам, в т.ч. и к ровамицину.

Обследование больных предполагало проведение общеклинических и биохимических анализов крови, анализов мочи, повторную рентгенографию органов грудной клетки, количественное определение микробной обсемененности мокроты и оценку чувствительности выделенной культуры возбудителя к антибиотикам. По показаниям, к числу которых прежде всего относилось медленное обратное развитие пневмонической инфильтрации, проводилась диагностическая фибробронхоскопия, направленная на исключение локальной бронхиальной обструкции (рак, аденома, мукоидная закупорка бронхов). Помимо этого вне зависимости от актуальной клинко-рентгенологической симптоматики всем 20 больным, получавшим ровамицин, проводилось скрининговое серологическое исследование, направленное на идентификацию «атипичных» пневмотропных возбудителей: *Mycoplasma pneumoniae* — антиген (реакция агрегатгеммагглютинации) и специфические IgG-антитела (иммуоферментный анализ); *Chlamydia pneumoniae* — специфические IgG-антитела (реакция

иммуофлюоресценции); *Legionella pneumophila* — антиген в моче (реакция прямой иммуофлюоресценции) и специфические IgG-антитела (реакция непрямой иммуофлюоресценции). Определение специфических антител к названным пневмотропным инфекциям осуществлялось дважды в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции с интервалом в 2,5—3 недели.

У всех 20 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией принцип монотерапии ровамицином выдерживался. Препарат первоначально назначался в виде внутривенных вливаний в дозе 1,5 млн. МЕ дважды в сутки; спустя 5—7 дней лечение продолжалось в виде приема ровамицина в пероральной лекарственной форме в дозе 1,5 млн. МЕ дважды в день в продолжение последующих 5—7 дней.

Обращаясь к результатам бактериологического исследования мокроты 77 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией, в т.ч. и 20 больных, получавших ровамицин, следует отметить, что наиболее часто выделялась культура *S. pneumoniae* (около 38% случаев); несколько реже — *S. piogenes* и *S. viridans* (около 18%); в единичных наблюдениях обнаруживались *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis* и *Neisseria spp.* Примечательно, что у трети больных в ходе бактериологического исследования мокроты возбудитель не был обнаружен (табл.3). Весьма важным представляются результаты определения чувствительности выделенной культуры возбудителя к антибактериальным препаратам. Так, в частности ровамицин *in vitro* обнаруживал высокую антибактериальную активность к подавляющему большинству штаммов пневмококка, существенно превосходя в этом плане таковую эритромицина. Подобная закономерность сохранялась и в отношении *S. viridans* и *S. piogenes*. В отношении же *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.* и *Staphylococcus epidermidis* антибак-

Таблица 3

Частота выделения возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам у больных с ненизокомиальными пневмониями ($n=77$)

Возбудитель	Спиромин	Эритромицин	Пенициллин	Цефтазидим
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ~38%	28/29	20/29	23/29	22/29
<i>Streptococcus spp.</i> ~18%	9/14	5/14	10/14	10/14
<i>Haemophilus influenzae</i> ~5%	0/4	2/4	3/4	1/4
<i>Klebsiella spp.</i> 2,6%	0/2	0/2	0/2	1/2
<i>Staphylococcus spp.</i> 2,6%	1/2	0/2	0/2	1/2
<i>Neisseria spp.</i> 2,6%	1/2	0/2	0/2	1/2
Возбудитель не обнаружен ~32%	—	—	—	—

Примечание. В числителе указано количество чувствительных к антибиотику культур возбудителя, в знаменателе — общее число выделенных культур соответствующего возбудителя.

