

77.05.96

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'95



2
1749027

Атровент®

ИПРАТРОПИУМ

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

Атровент

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

Атровент успешно применяется при следующих показаниях:

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

Дозировка

Аэрозоль Атровент

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

Для профилактики дыхательной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите и астме – по 1–2 дозы аэрозоля несколько раз в день, средняя суточная доза – 3–6 доз аэрозоля.

Для лечения дыхательной недостаточности легкой и средней тяжести – по 2–3 дозы аэрозоля 3–4 раза в день с дополнительной ингаляцией с помощью 2–3 доз аэрозоля.

Атровент капсулы для ингаляций

Взрослые и дети школьного возраста: 3 раза в день по 1 капсуле.

Для лечения дыхательной недостаточности легкой / средней тяжести – по 1–2 капсулы 3–4 раза в день.

Форма выпуска

15 мл дозированного аэрозоля с мундштуком (300 доз) и 100 капсул для ингаляций.

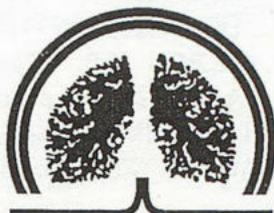
**Boehringer
Ingelheim**



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



4'95

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.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Е.И.Шмелев, В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ 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-2

Госуд. Центр. Мед. Библиотека
Министерства Здравоохранения РФ

1749027

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

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

Подписано в печать 07.02.96. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000. Заказ 34.

Всероссийское научное общество пульмологов
Отпечатано АО «Рекламфильм»

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовая статья

Editorials

- Шилова М.В.* Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для ее оценки. 6

- Shilova M.V.* The valuability of various parameters for estimation of the tuberculosis prevalence in Russia

Оригинальные исследования

Original studies

- Лимаренко Е.А., Сиротин Е.А.* Обработка результатов провокационных тестов: проблемы и решения 12
- Хадарцев А.А.* К проблеме подготовки медико-технических кадров для нужд пульмонологии и пульмонологической службы 23
- Зильбер Н.А., Эглит А.Э., Червинская А.В.* Индивидуальная оценка бронхоспазмолитической пробы с беротеком у детей и подростков 27
- Соколов А.В., Гармаш В.Я., Лапкин М.М.* Психосоматические взаимоотношения у больных хроническим бронхитом с синдромом дыхательной недостаточности 31
- Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Каменева М.Ю.* Динамика сопротивления потоку воздуха в фазу его нарастания в процессе форсированного выдоха при различных нарушениях механики дыхания 36
- Цой А.Н., Шор О.А.* Динамика ОФВ₁ в период длительного лечения антиастматическими препаратами и после их отмены 42
- Спичак Т.В., Реутова В.С.* Стойкие бронхолегочные нарушения после перенесенного бронхиолита 46
- Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г.* Опыт применения ингаляций β₂-симпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы 51
- Артюнина Г.П.* Респираторный дистресс-синдром при остром отравлении тетракарбонилем никеля на производстве 54
- Волков И.К., Рачинский С.В., Лукина О.Ф., Иванов А.П., Марков Б.А.* Синдром Вильямса—Кемпбелла у детей. 56
- Жмуров В.А., Лапик С.В., Попова Т.В.* Состояние окислительного метаболизма и антиоксидантной защитной системы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой. 60
- Шеянов М.В., Овчаренко С.И., Маколкин В.И.* Влияние кортикостероидной терапии на отдаленные исходы бронхиальной астмы 64
- Ловицкий С.В., Федосеев Г.Б.* Тренировка биорегуляторных процессов головного мозга у больных бронхиальной астмой. 68
- Китаев М.И., Мирбакиева Д.М., Бримкулов Н.Н.* Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой: влияние высокогорной климатотерапии 71

- Limarenko E.A., Sirotin E.A.* Calculation of bronchial challenge results: problems and solutions
- Khadartsev A.A.* Notes to problem of medical technical specialist training for pulmonology and pulmonologic service
- Silber N.A., Aglit A.E., Chervinskaya A.V.* Individual evaluation of inhalation broncholytic test with fenoterol in children and adolescents
- Sokolov A.V., Garmash V.J., Lapkin M.M.* Psychosomatic interrelations in patients with chronic bronchitis and breath insufficiency syndrome
- Kuznetsova V.K., Lubimov G.A., Kameneva M.Y.* The airflow resistance dynamics at the onset stage during maximal forced expiration in different alternations of breath mechanics
- Tsoy A.N., Shor O.A.* The FEV₁ dynamics before and after continuous treatment with antiasthmatic drugs
- Spichack T.V., Reutova V.S.* Respective bronchopulmonary impairments after bronchiolitis relief
- Tretiakov A.V., Mukharliamov F.Y., Grigoriants R.A., Chuchalin A.G.* The experience of β₂-sympathomimetic inhalation with pneumatic compressor nebulizer use during therapy in patients with bronchial asthma exacerbation
- Artjunina G.P.* Occupational respiratory distress syndrome due to acute nickel carbonyl intoxication
- Volkov I.K., Rachinskiy S.V., Lukina O.F., Ivanov A.P., Markov B.A.* Williams—Campbell's syndrome in children
- Zhmurov V.A., Lapik S.V., Popova T.V.* Lipid peroxidation and antioxidant defence system in alveolar macrophages in patients with bronchial asthma
- Sheyanov M.V., Ovcharenko S.I., Makolkin V.I.* Effect of corticosteroid therapy on postponed outcomes of bronchial asthma
- Lovitsky S.V., Fedoseyev G.B.* The training of bioregulatory brain processes
- Kitaev M.I., Mirbakieva D.M., Brimkulov N.N.* Functional activity of mononuclear phagocytes and alveolar macrophages in patients with bronchial asthma: the high-land climatotherapy effect

Обзоры

Reviews

- Пальман А.Д., Елигулашвили Т.С.* Легочная гемодинамика у больных с синдромом апноэ во сне. 75
- Суточкинова О.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г.* Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении бронхиальной астмы 78

- Palman A.D., Eligulashvili T.S.* Pulmonary hemodynamics in patients with sleep apnea syndrome
- Sutochnikova O.A., Cherniayev A.L., Chuchalin A.G.* Inhalational glucocorticoids in bronchial asthma therapy

Новое о лекарственных препаратах

New data on pharmacological products

- Новиков Ю.К.* Эффективность антибиотиков макролидов в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей 84

- Novikov Y.K.* Macrolide antibiotic efficiency in treatment of bacterial inflammation of lower airways

Заметки из практики

Хмелькова Н.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В., Лепеха Л.Н., Котов В.С. Случай альвеолярного протеиноза	86
Дрынов Г.И., Даниляк И.Г. Сравнительная оценка эффективности различных препаратов беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом	89

Practical notes

<i>Khmelkova N.G., Shmelev E.I., Eugunienko G.V., Lepekha L.N., Kotov V.S. An alveolar proteinosis case</i>	
<i>Druinov G.I., Daniliack I.G. Efficiency comparative estimation of various beclometason dipropionate drug forms in patients with coupled with allergic rhynitis bronchial asthma</i>	

Юбилейные даты

Николай Дмитриевич Беклемишев	93
---	----

Anniversaries

Nikolay Dmitrievich Beklemishev	
---------------------------------	--

Самооценка профессиональной подготовки
врача-пульмонолога

Self-estimation for professional fitness
for pulmonologist

Хроника. Информация

Current events. Information

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

В последние два десятилетия бурно развиваются сомнологические исследования. Они возникли на перекрестке многих медицинских специальностей: неврологии, пульмонологии, кардиологии, оториноларингологии, гастроэнтерологии, эндокринологии. Своеобразная научная революция оказала заметное влияние на многие концепции в диагностике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека, таких как риниты, гипертония, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и т.д. За исторически короткий промежуток времени произошли большие изменения в программах лечения больных ишемической болезнью сердца, гипертонией, бронхиальной астмой. В настоящее время проблема ставится широко — медицина сна. В каждой из перечисленных медицинских специализаций есть свое специфическое направление, которое порой развивается самостоятельно в этой глобальной проблеме медицины сна.

В пульмонологии этот интерес связан с характеристиками паттерна дыхания во время сна и патологических синдромов, возникающих вследствие нарушения транспорта кислорода в ночные часы. Наиболее часто в практической деятельности врачей встречается синдром ночного апноэ, развивающийся из-за обструкции верхних дыхательных путей. Иногда его обозначают как синдром храпа. Особенное значение придается патологическому храпу, приводящему к остановке дыхания и резкому нарушению сатурации кислорода. Повторяющиеся в течение ночи гипоксемические эпизоды приводят к большим нарушениям. Человек просыпается без ощущения отдыха, днем беспокоит сонливость, ему трудно сосредоточиться и выполнить необходимую работу. Особенно важно учитывать эти проявления у водителей транспорта. У больных гипертонической и ишемической болезнью сердца происходит обострение заболевания. Врачи, как правило, ищут решение этих изменений в назначении снотворных препаратов. Подобная тактика существенно ухудшает состояние больных.

Теofilлины и симпатомиметики улучшают дыхательную функцию, однако их действие на ЦНС усугубляет структурные нарушения сна. Решение этой проблемы оказалось совсем в другом. С введением неинвазивной вентиляции легких удалось добиться существенных результатов и позитивных сдвигов. В России стали открываться первые клиники сна. Предстоит увлекательная и напряженная работа по внедрению высоких медицинских технологий в диагностику расстройств дыхания во время сна и современных методов лечения.

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

© ШИЛОВА М.В., 1995

УДК 616-002.5-036.2

М.В.Шилова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИИ И ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ЕЕ ОЦЕНКИ

Российский НИИ фтизиопульмонологии МЗ и МП России

Основные показатели, характеризующие эпидемиологическую обстановку туберкулеза: заболеваемость, распространенность, смертность — обладают различной степенью информативности для оценки эпидемиологической обстановки. Значимость каждого показателя определяется прежде всего уровнем его достоверности и возможностью совершения различных ошибок при его формировании. Кроме того, достоверность показателей определяется уровнем распространенности туберкулеза, так как при различных уровнях один и тот же показатель “работает” с различной степенью надежности.

Анализ основных эпидемиологических показателей туберкулеза за период с 1982 по 1994 гг. позволил выявить различные тенденции их динамики.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом неуклонно снижался до 1991 г. За весь период наблюдения этот показатель снизился на 24,9% (с 45,3 до 34,0 на 100 тыс. населения) при среднегодовом темпе снижения 2,8%. Увеличение темпов снижения показателя заболеваемости населения туберкулезом отмечается с 1986 г. Причем наиболее выраженное его уменьшение произошло в 1989 и 1990 гг. — соответственно на 7,6 и 9,0%. Увеличение показателя заболеваемости наблюдается с 1992 г., когда он впервые возрос на 5%. В 1993 г. он повысился еще на 19,8%. Всего за последние 3 года показатель заболеваемости населения туберкулезом увеличился на 42,1% и находится на уровне 1978—1979 гг.

Аналогичную тенденцию с 1982 по 1992 гг. имеет и показатель распространенности туберкулеза. С 1982 г. показатель распространенности снизился на 23,8% (с 233,2 до 172,1 на 100 тыс. населения). Среднегодовой уровень его снижения примерно такой же, как и показатель заболеваемости, и составляет 2,6%. Наибольший темп снижения наблюдался в 1989—1991 гг. — соответственно 5,3, 6,5 и 5,7%. Показатель распространенности туберкулеза впервые на 1,6% повысился в 1993 г. В 1994 г. он возрос по сравнению с 1992 г. на 5%.

Динамика показателей заболеваемости и распространенности населения туберкулезом до 1992 г. создавала

впечатление продолжающегося благополучия эпидемиологической обстановки туберкулеза.

Иное распределение носит показатель смертности населения от туберкулеза. Снижение показателя смертности отмечалось до 1989 г. В 1988 г., по сравнению с 1982 г., этот показатель уменьшился на 22,2% при среднегодовом темпе уменьшения его на 3,7%.

В 1989 г. появляетсястораживающее обстоятельство — стабилизация показателя по сравнению с 1988 г. Начиная с 1990 г. регистрируется рост показателя смертности, причем в первые 2 года — на 5,2%, в последующие 2 года — на 55,6%. Всего за 5 лет — на 87%.

Среднегодовой рост показателя смертности составляет 17,4%, т.е. значительно превышает темпы увеличения показателя заболеваемости населения туберкулезом и распространенности его.

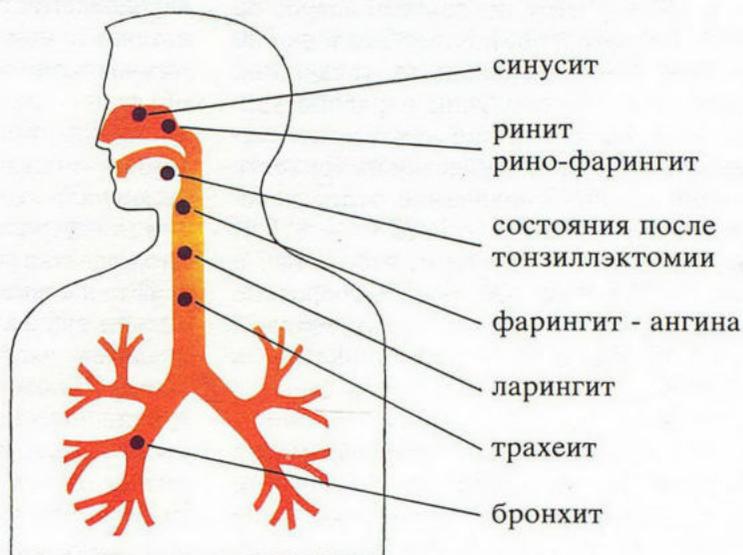
Какова же реальная ситуация, какие же показатели более достоверно отражают эпидемиологическую обстановку по туберкулезу в стране? Естественно, истинную распространенность туберкулеза можно определить лишь при полевых исследованиях. Приближенную же к реальной эпидемиологическую ситуацию и достоверные тенденции развития эпидемического процесса можно выявить при изучении дополнительных нестандартных показателей и сопоставлении их между собой.

С целью определения оптимальных критериев для оценки распространенности туберкулеза нами проведено изучение множества показателей. Наиболее значимыми из них оказались показатели смертности населения от туберкулеза, заболеваемости туберкулезом детей и лиц, находящихся в контакте с больным туберкулезом, а также ряд экстенсивных показателей.

Анализ динамики заболеваемости туберкулезом детей показал, что она имеет ту же тенденцию, что и показатель смертности населения от туберкулеза. Снижение заболеваемости детей наблюдалось до 1989 г. и составило 22,2%. Начиная с 1990 г. намечился рост показателя заболеваемости детей. За первые 2 года он увеличился на 9,4% (в 1989 г. — 7,5, в 1991 г. — 8,4 на 100 тыс. населения). К 1994 г. показатель заболеваемости туберкулезом детей возрос на 62,2% и составил 12,0 на 100 тыс. детского населения.

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.



Неожиданными оказались закономерности распределения показателя заболеваемости туберкулезом лиц, находящихся в контакте с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза. С 1982 по 1986 гг. уровень заболеваемости лиц, контактирующих с бациллообразителями, оставался стабильным — в пределах 258,4—258,5 на 100 тыс. контактов. С 1987 г. отмечается бурный рост этого показателя и в 1991 г. (358,1 на 100 тыс. контактов) по сравнению с 1986 г. он увеличился на 38,5% при среднегодовом темпе возрастания 7,7%. К 1994 г. этот показатель возрос за последние 10 лет в два раза и составляет 540,9 на 100 тыс. контактов. Еще более выраженная тенденция, свидетельствующая о неблагоприятии в распространности туберкулеза, выявлена при анализе показателей заболеваемости туберкулезом детей из контакта с бациллярными больными. Увеличение этого показателя наблюдается уже с 1983 г. (в 1982 г. — 179,1, в 1983 г. — 204,0 на 100 тыс. детей из контакта), к 1991 г. он составил 353,4 на 100 тыс. и возрос по сравнению с 1982 г. на 97,3% при среднегодовом темпе повышения в 10,8%. В 1994 г. этот показатель равен 595,2 на 100 тыс. детей из контакта и вырос в 3,3 раза.

Анализ показателей смертности, заболеваемости туберкулезом детей и лиц из контактов с больными туберкулезом дает основание считать, что ухудшение эпидемической обстановки туберкулеза происходит не позднее, чем с середины 80-х годов.

Каким же образом можно интерпретировать различную значимость основных показателей для оценки развития эпидемического процесса туберкулеза?

Высокую информативность показателя смертности населения от туберкулеза в значительной мере можно объяснить его достоверностью. Регистрация причин смерти и оформление свидетельств о смерти производится медицинскими работниками лечебных учреждений различных уровней. Централизованная обработка этой документации на областном и республиканском уровнях в большой степени исключает дальнейшее неоправданное вмешательство специалистов при составлении годовых отчетов, направленное на уменьшение причин смерти от туберкулеза. Правда, отсутствие контроля фтизиатрами за качеством оформления свидетельств о смерти больных от туберкулеза может привести к гипердиагностике причин смерти от туберкулеза. Для исключения влияния этого фактора на формирование показателя смертности населения от туберкулеза большинство головных противотуберкулезных учреждений осуществляет централизованный контроль за оформлением свидетельств о смерти [1].

Одним из наиболее значимых показателей, достаточно четко отражающих происходящие сдвиги в эпидемической обстановке по туберкулезу, является показатель заболеваемости туберкулезом детей. Это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, дети более чувствительны, чем остальные группы населения, реагируют на увеличение источников инфекции в окружающей их среде, особенно при контактах с невыявленными больными.

Во-вторых, показатель заболеваемости туберкулезом детей более достоверен, чем взрослого населения, т.к. в меньшей степени зависит от субъективного мнения специалистов, оценивающих каждый новый случай заболевания туберкулезом.

Свидетельством чрезвычайно напряженной эпидемической ситуации является превышение показателя заболеваемости туберкулезом детей над общим показателем заболеваемости населения туберкулезом в нескольких административных территориях. Так, в 1994 г. уровень заболеваемости туберкулезом детей оказался более высоким, чем общий показатель заболеваемости, в Камчатской области — на 22,2%, в Магаданской области — на 10%, в Чукотском национальном округе — на 4%. Кроме того, в 9 административных территориях показатель заболеваемости детей составил более 50% от общего уровня заболеваемости населения туберкулезом. Такая неблагоприятная ситуация наблюдается впервые за последние 25 лет.

В то же время на достоверность показателя заболеваемости туберкулезом детей может оказывать влияние неадекватное формирование III А группы диспансерного учета. Выявление значительного числа детей, самопроизвольно излечившихся от туберкулеза, с законченными процессами с исходом в более или менее выраженные остаточные изменения, которых включают в III А группу диспансерного учета, свидетельствует, с одной стороны, о низком уровне организации раннего выявления и диагностики туберкулеза у детей, с другой — позволяет считать, что часть детей, особенно при погрешностях диагностики или при сомнительной активности заболевания, или при желании, особенно в прежние годы, сохранить тенденции снижения показателя заболеваемости туберкулезом детей, неоправданно не учитывается по I группе диспансерного наблюдения и, стало быть, не принимается во внимание при вычислении показателя заболеваемости.

Важным критерием, по которому можно судить о неоправданном снижении уровня показателя заболеваемости детей за счет регистрации их по III А группе учета, может явиться предлагаемый нами следующий показатель: процент детей III А группы диспансерного наблюдения по отношению к числу детей, впервые взятых на учет. В 1987 г. этот показатель составлял 75,1%, в 1991 г. — 56,6%, в 1994 г. — 41,6%. Причем по мере уменьшения требований к обязательному ежегодному снижению показателя заболеваемости детей это соотношение уменьшается, в то время как число впервые взятых на учет больных туберкулезом детей увеличивается. С большей или меньшей степенью вероятности этот показатель дает основание считать, что уровень заболеваемости туберкулезом детей был занижен в разные годы на 50—70%, а в 1994 г. — не менее чем на 40%.

Чем же можно объяснить высокую информативность показателя заболеваемости лиц, находящихся в контакте с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза?

Очевидно, в условиях ухудшения эпидемической обстановки туберкулеза и увеличения числа бацил-

лярных больных, а также больных с более тяжелыми и распространенными процессами лица из контакта с бациллярными больными подвергаются интенсивному дополнительному воздействию туберкулезной инфекции из внешней среды при случайном контакте. Полученные нами данные о динамике заболеваемости лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом, свидетельствуют о возросшей роли экзогенной реинфекции в развитии заболевания, о возвращении к механизму развития эпидемического процесса туберкулеза, имевшем место в начале XX века, что является безусловным доказательством крайней напряженности эпидемической ситуации туберкулеза и возможности перехода ее из эндемии в эпидемию.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом, который принято считать одним из наиболее важных для оценки эпидемиологии туберкулеза, также как и показатель распространенности, не сигнализировал своевременно о надвигающемся неблагополучии туберкулеза. Это обусловлено тем, что на уровень показателя заболеваемости населения туберкулезом оказывает влияние ряд субъективных факторов, а показатель распространенности в свою очередь в значительной степени определяется частотой новых случаев заболевания туберкулезом и качеством диспансерной работы.

Наиболее важным субъективным фактором, существенно влияющим на формирование показателя заболеваемости туберкулезом, является активное выявление больных туберкулезом, т.е. массовые профилактические осмотры населения.

В связи с этим мы рассмотрели их влияние на уровень показателя заболеваемости. Охват населения профосмотрами уменьшается начиная с 1986 г. В 1985 г. он был максимальным и составлял 75,4%, в 1991 г. — 50,0%, 1992 г. — 49,8%. За последние два года показатель охвата профосмотрами населения вырос. В 1994 г. он равен 52,7%. В среднем за этот период охват населения профосмотрами сократился на 30,1%. Нами проанализирован итоговый показатель, характеризующий результативность массовых осмотров (охват населения обследованием, качество оценки флюорографических снимков, данные дообследования и диагностики), — удельный вес больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах, среди всех впервые взятых на учет больных. Доля больных, выявленных при профилактических осмотрах, с 1982 по 1986 гг. постепенно увеличивалась (соответственно с 60,5 до 64,2%). Начиная с 1987 г., уменьшается вклад профилактических осмотров в формирование показателя заболеваемости. В 1994 г. удельный вес больных, выявленных при профилактических осмотрах, составил 46,3%, т.е. по сравнению с 1986 г. он уменьшился на 27,9%. Наиболее высокий темп снижения этого показателя наблюдался в 1989 и 1990 гг. В эти же годы зарегистрированы и наиболее высокие темпы уменьшения показателя заболеваемости населения туберкулезом. Следовательно, снижение уровня показателя заболеваемости в период 1986—1991 гг. обусловлено недовыявлением значительного числа больных туберкулезом, а не улучшением эпидобстановки.

В 1993—1994 гг., несмотря на некоторое увеличение охвата населения осмотрами, удельный вес больных, выявленных при профосмотрах, уменьшился и составил 46,8% в 1993 г., 46,3% — в 1994 г., что свидетельствует об ухудшении качества флюорографических исследований и туберкулинодиагностики.

Подтверждением этого являются результаты изучения ряда следующих экстенсивных показателей. Динамика показателя удельного веса больных фиброзно-кавернозными формами туберкулеза среди всех впервые взятых на учет больных туберкулезом легких позволяет прийти к выводу, что профилактические осмотры на туберкулез в значительной мере утратили свою роль в своевременном выявлении туберкулеза. Доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких уменьшалась до 1986 г. (1982 г. — 2,0%, 1986 г. — 1,7%), оставаясь на уровне 1,7% до 1989 г. В 1990 г., по сравнению с 1989 г., этот показатель возрос на 23,5% и вернулся к уровню 1982 г. (2,1%). В 1994 г. доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, по сравнению с 1989 г., увеличилась в 1,6 раза и составила 2,8%.

Об ухудшении работы по своевременному выявлению больных туберкулезом и качества диагностики свидетельствует динамика показателя умерших больных от туберкулеза, состоявших на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года. За 5 лет этот показатель возрос на 86,0% и составляет 16,0%.

Безусловно, достоверность показателя заболеваемости населения туберкулезом в значительной мере зависит от уровня диагностики, но, к сожалению, в существующих официальных отчетах не предусмотрены сведения, по которым можно было бы оценить качество диагностики.

Важным критерием (как показали наши исследования), который может быть рекомендован для оценки достоверности показателя заболеваемости, является соотношение “прибывших” и “выбывших” больных туберкулезом, учтенных в отчетной форме № 33.

По данным официальной статистической отчетности, в России в целом и почти во всех административных территориях в противотуберкулезные учреждения ежегодно прибывает на учет значительно большее число больных, ранее состоявших на учете в других административных территориях, чем выбывает. Так, в 1987—1988 гг. взято на учет прибывших больных в два раза больше, чем снято с учета в связи с выездом. Соотношение прибывших и выбывших в эти годы составило соответственно 2,2:1 и 2,1:1. При правильном подходе к оценке нового случая заболевания туберкулезом это соотношение должно составлять 1:1, т.к. если в какие-то территории прибыла часть больных, то примерно такая же часть должна выехать и из других районов.

Превалирование прибывших больных над выбывшими объясняется тем, что в большинстве противотуберкулезных учреждений России часть впервые выявленных больных, приехавших из других территорий, необоснованно не регистрируют как впервые заболевших, а учитывают как “прибывшие” в контин-

генты. Подобная тактика обусловлена желанием снизить показатель заболеваемости туберкулезом.

Для оценки влияния этого фактора на показатель заболеваемости нами предложен новый показатель: отношение разности прибывших и выбывших больных ко всем впервые выявленным больным, выраженное в процентах. По этому показателю с той или иной степенью достоверности можно судить об уровне занижения показателя заболеваемости населения туберкулезом за счет неправильной регистрации прибывших больных. В 1987—1988 гг. показатель заболеваемости туберкулезом населения РФ был занижен на 26,7—27,1%. Это положение подтверждается и при изучении динамики данного показателя. По мере уменьшения числа больных, подлежащих учету в качестве впервые выявленных, процент неоправданного занижения показателя заболеваемости снижается. Так, в 1990 г. показатель заболеваемости только за счет этого фактора был занижен на 8,3%, в 1992 г. — на 3,1%. За последние три года этот показатель вновь растет, что объясняется увеличением числа впервые выявленных больных. В 1994 г. он равен 6,5%.

Одним из сигналов о неблагополучии эпидемиологической обстановки является замедление темпов снижения показателей или их стабилизация. Стабилизация показателя смертности наблюдается с 1989 г. Стабилизация показателей заболеваемости туберкулезом лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом, а также удельного веса больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и доли детей среди всех впервые выявленных больных регистрировалась с 1982 по 1984 гг. Представленные материалы дают основание считать, что ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу произошло уже в середине 80-х годов. Это согласуется с материалами ВОЗ и американских исследователей, по данным которых увеличение заболеваемости населения туберкулезом наблюдается с 1985 г. [2—4].

Весьма убедительным показателем, по которому можно судить об ухудшении эпидемиологической обстановки по туберкулезу, является показатель летальности контингентов. К сожалению, этот показатель до последнего времени редко применялся для оценки работы противотуберкулезных учреждений. Летальность контингентов больных туберкулезом от туберкулеза и других болезней возрастает по мере увеличения распространения туберкулезной инфекции. В 1987 г. показатель летальности составлял 4,9%, в 1991 г. — 6,5%, в 1994 г. — 10,7%, т.е. за последние семь лет этот показатель возрос более чем в два раза.

Еще более значимым для оценки эпидемиологической обстановки является разработанный нами показатель соотношения числа клинически излеченных и умерших больных от туберкулеза и других болезней среди всех состоящих на учете по поводу туберкулеза. Этот показатель по мере увеличения распространенности туберкулезной инфекции значительно ухудшается. Так, в 1987 г. на одного умершего больного туберкулезом приходилось 4,6 клинически излеченных, в

1991 г. это соотношение уменьшилось и составляло лишь 1:3,4, в 1993 г. — 1:1,9, в 1994 г. — 1:1,6.