Т а б л и ц а 4

Структура пневмотропной ко-инфекции у больных с
ненезокомиальными пневмониями, леченных ровамицином

Больные № п/п	Серологическая диагностика		Бактериологическая диагностика
	<i>M.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	
1. Л-в	Ag 1:8; Ат 1:32	—	<i>H.influenzae</i>
2. К-в	Ag 1:8; Ат 1:32	—	<i>Klebsiella ostitica</i>
3. М-в	Ag 1:16; Ат 1:64	—	<i>Neisseria spp.</i>
4. Х-в	Ag 1:8; Ат 1:32	—	<i>St.epidermidis</i>
5. Ч-н	Ag 1:8; Ат 1:32	Ат 1:256/1:1024	<i>Str.pneumoniae</i>
6. Ф-в	—	Ат 1:128/1:512	<i>Str.pneumoniae</i>
7. С-в	—	Ат 1:256/1:1024	—
8. Р-в	—	Ат 1:64/1:256	<i>Str.pneumoniae</i>
9. Д-к	—	Ат 1:256/1:512	—
10. Н-в	—	Ат 1:512/1:1024	<i>Str.pneumoniae</i>
11. М-в	—	Ат-1:128/1:512	—
12. Л-й	—	Ат-1:128/1:512	<i>Str.pneumoniae</i>

териальная активность ровамицина либо отсутствовала, либо была минимальной.

Особый интерес у нас вызвали результаты этиологической диагностики (как бактериологической, так и серологической) острой пневмонии в группе пациентов, получавших ровамицин (табл.4). Так, из 20 обследованных больных у 5 были выявлены признаки активной инфекции *Mycoplasma pneumoniae*, на что указывали диагностически значимые титры антигена в сыворотке крови (1:8 и более) и специфических антител (1:32 и более). Помимо этого у 8 больных документировано активное течение инфекции *Chlamydia pneumoniae*, подтвержденное характерным феноменом сероконверсии титра специфических антител, определявшихся в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее крупномасштабных эпидемиологических исследований, доказывающих существенный "вклад" микоплазменной и хламидиозной инфекций в развитии острых распространенных (ненезокомиальных) пневмоний. Обращает на себя внимание и тот факт, что нередко серологически подтверждаемые микоплазменная и хламидиозная инфекции соседствовали с выделением из мокроты больных острой пневмонией *S.pneumoniae* и ряда других возбудителей, а в одном из наблюдений была констатирована микоплазменная, хламидиозная и пневмококковая ко-инфекция.

Что же касается исследований на инфекцию *Legionella pneumophila*, то ни в одном из наблюдавшихся нами случаев не было подтверждено наличие антигена в моче и диагностически значимых титров специфических антител в сыворотке крови.

Характеризуя клиническую эффективность монотерапии ровамицином, следует отметить, что у всех 20 больных на фоне приема препарата в ближайшие 2—5 дней были констатированы стойкая нормализация температуры тела и регресс интоксикационного синдрома и

респираторной симптоматики. У большинства больных при повторной рентгенографии органов грудной клетки (9—11-й день госпитализации) установлено полное разрешение пневмонической инфильтрации. Вместе с тем у 4 больных при контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки сохранялось очаговое усиление легочного рисунка, а при стето-акустическом обследовании в проекции очага легочного воспаления продолжали выслушиваться незвучная инспираторная крепитация и/или мелкопузырчатые влажные хрипы. Последующее рентгеновское обследование (20—21-й день госпитализации) подтвердило полное разрешение пневмонической инфильтрации у трех из них, а у одного больного констатировано формирование очагового постпневмонического пневмофиброза.

И внутривенное, и пероральное введение ровамицина не сопровождалось сколько-нибудь серьезными побочными эффектами, требовавшими прекращения приема препарата. Вместе с тем у большинства больных в ходе внутривенных вливаний ровамицина или в ближайшие несколько часов после его приема внутрь отмечались дискомфорт или болевые ощущения неопределенного характера в эпигастральной области, проходившие самостоятельно и не требовавшие какой-либо коррекции дозы антибиотика.

Таким образом, в ходе проведенного исследования по оценке клинической эффективности ровамицина у больных с острой распространенной (ненезокомиальной) пневмонией подтверждена высокая терапевтическая и бактериологическая активность препарата, его хорошая индивидуальная переносимость. Касаясь собственных данных об этиологии распространенных пневмоний, указывающих на доминирующее значение пневмококковой, микоплазменной и хламидиозной инфекций или их сочетания, вполне логичным следует признать использование ровамицина в качестве препарата первой очереди в лечении этого клинко-патогенетического варианта острого легочного воспаления. Ограничениями этой рекомендации, очевидно, выступают пожилой возраст больного, тяжелое (осложненное) течение болезни, развитие легочного воспаления на фоне выраженной сопутствующей патологии внутренних органов, алкоголизма, диффузных заболеваний печени, а также клинко-анамнестические указания на индивидуальную непереносимость антибиотиков макролидного ряда.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Burman L.A., Trollofors B., Andersson B. et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection test, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens // J. Infect. Dis.— 1991.— Vol.163.— P.1087—1093.
2. Fang G.-D., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community — acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicentre study of 359 cases // Medicine.— 1990.— Vol.69.— P.307—316.
3. Geslin P. Centre national de reference du pneumocoque. Rapport d'activite 1989 // BEH.— 1991.— Vol.2.— P.6—7.
4. Karalus N.C., Cursons R.T., Leng R.A. et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.413—418.

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии; кафедра клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования ММА им.И.М.Сеченова

Продолжаем публикацию ситуационных задач, предназначенных для усовершенствования навыков и умений для повышения специальной и общеклинической подготовки врача-пульмонолога. Публикация данной рубрики начата в журнале "Пульмонология" №2 1994 г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 37

Одним из механизмов действия препаратов теофиллина, наряду с его бронхолитическим эффектом, является:

- А. Стимуляция синтеза сурфактанта
- Б. Угнетение мукоцилиарного клиренса
- В. Уменьшение работы дыхательных мышц
- Г. Угнетение высвобождения медиаторов тучными клетками
- Д. Угнетение активности дыхательного центра.

№ 38

Назначение какого из препаратов противопоказано больным с обструктивным ночным апноэ?

- А. Амитриптилин
- Б. Реланиум
- В. Прогестерон
- Г. Теопэк
- Д. Бромгексин.

№ 39

Какое утверждение относительно респираторного дистресс-синдрома у взрослых (РДСВ) неправильно?

- А. Основным механизмом гипоксемии является шунтирование крови справа налево
- Б. Гипоксемия хорошо корригируется оксигенотерапией
- В. Смертность от РДСВ превышает 50%
- Г. Основной причиной смерти при РДСВ является присоединение вторичной инфекции

Д. При рентгенологическом исследовании выявляется диффузная инфильтрация альвеол.

№ 40

Какое из утверждений относительно сурфактанта правильно?

- А. Синтезируется пневмоцитами I типа
- Б. Относится к гликопротеидам
- В. Предупреждает слипание альвеол на выдохе
- Г. Обнаруживается в большом количестве в крупных и средних бронхах
- Д. Отсутствует при синдроме Зиверта—Картагенера.

№ 41

У больной стероидозависимой бронхиальной астмой предполагается назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (бекломета) с целью уменьшения поддерживающей дозы глюкокортикостероидов внутрь (у больной появились гипергликемия, артериальная гипертония). Какое утверждение относительно применения бекломета у больных бронхиальной астмой неправильно?

- А. Может быть использован для купирования приступа удушья
- Б. Увеличение суточной дозы свыше 1000 мкг повышает эффективность
- В. Перед применением бекломета целесообразна ингаляция β_2 -адреномиметиков
- Г. На фоне лечения беклометом возможно развитие кандидоза ротоглотки
- Д. Оказывает незначительный системный эффект

№ 37

Г. Одним из многочисленных "небронхолитических" эффектов теофиллина является угнетение высвобождения медиаторов тучными клетками и базофилами, а также протеолитических ферментов гранулоцитами. Поэтому теофиллин может оказывать определенное влияние на так называемые поздние реакции у больных БА, в патогенезе которых важное значение придается миграции в просвет бронхов гранулоцитов с последующей их активацией.

Теофиллин стимулирует мукоцилиарный клиренс, клиническое значение данного эффекта невелико в сравнении с β_2 -адреномиметиками. Препараты теофиллина оптимизируют работу дыхательных мышц, в частности диафрагмы, увеличивая сократимость приблизительно на 15% и уменьшая ее утомляемость. По-видимому, этим можно объяснить уменьшение чувства одышки даже при отсутствии отчетливого бронхолитического действия. Под влиянием теофиллина повышается активность дыхательного центра, что может быть одним из механизмов терапевтического действия препарата при хронической дыхательной недостаточности.