Высокая информативность показателей летальности и соотношения числа клинически излеченных и умерших больных туберкулезом обусловлена тем, что эти критерии являются итоговыми и включают в себя как результаты раннего выявления, так и результаты диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом.

З а к л ю ч е н и е

В последние годы отмечается значительное ухудшение эпидемиологической обстановки туберкулеза и снижение уровней показателей, характеризующих качество противотуберкулезной помощи населению. Это обусловлено, с одной стороны, изменением социально-экономических условий и демографическими сдвигами, с другой — ухудшением работы противотуберкулезных и общелечебных учреждений по всем направлениями борьбы с туберкулезом.

Показатели заболеваемости и болезненности населения туберкулезом мало информативны для оценки распространенности туберкулеза. Наиболее информативными для этих целей оказались показатели смертности населения от туберкулеза, заболеваемости туберкулезом детей и лиц из контактов с бациллярными больными. Дополнительными, весьма значимыми критериями могут явиться ряд экстенсивных показателей: соотношение прибывших и выбывших больных туберкулезом, доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, показатели летальности больных туберкулезом, соотношение числа больных клинически излеченных и умерших от туберкулеза и других болезней и др.

Всестороннее изучение показателей заболеваемости населения туберкулезом позволяет нам считать, что зарегистрированные уровни этих показателей не в полной мере отражают истинную ситуацию. Реальный уровень заболеваемости населения туберкулезом, состоящий из трех компонентов, занижен, очевидно, на 30—50%.

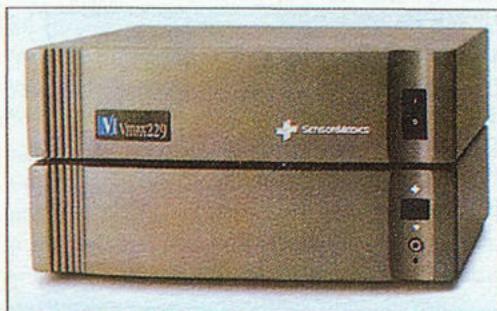
Первый компонент — число учтенных впервые выявленных больных туберкулезом (по форме № 8) и взятых под диспансерное наблюдение, на основе которого и рассчитывается показатель заболеваемости. Второй компонент — число больных туберкулезом впервые диагностированных, но не зарегистрированных как впервые заболевшие. По различным административным территориям вследствие неправильной регистрации впервые выявленных больных показатель заболеваемости занижен не менее чем на 10—20%. Третий компонент — число невыявленных и, следовательно, неучтенных больных туберкулезом. Можно считать, что за счет невыявленных больных показатель заболеваемости занижен на 20—30%.

В связи с этим одной из важнейших задач противотуберкулезных учреждений является приведение в соответствие показателя заболеваемости населения туберкулезом. Для этого необходимо выявить и зареги-

Оборудование Будущего Доступное Сегодня

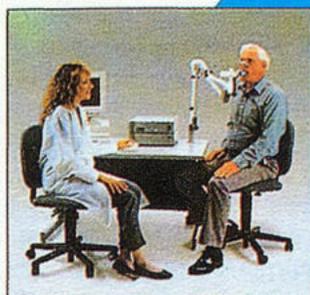
Диагностические Системы серии Vmax

Системы Vmax:
20; 22; 29; 229; 62



Модульная конфигурация, максимальные диагностические возможности, небывалая надежность, минимальные затраты на каждый тест. Программное обеспечение для Windows включает Компьютерное обучение и дружелюбный интерфейс пользователя.

5 лет гарантии для Систем Vmax



Анализ легочной функции

- Спирометрия
- Легочные объемы и диффузия
- Распределение
- Плетизмография

Кардио-респираторные нагрузочные тесты

- Анализ каждого дыхательного цикла (breath-by-breath)
- Камера смешивания
- Дилуционный поток
- Встроенная ЭКГ

Механика дыхания

- Податливость (Compliance)
- Работа дыхания
- Максимальные дыхательные усилия

Оценка питания

- Оценка питания и энергозатрат
- Оценка метаболизма субстратов
- Оценка при отлучении от ИВЛ

Портативные спирометры.

Стационарные и портативные Лаборатории Сна.

Пульсоксиметры и Мониторы газов крови.

Аппараты Высокочастотной осциляторной вентиляции.

Диагностика функции легких у детей раннего возраста

 **SENSORMEDICS**
The CardioPulmonary Care Company™

 **ПУЛЬМОСЕНС**

105077, г. Москва, А/Я 2,
11-я Парковая ул., д. 32/61, корп. 2.

Тел.: (095) 461 90 45, 465 83 85.
Факс: (095) 461 37 41

стрировать всех впервые диагностированных больных туберкулезом.

Анализ динамики ряда показателей дает основание считать, что начало ухудшения эпидемической обстановки следует отнести к середине 80-х годов.

В условиях изменяющейся эпидемической обстановки по туберкулезу чрезвычайно важно определить момент изменения тенденций распространения туберкулеза для принятия соответствующих мер. В связи с этим дальнейшее изучение значимости различных показателей для этих целей представляется весьма актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилова М.В. Система централизованного контроля за противотуберкулезными мероприятиями: Метод. рекомендации.— М., 1991.
2. Annas G.J. // N.Engl. J. Med.— 1993.— Vol.328, № 8.— P.585—588.
3. Iseman M.D., Cohn D.L., Swarbaro J.A. // Ibid.— P.576—578.
4. Snider D.E., Ropor W.L. // Ibid.— 1992.— Vol.326, № 10.— P.703—705.

Поступила 01.08.95.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-07

Е.А.Лимаренко, Е.А.Сиротин

ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России, Москва

CALCULATION OF BRONCHIAL CHALLENGE RESULTS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

E.A.Limarenko, E.A.Sirotnin

S u m m a r y

Bronchial challenge is a powerful measure for COPD differential diagnostics, treatment quality estimation, and action efficacy of various medications. Recently, many estimation ways are proposed and standardised for each bronchial challenge technique. The standard advances strict demands to the choice of estimation criterias and methodically defined protocol fulfilment. That provides the comparability of test results. However, the current standard restricts the method ability by evidence of bronchial hyperreactivity in patients.

Two year experience of routine evaluation of bronchial hyperreactivity in called for military service and exploration experience of new drugs were the basis of proposed ways to estimation of bronchial challenge results. The new ways allow to extend diagnostic abilities of the method by means of information about current impairment pathogenesis and to open wider the action mechanism of antiasthmatic medications.

The short description of the currently acted standard of nonspecific bronchial challenge method with dosed aerosoles is presented in the article. New estimation parameters are proposed, analysed, and grounded. Advances of new method modifications are illustrated. Practical advices for use are given. The authors hope, that the article will be helpful for physicians and scientists dealt with bronchial hyperreactivity problem and new drug testing.

Р е з ю м е

Провокационное тестирование является мощным средством дифференциальной диагностики ХНЗЛ, оценки качества лечения и эффективности действия целого ряда препаратов. На сегодняшний день для каждой методики проведения провокационных тестов предложены и стандартизированы способы оценки их результатов. Стандарт предъявляет жесткие требования к выбору оценочных показателей и выполнению предусмотренного методикой протокола исследования. Это обеспечивает сравнимость результатов

тестирования. Однако действующий стандарт ограничивает возможности метода установлением факта наличия у пациента гиперреактивности бронхиального дерева.

Двухлетний опыт рутинного выявления гиперреактивности бронхов у лиц призывного возраста и участия в программах испытаний новых лекарственных препаратов лег в основу предлагаемого авторами подхода к оценке результатов провокационных тестов. Новый подход позволяет расширить диагностические возможности метода информацией о патогенезе имеющегося нарушения и полнее раскрыть механизм действия противоастматических лекарственных препаратов.

В статье приводится краткое описание действующего стандарта метода неспецифического провокационного тестирования с дозированным количеством аэрозоля. Перечисляются и анализируются оценочные показатели. Предлагаются новые параметры оценки и доказываются их адекватность. Иллюстрируются преимущества модификации метода. Авторы надеются, что статья окажется полезной практическим врачам, научным работникам, занимающимся проблемой гиперреактивности бронхов и испытанием новых противоастматических лекарственных препаратов.

Метод неспецифического провокационного тестирования с дозированием количеством в настоящее время находит все более широкое распространение благодаря достижениям медицинской техники. Именно этот метод использовался авторами в работе и является основой для дальнейших рассуждений. Поэтому приводим краткое его описание и параллельную оценку некоторых принципов.

В качестве провоцирующего агента используются универсальные медиаторы бронхоконстрикции: синтетические дериваты ацетилхолина (метахолин, карбахолин) и гистамин. Использование неспецифических раздражителей в отличие от специфических аллергенов имеет по крайней мере два существенных преимущества. Во-первых, вызванный в ходе тестирования бронхоспазм легко снимается ингаляцией одной дозы любого бронходилататора, а чаще купируется спонтанно через 20—30 минут после завершения исследования. Во-вторых, безопасность пациента гарантируется отсутствием отсроченных реакций.

Дозирование количеством означает учет поступившей в дыхательные пути пациента и действующей дозы медиатора. Техническая реализация такой возможности предусматривает наличие распыляющего устройства (небулятора), генерирующего аэрозоль раствора медиатора только на вдохе. Примером удачного технического решения подобного устройства является провокационная приставка APS к лабораторному комплексу MasterLab фирмы "Erich JAEGER" (ФРГ). Производительность распылителя устанавливается в ходе калибровки. Количество и длительность распылений программируются. Концентрация используемого раствора медиатора выбирается согласно протоколу исследования. На основании этих данных легко рассчитывается доза медиатора, поступившая в дыхательные пути пациента на конкретном шаге тестирования и действующая к моменту завершения каждого шага кумулятивная доза.

$$D[i] = C[i] \text{ Output Time } N \quad (1)$$

$$CD = D[1] + D[2] + \dots + D[m] \quad (2)$$

$D[i]$ — количество медиатора, поступившее на данном шаге тестирования, мг,

$C[i]$ — концентрация раствора медиатора, используемая на данном шаге тестирования, мг/мл,

Output — производительность небулятора, мл/сек,
 Time — время распыления, сек,
 N — количество распылений на данном шаге тестирования,
 CD — кумулятивная доза, мг,
 m — число шагов тестирования.

Начальным этапом тестирования является исследование исходной функции внешнего дыхания (ФВД) пациента. Этот шаг предназначен для отсеивания больных с противопоказаниями к проведению теста (наличие ограничения проходимости дыхательных путей).

Следующим этапом является ингаляция пациентом аэрозоля растворителя, используемого для приготовления раствора провоцирующего агента, с последующим контролем ФВД. Этот шаг протокола необходим для выявления ирритативного эффекта ингаляции (реакция на механическое, температурное и другие неспецифические раздражения). Оценка реакции на растворитель является ключевым этапом тестирования, так как его результаты рассматриваются как контрольные и сравнение изменений ФВД после каждого последующего шага тестирования проводится именно с результатами контрольного исследования. Таким образом снимается проблема плацебо. Кроме того, на данном этапе возможно отсеивание пациентов с очень высокой реактивностью дыхательных путей, признаком которой считается выраженный ирритативный эффект.

Далее следует серия ингаляций аэрозоля медиатора различных концентраций. Каждая ингаляция завершается контролем ФВД. Время экспозиции между ингаляцией и контролем ФВД в зависимости от используемого медиатора колеблется от 1 до 3 минут. Диапазон используемых при тестировании концентраций: 0,1—10%. Последняя считается терапевтической, однако используется крайне редко, в основном для определения дозы насыщения. В рутинных исследованиях пользуются 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% и 2,5% растворами. Стандарт рекомендует начинать тестирование с раствора наименьшей концентрации и последовательно переходить к более высоким концентрациям, ориентируясь на результаты ФВД. Смена концентрации медиатора рекомендуется при отсутствии изменений оценочного показателя после 10 вдохов раствора текущей концентрации. Тестирование завершается при изменении

Нижние границы достоверных изменений некоторых показателей ФВД

Показатель	Достоверное изменение, %
FEV ₁	20
MEF ₅₀	45
R _{tot}	100

оценочного показателя ФВД на достоверную величину относительно уровня контроля. В табл.1 приведены наиболее часто используемые оценочные показатели и нижние границы их достоверных изменений.

Результаты тестирования принято представлять графически в виде кривой зависимости доза—эффект (рис.1). По оси абсцисс откладывается кумулятивная доза ингалируемого медиатора в миллиграммах, по оси ординат — изменение значения оценочного показателя в процентах к контролю. Целью тестирования является определение дозы медиатора, вызвавшей достоверное изменение оценочного показателя (провокационная доза, *provocative dose*, PD). Именно на этом параметре строится система диагностики синдрома гиперреактивности. В приводимом примере в качестве оценочного показателя выбран объем форсированного выдоха за первую секунду (*forced expiratory volume after 1 sec.*, FEV₁). Как видно из таблицы, достоверным для данного показателя считается двадцатипроцентное его изменение.

В практической работе невозможно подобрать протокол, приводящий к изменению показателя точно на заданную величину. Поэтому на базе реально полученных данных строят аппроксимирующую кривую и уже по ней определяют PD. Если же аппроксимация по каким-то причинам не проводится, то в качестве PD приводят реальную дозу, вызвавшую изменение оценочного показателя на достоверную величину. В любом случае стандарт требует указывать по какому параметру оценивался результат тестирования и какой процент изменения оценочного показателя использовался для определения провокационной дозы. Результат приво-

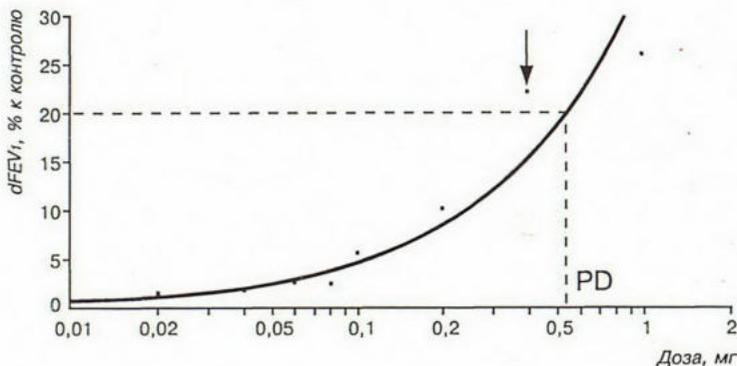


Рис.1. Графическое представление результатов провокационного тестирования (кривая зависимости доза—эффект).

димого на рис.1 примера следует записать следующим образом:

$$PD_{20} FEV_1 = 0,57 \text{ мг}$$

(по результатам аппроксимации) или

$$PD_{22} FEV_1 = 0,40 \text{ мг}$$

(по реальным данным).

Получив значение провокационной дозы, делают заключение о наличии или отсутствии гиперреактивности дыхательных путей. Синдром гиперреактивности диагностируется, если значение провокационной дозы не превышает 1 мг. При использовании стандартного протокола эта доза набирается на концентрациях раствора медиатора до 1% включительно.

Рассмотренный выше стандарт [5,6,8,9] определяет провокационную дозу как цель тестирования, ограничивая тем самым возможности метода. Однако длительная практическая работа позволила выявить ряд проблем, последующее решение которых существенно расширило возможности метода.

Постановка задачи. Анализ большого числа результатов провокационного тестирования позволил вывести три закономерности, характеризующие зависимость доза—эффект. Первая заключается в существенной нелинейности зависимости у большинства пациентов. Около ста кривых аппроксимировались одновременно полиномами различного порядка с нулевым свободным членом, учитывая, что кривая должна проходить через начало координат (нет воздействия — нет эффекта). При сравнении результатов оптимальной считалась наиболее простая функция, обеспечивающая достаточную точность. Оценкой точности аппроксимации служила величина среднего квадратичного отклонения от реальных данных (σ). Критерием достаточности точности было определено значение $\sigma \leq 0,05$. В 70% случаев оптимальной аппроксимирующей зависимостью оказывался полином второго порядка. В 25% оптимальной оказалась линейная зависимость и только в 5% для обеспечения точности приходилось увеличивать порядок полинома до трех и более. В этих случаях аппроксимация результатов тестирования линейной функцией, как это предусмотрено стандартом, приводит к снижению точности расчета провокационной дозы. С другой стороны, для описания нелинейной зависимости одного показателя PD заведомо недостаточно.

Второй выявленной закономерностью является двухфазность кривой доза—эффект. Начало кривой характеризуется отсутствием существенной бронхоконстрикторной реакции в ответ на увеличение действующей дозы провоцирующего агента. Назовем этот отрезок кривой фазой накопления. Дальнейшее наращивание интенсивности воздействия влечет за собой развитие бронхоспазма. Условимся называть это фазой отклика. Выраженность обеих фаз значительно варьирует. Например, в тех 25% кривых, которые аппроксимируются линейной функцией, фаза накопления вообще не определяется. Позже мы вернемся к линейной зависимости доза—эффект, а пока остановимся еще на одном недо-



Современный подход к лечению аллергии

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения аллергических заболеваний глаз, носа и пищевой аллергии.

Являясь эффективными препаратами, не имеющими серьезного побочного действия, Оптикром™, Ломузол™ и Налкром™ представляют собой современный подход к лечению аллергии.

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, офикс: 1287
Тел: (095) 2808810 Факс: (095) 2808810

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

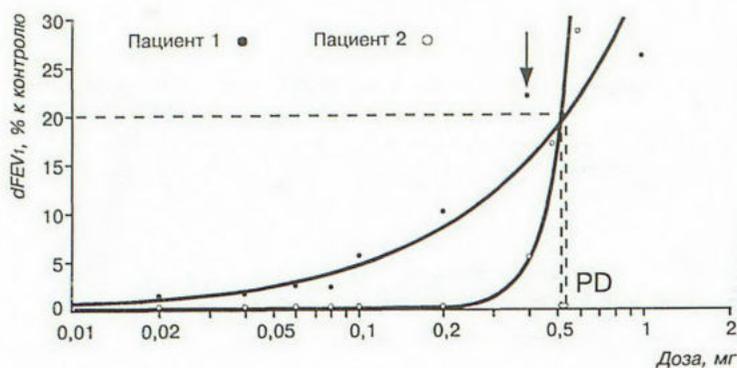


Рис.2. Возможные формы кривой доза-эффект (по реальным данным)

статке действующего стандарта, выявить который нам позволила найденная закономерность.

На рис.2 представлены две реальные кривые, которые иллюстрируют довольно частую практическую ситуацию. Провокационные дозы при тестировании двух разных пациентов практически совпадают при том, что формы кривых доза-эффект существенно разнятся. Стандарт в этом случае предписывает одинаковую интерпретацию полученных результатов. Между тем очевидно, что при этом теряется информация о механизме, а возможно, и причине развития синдрома гиперреактивности. Из рисунка видно, что форма кривых определяется различным соотношением фаз накопления и отклика, а точнее положением границы фаз вдоль оси абсцисс, и определение координат этой характерной точки дает новую дополнительную информацию о характере бронхоконстрикторного ответа на провокацию.

Существует еще один важный момент. Серийные исследования показывают, что форма кривой доза-эффект при повторных провокациях у одного и того же больного сохраняется. Изменение формы кривой является следствием терапевтического вмешательства (примеры будут рассмотрены ниже).

Из всего вышесказанного следуют два очень важных практических вывода. Во-первых, форма кривой доза-эффект является индивидуальной характеристикой пациента и должна рассматриваться при анализе результатов тестирования как самостоятельный диагностический признак. Во-вторых, провокационная доза есть интегральная характеристика ответа бронхиального дерева на провоцирующее спазм воздействие, значение которого формируется под влиянием изменения ряда независимых и неучитываемых стандартом параметров. Таким образом, возникают взаимосвязанные задачи:

- описание формы кривой доза-эффект;
- разложение результирующего показателя PD на независимые составляющие, каждая из которых несла бы самостоятельную дополнительную информацию.

Разделение понятий "чувствительность" и "реактивность" бронхиального дерева. В физиологии существует понятие чувствительность к воздействию.

Адаптируя это понятие к рассматриваемой проблеме, определим чувствительность бронхиального дерева как способность воспринимать раздражающее действие медиатора в качестве стимула для запуска ответной констрикторной реакции. Соответственно, мерой, или *порогом чувствительности* будет запускающее реакцию количество (доза) медиатора. Очевидно, что признаком повышения чувствительности будет снижение пороговой дозы. Такому определению чувствительности в нашем случае полностью соответствует наличие фазы накопления на кривой доза-эффект (рис.3., отрезок АВ), а порогом чувствительности будет служить абсцисса границы фаз накопления и отклика, о которой уже шла речь (рис.3., точка В).

Выделение понятия чувствительности влечет за собой необходимость сужения понятия *реактивность*. Под реактивностью бронхиального дерева будем понимать способность отвечать на сверхпороговый раздражающий стимул развитием констрикторной реакции той или иной интенсивности. Мерило реактивности назовем *скоростью реакции*. На нашем рисунке реактивность бронхиального дерева будет определять участок кривой от порога чувствительности до провокационной дозы (рис.3., отрезок ВС). Признаком повышения реактивности является увеличение скорости реакции.

Таким образом, нам удалось выделить две независимые составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность и реактивность бронхиального дерева. Это очень важный момент, так как в современной литературе для описания факта снижения провокационной дозы используют как термин "гиперчувствительность" ("hypersensitivity"), так и термин "гиперреактивность" ("hyperreactivity"). Мы уже имеем основание считать оба термина некорректными в отношении данного факта. В англоязычной литературе существует еще один термин "hyperresponsiveness", который, с нашей точки зрения, является наиболее адекватным. К сожалению, русского эквивалента столь же близкого описываемому факту по смыслу и в то же время однозначного в интерпретации до сих пор не существует. Во избежание путаницы понятий предлагаем снижение провокационной дозы обозначать

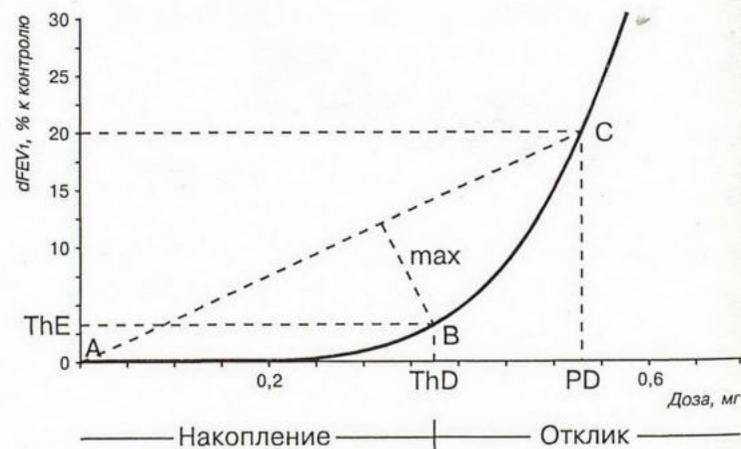


Рис.3. Нахождение порога чувствительности через анализ формы кривой доза-эффект.

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



ИРАМИЦИН



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 полубсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

термином *гиперответ*. Мы увидели, что гиперответ бронхиального дерева на провокацию может быть следствием как гиперчувствительности к медиатору (снижение порога чувствительности, рис.2, Пациент 1), так и гиперреактивности (увеличение скорости реакции, рис.2, Пациент 2). Возможно наличие обоих нарушений.

Теперь вернемся к результатам поиска оптимальной аппроксимации результатов провокационного тестирования. Нас будут интересовать те 25% исследований, в которых зависимость доза-эффект оказалась линейной, что на первый взгляд противоречит всем предыдущим рассуждениям. На самом деле линейная зависимость доза-эффект может быть проявлением сверхчувствительности бронхиального дерева, когда самые малые дозы медиатора запускают констрикторную реакцию. Столь же вероятной причиной может быть методическая ошибка, когда на первом шаге провокации больным ингалируется доза медиатора, заведомо превышающая индивидуальный порог чувствительности.

Количественное описание результатов провокационного тестирования. Модификация общего подхода к анализу результатов провокационного теста требует введения адекватных параметрических оценок всех введенных в предыдущем разделе понятий.

Сохраним традиционный показатель PD как интегральную характеристику выраженности бронхоконстрикторного ответа. Кроме того, что провокационная доза является основой сложившихся к настоящему моменту диагностических схем, эта величина еще понадобится нам для дальнейших расчетов. Нахождение ее не представляет какой-либо сложности при известной форме кривой и заданном достоверном эффекте.

Параметрические оценки, выведенные из анализа формы кривой доза-эффект. Задача подбора адекватного параметрического эквивалента понятию чувствительность представляет наибольший теоретический и практический интерес. Согласно принятому нами определению, порог чувствительности разделяет фазы пассивного накопления действующей дозы медиатора и развития бронхоконстрикторной реакции. Абсциссу характерной точки, отвечающей данному определению, назовем ThD (*Threshold Dose*, пороговая доза), а ординату — ThE (*Threshold Effect*, пороговый эффект). Параметр ThD по определению является наиболее адекватной оценкой порога чувствительности. Очевидно, что найден он может быть лишь при условии компьютерной обработки результатов провокационного тестирования и аппроксимации реальных данных нелинейной функцией.

Конкретных алгоритмов поиска интересующей нас характерной точки кривой доза-эффект может быть множество и выбор составляет творческую задачу программиста. В своей работе мы использовали простой и эффективный алгоритм, наглядное объяснение которого содержится в рис.3. Соединив отрезком прямой точки A (0,0) и C (провокационная доза, достоверный эффект), мы увидим, что интересующая нас граница фаз (точка B) может быть отождествлена с наиболее удаленной от

выстроенного отрезка точкой кривой доза-эффект. Об адекватности такого алгоритма свидетельствуют результаты экспертного анализа: в 98% испытаний (общим числом 56) местонахождение точки, соответствующей порогу чувствительности и найденной по представленному алгоритму, совпадало с мнением троих независимых медицинских экспертов.

Оценкой реактивности может служить средняя скорость приращения эффекта при увеличении действующей дозы медиатора на 1 мг на участке кривой от порога чувствительности до провокационной дозы. Назовем этот показатель MEI (*Medium Effect Increment*) и будем рассчитывать его как

$$MEI = \frac{\text{достоверный эффект} - \text{пороговый эффект}}{\text{провокационная доза} - \text{пороговая доза}} (\% / \text{мг})$$

Величина, обратная MEI, будет показывать, на сколько нужно увеличить дозу медиатора, чтобы добиться усиления эффекта на 1%. Назовем эту характеристику Is (*Inertness*, инертность).

Особо отметим, что параметры ThD, MEI и Is являются оценками результатов провокационного тестирования вне зависимости от избранного оценочного показателя ФВД.

Параметрические оценки, выведенные на основе воспроизводимости показателей ФВД. Следующие общие рассуждения подвели нас к использованию еще одной оценки порога чувствительности. Для каждого параметра ФВД существует предел естественных колебаний значений, который можно определить при многократном измерении в одинаковых условиях и узком временном диапазоне. Этот предел называется воспроизводимостью. Изменение оценочного показателя в ходе провокационных тестов в пределах воспроизводимости следует рассматривать как зашумление базового уровня этого показателя и интерпретировать как отсутствие бронхоконстрикторной реакции. Оценкой чувствительности станет в таком случае доза медиатора, выводящая показатель ФВД за пределы его естественной воспроизводимости.

Нами было проведено специальное исследование с целью определения воспроизводимости наиболее часто используемых для оценки результатов провокационных тестов показателей ФВД. Девяти пациентам с различной степенью выраженности обструкции дыхательных путей были проведены многократные замеры (5 исходных измерений и 5 измерений после ингаляции бронхолитика) следующих показателей ФВД: объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁), максимальная скорость выдоха на уровне 50% форсированной жизненной емкости (MEF₅₀) и общее сопротивление дыхательных путей (R_{10t}).

По результатам пяти измерений рассчитывалось среднее значение показателя и процент отклонения от среднего реально полученных данных. Максимальное отклонение у конкретного пациента рассматривалось как индивидуальная воспроизводимость. Во втором столбце табл.2 представлены результаты статистического анализа индивидуальных воспроизводимостей. Поскольку измерения показателей ФВД у каждого

Таблица 2

Результаты анализа воспроизводимости оценочных показателей ФВД

Показатель	Индивидуальная воспроизводимость %, (n=18).	Групповая воспроизводимость %, (n=90).	Оценка чувствительности
FEV ₁	3,7±2,0	5	PD ₅ FEV ₁
R _{tot}	16,9±8,1	22	PD ₂₅ R _{tot}
MEF ₅₀	10,6±2,6	15	PD ₁₅ MEF ₅₀

пациента проводились дважды в разных условиях (до и после бронходилататора), размер выборки удвоился.

Третий столбец табл.2 представляет результаты анализа групповой воспроизводимости показателей ФВД. Все полученные отклонения от среднего по всем пациентам были включены в единую выборку (n=9×5×2) с последующим построением гистограмм распределения. Диапазон включенных в анализируемую выборку значений разбивался на однопроцентные интервалы, поскольку 1% — удовлетворяющая нас точность оценки. Затем подсчитывалась частота попадания отклонений в каждый интервал разбиения. При анализе гистограмм два рядом стоящих "пустых" интервала указывали на границу, разделяющую выборку на действительные и казуистичные значения. В качестве групповой воспроизводимости принималась верхняя граница крайнего правого интервала действительных значений. Эти данные совпадают (по FEV₁) или очень близки опубликованным результатам исследования здоровых людей [6,7].

Четвертый столбец таблицы итожит полученные результаты. В нем содержатся предлагаемые к использованию оценки порога чувствительности.

В ходе специального исследования результаты провокационного тестирования 12 пациентов анализировались по расширенной схеме с расчетом ThD, PD₅FEV₁, PD₁₅MEF₅₀ и PD₂₅R_{tot}. Перекрестное сравнение значений пороговых доз, полученных с помощью трех последних оценок, не выявило статистически досто-



Рис.4. Оценка порога чувствительности по воспроизводимости показателя ФВД.

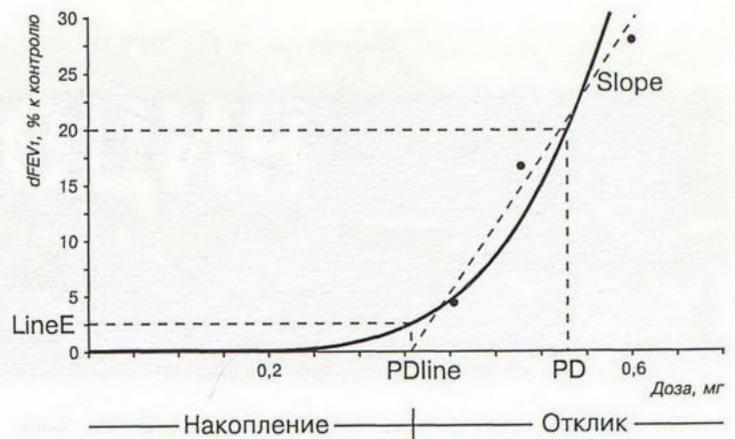


Рис.5. Оценка чувствительности при линейной аппроксимации реальных данных.

верных различий между ними, что косвенно свидетельствует об их адекватности. Попарное сравнение значений ThD — PD₅FEV₁ и ThD — PD₁₅MEF₅₀ также не выявило достоверных статистических различий. Это уже прямое доказательство адекватности. Оценка PD₂₅R_{tot} значимо превышала значение ThD. Анализ причин такого несоответствия привел к однозначному выводу о некорректности сравнения индивидуального значения ThD со значением статистически выведенной характеристики PD₂₅R_{tot} в условиях низкой воспроизводимости и высокой изменчивости оценочного показателя R_{tot}.

Тот факт, что показатель FEV₁ является наиболее воспроизводимым и обладает наименьшей индивидуальной изменчивостью, позволяет считать его наилучшим при анализе результатов провокационных тестов, а показатель PD₅FEV₁ адекватной и наиболее доступной оценкой порога чувствительности (рис.4).

Для описания реактивности дыхательных путей можно воспользоваться коэффициентом линейной регрессии SLOPE, также ограничив при этом интервал построения участком кривой от порога чувствительности до провокационной дозы.

Способ оценивания результатов провокационного тестирования на основе воспроизводимости показателей ФВД не требует специальной компьютерной обработки данных и, что очень важно с практической точки зрения, не отвергает линейную зависимость доза-эффект. Чтобы использовать это несомненное преимущество можно рекомендовать включать в обработку результатов тестирования только данные с эффектом, превышающим уровень воспроизводимости оценочного показателя ФВД. Тогда простая линейная аппроксимация реальных данных позволит получить оценки чувствительности и реактивности бронхиального дерева (рис.5). Значение свободного члена уравнения линейной регрессии будет оценкой чувствительности, обозначим ее как PD_{line}. Соответственно, коэффициент линейной регрессии будет служить оценкой реактивности.

Из всех предложенных оценок чувствительности PD_{line} является наименее адекватной, но вполне приемлемой для рутинного использования. Кроме того, она

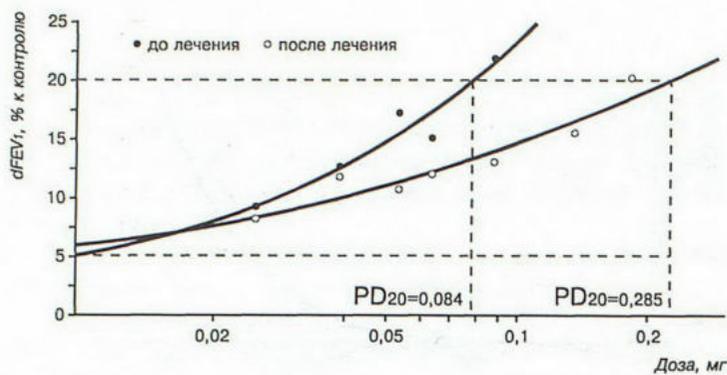


Рис. 6. Динамика кривой доза-эффект пациента 3. на фоне ингаляционной терапии липином.

также как ThD не зависит от выбора оценочного показателя ФВД.

Примеры практического применения нового способа оценки результатов провокационных тестов. Для обработки результатов провокационных тестов была написана компьютерная программа, реализующая обсуждаемый в данной статье подход. Программа выстраивает кривую "доза-эффект" бронхоконстрикторной реакции по любому мониторируемому показателю (FEV₁, MEF₅₀, R_{tot}, SR_{tot}, G_{tot}, SG_{tot}), рассчитывает общую введенную, провокационную и пороговую дозы, среднюю скорость приращения эффекта. Пороговая доза оценивается параметрами ThD, PD (воспроизводимость) и PD_{line}. Результаты провокационного теста представляются в табличном и графическом виде на экране. Возможно копирование экранного изображения на печатающее устройство.

Программа была задействована в испытаниях таких отечественных препаратов, как Трuventол, Трувент, Липин, широко использовалась в рутинных исследованиях для диагностики синдрома гиперреактивности дыхательных путей.

В ходе испытаний липосомального препарата ЛИПИН было показано его корректирующее влияние на проявление синдрома гиперреактивности. У всех пациентов достоверно увеличилась провокационная доза. Средний прирост PD₂₀FEV₁ составил 134%. Эффект достигался в основном за счет снижения реактивности дыхательных путей. Средняя скорость приращения

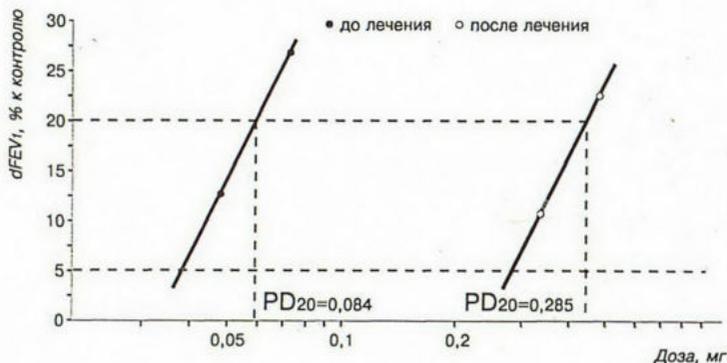


Рис. 7. Динамика кривой доза-эффект пациента Л. на фоне ингаляционной терапии тровентолом.

эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной уменьшилась на 40%. Тенденция к снижению чувствительности не имела статистической значимости [2]. Именно эти результаты позволили отвергнуть гипотезу "пассивного" механизма действия данного препарата, которая объясняла терапевтический эффект исключительно образованием надэпителиальной выстилки, механически препятствующей воздействию медиатора на бронхиальную стенку. Рис. 6 иллюстрирует изменение формы кривой доза-эффект на фоне терапии Липином.

В ходе испытаний отечественного м-холинолитического препарата ТРОВЕНТОЛ также была показана его высокая эффективность при коррекции синдрома гиперреактивности [1]. Провокационная доза в среднем увеличилась на 185%. Для большинства пациентов это означало полную коррекцию синдрома. Причем столь мощное терапевтическое действие обеспечивалось влиянием препарата исключительно на чувствительность бронхиальной стенки. Пороговая доза после одноразовой ингаляции Трuventола (40 мкг) в среднем увеличивалась на 265%. Рис. 7 демонстрирует типичный сдвиг кривой доза-эффект вправо без изменения ее формы на фоне терапии Трuventолом. Приведенные данные были получены в ходе провокаций карбахолом. Несколькими неожиданным оказалась неэффективность препарата при гистаминовой провокации. Подобный результат позволяет рассматривать отечественный препарат как преимущественно протективное средство, селективное в отношении ацетилхолиновых рецепторов бронхоконстрикции. Клинические наблюдения подтвердили сделанные в ходе провокационных тестов выводы.

Рассмотренные выше примеры подтверждают существование двух независимых механизмов формирования синдрома гиперреактивности бронхов и демонстрируют высокую надежность предлагаемого способа их дифференцировки.

Оптимизация протокола исследования. Применение предлагаемого способа оценки результатов провокационных тестов с целью автономного анализа составляющих бронхоконстрикторного ответа требует соблюдения некоторых правил и методических рекомендаций.

— Оценка порога чувствительности по результатам провокационных тестов возможна лишь при использовании технических средств, распыляющих медиатор

Т а б л и ц а 3

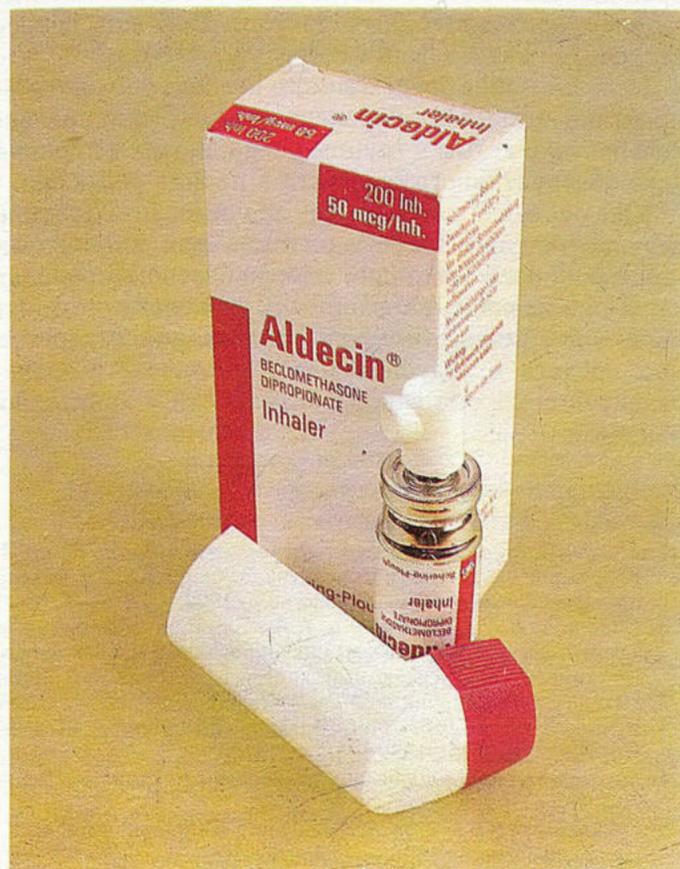
Значения порога чувствительности к основным провокационным агентам у призывников по оценке PD₅FEV₁

Показатели, мг	Карбахалин, n=9	Гистамин, n=8
Минимальное значение	0,004	0,015
Максимальное значение	0,093	0,463
Среднее значение ± стандартное отклонение	0,034±0,031	0,112±0,151

Альдецин

(бекламетазон дипропионат)

аэрозоль



*Ключ
к новым успехам
в лечении
бронхиальной
астмы
и аллергического
ринита*

**Беклометазон
включен
Всемирной организацией
здравоохранения
в Концensus
по лечению бронхиальной
астмы (1993 г.)
и аллергического
ринита (1994 г.)**



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

на вдохе. Только в этом случае возможен расчет кумулятивной дозы.

- Для оценки порога чувствительности с помощью параметра ThD протокол тестирования следует планировать так, чтобы серия ингаляций аэрозоля медиатора состояла не менее чем из пяти шагов, причем максимальное число точек должно приходиться на начальный отрезок кривой доза—эффект до достижения возможной пороговой дозы. Для построения завершающего отрезка кривой в силу его практической линейности достаточно всего двух точек. Соблюдение этой рекомендации позволит избежать получения ложно линейной зависимости доза—эффект. В табл.3 мы приводим значения PD_5FEV_1 по 12 пациентам для ориентации практических врачей в возможных пределах изменения порога чувствительности.
- Для оценки порога чувствительности с помощью параметра PD_{line} в обработку результатов тестирования следует включать только данные с эффектом не ниже уровня воспроизводимости оценочного показателя ФВД. Планирование протокола тестирования упрощается за счет использования уже на первом шаге растворов медиатора более высокой концентрации по сравнению с требованиями стандарта. Необходимое количество шагов — не менее трех, при этом не обязательно добиваться достижения достоверного эффекта.
- При использовании показателя R_{tot} в качестве оценочного в протокол провокационного тестирования необходимо включать дополнительный шаг для определения индивидуальной воспроизводимости данного показателя ФВД и полученное значение использовать для нахождения порога чувствительности.
- Поскольку все расчеты и построения при использовании данной методики тестирования основаны на кумулятивном эффекте, время экспозиции между очередной ингаляцией и контролем ФВД должно зависеть от используемого медиатора. Сам ацетилхолин быстро распадается в дыхательных путях под действием холинэстеразы, поэтому экспозицию при его применении сводят к нулю. Более стойкие его производные карбахолин и метахолин позволяют доводить экспозицию до 3 минут, что обеспечивает развитие максимальной реакции на ингаляцию. Контроль функции внешнего дыхания после ингаляции раствора гистамина следует проводить через 1 минуту.

Как обычно, решение какой-то проблемы влечет за собой постановку еще более сложных задач. Что такое бронхиальная астма? Можно ли ставить этот диагноз на основании данных провокационных тестов в период ремиссии? Можно ли отождествлять этот диагноз с гиперреактивностью или гиперчувствительностью либо для постановки данного диагноза необходимо оба патологических свойства? Существует ли четкая зависимость между выраженностью клинических проявлений бронхиальной астмы и величинами оценочных показателей провокационных тестов? Все эти вопросы становятся актуальными и требуют ответа.

Использование предлагаемого подхода в клинической практике открывает перспективу дифференциальной диагностики астмы и группы риска, астмы и хронического обструктивного бронхита в период ремиссии.

Уже очевидна клиническая значимость полученных результатов при подборе оптимальной индивидуальной терапии как на стадии выбора базового препарата, так и при назначении дозировок на основании знания преимущественного механизма действия лекарственных средств и ведущего патогенетического звена в развитии синдрома гиперреактивности у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масуев К.А., Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А., Чучалин А.Г. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата Липин // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.68—71.
2. Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А. Влияние различных доз Тривентола на бронхоспазм, индуцированный карбахолом и гистамином // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сборник резюме.— Челябинск, 1991.— С.256.
3. Руководство по болезням органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева.— М., 1989.
4. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— М., 1980.
5. Стандартизация тестов исследования легочной функции // Пульмонология.— 1993.— Приложение.
6. Asthma / Ed. T.J.H.Clark, S.Godfrey.— London, 1978.
7. Cardiopulmonary Exercise (ex) Testing in Heart and Lung Disease / Ed. J.B.West.— Baltimore, 1986.
8. Pulmonary Function Testing: Indications and Interpretations (A Project of California Thoracic Society) / Ed. A.F.Wilson.— Orlando, 1984.
9. Standardized lung function testing / Ed. Ph.H.Quanjer // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1983.— Vol.19, Suppl.5.

Поступила 10.08.95.

А.А.Хадарцев

К ПРОБЛЕМЕ ПОДГОТОВКИ МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКИХ КАДРОВ ДЛЯ НУЖД ПУЛЬМОНОЛОГИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Медицинский факультет Тульского государственного технического университета,
НИИ новых медицинских технологий МЗ и МП России, Тула

NOTES TO PROBLEM OF MEDICAL TECHNICAL SPECIALIST TRAINING FOR PULMONOLOGY AND PULMONOLOGIC SERVICE

A.A.Khadartsev

S u m m a r y

An experience of organising a speciality named "Engineering in medicobiological practice" on the basis of the Medical faculty in the Tula State Technical University was described in that article. The author proves scientifically the necessity of that speciality, expounds the fundamental principles of education standards, formulates the practical measures and shows the special training possibilities using pulmonology as an example.

Р е з ю м е

В работе описывается опыт организации специальности "Инженерное дело в медико-биологической практике" на базе медицинского факультета Тульского государственного технического университета. Дано обоснование необходимости такой специальности, основные положения образовательного стандарта, проведенные практические мероприятия и возможности специализированной подготовки, в частности, по пульмонологии.

Из года в год возрастает степень технического оснащения лечебно-профилактических пульмонологических учреждений. В развитии пульмонологии как науки все большую роль играют сложные технические устройства, базирующиеся на современной вычислительной технике, использующие последние достижения фундаментальных наук.

В этих условиях возрастает значимость такого компонента медицинских технологий, как подготовка кадров. Необходимы специалисты, не только умеющие обслуживать сложные инженерно-физиологические комплексы и эргатические системы, но и знающие возможности использования различных физических факторов для получения информации от организма человека и воздействия на него в лечебно-профилактических целях.

В системе высшего образования до настоящего времени имелась только одна специальность: 19.05 "Биотехнические и медицинские аппараты и системы", в рамках которой готовились специалисты, получающие основы медицинской подготовки в процессе обучения. Однако основная ориентация этой специальности — проектирование и конструирование приборов и устройств медицинского назначения. При определении перечня направлений в свое время, не без участия Минздрава России, из окончательного варианта его было изъято направление "Медицинские технологии". Вероятной причиной этого была неопределенность в стандарте подготовки, в трудности создания

на стыке медицины и техники интегрирующей специальности, в отсутствии должной поддержки на местах.

В настоящее время имеются реальные предпосылки для формирования такой специальности.

В 1994 г. в Тульском государственном техническом университете была открыта специальность 19.06 "Инженерное дело в медико-биологической практике". В рамки образовательного стандарта по этой специальности были заложены основные цели и задачи направления "Медицинские технологии".

Медицинские технологии во всем мире развиваются синхронно с прогрессом других, наиболее наукоемких технологий, в частности военных. Не только потребности медицины, здравоохранения в отечественных биотехнических системах, являющихся составной частью медицинских технологий, побуждают к развитию такого направления. Это и рациональное проведение процессов конверсии, и необходимость оптимального использования достижений фундаментальной науки и военных технологий в создании научно-практической базы медицины XXI века, которая существенно изменит сегодняшние косные подходы к человеку, его здоровью, болезням, способам обеспечения гармоничной жизни человечества на Земле.

Специальность 19.06 в нашем понимании должна обеспечить выращивание на стыке медицинских и технических наук специалистов новой формации, знающих в равной мере как медицинскую проблематику,

особенности функционирования человеческого организма, так и инженерно-технические проблемы проектирования и конструирования, использования различных физических факторов и закономерностей. Эти специальности должны стать поставщиками задач перед инженерами-прибористами, переводя потребности гуманитариев-медиков на технический язык формул, алгоритмов и пр., а также быть инициаторами создания новых медицинских технологий, раскрывая возможности синтетического подхода к медико-техническим проблемам. Потребность в таких специалистах велика и на сегодняшний день отсутствует в должных размерах только потому, что этих специалистов просто нигде не готовят. Потребность в них велика хотя бы потому, что в каждой больнице, в каждой амбулатории, в каждой клинике и научно-исследовательском институте медицинского профиля, ежедневно работая в рамках той или иной медицинской технологии, врачи и привлекаемые к сотрудничеству инженеры не могут найти общего языка. В отдельных коллективах на такое взаимопонимание, обретение общего информационного пространства уходят десятилетия. Жесткие сроки реорганизации экономики страны определяют важность своевременной коррекции образовательного процесса в этом направлении. Потребность в такого рода специалистах ощущают также наши многочисленные промышленные предприятия, готовые к производству товаров медицинского назначения.

Медицинские технологии — это созданный субъектом (человеком) инструмент познания самого сложного объекта познания — субъекта, а также воздействия на него с целью обеспечения оптимизации жизнедеятельности (здоровья).

Такое определение является общим и не противоречит ранее дававшимся определениям. Все они носят на себе отпечаток нашей неопределенности в понимании этой специальности, поскольку процесс ее зарождения в научно-практическом плане только начинается. В этих условиях любое определение предмета, будучи догматизировано, не сможет обеспечить свободного развития тех начал, которые привели к необходимости оформления благих намерений инженеров, медиков, химиков, специалистов всех направлений, имевших отношение к решению проблем медицины, в специальности: медицинские технологии.

Нами давалось определение медицинских технологий как совокупности технических устройств (приборов, аппаратов, средств вычислительной техники), медикаментозных и немедикаментозных средств, решающих задачи оптимизации процессов диагностики, лечения, реабилитации и предупреждения заболеваний, управления здравоохранением и обеспечения здоровья человека на основе системы знаний, навыков и врачебного искусства, которые воплощаются в клинических и других практических методиках.

Здесь присутствует объект управления — человек с его инфраструктурой, находящейся в состоянии здоровья или болезни, его связями с окружающей средой, а медицинские технологии рассматриваются как оптимизирующая совокупность средств диагностики (регистрации и измерения параметров функционирования и

морфологического состава организма, окружающей его среды), средств воздействия и средств управления (клинические и другие практические методики).

Диагностика осуществляется по направлениям: диагностика здоровья (выявление и регистрация основных его признаков), диагностика болезни как результат срыва процессов адаптации, связанного с внутренними и (или) внешними причинами, а также диагностика промежуточных, начальных состояний на уровне напряженности адаптации.

Воздействие на организм может осуществляться в четырех направлениях: для поддержания здоровья, для предупреждения болезни, для лечения болезни, для восстановления после болезни (реабилитации).

Клинические и другие практические методики — это итог разработки конкретной медицинской технологии, по сути алгоритм действия, описывающий характер и последовательность организационных, диагностических, лечебных, предупредительных и реабилитационных мероприятий по оптимизации предмета данной медицинской технологии, определению прогноза. То есть, это и есть система управления, работающая по принципу обратной связи.

Несколько особняком в этом определении стоят вопросы управления здравоохранением.

Однако управление здравоохранением — это совокупность мероприятий, обеспечивающих развитие и внедрение в практику медицинских технологий, направленных на поддержание здоровья человека, предупреждение болезней, лечение и восстановление при них. В процессе управления осуществляется не только регуляция инфраструктуры (материальной базы учреждений здравоохранения, их взаимоотношений между собой, выбора программ деятельности и т.д.). Регулируется также взаимодействие здравоохранения с другими сферами человеческой деятельности, участвующими в поддержании или нарушении здоровья человека. Так, например, с сельским хозяйством, от которого зависит не только характер продуктов питания, как энергетического субстрата для процессов ассимиляции в организме человека, но и степень участия сельского хозяйства в экологических возмущениях (влияния на почву и, опосредованно, на человека ядохимикатов, изменения минерального состава почвы и т.д.).

Создание конкретной медицинской технологии должно давать ответы на вопросы практических врачей, всех занимающихся проблемами здоровья человека: с какой целью, какими средствами, в какой последовательности, как долго, с какими последствиями — будет использована данная технология? Эти ответы могут быть получены только при совместной работе идеологов (медицинских работников, специалистов по медицинским технологиям), постановщиков задач (специалистов по медицинским технологиям) и исполнителей (инженеров-разработчиков, прибористов, химиков и др., представителей заводов-изготовителей). Причем связующим звеном, принимающим активное участие в исполнении заказа, также будут специалисты по медицинским технологиям. Сформулированные в результате такой работы и системного подхода методические рекомендации для

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 меникоккового 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: взрослые 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



практики после подтверждения их эффективности результатами клинических испытаний должны выпускаться совместно медиками и медицинскими технологами.

“Погружение” в медицину специалистов по медицинским технологиям должно быть достаточно глубоким, ибо приходится учитывать пока еще большой удельный вес медикаментозных средств воздействия в составе медицинских технологий. Человеческий организм — не только источник технического задания при проектировании и объект применения медицинской технологии. Это целостная открытая функциональная система, представленная иерархией осцилляторов, сложной энергетикой, вмешательство в которую должно осуществляться с соблюдением интересов функционирования целостного организма, оптимизируя в нем процессы адаптации к внешним и внутренним воздействиям. Поэтому специалисты по медицинским технологиям не только должны участвовать в клинических процессах диагностики, лечения, реабилитации, предупреждения заболеваний, в исследовательских работах, в формировании баз данных, в разработке методов исследования биологических объектов при помощи технических и других средств, но и обязаны стать провозвестниками системного подхода к человеку во всей его сложности как составной части единого информационного поля, должны вобрать в себя все достижения биоинформатики, биоэнергетики, биотермодинамики, лингвистической генетики для инициации новых технологий обеспечения здоровья человека.

Коллективом медицинского факультета ТулГУ проведена определенная практическая работа в этом направлении.

Нами разработан проект государственного образовательного стандарта по направлению 019060 для подготовки бакалавров длительностью 4 года. Объектом его профессиональной деятельности будут являться модели, описывающие основные биологические процессы при функционировании органов и систем человека, в том числе на метаболическом уровне; взаимодействие организма и технических компонент в биотехнических системах; планирование эксперимента и обработка его результатов с помощью вычислительной техники; диагностические исследования и способы воздействия на биологические объекты в лабораторных и клинических условиях; кибернетическое описание взаимодействия органов и систем между собой и в сочетании с техническими компонентами как в физиологических условиях, так и при наличии патологии, особенности проектирования и конструирования медицинской аппаратуры и приборов; создание медицинских баз данных, их адаптация к единой компьютерной сети здравоохранения и др.

Бакалавр может выполнять такие виды профессиональной деятельности, как экспериментально-исследовательская, практическая клиничко-диагностическая совместно с врачом, профессионально- и административно-управленческая, консультативная и организационная проектно-конструкторская.

Возможна его адаптация к таким видам деятельности, как эксплуатационное и сервисное обслуживание медицинской техники, медицинская статистика

и ведение экологических и медицинских регистров, биопротезирование всех уровней сложности.

Проведено изучение потребности в специалистах по медицинским технологиям по ряду предприятий и лечебно-профилактических учреждений области.

Постановлением Главы Администрации области № 420 от 25.08.94 открыта специальность 19.06 в составе медицинского факультета ТулГУ, начата реконструкция помещений под теоретические кафедры, имеется мощный научно-технический потенциал многочисленных кафедр ТулГУ. Этим же постановлением предусмотрено выделение клинических баз обучения.

Заключен договор с НИИ новых медицинских технологий МЗ и МП РФ о формировании на его базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) медицинского факультета, где также будут обучаться и вести научную работу специалисты по медицинским технологиям.