№ 38

Б. В развитии обструктивного ночного апноэ основная патогенетическая роль принадлежит расслаблению мышц корня языка и диафрагмы рта, закрывающих просвет верхних дыхательных путей. Расслабление мышц наступает во время сна, после приема алкоголя, некоторых седативных средств и препаратов, обладающих миорелаксирующим действием, к которым, в частности, относится реланиум.

Амитриптилин и препараты теофиллина повышают тонус мышц диафрагмы рта, не оказывая влияния на дыхательный центр, в связи с чем они могут быть показаны больным с ночным апноэ. Прогестерон повышает чувствительность дыхательного центра, не влияя на тонус мускулатуры. Бромгексин не оказывает влияния ни на дыхательный центр, ни на мышечный тонус.

№ 39

Б. Гипоксемия — частое обязательное проявление РДСВ. Основным механизмом развития гипоксемии при РДСВ является шунтирование крови справа налево через отечные или коллабированные альвеолы. Именно этот тип гипоксемии плохо корригируется с помощью кислородотерапии.

Меньшее патогенетическое значение в развитии гипоксемии может иметь несоответствие между вентилиацией и перфузией. Смертность при РДСВ составляет около 60%, причем треть больных

погибает в первые трое суток от основного заболевания. Незначительная часть пациентов умирает от рефрактерной гипоксемии. Основной причиной смерти у большинства больных РДСВ является присоединение вторичной инфекции с развитием полиорганной недостаточности. Рентгенологически для РДСВ характерно диффузное неоднородное затемнение, отражающее пропотевание в альвеолы богатой белком жидкости.

№ 40

В. Сурфактантом (С) обозначается комплекс веществ, относящихся к фосфолипидам и обладающих высокой поверхностной активностью, что обеспечивает низкое поверхностное натяжение на высоте выдоха, предупреждая тем самым слипание альвеол. Синтез С осуществляется пневмоцитами II типа, в связи с чем С практически не обнаруживается в крупных и средних бронхах. С подвергается фагоцитозу и перевариванию альвеолярными макрофагами, выводится из альвеол по воздухоносным путям и может быть выявлен в БАЛЖ или конденсате выдыхаемого воздуха. Кроме того, С подвергается эндоцитозу пневмоцитами I типа с последующим ферментативным расщеплением. Синтез и метаболизм С при синдроме Зиверта—Картагенера не нарушены. Дефицит С лежит в основе респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

№ 41

А. Препарат беклометазона бекломет применяется для профилактики приступов удушья и может быть альтернативой пероральным глюкокортикоидам для поддерживающей терапии у больных тяжелыми формами заболевания. Поскольку препарат не обладает бронхолитическим действием, он не купирует приступ удушья. В настоящее время ингаляционные глюкокортикоиды все чаще используются в качестве препаратов первого ряда в качестве базисной терапии бронхиальной астмы в связи с их выраженным противовоспалительным действием. Средняя суточная доза бекломета составляет 800—1000 мкг, при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1500—2000 мкг без особого риска побочных эффектов. Бекломет практически не оказывает системного действия, не угнетает продукцию эндогенных глюкокортикоидов. При длительном применении ингаляционных глюкокортикоидов возможно развитие кандидоза ротоглотки и верхних дыхательных путей (гортань). С целью профилактики данного осложнения необходимо полоскать рот после каждой ингаляции препарата.



Лазолван®

АМБРОКСОЛ

**муколитическое средство
для взрослых и детей**

- нормализует патологически измененное образование бронхиального секрета
- отделяет застойный и вязко-липкий секрет от бронхиальной стенки
- способствует элиминации секрета посредством стимуляции функции реснитчатого эпителия

Существенное значение для эффекта Лазолвана имеет его действие на альвеолярную систему сурфактанта

Дозировка

Таблетки

Взрослым в начале лечения назначают 3 раза в день по одной таблетке. При длительном курсе лечения можно уменьшить дозу до 2 приемов по одной таблетке в день. Таблетки следует принимать после еды с небольшим количеством жидкости.