Зарегистрирован в Госкомпечати России и начат в Туле выпуск журнала “Вестник новых медицинских технологий”, страницы которого открывают перед читателем уникальные возможности симбиоза медицинских и технических специальностей.

Достигнуто соглашение с редакциями основных медицинских журналов и журнала “Медицинские технологии” (г. Санкт-Петербург) о предоставлении их страниц для публикаций по новым медицинским технологиям.

Имеются соответствующие документы для представления в ВАК РФ об открытии специализированного Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора технических и медицинских наук по специальности 05.13.09 — “Управление в биологических и медицинских системах (включая применение вычислительной техники)”.

С 1994 г. в Туле функционируют Тульские отделения Академии медико-технических наук и Международной Академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Медицинский факультет ТулГУ интегрирован в Международную Академию наук, что позволяет привнести международный опыт в инициальную фазу организации новой специальности.

Таким образом, имеется реальный научный и практический базис для начала сложной, но чрезвычайно необходимой и интересной работы по обучению в рамках специальности 019060 пока инженеров, а затем не инженеров и не врачей, а специалистов по медицинским технологиям, работающих на равных как в клиниках и учреждениях практического здравоохранения, так и в конструкторских бюро, имея свой предмет для изучения, научного осмысления и практической реализации.

На фазе их последипломного образования (в магистратуре) предполагается специализация по отдельным, традиционно сложившимся в нашей медицине направлениям: пульмонологии, кардиологии и т.д. В этот период времени естественно глубокое проникновение специалиста в конкретные проблемы (например, пульмонологии) с выходом на практическое решение тех или иных задач избранной специальности в процессе обучения и защиты диплома.

Н.А.Зильбер, А.Э.Эглит, А.В.Червинская

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БРОНХОСПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ С БЕРОТЕКОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Акционерное общество "Аэромед", Городской детский диагностический центр, г.Санкт-Петербург

INDIVIDUAL EVALUATION OF INHALATION BRONCHOLYTIC TEST WITH FENOTEROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

N.A.Silber, A.E.Aglit, A.V.Chervinskaya

Summary

Flow-volume curve parameters were studied in the group of 61 healthy children, aged 11 ± 2.8 yrs, before and after fenoterol inhalation of 0.2 mg. The difference between initial and postfenoterol values was expressed in % predicted. All parameters significantly increased after inhalation. Airway broncholytic response was calculated as parameter changes in the range of $M \pm 1.96 \sigma$. These normal ranges are recommended as a criteria for individual evaluation of inhalation broncholytic test with fenoterol in children and adolescents.

Резюме

Параметры кривой "поток-объем" изучались у 61 здорового ребенка в возрасте $11 \pm 2,8$ года до и после ингаляции 0,2 мг фенотерола. Различие между исходными значениями и после фенотерола выражались в процентах от должного. Все параметры достоверно увеличивались после ингаляции. Бронхолитический ответ дыхательных путей рассчитывался как изменение параметров в пределах $M \pm 1,96 \sigma$. Эти нормальные пределы рекомендуются как критерий индивидуальной оценки ингаляционного бронхолитического теста с фенотеролом у детей и подростков.

Определение обратимости бронхиальной обструкции, подбор оптимального лекарственного средства и его дозы, прогноз эффективности курса бронхологической терапии, выявление измененной реактивности дыхательных путей — вопросы, которые можно решить с помощью ингаляционных бронхоспазмолитических проб (ИПБ). Высокая диагностическая ценность в сочетании с простотой и относительной безопасностью исследования, казалось бы, должны способствовать распространению ИБП в клинической практике. Однако препятствием к широкому использованию ИБП, особенно в педиатрии, является отсутствие надежных критериев их индивидуальной оценки.

Рекомендации по этому вопросу многочисленны и противоречивы. Чаще всего используется следующий критерий: реакция дыхательных путей считается положительной при изменении объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) после ингаляции бронхолитика на 15% по сравнению с исходной величиной, независимо от используемого препарата. В то же время бронхолитический эффект отдельных препаратов весьма существенно различается [16], поэтому использование универсальных критериев для оценки ИБП с разными препаратами, по-видимому, нецелесообразно. Способ выражения результата в виде изменения показателей в процентах к его исходному значению в последние годы применяется все меньше. Это связано с тем, что

при очень малом значении параметра (при тяжелой обструкции, у детей младших возрастных групп) незначительные его изменения после ингаляции бронхолитика, не превышающие физиологической вариабельности, могут быть расценены как достоверные, что приводит к ложным результатам ИБП. Более корректным является выражение результата в виде изменений показателя в процентах к его должной величине [6,11,13]. Нет единодушия в выборе необходимого комплекса показателей. Большинство исследователей оценивают бронхолитическую реакцию на основании динамики одного показателя. Наиболее информативным считается $ОФВ_1$, добавление же других параметров, по мнению *R.W.Light et al.* [12] и *N.Meslier et al.* [13], не оказывает существенного влияния на результаты исследования. В то же время известно [9,14,15], что бронхолитическая реакция может проявляться только изолированным увеличением объема легких. Такая ситуация чаще бывает у пожилых больных, при выраженной обструкции, при эмфиземе легких. Поэтому *J.W.Ramsdall, M.T.Gennaro* [15] считают обязательным наряду с $ОФВ_1$ использовать показатели объема, некоторые авторы рекомендуют анализировать три [10] и даже четыре [3] параметра.

Еще один спорный вопрос связан с тем, какое изменение показателя рассматривать как порог достоверной реакции. Если у взрослых испытуемых такие

Т а б л и ц а 1

Показатели кривой поток—объем до и после ингаляции беротека у обследованных детей ($M \pm \sigma$)

Показатель, % должной	До беротека	После беротека	Изменения	
			абс. величина	% должной
ФЖЕЛ	101,8±11,0	104,0±11,2	0,06±0,11	2,1±4,1*
ОФВ ₁	100,3±8,7	103,9±9,3	0,09±0,10	3,5±3,5*
ПОС	99,2±14,4	101,4±15,1	0,11±0,47	2,1±8,7*
МОС ₅₀	104,7±17,0	113,3±18,8	0,27±0,41	8,5±12,3*
СОС _{25—75}	107,6±17,6	118,7±19,4	0,32±0,32	11,0±10,9*

Примечание. Звездочка — достоверное изменение по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

критерии относительно хорошо разработаны, предложены различные нормативы, приведенные в нашей предыдущей работе [4], то рекомендации для детей и подростков единичны и не всегда научно обоснованы. По разным данным, порогом обратимости обструкции у детей является 20% [17], 9% [11] увеличения объема форсированного выдоха за 1 с, 20% [1] увеличения индекса Тиффно. Некоторые авторы бронхолитическую реакцию считают положительной при сдвиге показателей, превышающем их воспроизводимость [3,5]. Необходимо отметить, что практически все исследователи при оценке результатов ИБП диагностически значимым считают лишь прирост показателей, тогда как Г.Б.Федосеев и др. [2] развитие обструктивной реакции, то есть снижение показателей в ответ на бронхолитический препарат, также рассматривают как важный диагностический прием в выявлении β-адренергического дисбаланса.

Наибольшего внимания, на наш взгляд, заслуживают критерии оценки ИБП, разработанные Т.М.Потаповой и Е.М.Гуткиной [6] на основе определения реакции дыхательных путей на беротек у здоровых детей. Однако при практическом использовании предлагаемых этими авторами нормативов у 20% детей, больных бронхиальной астмой, по нашим наблюдениям, имелось расхождение клинических и функциональных данных: при уменьшении или даже полном исчезновении после ингаляции беротека клинических признаков бронхиальной обструкции сдвиг показателей был в пределах нормы, и ИБП расценивалась как отрицательная. Поэтому целью настоящей работы было уточнение критериев индивидуальной оценки результатов ИБП у детей.

В обследованную группу был включен 61 практически здоровый ребенок (26 мальчиков и 35 девочек) в возрасте 6—17 лет (средний возраст $11 \pm 2,8$ года). Отбор в группу проводился на основании следующих критериев: отсутствие в анамнезе аллергических, сердечно-сосудистых и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний, ОРВИ не менее чем за 1 месяц до исследования; отсутствие у ближайших родственников хронической бронхолегочной патологии; нормальные показатели кривой поток—объем.

Бронхиальную проходимость изучали с помощью определения отношений поток—объем форсированного выдоха на приборе “Спиросифт—3000” фирмы “Фукуда” (Япония) по стандартной методике. Анализировали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, пиковая объемная скорость (ПОС), максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) и средняя скорость выдоха от 25% до 50% ФЖЕЛ (СОС_{25—75}). Исследования проводились в утренние часы до и через 15 минут после ингаляции 1 стандартной дозы (0,2 мг) беротека. Для увеличения дозы препарата, поступающего в дыхательные пути, и уменьшения его побочного действия беротек ингалировался через специальную аэрокамеру (МТЦ “Аккорд”) [18]. Для оценки изменений показателей под действием беротека рассчитывали разность их абсолютных значений до и после ингаляции и выражали в процентах к должным величинам Р.Ф.Клементя и Н.А.Зильбер [8]. Групповая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью стандартных методов вариационной статистики, использовался t-критерий Стьюдента для коррелированных выборок.

После ингаляции беротека все показатели достоверно увеличились по сравнению с исходными данными (табл.1). Изменения ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС были незначительными, гораздо выраженнее возросли МОС₅₀ и СОС_{25—75}. Эти данные свидетельствуют о том, что у здоровых детей в ответ на ингаляцию беротека наблюдалось достоверное улучшение бронхиальной проходимости за счет уменьшения физиологического тонуса гладких мышц бронхов. Поскольку диагностическое значение имеет как прирост показателей после ингаляции бронхолитика, так и их снижение, в соответствии с рекомендациями [7] за диапазон нормы были взяты изменения показателей в пределах $M \pm 1,96 \sigma$. Рассчитанные таким образом границы нормальных изменений показателей представлены в табл.2.

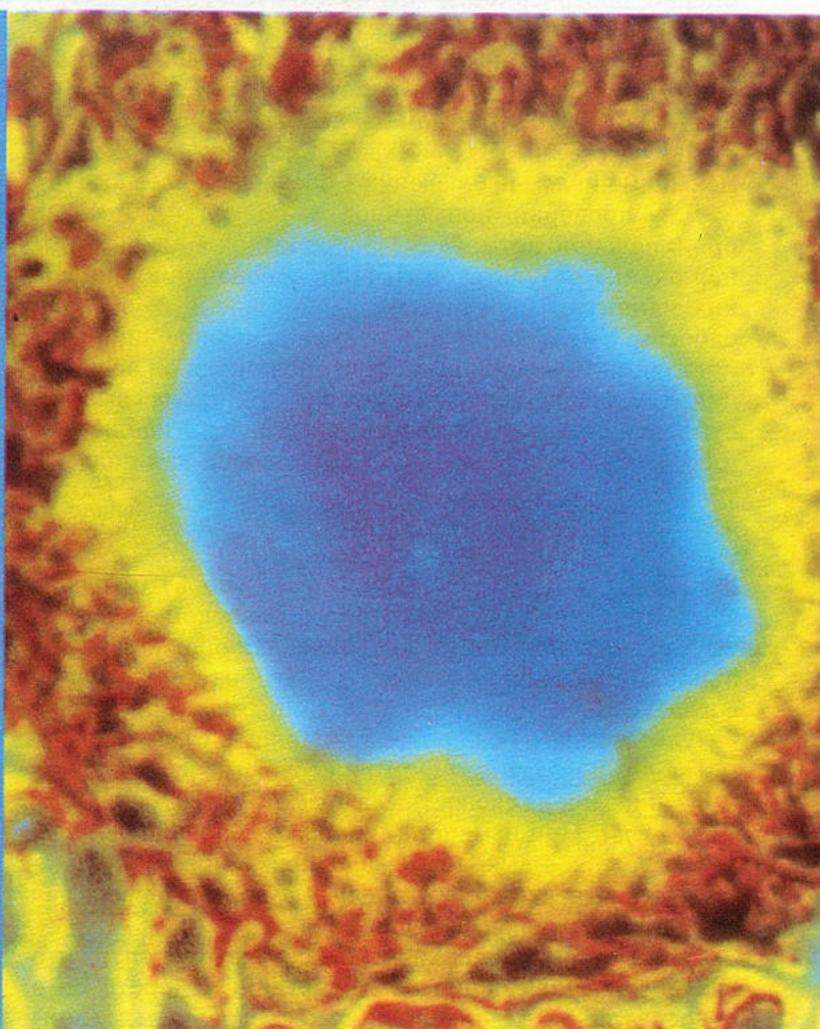
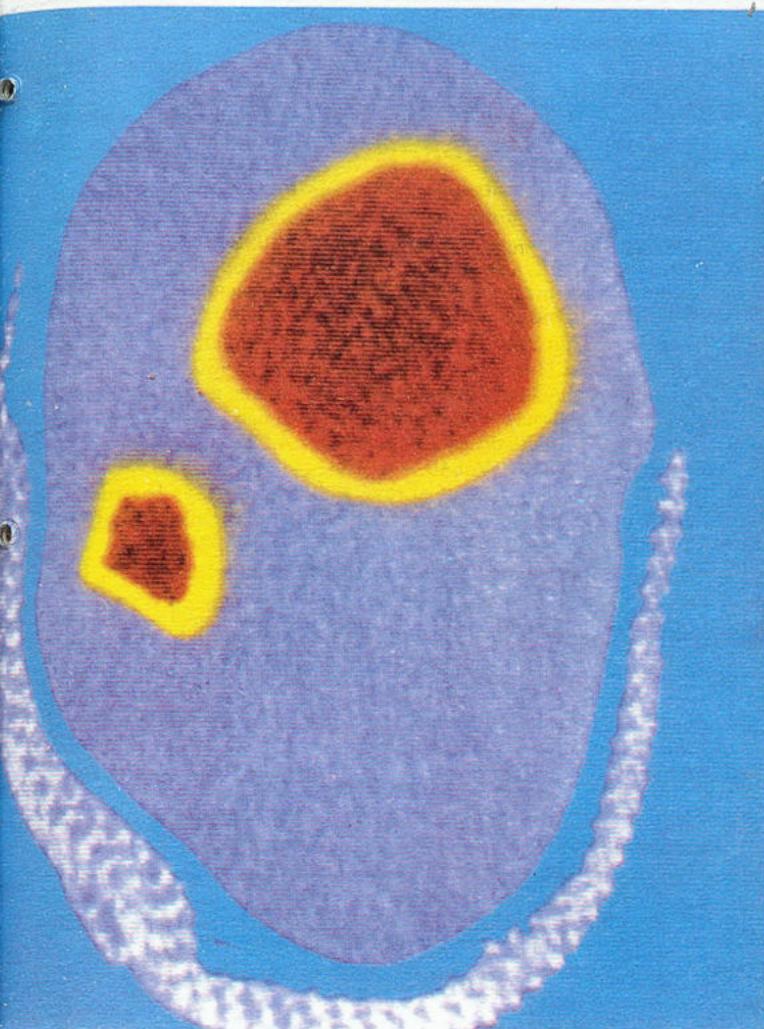
Сравнение полученных результатов с нормативами Т.М.Потаповой и Е.М.Гуткиной [6] показало, что если диапазон изменений скоростных показателей (ПОС, МОС₅₀) приблизительно одинаковый, то для ФЖЕЛ и ОФВ₁ расхождение было весьма существенным. Границы нормальных изменений ФЖЕЛ и ОФВ₁ у этих авторов составляют (−12)—(+16)% и (−9)—(+19)%, соответственно, что почти в 2 раза больше полученных нами

Т а б л и ц а 2

Границы нормальных изменений показателей после ингаляции беротека

Показатель	Абсолютные величины	% должной величины
ФЖЕЛ	(−0,16) — (0,28)	(−5,9) — (10,2)
ОФВ ₁	(−0,11) — (0,29)	(−3,4) — (10,5)
ПОС	(−0,81) — (1,03)	(−14,8) — (19,1)
МОС ₅₀	(−0,53) — (1,07)	(−15,7) — (32,6)
СОС _{25—75}	(−0,28) — (0,94)	(−10,3) — (32,3)

РЕГУЛЯТОР ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА



ОСТЕОГЕНОН®



ОССЕИНО-ГИДРОКСИАПАТИТОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ (ОГС)

Терапевтическая новизна ОГС обусловлена

ДВУМЯ ЕГО КОМПОНЕНТАМИ:

- оссеином, органическим и главным активным компонентом ОГС;
- гидроксиапатитом, неорганическим компонентом.

ДВОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ:

- анаболическим, путем активации остеобластов;
- антикатаболическим, путем снижения активности остеокластов.



119899, Москва, Воробьевы горы,
Научный парк МГУ, корп. 3
Тел. 247-62-02
Факс 247-62-03

значений. В то же время наши данные практически полностью совпадают с пороговой величиной ОФВ₁, равной 9%, рекомендуемой *R.E.Dales et al.* [11] для оценки достоверности бронхолитической реакции у детей старше 7 лет. Возрастной состав обследуемых групп, методики проведения ИБП и обработки полученных данных в нашей работе и у *Т.М.Потаповой* и *Е.М.Гуткиной* [6] были одинаковыми, по-видимому, столь существенное различие результатов можно объяснить меньшим числом наблюдений в обсуждаемой работе [6].

Для проверки нормативов у 68 детей, больных бронхиальной астмой, была проведена индивидуальная оценка результатов ИБП на основании клинических данных и нормативов, представленных в обеих работах. Уменьшение или полное исчезновение после ингаляции беротека признаков бронхиальной обструкции (сухой кашель, свистящие хрипы на выдохе, субъективное облегчение дыхания и т.д.) наблюдали у 58 (85%) детей. ИБП была расценена как положительная на основании наших критериев у 54 (80%) больных, расхождения с клиническими данными составили 5%. По критериям *Т.М.Потаповой* и *Е.М.Гуткиной* [6] ИБП была положительной у 44 (65%) больных, что отличалось от результатов клинической оценки на 20%. Таким образом, индивидуальная оценка ИБП на основании разработанных нами критериев лучше согласуется с клиническими данными. При оценке результатов ИБП с беротеком, наряду с самым информативным показателем ОФВ₁, необходимо использовать ФЖЕЛ и один из скоростных параметров (ПОС, МОС₂₅, СОС₂₅₋₇₅). При изменении любого из перечисленных показателей — выходе его за диапазон нормы, бронхолитическая реакция дыхательных путей расценивается как положительная (достоверная).

В заключение необходимо еще раз отметить, что диагностическая ценность в сочетании с простотой и относительной безопасностью исследования должны способствовать более широкому использованию ИБП в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин И.И.* Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
2. Бронхиальная астма, диагностика клиничко-патогенетических вариантов. Лечение: Метод. рекомендации / Под ред. Г.Б.Федосеева.— Л., 1988.
3. Бронхиты у детей / Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г. и др.— Л.: Медицина, 1978.
4. *Мельникова Е.А., Зильбер Н.А.* // Новые медицинские технологии в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания.— Л., 1990.— С.133—139.
5. *Переверзева Н.Ю.* Флуометрические изменения при бронхиальной астме у детей по данным кривой поток — объем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
6. *Потапова Т.М., Гуткина Е.М.* // Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика бронхиальной астмы.— Л., 1989.— С.94—97.
7. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л. Шика, Н.Н.Канаева.— Л.: Медицина, 1980.— С.21—37.
8. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации / Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А.— СПб, 1993.
9. *Brzostek D., Barlinski J., Doboszynska A., Dreszez W.* // Pol. Tyg. Lek.— 1985.— Vol.40.— P.1041—1043.
10. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of Committee on Emphysema American College of Chest Physicians // Chest.— 1974.— Vol.65.— P.552—553.
11. *Dales R.E., Spitzer W.O., Tousignant P. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138.— P.317—320.
12. *Light R.W., Courad S.A., George R.B.* // Chest.— 1977.— Vol.72.— P.512—516.
13. *Meslier N., Racineux J.L., Six P., Lockhart A.* // Eur. Respir. J.— 1989.— Vol.2.— P.497—505.
14. *Pare P.D., Lawson L.M., Brooks L.A.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.127.— P.680—685.
15. *Ramsdall J.W., Gennaro M.T.* // Chest.— 1979.— Vol.76.— P.622—628.
16. *Salat D., Palecek D., Salatova V.* // Acta Physiol. Hung.— 1987.— Vol.70.— P.219—221.
17. *Sly P.D., Robertson C.F.* // Med. J. Austr.— 1989.— Vol.150.— P.706—707.
18. Trends in Inhalation Therapy. A Symposium Report.— Geneva, 1988.

Поступила 07.02.94.

А.В.Соколов, В.Я.Гармаш, М.М.Лапкин

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова

PSYCHOSOMATIC INTERRELATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS AND BREATH INSUFFICIENCY SYNDROME

A.V.Sokolov, V.J.Garmash, M.M.Lapkin

Summary

Facts about psychodiagnostic testing use in complex examination in patients with chronic bronchitis were reported in this article. The presence was proven of clear dependence between somatic and psychic state of the patients, the progressive personality anxiety increase coupling with development of clinical and physical breath insufficiency syndrome signs. It was shown, that persons with great level of personality anxiety percept more expressive dyspnea and demonstrate significantly decreased exercise tolerance in comparison with those with low and moderate levels of personality anxiety.

Резюме

В статье изложены сведения об использовании психодиагностического тестирования в комплексном обследовании больных хроническим бронхитом. Доказано наличие отчетливой взаимосвязи между соматическим и психическим статусом больных, выявлено прогрессивное увеличение уровня личностной тревожности по мере нарастания клинико-инструментальных признаков синдрома дыхательной недостаточности. Показано, что лица с высоким уровнем личностной тревожности испытывают более выраженные ощущения одышки и имеют достоверно сниженную физическую работоспособность по сравнению с больными с низким и средним уровнями личностной тревожности.

В последние годы заметно вырос интерес клиницистов к исследованиям психического состояния больных при соматических заболеваниях. Это обусловлено тем, что особенности личности и ситуации эмоционального стресса оказывают заметное влияние на генез и течение хронических заболеваний [3,12].

В свою очередь соматическая патология существенным образом изменяет психическое состояние больного, придавая новые черты его личностным характеристикам. Наиболее изученными с этой точки зрения являются гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. В меньшей степени с этих позиций проанализирована динамика психического состояния больных хроническим бронхитом (ХБ) [1,3].

ХБ имеет многолетнее прогрессирующее течение, часто осложняется синдромом дыхательной недостаточности (ДН) и появлением одышки. Ощущения одышки, как известно, являются одними из наиболее тягостных ощущений человека, и мы предположили, что прогрессирование синдрома ДН обязательно должно сопровождаться изменениями психических характеристик личности.

Целью настоящей работы явилось изучение психологических характеристик личности у больных ХБ в

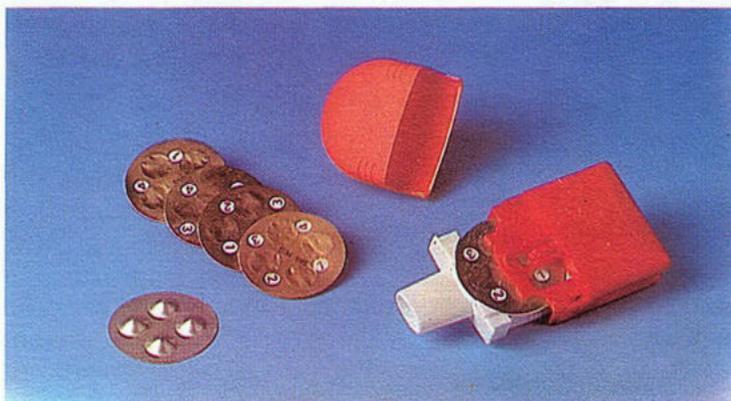
сопоставлении с клиническими и инструментальными проявлениями синдрома ДН.

Результаты работы основаны на обследовании 187 больных ХБ, разделенных на четыре группы в зависимости от выраженности у них синдрома ДН (0, I, II, III степени). Возраст обследованных составлял 23—59 лет (средний возраст $37,7 \pm 1,3$ года).

Диагноз ХБ устанавливали на основании анамнеза, клинико-рентгенологических и бронхоскопических данных. О наличии и степени выраженности синдрома ДН судили по традиционным клиническим критериям (Дембо А.Г., 1957) и состоянию показателей газообмена.

Для объективизации функционального состояния больных ХБ им проводилось комплексное инструментальное обследование, включающее изучение функции внешнего дыхания, показателей альвеолярного и артериального газообмена, состояния механизмов регуляции дыхания, легочной и центральной гемодинамики. Кроме того, определялись резервные и адаптационные возможности обследованных больных (табл.1).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось в утренние часы по общепринятой методике на автоматизированной микропроцессорной системе ЕТОН-01.



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

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.

Glaxo Wellcome

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 дальнейшее прогрессирование заболевания. И лишь в последние годы врачи пришли к выводу, что бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием и наиболее эффективно контролируется ингаляционными стероидами. Мирская 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 А₂, ответственную за продукцию простагландинов, 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 исключение 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 адrenoгипоталамогипофизарной 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. Glucicorticosteroid 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.

Т а б л и ц а 1

Клинико-функциональная характеристика больных ХБ

Показатели	Группы больных			
	1-я, n=50	2-я, n=63	3-я, n=54	4-я, n=20
ЖЕЛ, % от должн.	93,7±4,2	89,2±1,4	77,9±1,9	58,7±1,5
ОФВ ₁ , % от должн.	89,7±1,7	71,3±3,2	48,1±2,7	36,6±1,9
КРД, %	76,1±1,8	72,4±1,5	58,1±1,1	31,7±1,4
РаО ₂ , мм рт.ст.	89,7±2,3	85,1±2,8	71,2±2,4	49,7±1,8
РаСО ₂ , мм рт.ст.	38,1±0,8	37,8±0,4	40,5±0,8	50,4±0,6
МОК, л/мин	5,1±0,2	6,4±0,3	5,3±0,2	4,4±0,2
СДЛА, мм рт.ст.	24,8±0,7	27,4±0,6	37,2±1,9	54,2±1,8

Альвеолярный газообмен в покое и в условиях нагрузочных тестов оценивался с помощью малоинерционного газоанализатора NORMOCAP CD-102 фирмы "DATEX".

Показатели артериального газообмена изучались на газоанализаторе AVL-995 (Австрия). У части больных — транскутанно, кислородным монитором TCM 2 фирмы "RADIOMETER". Состояние механизмов регуляции дыхания определяли методом возвратного дыхания по величине вентилаторной чувствительности к гиперкапническому стимулу на предложенной нами уставке [9].

Легочную и центральную гемодинамику исследовали полиреографическим способом с помощью реоплетизмографа Р4-02, сопряженного с многоканальным регистратором типа BST-112 [11]. Рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Уровень физической работоспособности (ФР) определяли по результатам исследования толерантности к физической нагрузке. Нагрузка дозировалась с помощью велоэргометра фирмы "Tunturi" в положении пациента сидя при темпе педалирования 60 оборотов в минуту. Для определения ФР применялась методика ступенчатой, непрерывно возрастающей нагрузки. Начальная мощность составляла 25 Вт, длительность каждой ступени — 3 минуты. На каждой последующей ступени мощность увеличивали на исходную величину. Критериями прекращения нагрузки было достижение уровня субмаксимальной возрастной ЧСС (75% от максимальной ЧСС) или появление признаков ее непереносимости (рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 1970). Основным показателем ФР считали величину максимально выполненной мощности нагрузки, рассчитанную на 1 кг массы тела (Вт/кг). В покое, в конце каждой ступени нагрузки и в течение 10 минут восстановительного периода проводились регистрация ЭКГ по Небу, измерение артериального давления, оценка параметров легочной вентиляции с помощью малоинерционного волюметра дыхания MWL-45023 и расчет коэффициента резерва дыхания (КРД).

Психодиагностическое тестирование осуществлялось на ПЭВМ типа IBM PC AT в диалоговом режиме с помощью разработанных нами двух высокоинтегрированных пакетов программ [5,10]. При исследовании личностных психологических свойств оценивались тревожность (тест MAS и STAI форма Б [7,13,16], вертированность и нейротизм (тест EPI, форма А и Б [4]). Выбор указанных методик обусловлен тем, что оцениваемые при их помощи личностные свойства являются базовыми в формировании психолого-биологических характеристик личности и имеют корректное нейрофизиологическое обоснование [4].

Особое внимание мы уделяли изучению ощущений одышки. Для этого использовались предложенная нами автоматизированная программа, позволяющая оценить давность одышки, степень физического усилия, вызывающего ее появление, ее выраженность в баллах методом аналогового шкалирования Борга [1,14], проанализировать ее субъективные ощущения, влияние на физическую активность, образ жизни и профессию, сформулировать заключение о степени выраженности синдрома ДН [10].

Выраженность одышки была прослежена нами как при бытовых физических нагрузках, так и в условиях велоэргометрического тестирования на определение ФР больных ХБ.

Статистическая обработка материала проводилась на ПЭВМ типа IBM PC AT с использованием разработанных нами математико-статистических программ [6] на основе теории динамических рядов [2] и факторного анализа [8].

Проведенные психодиагностические исследования выявили, что основным психологическим свойством, претерпевающим изменения при развитии синдрома ДН у больных ХБ, является свойство личностной тревожности. Поскольку в наших исследованиях это свойство оценивалось несколькими методиками, показатели которых высоко коррелировали, мы представляем данные, полученные на основе шкалы теста STAI, формы Б [13].

Не ограничиваясь констатацией фактора тревожности, мы проанализировали этот признак в его количественной завершенности во всех группах больных. По данным литературы, тревожность является многоаспектным личностным свойством, включающим в качестве

Т а б л и ц а 2

Уровень тревожности у больных хроническим бронхитом с различной степенью дыхательной недостаточности

Группы обследованных	Уровень тревоги, %		
	Низкий	Средний	Высокий
Здоровые лица	64	30	6
Больные ХБ с ДН ₀	52	33	15
Больные ХБ с ДН _I	18	24	58
Больные ХБ с ДН _{II}	10	28	62
Больные ХБ с ДН _{III}	3	30	67

одного из компонентов страх за состояние здоровья [12,15]. Поэтому особое внимание мы уделили лицам с высоким уровнем личностной тревожности. В табл.2 представлены основные данные, отражающие соотношение больных, имеющих неодинаковую тревожность в группах с различной степенью выраженности синдрома ДН.

В качестве контроля взяты среднепопуляционные данные, представленные в работе *Е.И.Соколова и соавт.* [12].

Как следует из данных литературы, у практически здоровых людей, как правило, превалирует низкий уровень личностной тревожности, приблизительно в 30% случаев констатируется средний уровень и довольно редко выявляются лица с высоким уровнем личностной тревожности [12].

У больных ХБ без признаков ДН указанные соотношения не менялись, однако наблюдалось некоторое увеличение лиц со средним и высоким уровнем тревожности. Качественные изменения по изучаемому признаку выявлены в группе больных ХБ с ДН I ст., где лица с высоким уровнем тревожности начинают превалировать над остальными, составляя 58% от общего числа больных. У больных с ДН II ст. и особенно с ДН III ст. описанные особенности сохранялись и были более выраженными. В этих группах крайне редко выявлялись лица с низким уровнем тревожности.

Учитывая полученные данные, мы решили выяснить в какой степени личностное свойство тревожности связано с субъективными и объективными проявлениями синдрома ДН у больных ХБ.

В табл.3 представлены данные, отражающие выраженность одышки у больных ХБ с различной степенью синдрома ДН в зависимости от уровня личностной тревожности.

Анализ представленных данных наглядно свидетельствует о том, что больные с высоким уровнем тревожности как в группе с ДН I ст., так и в группе

Таблица 4

Физическая работоспособность (Вт/кг) больных хроническим бронхитом в зависимости от уровня тревожности

Группы больных	Уровень тревоги	
	Высокий	Низкий и средний
ДН ₀	1,8±0,06	1,9±0,04
ДН _I	1,3±0,05	1,6±0,06*
ДН _{II}	0,7±0,05	1,0±0,06*

Примечание. Звездочка — достоверность отличия внутригрупповых показателей ($p>0,95$).

с ДН II ст. испытывают более выраженные ощущения одышки во всех отслеженных нами ситуациях.

Основной причиной выявленной закономерности, на наш взгляд, является ухудшение соматического состояния больных, связанное с прогрессированием синдрома ДН и, в частности, нарастанием нарушений газообмена (гипоксемия, гиперкапния). Изменения психического статуса у этой категории больных, вероятно, носили вторичный характер, но вместе с тем, видимо, они являлись одним из компонентов синдрома ДН.

У больных ХБ с ДН III ст. велоэргометрическое тестирование не проводилось из-за тяжести их состояния, однако выраженность одышки при бытовых физических нагрузках у лиц с высоким уровнем тревожности также была достоверно выше, чем у остальных больных этой группы (8,1±0,4 и 6,9±0,5 балла соответственно).

Для выяснения вопроса о взаимоотношениях уровня тревоги с величиной ФР мы провели сопоставление этих показателей во всех группах больных ХБ (табл.4).

Исследование показало, что между соматическим и психическим статусом больных ХБ имеется отчетливая связь. При изучении ФР в сопоставлении с выраженностью личностной тревожности у больных ХБ было установлено, что у лиц с высокой тревожностью уровень ФР был достоверно ниже, чем у остальных больных данной группы.

Представленные выше взаимоотношения наблюдались только в группах больных с синдромом ДН и не прослеживались у больных без этого синдрома.

Таким образом, представленные нами данные наглядно свидетельствуют о тесном взаимоотношении психического статуса с ощущениями одышки и инструментальными признаками синдрома ДН у больных ХБ. Изменения в психическом статусе больных, особенно повышенная тревожность, осторожность и чрезмерное внимание к своему здоровью, способствуют усилению ощущений одышки и ограничению их двигательной активности, приводят к детренированности и уменьшению уровня ФР. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения психодиагностического тестирования в рамках комплексного обследования больных ХБ с синдромом ДН и включения в лечебные и реабилитационные программы не только

Таблица 3

Соотношение уровня личностной тревожности и выраженности одышки (баллы) у больных ХБ с синдромом ДН

Отслеженные ситуации	Группа больных с ДН I ст.		Группа больных с ДН II ст.	
	Уровень тревоги			
	высокий	низкий и средний	высокий	низкий и средний
При бытовых физических нагрузках	5,5±0,3	4,8±0,3*	6,3±0,3	4,4±0,3*
На фоне отказа от выполнения велоэргометрического теста	8,2±0,4	7,0±0,5*	8,4±0,2	7,1±0,3*

Примечание. Звездочка — достоверность отличия внутригрупповых показателей ($p>0,95$).

традиционных средств лечения ХБ (антибактериальная, бронхолитическая, кардиотропная терапия и т.д.), но и психотропных воздействий (средства психофармакологической коррекции, психотерапия и т.д.).

Безусловно, представляет большой интерес исследование динамики психосоматических соотношений при комплексном лечении больных с синдромом ДН, однако, на наш взгляд, этот вопрос может служить основой для дальнейшего изучения указанной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. Визуальный аналог одышки. Возможности практического использования // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.126—127.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.— М., 1984.
3. Кириллов М.М., Орлова М.М. Психологическая диагностика и реабилитация больных заболеваниями легких: Учеб.-метод. рекомендации.— Саратов, 1989.
4. Кулагин Б.В. Основы профессиональной психодиагностики.— М., 1984.
5. Лапкин М.М., Маркин В.И. Пакет психодиагностических программ для исследования мотивационно-эмоциональной сферы человека (Информ. листок Рязанского ЦНТИ.— № 234—92) — Рязань, 1992.
6. Лапкин М.М., Бяловский Ю.Ю., Маркин В.И. Программы для обработки экспериментальных данных, полученных в биологических и медицинских исследованиях (Информ. листок Рязанского ЦНТИ.— № 306—92)— Рязань, 1992.
7. Лейсахов Н.М. Психологические и психофизиологические особенности студентов.— Казань, 1977.
8. Плохинский И.А. Биометрия.— М., 1970.
9. Соколов А.В. Установка для изучения состояния регуляции дыхания человека (Информ. листок Рязанского ЦНТИ.— № 82—93)— Рязань, 1993.
10. Соколов А.В., Котов Г.Н. Автоматизированная программа для определения степени дыхательной недостаточности при легочных заболеваниях (Информ. листок Рязанского ЦНТИ.— № 68—93)— Рязань, 1993.
11. Соколов А.В., Шустов А.А. Диагностический комплекс для изучения мозговой, центральной, легочной и периферической гемодинамики в условиях нагрузочных тестов (Информ. листок Рязанского ЦНТИ, № 121—93) — Рязань, 1993.
12. Соколов Е.И., Подачин В.П., Белова Е.В. Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы.— М., 1980.
13. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера.— Л., 1976.
14. Borg G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports.— 1982.— Vol.14.— P.377—381.
15. Kukleta M. Stimuli of anxiety in man // Activ. Nerv. Super.— 1995.— Vol.27, № 2.— P.143—144.
16. Taylor J.A. A personality scale of manifest anxiety // J. Abnorm. Soc. Psychol.— 1953.— Vol.48.— P.285—290.

Поступила 15.05.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-008.4-074

В.К.Кузнецова, Г.А.Любимов, М.Ю.Каменева

ДИНАМИКА СОПРОТИВЛЕНИЯ ПОТОКУ ВОЗДУХА В ФАЗУ ЕГО НАРАСТАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ¹

ГНЦ пульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

THE AIRFLOW RESISTANCE DYNAMICS AT THE ONSET STAGE DURING MAXIMAL FORCED EXPIRATION IN DIFFERENT ALTERNATIONS OF BREATH MECHANICS

V.K.Kuznetsova, G.A.Lubimov, M.Y.Kameneva

Summary

The dynamics of airway resistance at the first stage of forced expiration was studied by modified method of bodyplethysmography in 16 males, aged 55 ± 1.4 yrs, with chronic obstructive bronchitis (COB), 19 patients (5 males and 14 females, aged 38 ± 3.1 yrs) with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA), and 12 healthy subjects (7 males and 5 females, aged 38 ± 3.1 yrs). Instant R_{aw} values and fitted values of P_a were estimated, then the " $R_{aw}-P_a$ " curve was plotted. The experimental points were approximated linearly, and the equation of R_{aw} dynamics at the first stage of forced expiration was calculated: $R_{aw} = R_{aw}(P_a=0) + b \cdot P_a$, where b is an extent of the approximation line decline. R_{aw} at $P_a=0$ was closer to its quite breath values in healthy persons. It was decreased in patients with COB and was increased in patients with IFA. The " b " parameter was increased in COB patients in comparison with healthy persons and was stable in IFA patients.

Therefore, these features of the parameters allow to consider them to be a useful index of airway deformation for differential diagnostics in "flow-volume" testing.

¹ Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований.

С помощью метода общей плетизмографии, модифицированного авторами, исследовалась динамика сопротивления дыхательных путей в первую фазу форсированного выдоха у 16 мужчин в возрасте $55 \pm 1,4$ года с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), 19 больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — ИФА (5 мужчин и 14 женщин в возрасте $38 \pm 2,5$ года) и 12 здоровых (7 мужчин и 5 женщин в возрасте $39 \pm 3,1$ года). Из измерявшихся параметров рассчитывали мгновенные значения R_{aw} и соответственные ему значения P_a , а затем строилась кривая " $R_{aw}-P_a$ ". Измеренные точки линейно аппроксимировались, а затем рассчитывалось уравнение динамики R_{aw} в первую стадию форсированного выдоха: $R_{aw} = R_{aw}(P_a=0) + b \cdot P_a$, где b отражает наклон аппроксимационной прямой. R_{aw} при $P_a=0$ у здоровых было близко к его значениям, рассчитанным при спокойном дыхании. У больных ХОБ оно было ниже, а у больных ИФА выше аналогичных величин. Параметр " b " был повышен у больных ХОБ по сравнению со здоровыми, а у больных ИФА практически не изменен.

Таким образом, эти особенности параметров позволяют считать их полезными индексами при дифференциальной диагностике в тестах "кривая поток—объем".

По существующим представлениям о механических свойствах аппарата вентиляции маневр форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) используется в широкой клинической практике как своего рода специфический нагрузочный тест для выявления повышения сопротивления потоку воздуха (R_{aw}), оказываемого дыхательными путями (ДП). Как правило, анализируются "объемные" (ОФВ₁) и "скоростные" (МОС₅₀ и МОС₇₅) параметры, получаемые при регистрации динамики объема, потока и времени в процессе маневра ФЖЕЛ и, если определяется их снижение, то оно рассматривается как следствие повышения R_{aw} под влиянием патологических изменений в легких. Наиболее диагностически значимыми принято считать изменения максимальных объемных скоростей (МОС) после выдоха 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС₅₀ и МОС₇₅) [5]. Из-за меньшей изученности физических и физиологических закономерностей, формирующих первую фазу маневра ФЖЕЛ, то есть пиковую объемную скорость (ПОС), в практике функциональных исследований нет показателей, рассчитываемых из этой фазы маневра. Измеряется обычно ПОС, но ее изменениям не придается большой диагностической значимости. В то же время хорошо известно различие формы отношений поток—объем именно в начальной фазе маневра ФЖЕЛ у больных с обструктивной и рестриктивной патологией, что позволяет предположить наличие существенных различий в динамике R_{aw} при разных по характеру изменениях механических свойств не только ДП, но и паренхимы легких. Принимая во внимание изложенное, мы решили проанализировать динамику R_{aw} в фазе нарастания потока воздуха в процессе выполнения испытуемым маневра ФЖЕЛ у двух групп больных: хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) с целью выявления дифференциально-диагностических признаков между обструктивным и рестриктивным характером нарушений механики дыхания.

Обследуемую группу составили 16 мужчин больных ХОБ (средний возраст $55 \pm 1,4$ года) — 2-я группа и 19 больных ИФА (5 мужчин и 14 женщин, средний возраст $38 \pm 2,5$ года) — 3-я группа. В контрольную группу были включены 7 здоровых мужчин и 5 женщин (средний возраст $39 \pm 3,1$ года) — 1-я группа. Все

больные находились на стационарном лечении в клинике Центра и диагноз был установлен на основе детального клинического и лабораторного исследований. Всем больным, вошедшим в анализируемую группу, было проведено комплексное функционально-диагностическое исследование на установке фирмы "Егер" (ФРГ). Оно включало плетизмографию всего тела (ОПГ), регистрацию отношений поток—объем в процессе маневра ФЖЕЛ, определение диффузионной способности легких по угарному газу на уровне общей емкости легких (ОЕЛ) при задержке дыхания (ДЛ_{зд}) и на уровне ФОЕ в устойчивом состоянии вентиляции (ДЛ_{уе}). Легочную растяжимость (C_L) исследовали посредством одновременной регистрации транспульмонального давления и дыхательного объема при спокойном дыхании человека. Индекс ретракции легких (CR) вычисляли как отношение этого давления, полученного на высоте максимального глубокого вдоха, к ОЕЛ. Парциальное напряжение кислорода определяли в микропробе капиллярной артериализированной крови (P_aO_2) на аппарате АВС-1 (Дания). Оценку статических легочных объемов и показателей, рассчитываемых из записи отношений поток—объем в процессе маневра ФЖЕЛ, проводили на основе должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и соавт. [1]. Остальные показатели оценивали следуя рекомендациям, изложенным в "Руководстве по клинической физиологии дыхания" [5].

Динамика R_{aw} в фазе нарастания потока воздуха в процессе маневра ФЖЕЛ изучалась при выполнении испытуемым этих маневров в кабине ОПГ. Из записей изменений потока воздуха у рта и колебаний камерного давления рассчитывались мгновенные значения альвеолярного давления (P_A) по специально разработанной методике [4]. Полученные мгновенные значения потока воздуха и P_A использовались для расчета мгновенных значений R_{aw} через каждые $0,25 \text{ л} \cdot \text{с}^{-1}$. Так как ранее нами было установлено [2], что у здоровых имеется прямолинейная зависимость между R_{aw} и P_A как в начальной фазе маневра ФЖЕЛ (до достижения ПОС), так и при форсированном вдохе и в процессе нарастания и падения потока, мы для каждого обследуемого строили график зависимости R_{aw} и P_A . При построении графика зависимости $R_{aw}-P_A$ мы не учитывали точки, соответствующие потокам воздуха, характерным для

Таблица 1

Показатели механики дыхания и легочного газообмена у здоровых (1-я группа), больных ХОБ (2-я группа) и больных ИФА (3-я группа) ($M \pm m$)

Показатели	Группы		
	1-я	2-я	3-я
ОЕЛ, % должн.	108±4	114±3	54±3
ЖЕЛ, % должн.	102±2	64±4	50±3
ООЛ, % должн.	119±12	207±3	70±3
ОО/ОЕЛ, % должн.	105±7	177±7	128±8
R_{aw} , кПа·л ⁻¹ ·с	0,16±0,02	0,59±0,05	0,16±0,02
ОФВ ₁ , % должн.	109±5	42±5	53±4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должн.	99±2	63±3	101±1
ПОС, % должн.	120±7	53±5	98±5
МОС ₂₅ , % должн.	104±8	26±5	98±4
МОС ₅₀ , % должн.	80±5	19±3	62±4
МОС ₇₅ , % должн.	74±10	21±2	46±6
C_L , % должн.	130±12	94±7	58±10
CR, кПа·л ⁻¹	0,33±0,02	0,15±0,1	0,98±0,7
ВГО, % должн.	131±10	154±9	67±3
ДЛ _{зд} , % должн.	128±0	82±14	37±6
ДЛ _{ус} , % должн.	108±0	58±6	43±4
PaO ₂ , % должн.	106±2	87±2	83±2

спокойного дыхания (0,25—1,0 л·с⁻¹). По специально разработанной программе выполнялась аппроксимация экспериментальных точек прямой линией. Особенность такой аппроксимации проверялась по критерию Фишера и только после подтверждения ее выполнялись дальнейшие расчеты. Так как аппроксимации подвергались значения R_{aw} , рассчитанные при потоке воздуха, превышавшем 2,0 л·с⁻¹, то полученная прямая не достигала оси ординат. Поэтому выполнялась обратная экстраполяция, после чего зависимость R_{aw} и P_A в фазе нарастания потока в процессе маневра могла быть выражена следующим уравнением: $R_{aw} = R_{aw}P_{AO} + b \cdot P_A$ (рисунок). Его первый параметр (R_{aw} при $P_A=0$) — это величина R_{aw} , которую отсекает рассчитанная прямая на оси ординат, она соответствует теоретическому R_{aw} при отсутствии потока воздуха ($P_A=0$). Поэтому эта величина R_{aw} определяется индивидуальными особенностями анатомической структуры ДП и у здоровых она близка к величине R_{aw} , рассчитываемой при спокойном дыхании человека [2]. Параметр "b" в этом уравнении характеризует наклон аппроксимированной прямой к оси P_A и отражает всю совокупность нелинейных механизмов, приводящих к увеличению R_{aw} при возрастании альвеолярного давления. Эти механизмы представляют собой изменения местных сопротивлений ДП при форсированном дыхании (изменение просветов ДП, формы, углов, ветвления и т.д.). Кроме того, при увеличении потока воздуха могут происходить смены режимов течения (от ламинарного к турбулентному, изменение величины отрывных зон в районах бифуркаций и т.д.). Относительная роль этих механизмов в повышении R_{aw} не

может быть оценена, но наиболее вероятно, что основную роль в приросте R_{aw} играют изменения локальных сопротивлений при деформации легких. По этому закону, следовательно, R_{aw} в фазе прироста потока ФЖЕЛ в значительной степени зависит от деформации ДП и, следовательно, от их физических свойств и величины приложенного усилия. Кроме перечисленных двух параметров, из полученного графика рассчитывали R_{aw} и P_A в момент достижения ПОС ($R_{aw}ПОС$ и $P_AПОС$).

Результаты комплексного функционально-диагностического исследования обследованных здоровых и больных представлены в табл.1. В группе больных ХОБ изменения ОЕЛ и ее структуры, а также изменения R_{aw} и показателей, рассчитываемых на основе маневра ФЖЕЛ, в среднем соответствовали значительным нарушениям проходимости ДП. Соотношение величин C_L и CR позволяло определить у них наличие снижения эластической отдачи легких на фоне выраженной негетогенности механических свойств. Нормальные величины ДЛ_{зд} и сниженные ДЛ_{ус} при нормальном PaO₂ свидетельствовало о наличии у этих больных выраженной негетогенности регионарного распределения отношений вентиляция—кровоток при сохранении достаточной эффективности вентиляции в покое. У больных ИФА в среднем по группе имело место выраженное равноценное уменьшение ОЕЛ и составляющих ее ЖЕЛ и ООЛ. Нормальные величины R_{aw} , уменьшение абсолютных значений ОФВ₁ и скоростных показателей, соответствующее степени уменьшения ОЕЛ и ЖЕЛ, свидетельствовали об отсутствии у них нарушений проходимости ДП. Изменения C_L и CR указывали на существенное повышение эластичности легких, а изменения ДЛ_{зд} и ДЛ_{ус} — на значительное сокращение функционирующей легочной поверхности при сохранении достаточной эффективности вентиляции легких в покое. В целом изменения показателей позволяли расценить наличие у обследованных больных ИФА выраженного ограничительного (рестриктивного) синдрома. Подводя итог трактовке данных, приведенных в табл.1, можно сказать, что отобранные группы больных имели четко выраженные обструктивный (больные ХОБ) и рестрик-

Таблица 2

Показатели, характеризующие динамику сопротивления дыхательных путей потоку воздуха в первую фазу форсированного выдоха ($M \pm m$)

Показатели	Группы		
	1-я	2-я	3-я
$R_{aw}P_{AO}$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,16±0,01	0,29±0,03*	0,27±0,01*
b, л ⁻¹ ·с	0,08±0,01	0,18±0,02*	0,09±0,01
b·ОЕЛ, с	0,47±0,03	0,72±0,06*	0,24±0,01*
$R_{aw}ПОС$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,47±0,03	0,79±0,09*	0,61±0,02*
$P_AПОС$, кПа	4,8±0,3	3,4±0,4*	4±0,2*

Примечание. Звездочка — статистически достоверное отличие показателей 2-й и 3-й групп от 1-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели, характеризующие динамику сопротивления дыхательных путей потоку воздуха в первую фазу форсированного выдоха, у больных ХОБ с умеренным (1 подгруппа) и значительным (2 подгруппа) ухудшением проходимости дыхательных путей ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппы	
	1-я	2-я
$R_{aw}P_{AO}$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,28±0,09	0,27±0,02
b , л ⁻¹ ·с	0,12±0,01	0,19±0,02*
b -ОЕЛ, с	0,8±0,09	1,3±0,16*
$R_{aw}ПОС$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,8±0,14	0,8±0,12
$P_{A}ПОС$, кПа	4,3±0,6	2,9±0,5*

Примечание. Звездочка — статистически достоверные различия между 1 и 2 подгруппами ($p < 0,05$).

тивный (больные ИФА) синдромы нарушений внешнего дыхания.

Параметры, определяющие динамику R_{aw} в первую фазу маневра ФЖЕЛ, представлены в табл.2. У здоровых R_{aw} при $P_A=0$ фактически совпало с его величиной при спокойном дыхании, у больных ХОБ оно было существенно меньше его, а у больных ИФА — больше. Совпадение в среднем у здоровых двух независимо получаемых величин R_{aw} : измеряемого во время спокойного дыхания при ОПГ и рассчитываемого при построении графика его зависимости от P_A , позволяет трактовать их расхождение как следствие патологических изменений механических свойств легких. Так, существенное уменьшение R_{aw} , рассчитываемого при $P_A=0$, по сравнению с его величинами при спокойном дыхании в кабине ОПГ может быть следствием выраженной неомогенности механических свойств легких у больных ХОБ. Последняя выражалась в существенном отличии от линейной формы регистрируемой при спокойном дыхании петли бронхиального сопротивления (поток—камерное

давление). У больных ХОБ регистрировались петли не только с увеличенным наклоном к оси давления, но в них появлялись перекресты, расширения в области нуля потока и пр. В этих условиях обычные расчеты приводят к завышению величины R_{aw} [3]. Кроме того, при снижении эластической отдачи легких и выраженной неомогенности их механических свойств R_{aw} обнаруживает большее, чем у здоровых, снижение при повышении воздухонаполненности легких [5]. Этот механизм также может играть роль в расхождении этих двух величин R_{aw} у больных ХОБ.

У больных ИФА, наоборот, R_{aw} , рассчитанное при $P_A=0$, было больше его величин, получаемых при спокойном дыхании, хотя оно и оставалось в пределах нормальных значений. Из-за отсутствия достаточного экспериментального материала объяснить этот факт трудно. Но близость их значений у здоровых не позволяет рассматривать полученный результат у больных ИФА как дефектный. Поэтому вполне правомерно предположить, что в этом расхождении значений R_{aw} определенную роль может играть выраженное понижение ОЕЛ у больных ИФА.

Параметр " b " у здоровых был близок к тем величинам, которые были получены нами ранее у небольшой группы здоровых [2]. У больных ХОБ он обнаруживал отчетливое повышение, а у больных ИФА — мало изменялся по сравнению с его величинами у здоровых. Повышение " b " у больных ХОБ отражает возрастание деформируемости ДП в процессе маневра ФЖЕЛ, что вполне объяснимо повышением податливости легких при этой патологии. У больных ИФА вследствие снижения податливости легких их устойчивость к деформации под влиянием повышенного наружного давления изменялась мало.

Величина параметра " b " в каждой из групп обследуемых обнаружила выраженную вариабельность, что могло быть связано с индивидуальными различиями в размерах и механической структуре легких и ДП. Приведение его в величине воздухонаполненности легких в момент измерения — ОЕЛ (или произведение $b \cdot$ ОЕЛ) уменьшило вариабельность, связанную с индивидуальными особенностями испытуемых. В результате у больных ХОБ было выявлено существенное увеличение этого "индекса деформируемости ДП в начале маневра ФЖЕЛ", а у больных ИФА — уменьшение, по сравнению со здоровыми. Необходимо обратить внимание, что R_{aw} при ПОС увеличивалось значительно больше, чем у здоровых, не только у больных ХОБ, но и у больных ИФА. Это повышение R_{aw} не могло быть связано с тем, что у больных развивалось большее альвеолярное давление (усилие). Напротив, P_A при ПОС было достоверно меньше, чем у здоровых, у двух групп больных. Значительно большее, чем у здоровых, нарастание R_{aw} в процессе достижения ПОС у больных ИФА позволяет считать, что в механизме формирования величины ПОС существенную роль играет не только податливость ДП, но и жесткость паренхимы легких.