Сироп

Дети:

0–2 года	2	раза по 2.5 мл в день
2–5 лет	3	раза по 2.5 мл в день
свыше 5 лет	2–3	раза по 5 мл в день

В начале лечения приведенную дозу можно удвоить.

Взрослые: в течение первых 2–3 дней лечения 3 раза по 10 мл, после этого 3 раза по 5 мл в день.

Раствор для ингаляций

Взрослые и дети в возрасте более 5 лет получают 1–2 ингаляции в день с применением 2–3 мл ингаляционного раствора.

Дети до 5 лет получают 1–2 ингаляции в день с применением 2 мл ингаляционного раствора.

Ампулы

Обычно у взрослых требуется введение препарата в количестве 2–3 ампул в день. У детей суточная доза составляет от 1.2 до 1.6 мг/кг веса тела. Препарат вводится внутримышечно или внутривенно. Рекомендуется следующая схема введения:

0–2 года	2	раза в день по 1/2 ампулы
2–5 лет	3	раза в день по 1/2 ампулы
старше 5 лет	2–3	раза в день по одной ампуле

Форма выпуска

Таблетки по 30 мг, в упаковке по 50 штук,
ампулы по 15 мг, в упаковке по 10 штук,
сироп по 15 мг/5 мл, в упаковке по 100 мл,
раствор по 15 мг/2 мл, в упаковке по 100 мл.

**Boehringer
Ingelheim**

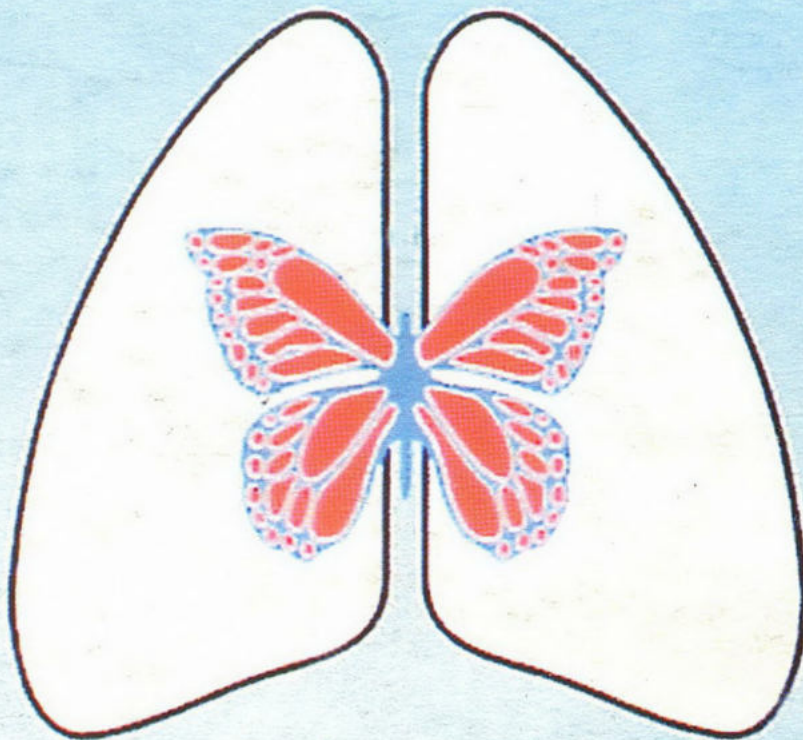


Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве: РФ 123007 Москва, Хорошевский проезд, 3
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

Ингакорт®

ФЛУНИЗОЛИД

Высокоэффективный кортикостероид для местной ингаляционной терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей



Ингакорт® – хорошая эффективность

- подавляет воспаление слизистой бронхов
- снижает гиперреактивность
- облегчает течение астмы
- значительно снижает частоту приступов

**Boehringer
Ingelheim**



«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»
Представительство в Российской Федерации
123007, Москва, 3-й Хорошевский пр., 3/1

Тел.: 941 1116, 941 2993, 941 3521, 941 3697
Телекс: 413828 bimos su
Телефакс: 941 11 00