Несмотря на то, что для данной работы были отобраны больные с развитыми обструктивным и рестриктивным синдромами, все же выраженность нарушений

Таблица 4

Показатели, характеризующие динамику сопротивления дыхательных путей потоку воздуха в первую фазу форсированного выдоха, у больных ИФА в зависимости от величины общей емкости легких ($M \pm m$)

Показатели	ОЕЛ, % должной	
	85—60	< 60
$R_{aw}P_{AO}$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,27±0,03	0,27±0,02
b , л ⁻¹ ·с	0,08±0,01	0,09±0,01
b -ОЕЛ, с	0,26±0,04	0,23±0,01
$R_{aw}ПОС$, кПа·л ⁻¹ ·с	0,58±0,06	0,61±0,02
$P_{A}ПОС$, кПа	4,5±0,6	3,8±0,2*

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

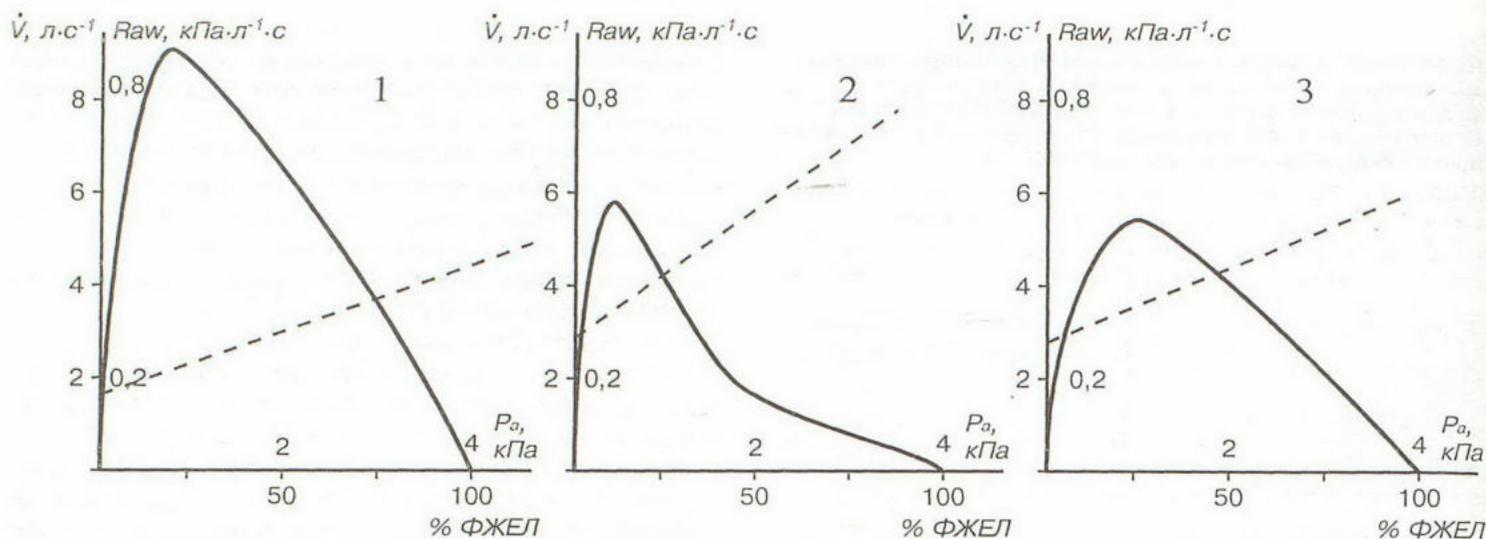


Рис. Кривые отношений поток—объем (сплошная линия) маневра ФЖЕЛ и рассчитанная аппроксимированная прямая зависимости сопротивления потоку воздуха, оказываемого дыхательными путями, от альвеолярного давления в начальной фазе маневра (прерывистая линия) у здорового человека (1), у больного хроническим обструктивным бронхитом (2) и больного идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (3).

По оси ординат: поток выдоха (\dot{V} , л·с⁻¹) и аэродинамическое сопротивление потоку (R_{aw} , кПа·л⁻¹·с); по оси абсцисс: объем выдоха (% ФЖЕЛ) и альвеолярное давление (P_A , кПа).

внутри каждой из групп имела определенные различия. Поэтому мы сопоставили значения показателей, рассчитываемых из первой фазы маневра ФЖЕЛ, с выраженностью ухудшения проходимости ДП (табл.3) и рестриктивных нарушений (табл.4). В первом случае при определении выраженности нарушений проходимости ДП мы исходили из оценки изменений комплекса показателей, включающего ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅. Выраженность же рестриктивных нарушений мы представили через величину ОЕЛ. У больных ХОБ R_{aw} при $P_A=0$ не обнаружило зависимости от выраженности ухудшения проходимости ДП, параметры “b” и “b·ОЕЛ”, напротив, увеличивались по мере нарастания этих нарушений. R_{aw} в момент достижения ПОС в среднем в этих двух подгруппах было одинаковым, P_A при ПОС было значительно меньше при резком ухудшении проходимости ДП. У больных ИФА все показатели, кроме R_{aw} при ПОС, практически не изменялись в зависимости от степени уменьшения ОЕЛ. Последнее достоверно уменьшалось по мере уменьшения ОЕЛ. В известной степени это понижение P_A могло быть связано с тем, что при уменьшении ОЕЛ вдвое дыхательные мышцы не способны развить такое же усилие выдоха, какое они способны развить при нормальной ее величине [6].

Обобщая трактовку полученных данных вполне правомерно следующее заключение. С помощью ОПГ можно получить показатели, характеризующие начальную фазу маневра ФЖЕЛ — фазу, в которой достигается ПОС. R_{aw} , измеряемое при спокойном дыхании с помощью ОПГ, отражает не только состояние собственно проходимости ДП (состояние их просвета), но степень и характер неомогенности механических свойств легких. Поэтому расчет R_{aw} при $P_A=0$ может помочь в определении истинного сопротивления потоку воздуха,

оказываемого ДП. У больных ХОБ существенную роль в повышении R_{aw} в фазе достижения ПОС играет снижение их устойчивости к деформации. У больных ИФА этот механизм выражен меньше, деформируемость ДП в начальной фазе маневра у них мало отличается от здоровых. “b·ОЕЛ”, или “индекс деформируемости ДП в начальной фазе маневра ФЖЕЛ”, обнаружил существенное возрастание по сравнению со здоровыми у больных ХОБ и падение при ИФА. Поэтому он может быть использован как дифференциально-диагностический признак двух различных типов нарушений механических свойств легких. Полученные данные могут в некоторой степени объяснить хорошо известное различие формы отношений поток—объем именно в начальной фазе маневра ФЖЕЛ у больных ХОБ и ИФА. На рисунке представлены графики отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ у здорового, больных ХОБ и ИФА. Для большей наглядности выбраны больные ХОБ и ИФА с одинаковой степенью снижения ПОС. У здорового поток плавно нарастает соответственно представленной зависимости $R_{aw}-P_A$. Замедление его прироста в зоне, близкой к ПОС, с одной стороны, отражает нарастание R_{aw} , а с другой — начало включения динамического сжатия внелегочных внутригрудных ДП, основного механизма, определяющего поток воздуха после достижения ПОС. У больного ХОБ прирост происходит быстрее, чем у здорового, график смещается к оси потока. Снижение устойчивости ДП к деформации выражается в том, что при меньшем усилии развивается большее сопротивление потоку и экспираторный стеноз ДП начинается при меньшем давлении. У больного ИФА начало графика мало отличается от такового у здорового, но затем наблюдается отчетливое замедление прироста потока так, что момент достижения ПОС выражен неотчетливо,

даже по сравнению со здоровыми. Так как устойчивость ДП к деформации при ИФА меняется мало, а упругость легких повышается, то экспираторный стеноз ДП развивается на фоне более низкого R_A и более медленно.

Выраженное уменьшение устойчивости ДП к деформации при ХОБ и отсутствие изменений этого параметра у больных ИФА, характерное различие в форме отношений поток—объем именно в начальной фазе маневра ФЖЕЛ позволили нам предположить, что степень деформации легких к моменту достижения ПОС может характеризовать тот объем воздуха, который был выдохнут к этому моменту (ОФВ_{ПОС}). Исходя из этих соображений, мы рассчитали относительную величину деформации легких к моменту достижения ПОС как ФЖЕЛ/ОФВ_{ПОС} у всех обследованных нами здоровых и больных и получили следующее: у здоровых ФЖЕЛ/ОФВ_{ПОС} составило $10 \pm 0,4$, у больных ХОБ — 37 ± 6 и у больных ИФА — $6 \pm 0,3$. При этом у больных ХОБ абсолютное значение этого отношения увеличивалось при нарастании ухудшения проходимости ДП. Так, при умеренных нарушениях оно было 13 ± 1 , а при резких — 40 ± 6 . Аналогично с уменьшением ОЕЛ уменьшалась и величина ФЖЕЛ/ОФВ_{ПОС}: $8 \pm 0,4$ — при умеренном и $5,5 \pm 0,2$ — при значительном снижении ОЕЛ.

Таким образом, оценка динамики R_{aw} в фазе нарастания потока до ПОС маневра ФЖЕЛ, проведенная с помощью метода плетизмографии всего тела, показала, что она различается у больных с обструктивным и рестриктивным синдромами нарушений. При обструктивном синдроме R_{aw} в этой фазе маневра нарастает в большей степени, чем у здоровых, в основном за счет уменьшения устойчивости ДП к деформации. В результате ПОС достигается при меньшем R_A и меньшем объеме выдоха к этому моменту выдоха. При рестриктивном синдроме устойчивость ДП к деформации практически не меняется, а с учетом величины ОЕЛ даже повышается, однако R_A в момент достижения ПОС также снижается, но, вероятно, вследствие несо-

собности дыхательных мышц развить равноценное максимальное усилие из-за уменьшения ОЕЛ. Разные механизмы формирования ПОС при этих синдромах выражаются в характерных для них формах отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ.

Применение плетизмографии всего тела для измерения R_{aw} не только при спокойном дыхании, но и в процессе маневров ФЖЕЛ позволяет получить показатели, характеризующие устойчивость ДП к деформации, что существенно расширяет диагностические возможности метода для дифференциальной диагностики обструктивного и рестриктивного синдромов.

Выявленная зависимость достигаемой величины ПОС от устойчивости к деформации ДП в процессе начальной фазы маневра ФЖЕЛ (до достижения ПОС) позволили обосновать возможность использования ФЖЕЛ/ОФВ_{ПОС}, получаемого при регистрации отношений поток—объем в процессе этого маневра, для дифференциальной диагностики обструктивного и рестриктивного типов нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.5—19.
2. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Зависимость аэродинамического сопротивления дыхательных путей человека от параметров легких дыхательного маневра // Физиология человека.— 1985.— № 5.— С.814—822.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка сопротивления дыхательных путей, определяемого методом плетизмографии всего тела // Бюл. exper. биол.— 1989.— № 4.— С.392—395.
4. Любимов Г.А. Об измерении альвеолярного давления в процессе форсированного дыхания с помощью плетизмографа всего тела // Физиология человека.— 1985.— № 1.— С.69—72.
5. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— Л.: Медицина, 1980.
6. Agostoni E., Fenn W.O. Velocity of muscle shortening as a limiting factor in respiratory air flow // J. Appl. Physiol.— 1960.— Vol.13, № 3.— P.349—352.

Поступила 23.08.94.

А.Н.Цой, О.А.Шор

ДИНАМИКА ОФВ₁ В ПЕРИОД ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИАСТМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПОСЛЕ ИХ ОТМЕНЫ

Московская медицинская Академия им.И.М.Сеченова, кафедра клинической фармакологии

THE FEV₁ DYNAMICS BEFORE AND AFTER CONTINUOUS TREATMENT WITH ANTIASTHMATIC DRUGS

A.N.Tsoy, O.A.Shor

S u m m a r y

More than 3000 respiratory function testings were analysed in patients with bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB), who were medicated during 4—11 months with inhalational glucocorticosteroids (IGCS) of high and low doses, with theophylline, β_2 -adrenomimetics of prolonged action. The patients were supervised during 5—22 months after abolition of the medicine. The efficiency of the drugs was analysed in 67 patient with most complete data on FEV₁ dynamics with its next estimation in the period of drug abolishment.

The difference between the velocity and degree of FEV₁ decrease after abolition of the medication was found, and that decrease depended not only on the dose of IGCS but on FEV₁ initial values. FEV₁ decreased faster and greater in patients medicated with high doses of IGCS and in ones with initial FEV₁ greater than 30% pred. ($p < 0.05$). Patients with BA were more sensible to the therapy. The same differences in FEV₁ dynamics were found in patients medicated with β_2 -agonists and theophylline. The former treatment does not yields on its efficacy to IGCS treatment, especially in young patients with BA, and does not depended on the disease stage. It is necessary, however, to keep treatment constant taking into account the sharp FEV₁ decrease in patients with BA and CB after β_2 -agonist abolition. The theophylline treatment ought to be began at any stage of the disease, especially in young patients, and carried out continuously to eliminate possible worsening of the bronchial pass after medication abolition.

Р е з ю м е

Проанализированы более 3000 результатов исследований ФВД у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ), получавших 4—11 месяцев ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в высоких и низких дозах, препараты теофиллина, β_2 -адреностимуляторы длительного действия (β_2 -АС) и наблюдавшихся в течение 5—22 месяцев после их отмены. У 67 пациентов с наиболее полными данными анализировалась эффективность их влияния по динамике ОФВ₁ с последующей оценкой его в период отмены препаратов.

Выявлено различие в скорости и степени снижения ОФВ₁ после прекращения лечения, зависящее не только от дозы ИГКС, но и от исходной величины ОФВ₁: быстрее и в более выраженной степени снижалось ОФВ₁ у больных в группе с ИГКС низких доз и с исходным ОФВ₁ < 30% ($p < 0,05$), больные БА лучше поддаются лечению. Выявлены различия в динамике ОФВ₁ и у больных, принимавших β_2 -АС и ТФ. Эффективность лечения β_2 -АС не уступает ИГКС (особенно у молодых больных БА) и не зависит от стадии заболевания. Однако, учитывая резкое снижение ОФВ₁ у больных БА и ХБ после отмены β_2 -АС, лечение лучше проводить постоянно. Лечение ТФ следует начинать на любой стадии заболевания, особенно у более молодых пациентов и проводить длительно, опасаясь возможного ухудшения проходимости бронхов после отмены препаратов.

Несмотря на большое количество различных исследований, касающихся лечения бронхиальной астмы (БА), многие стороны еще остаются спорными. В частности, недостаточно данных о длительных проспективных исследованиях эффективности лечения антиастматическими лекарственными средствами (ААЛС). Большинство исследований посвящены оценке влияния какого-либо конкретного ААЛС, его фармакодинамики и фармакокинетики на рандомизированных группах больных [1,2,3]. В литера-

туре были найдены единичные сведения по наблюдению больных БА, принимающих различные ААЛС максимум в течение 1—1,5 года [4,5,8], ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и β_2 -адреностимуляторы (β_2 -АС), детей [7] и взрослых [6]. При этом авторы не оценивали качество жизни больных. Таким образом, даже такие более или менее длительные исследования не могут ответить на вопрос о том, как снижаются показатели бронхиальной проходимости и какова ее обратимость.

Цель данной работы — оценка динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в период приема ААЛС (препараты теофиллина — ТФ, β_2 -АС длительного действия, ИГКС) от 4 до 11 месяцев и в период от 5 до 22 месяцев после их отмены у больных с бронхообструктивным синдромом. В данной работе использовали результаты динамического наблюдения за больными, получавшими ААЛС, и проведения повторных проб с β_2 -стимуляторами для определения обратимости бронхиальной обструкции.

Данное исследование проводили с использованием первичной медицинской документации по клиническому изучению применения ААЛС у больных БА и хроническим обструктивным бронхитом (ХБ), накопленной за 1985—1993 гг. работы кабинета функции внешнего дыхания кафедры клинической фармакологии ММА им.И.М.Сеченова. Исследованию подвергались пленки с записями результатов изучения ФВД (исследование объем—поток и бодиплетизмография) в исходе и пробы с β_2 -АС на обратимость бронхиальной обструкции.

Для осуществления задач исследования было проанализировано свыше 3000 пленок больных, принимавших ИГКС, ТФ и β_2 -АС длительного действия. Все исследования выполнялись на аппарате "Бодискрин II" фирмы "Jaeger", Германия.

После тщательного анализа из имевшихся первоначально данных было отобрано для дальнейшего исследования 67 записей ФВД пациентов, страдающих БА и ХБ и получавших ИГКС, ТФ и β_2 -АС (таблица).

Среди больных, получавших в течение 7—11 месяцев ИГКС (беклометазона дипропионат, пульмикорт) и наблюдавшихся в течение 8—14 месяцев после их отмены, было выделено несколько групп в зависимости от дозы и исходного значения $ОФВ_1$: получавших низкие дозы (ИГКСН) стероидов (в среднем по 200 мкг/сутки беклометазона) и высокие (ИГКСВ) дозы (800 мкг/сутки); группы с исходным значением $ОФВ_1$ ниже 30% ($ОФВ_1 < 30\%$) и свыше 30% ($ОФВ_1 > 30\%$) от должных величин. Среди больных ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$ было 6 человек (5 страдало БА и 1 ХБ, 1 мужчина и 5 женщин); в группе $ОФВ_1 > 30\%$ было 6 человек (5 больных БА и 1 — ХБ, 3 мужчин и 3 женщин). Больных ИГКСВ $ОФВ_1 < 30\%$ было 4 человека (3 страдало БА, 1 ХБ, 2 мужчин и 2 женщины); и

больных ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ было 4 человека (3 с БА и 1 страдал ХБ, 1 мужчина и 3 женщины).

Среди больных, принимавших ТФ (теопэк, ретафиллин, дулофиллин, теотард) в течение 5—7 месяцев и наблюдавшихся 4—6 месяцев после их отмены, были выделены группы с исходным значением $ОФВ_1 < 55\%$ и со значением $ОФВ_1 > 55\%$, а также возрастные группы до 40 лет и старше 40 ($ТФ < 40$ и $ТФ > 40$). В группе ТФ $ОФВ_1 < 55\%$ было по 7 человек из каждой возрастной группы и каждой нозологии; в группе ТФ $ОФВ_1 > 55\%$ было 11 человек, из них ТФ < 40 лет — 7 человек и 4 — ТФ > 40, из них у 5 была БА, у 4 — ХБ.

Среди больных, находившихся на лечении β_2 -АС длительного действия (формотерол) в течение 4—6 месяцев и наблюдавшихся 4—6 месяцев после их отмены, были выявлены возрастные группы β_2 -АС < 40 лет и β_2 -АС > 40 лет. В группе β_2 -АС < 40 было 3 мужчин и 9 женщин, из них 9 человек были с БА и 3 страдали ХБ; в группе β_2 -АС $ОФВ_1 > 40$ было 9 женщин и 1 мужчина, 8 с БА и 2 с ХБ.

Отобранные и отсортированные для дальнейшего анализа данные по пациентам, включавшие пленки с многочисленными записями показателей ФВД, сделанных во время повторных контрольных осмотров больных, находившихся на вышеописанных длительных лечебных программах, далее вносились в специально составленную для этой цели компьютерную базу данных. В нее входили фамилия, имя, отчество больного, регистрационный номер исследования, диагноз, цель исследования, дата исследования, результат исследования и важнейшие показатели ФВД и бодиплетизмографии с включением должных величин и процентов от должного значения. Программное обеспечение позволяло проводить быструю компьютерную сортировку данных по любому показателю и признаку исследования, а также осуществлять поиск любых заданных характеристик, что существенно облегчало в дальнейшем статистическую обработку данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики и корреляционного анализа. В случае нормального распределения признака в группах использовался критерий Стьюдента и рассчитывалась линейная корреляция. При ненормальном распределении применялись непараметрические

Т а б л и ц а

Характеристика данных ФВД по возрасту, полу, нозологии пациентов и исследуемому препарату ($X \pm SEM$)

	Средний возраст больных, лет		Больные, получавшие ингаляционные стероиды, чел.		Больные, получавшие теофиллины, чел.		Больные, получавшие β_2 -агонисты, чел.	
	БА	ХБ	БА	ХБ	БА	ХБ	БА	ХБ
Мужчины	43±0,6	46±0,7	5	2	4	6	1	3
Всего ...			7		10		4	
Женщины	41±0,2	44±0,8	11	2	8	7	16	2
Всего ...			13		15		18	

кие методы: рассчитывался критерий Вилкоксона и корреляция Спирмена. Эти расчеты проводились также при помощи компьютерной обработки с использованием программ *Statgraph*, *FoxPro 2.5 LAN* и *Fox-Graph*® *Fox Software* под управлением операционной системы *DOS 6.0*, а также в среде *Windows 3.1*® *Microsoft Corp.*

В группе больных ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$ выявились следующие закономерности (рис.1). Через 1—2 месяца после начала терапии происходило достоверное увеличение показателя $ОФВ_1$ на 25% по сравнению с исходным значением у больных БА и на 15—20% у больных ХБ. В течение всей лечебной программы (7—11 месяцев) это значение оставалось постоянным, после прекращения лечения в течение 3—4 месяцев показатель оставался прежним, но в последующий период времени 8—14 месяцев $ОФВ_1$ снижался постепенно до значения, на 50% превышающего исходное (50%).

В группе больных, принимавших ИГКСН $ОФВ_1 > 30\%$ у больных БА и ХБ в первые два месяца лечения показатель возрастал на 20% и держался так в течение всего периода лечения (7—10 месяцев) и спустя 3—4 месяца после прекращения его; затем наступало его снижение и в течение 8—14 месяцев достигало значения, превышающего на 60% исходное (60%).

У больных, принимавших ИГКСВ, $ОФВ_1 < 30\%$ за первые 2 месяца показатель увеличился на 20% у больных БА и на 15% у больных ХБ (рис.2); это значение оставалось постоянным в период лечения (6—9 месяцев) и через 6—7 месяцев после его прекращения, затем происходило снижение его в последующие 8—15 месяцев до значения, на 80% превышавшего исходное (80%).

В группе больных с ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ динамика $ОФВ_1$ была одинакова у больных БА и ХБ: на 20% увеличивалось значение $ОФВ_1$ в течение 1—2 месяцев, сохранялось на этом уровне в течение всего периода лечения и спустя 6—8 месяцев после окончания программы снижалось до значения, на 80% (80%)

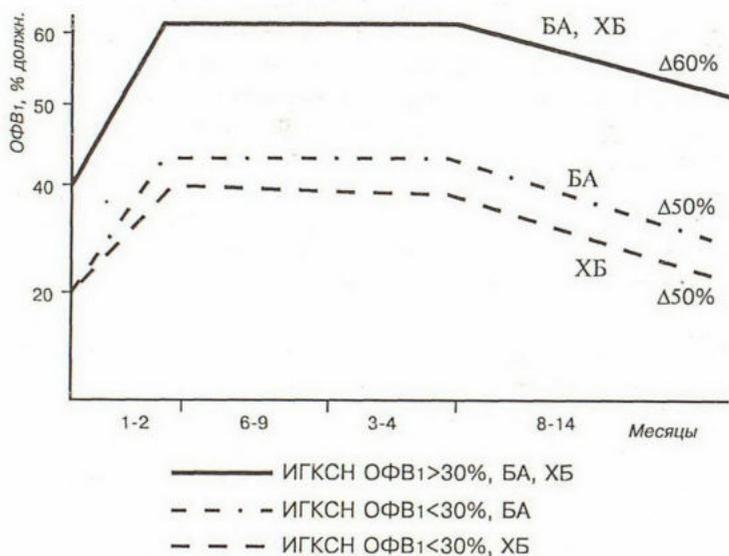


Рис.1. Динамика показателей $ОФВ_1$ больных БА и ХБ в группе ИГКСН $ОФВ_1 > 30\%$ и ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$.

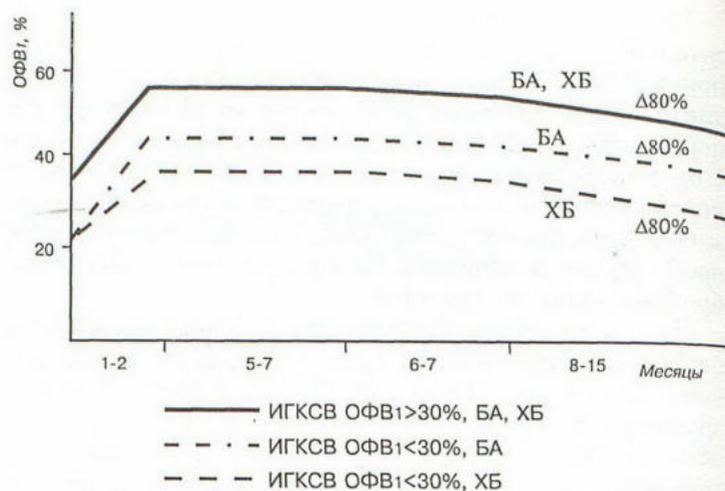


Рис.2. Динамика $ОФВ_1$ больных БА и ХБ в группе ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ и $ОФВ_1 < 30\%$.

превышающего исходное, в течение последующих 8—12 месяцев.

Таким образом, различие в скорости и степени снижения $ОФВ_1$ у больных зависело не только от дозы ИГКС, но и от исходной величины $ОФВ_1$: быстрее и в более выраженной степени снижалось $ОФВ_1$ ($p < 0,05$) у больных, принимавших низкие дозы ИГКС и с исходными значениями $ОФВ_1 < 30\%$.

На рис.3 отображена графически динамика показателей $ОФВ_1$ у больных БА и ХБ в группе принимавших β_2 -АС длительного действия в возрасте до и старше 40 лет (β_2 -АС < 40 и β_2 -АС > 40). Через 3—4 месяца от начала приема препарата в группе β_2 -АС < 40 значение $ОФВ_1$ увеличилось на 20% и оставалось таким в течение всего периода лечения (4—8 месяцев), после отмены препарата наблюдалось постепенное снижение $ОФВ_1$ в течение 1—4 месяцев, а через 4—6 месяцев снизилось до значения, которое оказалось на 25% ниже исходного (-25%), при этом не была выявлена зависимость динамики показателей от исходного значения $ОФВ_1$ в обеих группах больных.

У больных БА в группе β_2 -АС > 40 в течение 3—4 месяцев значение $ОФВ_1$ недостоверно изменилось — увеличилось на 5—10% ($p > 0,05$), а у больных бронхитом на 5—7% ($p > 0,05$), и сохранилось на этом уровне 1—2 месяца с последующим снижением за 5—10 месяцев до значения на 25% ниже первоначального (-25%).

Таким образом, динамика $ОФВ_1$ в группе β_2 -АС < 40 была одинакова как у больных БА, так и ХБ, в группе же β_2 -АС > 40 увеличение $ОФВ_1$ во время лечения было достоверным лишь у больных БА. Однако динамика $ОФВ_1$ после отмены препаратов была одинакова в обеих группах.

Не выявилось достоверных различий в динамике показателей $ОФВ_1$ у больных БА и ХБ в группе ТФ < 40 в зависимости от исходного значения $ОФВ_1$. Через 3—4 месяца от начала лечения показатель возрос на 10—20% ($p < 0,05$), начал снижаться сразу после отмены препарата и через 7—10 месяцев достиг значения на 15% ($p < 0,05$) меньше исходного (-15%). В группе

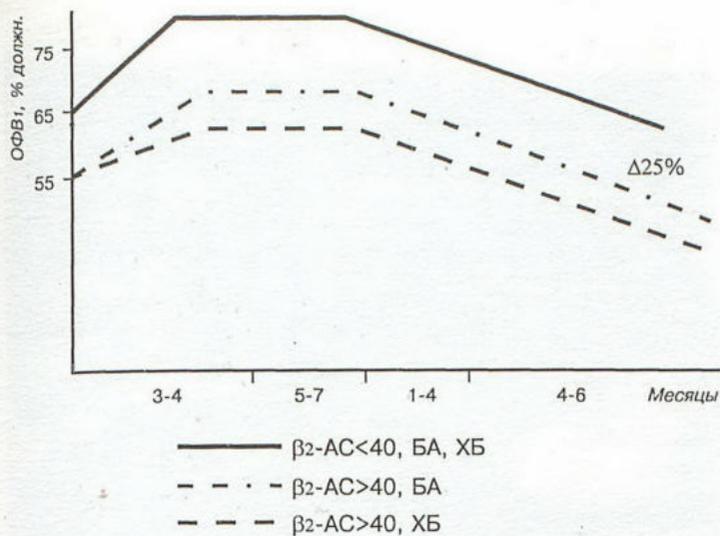


Рис.3. Динамика показателей ОФВ₁ в группе β_2 -АС < 40 лет и β_2 -АС > 40 лет.

ТФ > 40 у больных как БА, так и ХБ с исходным ОФВ₁ > 55% произошло увеличение показателя на 15% ($p < 0,05$), в подгруппе с исходным ОФВ₁ < 55% на 10% ($p < 0,05$) показатели держались на достигнутом уровне в течение периода лечения (5—7 месяцев), затем они снизились на 25% ниже первоначального значения (-25%) — рис.4.

Таким образом, снижение ОФВ₁ после отмены ТФ у более молодых больных было менее выражено и происходило не так резко, как в группе ТФ > 40.

З а к л ю ч е н и е

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать некоторые теоретические и практические выводы.

Лечение ИГКСН одинаково эффективно при любом исходном значении ОФВ₁, однако при большем значении этого показателя, то есть при менее тяжелом течении заболевания, после окончания лечения показатели ФВД остаются дольше на увеличенном уровне и снижаются до значений, превышающих исходные. Больные БА лучше поддаются лечению, чем больные ХБ. Из этого следует, что при более раннем начале ингаляционной гормонотерапии можно дольше поддерживать достигнутый лечебный эффект и после отмены ИГКС у больных как БА, так и ХБ.

При сравнении результатов наблюдения за больными, лечившимися разными дозами ИГКС, можно сделать вывод, что показатели ФВД у больных, получавших ИГКСВ после отмены препаратов оставались на уровне значений, намного превышающих исходные показатели больных, лечившихся как ИГКСН, так и ИГКСВ. Эта зависимость наблюдалась при обеих нозологиях и различных значениях исходного ОФВ₁. Так что более эффективным можно считать лечение, начатое в более ранние стадии болезни и сразу ИГКСВ у больных БА и ХБ.

При оценке результатов наблюдения за больными, принимавшими β_2 -АС длительного действия, выяснилось,

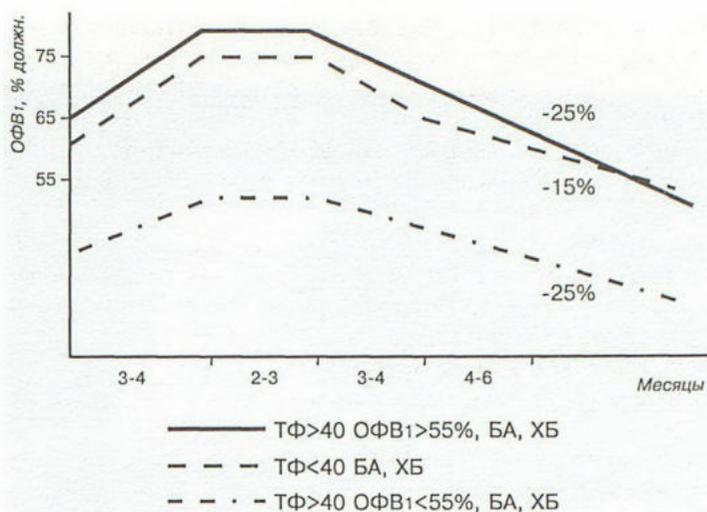


Рис.4. Динамика ОФВ₁ у больных в группах ТФ < 40 и ТФ > 40 ОФВ₁ < 55% и > 55%.

что после отмены препарата происходило постепенное ухудшение функции внешнего дыхания и оно не зависело от исходного значения ОФВ₁ и от возраста пациентов. Однако лечение больных более молодого возраста (β_2 -АС < 40) было более эффективным, чем пожилых больных, а пациенты, страдавшие ХБ, хуже отвечали на лечение по сравнению с больными БА. Таким образом, эффективность лечения β_2 -АС длительного действия не уступает по эффективности лечению ИГКС (особенно у больных до 40 лет), не зависит от стадии заболевания и является более эффективным у молодых пациентов (до 40 лет) и больных БА; однако, учитывая резкое ухудшение показателя ОФВ₁ пациентов с бронхообструктивным синдромом после отмены препаратов, лечение этими препаратами следует проводить постоянно или проявить осторожность при решении вопроса о постоянном их назначении.

Доказанная многочисленными исследованиями эффективность препаратов ТФ подтверждается и в данной работе, она сравнима с эффектом от лечения ИГКС препаратами, особенно в более молодой группе больных, и одинакова с результатами лечения β_2 -АС длительного действия. Однако после отмены препарата, как и в случае применения β_2 -АС, происходило постепенное ухудшение состояния пациентов, однако конечные показатели ОФВ₁ при лечении ТФ были несколько выше по сравнению с β_2 -АС. Это ухудшение было более выражено у больных старше 40 лет и не зависело от исходного значения ОФВ₁ и нозологии обструктивного синдрома. Улучшение функции дыхания в начале терапии было заметно у более молодых больных БА и ХБ и также не зависело от исходного значения ОФВ₁. Таким образом, лечение ТФ следует начинать на любой стадии заболевания, особенно у более молодых пациентов, и проводить длительно, опасаясь возможного ухудшения проходимости бронхов после отмены препаратов.

Все вышеуказанные выводы нуждаются в подтверждении на большем количестве рандомизированных групп больных БА и ХБ в сопоставлении с контрольными группами при длительном лечении ААЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Budesonide. Clinical Experience in Asthma and Rhinitis / Ed. P.J.Barnes, N.Mygind.— Manchester: ADIS Press Int. Limited, 1988.— P.26—32.
2. Byrne P.O. The management of adult asthma // Inhaler Therapy in Asthma (Highlights of a Satellite Symposium Organized by Astra at the First Congress of the European Respiratory Society) — Brussels, 1991.— P.13—15.
3. Fabbri N.J. The diagnosis and management of asthma // Asthma Management and Drug Design (Highlights of a Satellite Symposium Organized by Astra at the Second Annual Congress of the European Respiratory Society)— Vienna, 1992.— P.15—17.
4. Flenley D.C. Can today's treatment prevent tomorrow's obstruction // Br. J. Clin Pract.— 1988.— Vol.42, № 2.— Suppl.59.— P.25—36.
5. Gross N.J. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease.— London: Franklin Scientific Publ., 1993.— P.19—23.
6. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzieleghem M.A., Ramsdale E.H., O'Bryne P.M., Hargreave F.E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid-dependant asthmatics // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.632—636.
7. Kerrebijn K.F., van Ess-Zandvliet E.M., Neijens H.J. Effects of long-term treatment with inhaled corticosteroids and β -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
8. Petty T.L. Early identification and intervention in chronic obstructive pulmonary disease // Lung Respir.— 1993.— Vol.10.— P.2—3.

Поступила 31.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-002-06

Т.В.Спичак, В.С.Реутова

СТОЙКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО БРОНХИОЛИТА

НИИ педиатрии РАМН, Москва

RESPECTIVE BRONCHOPULMONARY IMPAIRMENTS AFTER BRONCHIOLITIS RELIEF

T.V.Spichack, V.S.Reutova

Summary

Examination results in 95 children after bronchiolitis relief caused the obliteration development are presented in the article. The patients were divided into the following groups relatively to prevalence of obliteration: the group with McLeod syndrome, the "lobar obliteration" group, and the "focal obliteration" group. The characteristics of every marked obliteration types was observed. The data of histology studies in pulmonary tissue were observed in 4 operated children.

Резюме

В статье представлены результаты обследования 95 детей, перенесших бронхиолит, приведший к развитию облитерации в легких, по распространенности которых выделены следующие группы: больные с синдромом Маклеода, с "долевой" и "очаговой" облитерацией. Дана характеристика каждого из выделенных вариантов облитерации. Приведены данные гистологического исследования легочной ткани 4 детей, оперированных по поводу облитерирующих процессов в легких.

Одним из неблагоприятных воздействий вирусов на легочную ткань является формирование облитерирующих процессов в легких. Облитерирующий бронхиолит представляет собой фиброзный процесс, который в первую очередь поражает мелкие дыхательные пути и в значительной степени снижает перфузию легочной ткани за счет нарушений на уровне капилляров [11]. Клинически облитерирующие процессы в легких часто протекают по типу хронической обструктивной болезни. В настоящее время установлено, что одним из вариантов облитерирующих бронхиолитов является синдром Маклеода, или "одностороннего сверхпрозрачного легкого" [5,7,9].

Целью наших исследований явилось изучение клинико-рентгенологических и функциональных особенностей облитерирующих процессов в легких у детей.

Больные обследовались по программе, включающей тщательный сбор анамнестических данных, оценку особенностей клинических проявлений и рентгенограмм в динамике патогенетического процесса, проведение бронхографии традиционным методом, сцинтипневмографии с макроагрегированным альбумином (ММА), меченным технецием, в ряде случаев — проведение бронхоскопии. Детям старше 5 лет, наряду с исследованием статических и динамических легочных объемов по общепринятой методике, проведено исследование

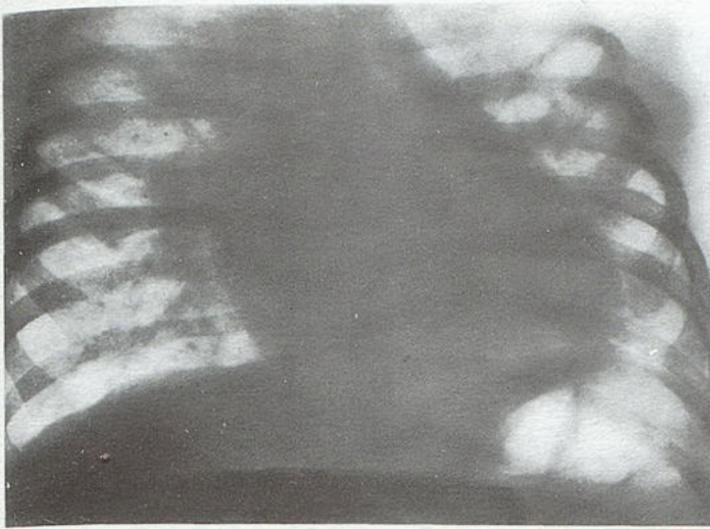


Рис.1. Рентгенограмма органов грудной клетки Насти Т., 8 мес. Диагноз: бронхиолит.

Легочный рисунок усилен в обоих легких за счет участия в реакции мелких элементов рисунка. Типичные для пневмонии инфильтративные тени отсутствуют.

дование функции внешнего дыхания методом компьютерной флоуметрии на приборе "Пневмоскрин", определение бронхиального сопротивления открытым методом прерывания потока на приборе "Бронхоскрин" (ФРГ), газовый анализ выдыхаемого воздуха на приборах "Капнограф" и "Рапокс" (Голландия). У 4 детей проведено морфологическое исследование резецированной легочной ткани.

Наибольшую диагностическую значимость для выявления облитерирующих процессов в легких, помимо морфологического исследования, имеют такие методы, как бронхография и сцинтипневмография. При бронхо-

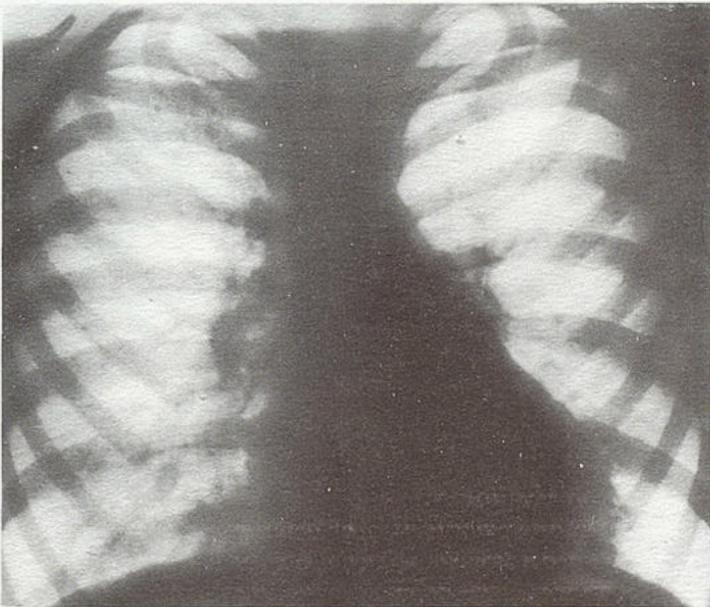


Рис.2. Рентгенограмма органов грудной клетки того же ребенка в возрасте 3,5 года.

Сердце смещено влево. Рисунок левого легкого обеднен, прозрачность его повышена.

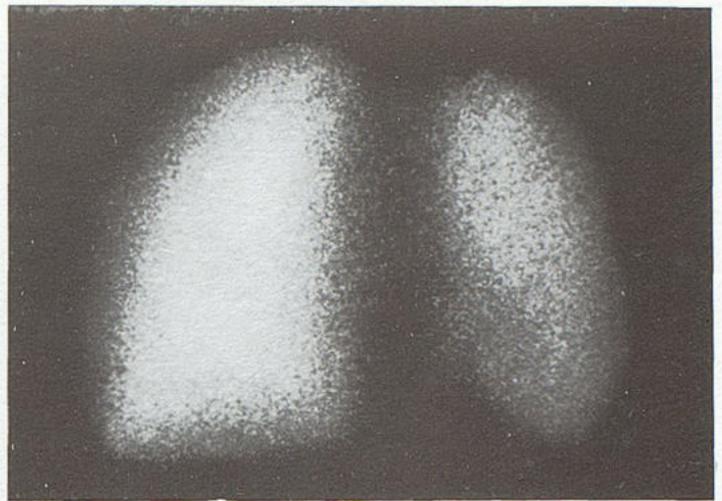


Рис.3. Сцинтипневмограмма того же ребенка (задняя проекция).

Размеры изображения правого легкого увеличены с равномерным контрастированием. Размеры изображения левого легкого уменьшены, имеется диффузное снижение контрастности, наиболее выраженное в заднемедиальном отделе, где фиксируются следы накопления препарата.

графии признаком облитерации служит незаполнение, или "обрыв", бронхов на уровне генераций 7—8-го порядка и ниже, при сцинтипневмографии — выраженное снижение капиллярного легочного кровотока.

Нами обследовано 95 больных с облитерирующими процессами в легких в возрасте от 8 мес. до 20 лет.



Рис.4. Бронхограмма левого легкого (прямая проекция) того же ребенка.

Дистальная треть бронхов не контрастируется. Все бронхи имеют умеренную деформацию. Мелкие их разветвления отсутствуют. Концевые контрастированные отделы имеют "обрубленный" вид.

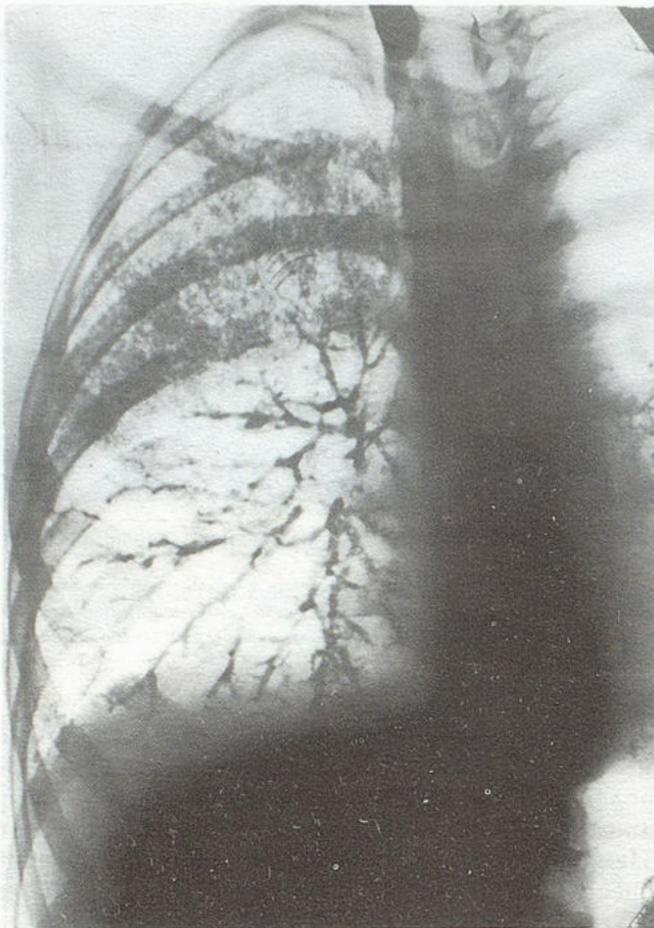


Рис.5. Бронхограмма правого легкого Марины Б., 7,5 года.

Бронхи нижней доли умеренно деформированы, обеднены мелкими разветвлениями. Бронхи верхней и средней долей контрастируются до периферии.

Анамнестические данные свидетельствовали о перенесенном всеми больными тяжелом затяжном легочном процессе с выраженной обструкцией дыхательных путей в возрасте 1—2 лет жизни. Чаще он трактовался как “пневмония”. На рентгенограммах первого острого эпизода, имевшихся у 9 больных, выявляемые тени носили облаковидный характер и были менее выраженными, чем при пневмонической инфильтрации (рис.1). При контрольной рентгенографии в участках с наибольшими изменениями наблюдалось обеднение сосудистого рисунка. Снижение перфузии этих зон подтверждалось при сканировании (рис.2, 3). “Обрыв” на уровне мелких бронхов при бронхографии указывал на их облитерацию (рис.4). Развитие описанной картины было прослежено нами в пульмонологическом отделении у трех ранее здоровых детей.

Как показали наши наблюдения, облитерирующие процессы в легких не ограничиваются формированием синдрома Маклеода. Развитие облитерации после бронхиолита может иметь “долевой” и “очаговый” характер. С учетом данных бронхографии все больные были разделены нами на четыре группы.

1-ю группу (27 больных) составили дети с классическим синдромом Маклеода, детальная характеристика которого представлена в наших предыдущих публикациях [1,2,3].

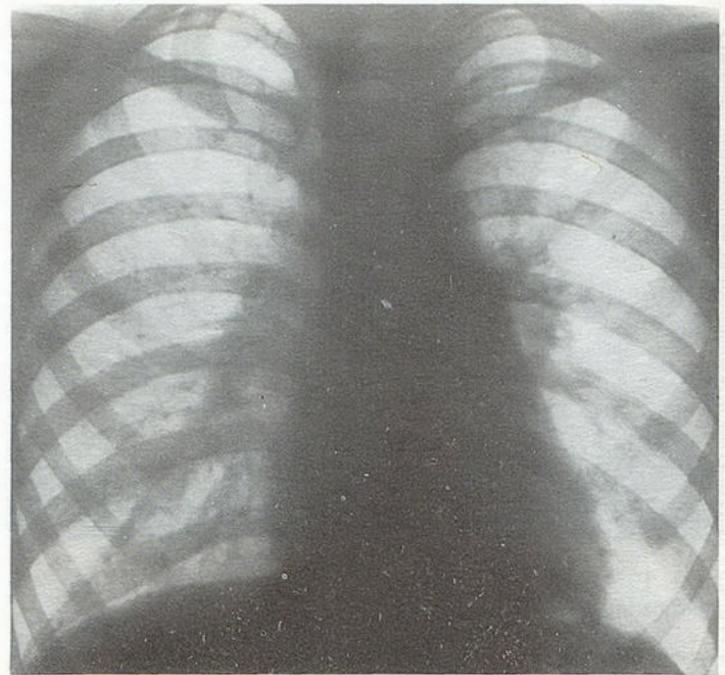


Рис.6. Рентгенограмма органов грудной клетки Лены Н.

Небольшое смещение сердца влево. Рисунок средних и нижних отделов левого легкого обеднен. Прозрачность этих отделов повышена по сравнению с симметричными участками правого легкого.

Во 2-ю группу вошли 4 больных, имеющих облитерирующий бронхиолит в пределах одной доли — “долевой” вариант.

3-ю, наиболее многочисленную, группу (61 больной) составили дети с “очаговой” или “гнездовой” облитерацией в пределах одного легкого — “очаговый” вариант.

В 4-ю группу были включены 3 детей, имевших “очаговую” облитерацию в обоих легких.

Следует отметить, что при всех разновидностях облитерирующих процессов в легких у больных имеется непостоянный кашель с отхождением скудной негнойной мокроты. На ранних этапах заболевания в клинической картине превалирует обструктивный синдром, выслушиваются характерные мелкопузырчатые влажные хрипы.

При “долевом” поражении влажные хрипы могут быть немногочисленными и непостоянными. Они, как правило, выслушиваются в одном и том же участке легкого при присоединении острого респираторного заболевания. В отличие от больных с синдромом Маклеода над зоной поражения отсутствует ослабленное дыхание. Рентгенологически имеется локальное обеднение легочного рисунка, хотя этот признак часто игнорируется рентгенологами. Рентгенологический синдром “воздушной ловушки” отсутствует. При бронхографии бронхи имеют “обрыв” на уровне респираторных бронхиол в пределах одной доли (рис.5). При бронхоскопии определяется локальный катаральный эндобронхит со скудным секретом, при скитипневографии — локальное обеднение капиллярного кровотока. Из 4 детей функция внешнего дыхания исследована только у одного ребенка, отмеченное умеренное нарушение бронхиальной проходимости

было выявлено преимущественно на уровне средних и мелких бронхов, бронхиальное сопротивление сохранялось в пределах нормы. Газовый анализ свидетельствовал о нарушении равномерности распределения вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений в легких.

При одностороннем "очаговом" варианте облитерации над всей поверхностью легкого выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. В отличие от синдрома Маклеода ослабление дыхания менее выражено. В большинстве случаев, как и при синдроме Маклеода, имеется выраженное обеднение легочного рисунка, создающее рентгенологическую картину одностороннего "сверхпрозрачного" легкого (рис.6), но реже выявляется симптом "воздушной ловушки". При бронхографии, наряду с "обрубленными" бронхами, имеются совершенно неизменные бронхи, заполненные контрастным веществом до мельчайших разветвлений (рис.7). При бронхоскопии имеются признаки одностороннего разлитого скудного эндобронхита. При сцинтипневмографии выявляется снижение капиллярного кровотока чаще на протяжении всего легкого, реже — в виде отдельных участков (рис.8), что отражает "очаговый" характер облитерации. Исследование функции внешнего дыхания у этой группы детей методом компьютерной флоуметрии выявляет умеренные нарушения бронхиальной проходимости генерализованного характера. Бронхиальное сопротивление, как правило, не повышено. Газовый анализ выдыхаемого воздуха свидетельствовал о неравномерности распределения вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Сопоставление функции внешнего дыхания у больных с "очаговым" и "тотальным" (синдром Маклеода) облитерирующим бронхиолитом показало однотипность выявленных нарушений, но их меньшую выраженность, что можно объяснить "очаговостью" поражения (таблица).

В особую, хотя и самую малочисленную, группу мы выделили 3 больных с двусторонней "очаговой" облитерацией. Эти больные имели наиболее тяжелую клиническую картину, обусловленную выраженной дыхательной недостаточностью (одышка в покое, акроцианоз, выраженный синдром бронхиальной обструкции). Рентгенологически на первый план выступает вздутие легочной ткани, у 2 детей отмечена картина одностороннего "сверхпрозрачного" легкого, у 2 имелись дольковые ателектазы, у всех 3 — взбухание дуги легочной артерии. При бронхографии "обрыв" отдельных бронхов на уровне сегментарных и субсегментарных был выявлен в обоих легких, у всех детей в большей степени страдало левое легкое. При бронхоскопии отмечен двусторонний катарально-гнойный эндобронхит с незначительным количеством секрета в бронхах. При сцинтипневмографии нарушения капиллярного кровотока выявлялись в обоих легких, что соответствовало двустороннему характеру поражения бронхов. Из 3 детей функция внешнего дыхания исследована у одного ребенка, у которого методом компьютерной флоуметрии выявлены значительно выраженные нарушения бронхиальной проходимости комбиниру-

ванного характера, бронхиальное сопротивление значительно повышено, значительно более выражена неравномерность распределения вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений.

У всех детей отмечены электрокардиографические и эхографические признаки сформировавшегося легочного сердца.

Мы придерживаемся консервативной тактики лечения больных с облитерирующими процессами, учитывая отсутствие у них признаков хронической интоксикации, негнойный характер эндобронхита, урежение и меньшую тяжесть обострений с возрастом. С этим связана малочисленность наших наблюдений по морфологическим особенностям. Полученные нами данные при гистологическом исследовании четырех оперированных в хирургическом отделении нашего института больных свидетельствовали о наличии облитерации на уровне бронхов и бронхиол, участков дис- и ателектазов, эмфиземы. У 3 из 4 оперированных больных в отличие от больных хронической пневмонией отсутствовали выраженные деструктивные изменения стенок бронхов с поражением хрящевого и мышечного слоев. Подобную картину наблюдали у оперированных больных с синдромом Маклеода и другие исследователи [4,6,8,9].

Как показали наши наблюдения, стертость симптоматики заметно снижает выявляемость больных с "долевым" вариантом. Диагностика двусторонней "очаговой" облитерации также крайне затруднительна, но по иной причине. Тяжесть клинических проявлений, выраженная деформация грудной клетки, быстрое развитие легочно-сердечной недостаточности приводят к ошибочной трактовке данных бронхографии, когда двусторонний очаговый обрыв бронхов расценивается как порок развития бронхов.

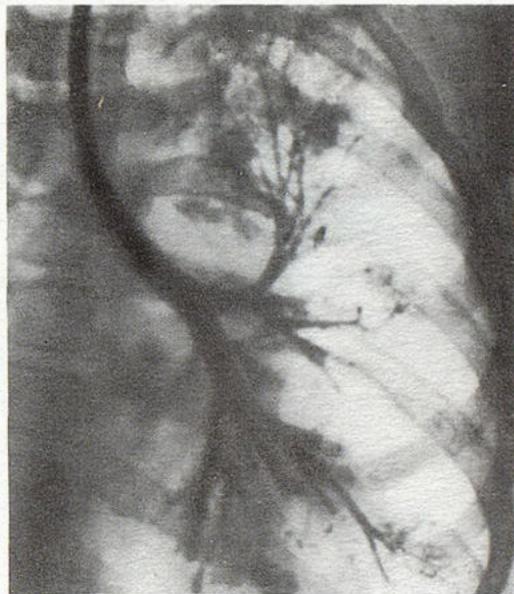


Рис.7. Бронхограмма левого легкого того же ребенка (передняя проекция).

Топография бронхов не изменена. В каждом из сегментов имеются очаговые участки нарушения проходимости бронхов (отсутствуют мелкие разветвления), чередующиеся с участками нормального контрастирования мелких разветвлений. Просветы сегментарных и субсегментарных бронхов умеренно деформированы.

Показатели функции внешнего дыхания у больных с "очаговой" и "тотальной" формой облитерирующего бронхолита ($M \pm m$, %)

Показатели	Очаговая форма (n=11)	Тотальная форма (n=8)	p
Бронхиальное сопротивление	124,3±7,17	136,2±24,2	
ФЖЕЛ	84,8±2,93	74,3±4,43	≤0,05
ОФВ ₁	70,0±1,98	59,4±4,16	<0,05
ПСВ	75,0±3,16	63,3±5,29	
МОС ₂₅	62,4±2,85	48,0±4,43	<0,05
МОС ₅₀	49,2±1,90	39,5±4,54	
МОС ₇₅	40,8±3,75	34,3±5,21	
I _{O2}	16,7±2,99	11,9±0,93	
I _{CO2}	12,5±1,18	10,9±0,92	

Примечание. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек, ПСВ — пиковая скорость выдоха, МОС_{25,50,75} — максимальная объемная скорость в точке 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ, I_{O2} и I_{CO2} — показатели оксикапнографии — индексы по кислороду и по углекислому газу.

истикой. В то же время "долевые" и "очаговые" облитерирующие процессы в легких редко диагностируются. Причиной этого при "долевых" поражениях может служить стертость клинических и рентгенологических проявлений. Многие больные с "очаговой" облитерацией могут скрываться под "маской" бронхиальной астмы или астматического бронхита, развитию которых предшествует острый эпизод "пневмонии" (бронхолита). К сожалению, не всегда достаточно внимательно оценивается такой рентгенологический признак, как обеднение легочного рисунка, особенно если оно носит локальный характер.

Для улучшения диагностики облитерирующих процессов в легких мы считаем необходимым проведение бронхологического и/или сцинтипневмографического обследования больных с затяжной или хронически протекающей бронхиальной обструкцией, особенно при асимметрии физикальной картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спичак Т.В. Односторонние нарушения функционального легочного кровотока у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1978.
2. Спичак Т.В., Лукина О.Ф. // Вопр. охр. мат. — 1986. — № 9. — С.16—18.
3. Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Марков Б.А. // Педиатрия. — 1983. — № 4. — С.30—33.
4. Cookson J.B., Mabin T. // Centr. Afr. J. Med. — 1975. — Vol.21, № 6. — P.133—135.
5. Cumming G.R., Macpherson R.J., Chernic V. // J. Pediatr. — 1971. — Vol.78, № 2. — P.250—260.
6. Margolin H.N., Rosenberg L.S., Felson B., Baum J. // Am. J. Roentgenol. — 1959. — Vol.82, № 1. — P.63—75.
7. McKenzie S.A., Allison D.J., Singh M.P., Godfrey S. // Thorax. — 1980. — Vol.35. — P.745—750.
8. Reid L., Simon G. // Ibid. — 1962. — Vol.17. — P.230—239.
9. Swyer R.R., James G.C.W. // Ibid. — 1953. — Vol.8. — P.133—136.
10. Talmadge E.K. // Lung. — 1989. — Vol.167. — P.69—93.

Что касается больного, расхождения в трактовке бронхограмм не имеют для него принципиального значения. Данный вопрос имеет больше теоретическое значение, свидетельствуя о том, что перенесенный в раннем детстве тяжелый вирусный бронхолит может привести к таким тяжелым последствиям, как порок развития бронхов.

Рассматривая представленные варианты облитерирующих бронхолитов как неблагоприятные исходы вирусных бронхолитов у детей, мы отмечаем определенную закономерность: они могут быть с минимальными органическими поражениями ("долевой" вариант), более выраженными ("очаговый" вариант и синдром Маклеода). Поражение обоих легких возможно только "очагового" характера, более обширное — несовместимо с жизнью.

Изучение облитерирующих процессов в легких представляет интерес не только в плане улучшения диагностики малоизученных форм хронической бронхолегочной патологии, но и, как оказалось, раскрывает новый путь хронизации. В отличие от хронической пневмонии, при которой в основе хронического процесса лежат деструктивные изменения, при облитерирующих формах ведущая роль принадлежит облитеративным процессам. Мы полагаем, что различие путей хронизации может быть связано с этиологическим фактором, так как бронхолиты имеют вирусную этиологию, пневмонии — чаще бактериальную.

Признавая неоспоримость данных морфологического исследования, мы тем не менее не можем рекомендовать его широкое применение для диагностики облитерирующих процессов в легких. Мы считаем возможной диагностику облитерирующих бронхо-бронхолитов на основании совокупности результатов клинических и инструментальных методов исследования. Благодаря детальной разработке критериев диагностики и достаточному числу публикаций в отечественной литературе, синдром Маклеода перестал быть казу-

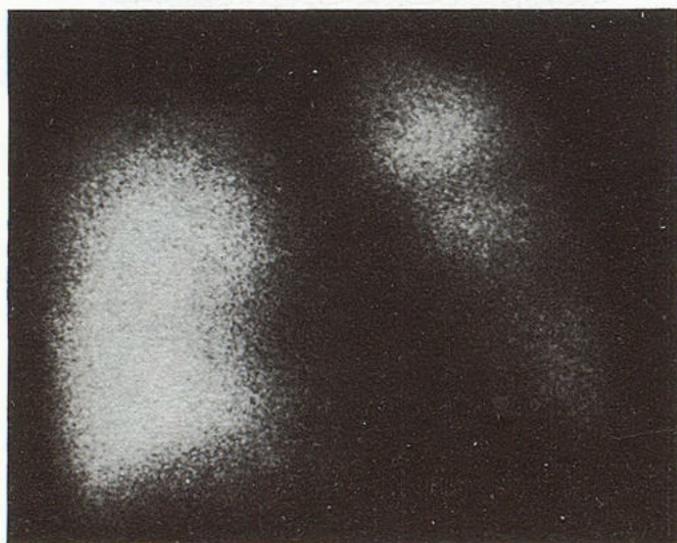


Рис.8. Сцинтипневмограмма того же ребенка (передняя проекция).

Справа размеры изображения легкого увеличены без нарушений кровотока. Слева размеры изображения легкого сужены. Имеются грубые нарушения кровотока практически во всех сегментах, за исключением С₁₋₂.

А.В.Третьяков, Ф.Ю.Мухарлямов, Р.А.Григорьянц, А.Г.Чучалин

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ β_2 -СИМПАТОМИМЕТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ПНЕВМАТИЧЕСКОГО КОМПРЕССОРНОГО НЕБУЛАЙЗЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ МП России, г.Москва

THE EXPERIENCE OF β_2 -SYMPATHOMIMETIC INHALATION WITH PNEUMATIC COMPRESSOR NEBULIZER USE DURING THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

A.V.Tretiakov, F.Y.Mukharliamov, R.A.Grigoriants, A.G.Chuchalin

Summary

The study aim was investigation of the efficacy of β_2 -sympathomimetic *Gen-Salbutamol* inhalation in therapy with compressor pneumatic nebulizer "Pulmo-Aide" use in 24 patients with various entities of bronchial asthma. The medication was used in case of pocked inhaler unefficacy. The single dose of *Gen-Salbutamol* (2.5 mg) was inhaled 2—4 times per day. The most of the patients (22 of ones) demonstrated the positive effect. The side effects were found in 2 patients. The authors concluded about the high efficacy of β_2 -sympathomimetics inhalations with "Pulmo-Aide" nebulizer use in patients with bronchial asthma exacerbation.

Резюме

Настоящая работа посвящена изучению эффективности применения ингаляций β_2 -симпатомиметика ген-сальбутамола (*Gen-Salbutamol*) с помощью компрессорного пневматического небулайзера "Pulmo-Aide" у 24 больных различными формами бронхиальной астмы. Препарат применялся при малой эффективности карманных ингаляторов. Однократная доза ген-сальбутамола 2,5 мг ингалировалась 2—4 раза в сутки. У большинства пациентов (22 из 24) был получен положительный эффект. Побочные эффекты наблюдались у 2 больных. Авторы пришли к заключению о высокой эффективности ингаляций β_2 -симпатомиметиков с помощью небулайзера "Pulmo-Aide" у больных бронхиальной астмой в фазе обострения.

В настоящее время β_2 -симпатомиметики признаны наиболее эффективными бронходилататорами при лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Молекулярные механизмы действия этих препаратов хорошо изучены. Активация β_2 -адренорецепторов в мускулатуре бронхов ведет к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, что в свою очередь, активируя протеинкиназу А, способствует ингибированию фосфоризации миозина, снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция и мышечной релаксации гладкой мускулатуры всех отделов бронхиального дерева [2]. Кроме того, было показано, что β_2 -симпатомиметики угнетают выброс медиаторов из тучных клеток и ацетилхолина из постганглионарных холинергических нервных окончаний, расположенных в дыхательных путях [4].

Ингаляция β_2 -симпатомиметиков (альбутерол, тербуталин, фенотерол и др.), как правило, ведет к быстрому (через 5—15 мин) наступлению положительного эффекта. Продолжительность их действия 3—6 часов у больных со стабильной бронхиальной астмой (БА). Однако необходимо отметить, что применение этих

препаратов нередко сопровождается развитием побочных эффектов, таких как тремор, тахикардия, экстрасистолия, гипокалиемия [1]. Удачной попыткой усилить и пролонгировать бронходилатирующий эффект β_2 -симпатомиметиков явилось применение их вместе с препаратами ипратропиума бромидом. Микстура для ингаляций, разработанная в клинике профессора R.Keller и состоящая из сальбутамола, ипратропиума бромидом и физиологического раствора, вот уже более 20 лет успешно применяется при лечении бронхиальной обструкции в клиниках Швейцарии [5].

У больных БА карманные ингаляторы β_2 -симпатомиметиков являются наиболее часто применяемыми, потому что они малогабаритны, легко транспортируемые, относительно дешевы. Однако для достижения максимального эффекта ингаляции с их помощью необходимо четко выполнить некоторые манипуляции: встряхнуть ингалятор, сделать медленный глубокий выдох, зафиксировать ингалятор в определенной позиции, сделать медленный вдох, синхронный с введением лекарственного вещества, задержать дыхание в фазу выдоха. По данным Ph.Meert [6], только 47% врачей

и 28% медсестер его клиники смогли правильно выполнить этот маневр. Поэтому следует ожидать, что у больных при обострении БА, находящихся в средне-тяжелом и тяжелом состоянии эффективность использования карманных ингаляторов значительно снижена.

Вот почему в настоящее время все возрастающий интерес врачей-пульмонологов вызывает применение β_2 -симпатомиметиков при обострении БА с помощью небулайзеров-распылителей [3]. Эти приборы, несмотря на более высокую стоимость и большие габариты, обладают рядом несомненных преимуществ: пролонгирование ингаляции, увлажнение вдыхаемой смеси и др.

Различают два основных вида небулайзеров:

1. Пневматические:

- а) мембранные (малозумные, относительно дешевые);
- б) клапанные или пистонные (более мощные, но более дорогие);

2. Ультразвуковые (мощные и самые дорогие).

Современные пневматические небулайзеры способны производить аэрозоль лекарственных препаратов с размером частиц 0,5—5 мкм, что не уступает характеристикам ультразвуковых ингаляторов, при этом они отличаются меньшими габаритами и стоимостью.

В комплект пневматического небулайзера входят:

- 1. Источник давления (компрессор, емкость со сжатым кислородом, централизованный источник кислорода или сжатого воздуха в медицинских учреждениях);

2. Собственно небулайзер;

3. Ротовой мундштук или лицевая маска.

Для проведения ингаляции с помощью небулайзеров производятся готовые растворы препаратов, расфасованные на однократные дозы для удобства применения. В качестве растворителя обычно используется ЭДТА, бензалконий и его мета-бисульфат, которые чрезвычайно редко, но могут провоцировать транзиторный бронхоспазм.

Нами была изучена эффективность препарата "Ген-сальбутамол" фирмы "GENPHARM" (Канада). Действующее начало препарата — сульфат сальбутамола. Он выпускается в виде приготовленного раствора, содержащего 1 мг вещества в 1 мл. Препарат расфасован по 2,5 мг, что является однократной ингаляционной дозой.

Ингаляции проводили с помощью компрессорного пневматического небулайзера "Pulmo-Aide" фирмы "DeVILBISS HEALTH CARE" (США).

В исследуемую группу вошли 24 больных БА (16 женщин и 8 мужчин в возрасте 35—63 лет). У 19 из них диагностировали инфекционно-зависимая форма БА, у 5 — смешанная. Все пациенты находились в фазе обострения. Критерием включения больных в исследуемую группу была малоэффективность ингаляций β_2 -симпатомиметиков с помощью карманных ингаляторов, которые ранее были эффективны. На фоне процедур ингаляции ген-сальбутамола проводилась плановая терапия глюкокортикостероидами, производными теофиллина, применение карманных ингаляторов допускалось только ситуационно. Всем пациентам проводилось общеклиническое, аллергологическое и лаборатор-

ное обследование, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), которое проводилось с помощью спирографа фирмы "Erich Jaeger" (Германия). Регистрировались показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅. Исследование ФВД проводили в исходном состоянии, через 20 мин после использования карманного ингалятора, через 15, 60, 120, 240, 360 мин после ингаляции ген-сальбутамола, а также в конце курса процедур.

Ингаляции препарата проводились однократной дозой (2,5 мг), которая разбавлялась дистиллированной водой до объема 5 мл. Процедуры проводились 2—3—4 раза в день в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания, динамики клинического состояния пациентов и результатов исследования ФВД (2 ингаляции в день — 2 пациента, 3 ингаляции в день — 15 пациентов, 4 ингаляции в день — 7 пациентов). Длительность лечения составила 3—7 дней.

Эффективность терапии оценивали по динамике приступов БА, результатам спирографии, потребности в применении карманных ингаляторов, частоте побочных эффектов. Результаты курсового лечения считались: хорошими — если приступы удушья возникали не чаще 1—2 раз в сутки, значительно восстанавливалась бронхиальная проходимость по данным спирографии; удовлетворительными — при значительном урежении приступов удушья при отсутствии достоверного улучшения проходимости дыхательных путей; неудовлетворительными — при отсутствии положительной динамики клинико-функциональных показателей или при развитии стойких побочных эффектов.

Сразу после первой процедуры ингаляции ген-сальбутамола положительную динамику состояния отметили 83,3% больных исследуемой группы, после второй — еще 8,4%, после третьей — все больные. После курсового применения ингаляций положительные результаты были получены у 22 (91,6%) пациентов, причем хорошие результаты были отмечены у 16 больных, удовлетворительные — у 6 больных. Лишь у 2 пациентов результаты оказались неудовлетвори-

Т а б л и ц а

Динамика показателей ФВД (% от должн.) у больных БА при лечении ген-сальбутамолом с помощью небулайзера "Pulmo-Aide"

Показатель	В исходном состоянии	При применении карманного ингалятора	После первого сеанса	После курса лечения
ЖЕЛ	64,6±5,6	68,7±5,9	72,1±6,0*	79,3±6,2*
ФЖЕЛ	50,3±7,5	55,9±6,7	71,5±5,8*	78,3±6,0*
ОФВ ₁	52,1±6,4	57,8±5,6	75,7±6,7*	88,1±3,8*
МОС ₇₅	68,3±5,2	70,1±5,1	77,2±7,5*	83,5±4,4*
МОС ₅₀	45,2±4,3	56,3±4,7*	62,4±5,1*	70,2±5,4*
МОС ₂₅	34,3±7,5	46,7±6,9*	58,4±4,7*	73,1±5,3*

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

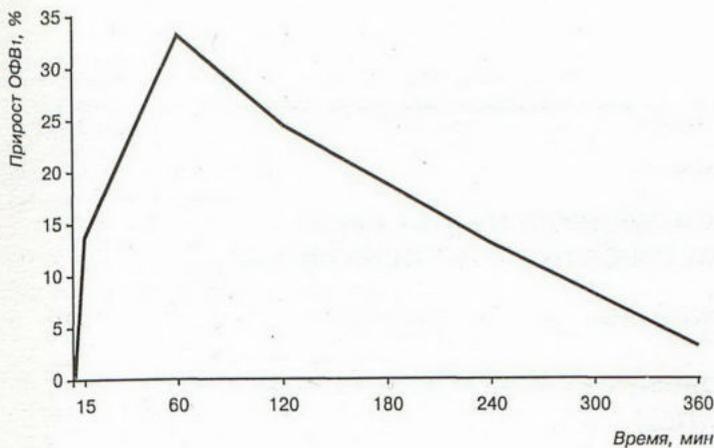


Рис.1. Динамика прироста ОФВ₁ после однократной ингаляции ген-сальбутамола.

тельные. Это были больные с гормональнозависимой формой БА, которые получали высокие дозы глюкокортикостероидов.

В таблице представлены результаты исследования ФВД у пациентов обследуемой группы.

Было выявлено выраженное бронходилатирующее действие препарата у больных с малоэффективным использованием карманных ингаляторов, выражающееся в достоверном приросте, по сравнению с исходными величинами, показателей проходимости дыхательных путей, а также скоростных показателей. Только 4 пациента прибегали к ситуационному использованию карманного ингалятора с β_2 -симпатомиметиком (1—2 раза в сутки), остальные больные полностью отказались от его применения на фоне терапии ген-сальбутамолом.

Продолжительность действия препарата составила 4—6 часов с максимальным эффектом через 60—90 минут после начала процедуры (рис.1).

Процедуры ингаляций хорошо переносились пациентами. Однако у 2 (8,3%) больных мы отметили увеличение ЧСС на 12—15 в мин., а также у 1 (4,2%) пациента наблюдался небольшой тремор рук. Однако эти реакции не были тяжелыми и не послужили поводом к отмене препарата.

Проведение ингаляций с помощью пневматического компрессорного небулайзера "Pulmo-Aide" было необременительно для больных, аппарат элементарно прост в обращении, может использоваться пациентами самостоятельно (рис.2).

Таким образом, ингаляции β_2 -симпатомиметика ген-сальбутамола с помощью компрессорного пневматического небулайзера "Pulmo-Aide" обладают выраженным бронходилатирующим эффектом с продолжительностью действия 4—6 часов. Процедуры показаны больным бронхиальной астмой в случае малоэффективности



Рис.2. Ингаляция раствора ген-сальбутамола с помощью компрессорного ингалятора "Pulmo-Aide".

или невозможности использования карманных ингаляторов. Количество процедур и режим их проведения зависит от тяжести состояния, особенностей суточного циркадного ритма бронхиальной обструкции. Применение ген-сальбутамола вызывает побочные эффекты в незначительном проценте случаев, они не являются поводом для отмены препарата. Пневматический компрессорный небулайзер "Pulmo-Aide" — портативное, надежное, необременительное для больного, легкое в обращении средство проведения ингаляционной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
2. Barnes P.J. A new approach to the treatment of asthma // N.Engl.J.Med.— 1989.— Vol.321.— P.1517—1525.
3. British Thoracic Society et coll. Principes de prise en charge de l'asthme: resume // Br.med.J.— 1993.— Vol.306.— P.776—782.
4. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE dependent histamine release from human dispersed lung mast cell by anti-allergic drugs and salbutamol // Br.J.Pharmacol.— 1987.— Vol.90.— P.421—429.
5. Keller R. Die inhalationtherapie in der ambulanten Behandlung des chronischen obstructiven Syndromes // Tuberk. und Lungkrankh. Sonderdrück.— 1985.— № 2.— S.1—6.
6. Meert Ph. Treatment des crises severes d'asthme de l'adulte par nébulisation // Pneumologie.— 1992.— Suppl.Spec.— P.8—9.

Поступила 24.07.95.

Г.П.Артюнина

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ТЕТРАКАРБОНИЛОМ НИКЕЛЯ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

Северо-Западный центр гигиены и общественного здоровья, г.Кировск

OCCUPATIONAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DUE TO ACUTE NICKEL CARBONYL INTOXICATION

G.P.Artjunina

Summary

Respiratory distress syndrome was studied in 14 patients hospitalised with diagnosis of acute occupational nickel carbonyl intoxication. The severity of respiratory failure resulted from pulmonary parenchymatous edema was found to be the major predictor of intoxication outcome. Steroid medication (prednison) in couple with curpentil is capable to improve quickly the clinical status and may well prevent the postponed pneumofibrosis in that patients.

Резюме

Респираторный дистресс-синдром изучался у 14 больных, госпитализированных по поводу профессионально обусловленной острой интоксикации карбонилем никеля. Степень дыхательной недостаточности за счет паренхиматозного отека легких являлась основным предсказателем исхода интоксикации. Назначение стероидов (преднизолон) совместно с купренилом способно быстро улучшить клиническое состояние больного и может достаточно хорошо предотвращать отдаленный пневмофиброз у этих больных.

Острые отравления тетракарбонилем никеля на производстве характеризуются высоким процентом смертности и инвалидизации больных, перенесших интоксикацию. Известны случаи (около 10% от общего числа отравлений тетракарбонилем никеля), когда неправильная курация приводила к спонтанному верхушечному пневмотораксу и летальному исходу.

Анализ литературных данных [4,6] и собственные наблюдения за развитием и течением 14 случаев позволяют выделить в клинике острого отравления тетракарбонилем никеля несколько периодов. Наиболее характерными симптомами первого периода, который развивается сразу после экспозиции, являются общая слабость, головокружение, звон в ушах, чувство пульсации в висках, головная боль, боль в грудной клетке и позвоночнике. Экспозиционный период длится от 10 минут до 1 часа. Затем наступает латентный период, или период относительного благополучия, продолжительность которого (от нескольких часов до 3 суток) зависит от дозы поступившего в организм тетракарбонила никеля. Характерным для любой степени отравления в период выраженных клинических проявлений является нарастание одышки и общей слабости, сухой кашель, боли в грудной клетке, озноб, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, тахипноз, диспноэ, тахикардия. Нарастают проявления острой легочно-сердечной недостаточности. Клиника легкой степени отравления ограничивается, как правило, лишь

легочным синдромом. При отравлениях средней и тяжелой степени возможно развитие токсической энцефалопатии, гепатита, очаговой или диффузной миокардиодистрофии, синдрома инсулиновой недостаточности. После ликвидации острых проявлений интоксикации наступает период восстановления нарушенных функций, или период реконвалесценции, продолжительность которого составляет от 2 до 6 месяцев. Период отдаленных последствий интоксикации характеризуется развитием у ряда пострадавших токсической миокардиодистрофии и энцефалопатии, персистирующего гепатита [3]. Наиболее же частым исходом отравления является диффузный пневмофиброз [1,3,5,6].

В связи с тем, что легочный синдром при острых отравлениях тетракарбонилем никеля является доминирующим, независимо от пути поступления яда (через кожный или ингаляционный) [2], считаем необходимым привести более детальное его обсуждение. В качестве примера приводим описание случая острого отравления тетракарбонилем никеля тяжелой степени с наиболее типичными ошибками курации.

Пострадавший О., 48 лет, дежурный слесарь. Отравление произошло во время проведения ремонтных работ. Путь поступления яда — ингаляционный. Экспозиционный период длился не более 20 минут и сопровождался общей слабостью, головокружением, головной болью, "стучом" в висках. Самочувствие в латентный период было достаточно благополучным, что позволило закончить ремонтные работы. Спустя 12—14 часов вновь стала беспокоить головная боль, общая слабость, появились нарастающая одышка и сухой кашель,

которые сам больной и наблюдавшие его в этот период медицинские работники связали с простудным заболеванием. Только на пятые сутки пациент был госпитализирован в тяжелом состоянии. В объективном статусе отмечались цианоз лица, концевых фаланг, одышка до 60 дыханий в минуту, поверхностное дыхание с укороченной фазой вдоха и выдоха. При попытке глубоко вдохнуть возникал мучительный кашель, не приносящий облегчения. Было отмечено укорочение перкуторного тона над нижними долями легких. Выслушивались крепитирующие (как "треск целлофана") и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних и средних отделах легких. Исследование вентиляционной способности легких на пятые сутки выявило рестриктивные нарушения. На электрокардиограмме регистрировались диффузные дистрофические изменения в миокарде.

Несмотря на проводимую антибиотикотерапию, назначенную ранее по поводу острой пневмонии, состояние больного резко ухудшалось. На седьмые сутки одышка приобрела характер удушья. На рентгенограммах легких над диафрагмой и на периферии легочных полей определялись очаговые тени с нечеткими контурами, местами сливного характера; корни легких, легочный рисунок, контуры срединной тени и диафрагмы плохо дифференцировались на фоне значительного снижения пневматизации легочной паренхимы. Стенки бронхов были утолщены, с нечеткими контурами, признаки легочной венозной недостаточности отсутствовали.

Клинико-рентгенологические данные свидетельствовали о нарастающем интерстициальном отеке легких с признаками острого нарушения гемодинамики, преимущественно за счет проницаемости капилляров, отека перибронхиальных, перилобулярных и перикариальных пространств, протекающего по типу респираторного дистресс-синдрома.

Связь заболевания с производственным отравлением была подтверждена высоким содержанием никеля в суточной моче (60 мкмоль/л при норме до 5 мкмоль/л).

Лишь на девятые сутки, помимо дезинтоксикационной и симптоматической терапии, были назначены глюкокортикоиды перорально и парентерально. Спустя двое суток состояние пациента стало улучшаться: исчезли одышка, цианоз, тошнота, тахикардия. Сохранились сухой кашель и общая слабость. Рентгенологическое обследование на десятые сутки выявило положительную динамику: признаки инфильтрации легочной ткани значительно уменьшились, однако на фоне усиленного и деформированного по мелкоячеистому типу легочного рисунка на протяжении обоих легочных полей определялись мелкоочаговые тени с нечетким контуром; корни легких были еще неструктурными, но с четким наружным контуром.

Полностью клинические проявления отравления исчезли и рентгенологическая картина в легких нормализовалась к 20-м суткам.

В нашей дальнейшей практике применение глюкокортикоидов в дозе 1 мг преднизолона на 1 кг массы тела с первых часов после отравления, еще до периода выраженных клинических проявлений, в сочетании с купренилом в качестве антидотной терапии в дозе 900—1500 мг в сутки в течение 3—4 дней и противосклеротической в дозе 450—600 мг в сутки 15—20 дней, а затем по 150 мг в течение 5—6 месяцев, давало особенно хорошие результаты. Во всех таких случаях, даже при большой степени экспозиции (по результатам биомониторинга), удавалось предупредить развитие тяжелого поражения легких в остром периоде и формирование пневмофиброза в отдаленном. Рентгенологическая картина на 4—6-е сутки в таких случаях соответствовала следующему описанию: очагово-инфильтративные изменения в легких не определялись; легочный рисунок был усилен и деформирован по мелкоячеистому типу; в прикорневых отделах его контуры были нечеткими; корни легких обычной ширины были малоструктурными с нечетким наружным контуром; стенки бронхов утолщены и нечеткие; признаки легочной гипертензии отсутствовали. Клинико-рентгенологические данные позволили говорить о развитии острых диффузных нарушений гемодинамики в легких с преимущественным повышением проницаемости легоч-

ных капилляров, что соответствовало клинике респираторного дистресс-синдрома I степени. Полное восстановление нарушенных функций наступало через 10—12 дней.

Анализ клинико-рентгенологических данных свидетельствует о развитии при остром отравлении тетракарбонилем никеля острой паренхиматозной дыхательной недостаточности в результате токсического отека легких. Важным звеном в патогенезе этого состояния является повышение проницаемости эндотелия капилляров, возникающее как непосредственно в результате воздействия яда, так и путем включения в процесс гуморальных и клеточных факторов (тромбоциты, метаболиты арахидоновой кислоты, активация свертывающей системы крови, биологически активные и другие вещества).

Достаточно продолжительный латентный период, случаи развития легочного синдрома при чрескожном пути поступления яда, отсутствие признаков острого вздутия в начальный период развития патологического процесса в легких, преимущественно центральная локализация поражений в период выраженных изменений, особенности клинико-рентгенологической картины позволяют исключить развитие легочного повреждения только в результате непосредственного воздействия токсического вещества. По-видимому, определенную роль в данном случае играет соединение никеля с белками крови с образованием активного антигена. Однако такие характерные для экзогенного аллергического альвеолита признаки, как гранулематозный, паренхиматозно-интерстициальный, эмфизематозно-склеротический рентгеносимптомокомплексы в случаях острого отравления тетракарбонилем никеля не определялись. Судя по всему, достаточно сильное первичное воздействие влечет за собой стремительное развитие острой паренхиматозной дыхательной недостаточности по типу респираторного дистресс-синдрома с участием аутоиммунных процессов.

Отсутствие признаков легочной венозной гипертензии позволяет исключить развитие кардиогенного отека легких вследствие острой сердечной недостаточности токсического генеза.

Клиническая картина, характер течения и неэффективная антибиотикотерапия дают основания исключить диагноз острой пневмонии.

Эффективность применения глюкокортикоидов, которые, как известно, обеспечивают стабилизацию альвеолярно-капиллярной мембраны, предотвращают нарастание аутоиммунных процессов, способствуют торможению развития соединительной ткани, подтверждена экспериментальными и клиническими наблюдениями [5,6]. Назначение купренила (пеницилламина) при лечении отравлений тетракарбонилем никеля в первые сутки оправдано его комплексобразующими свойствами, в последующие сроки — противосклеротическими.

Лечение 5 пострадавших вследствие острого отравления тетракарбонилем никеля по приведенной схеме обеспечило предотвращение развития пневмофиброза в отдаленном периоде (длительность наблюдения три года).

1. В клинике острого отравления тетракарбонил никеля можно выделить пять периодов: экспозиционный, латентный, периоды выраженных клинических проявлений, реконвалесценции и отдаленных последствий интоксикации.

2. Поражение легких является доминирующим в клинике отравления и протекает как острый токсический паренхиматозный отек легких по типу респираторного дистресс-синдрома.

3. Применение глюкокортикоидов и купренила с первых часов после отравления дает не только быстрый терапевтический эффект в период выраженных клинических проявлений, но и предотвращает развитие пневмофиброза в отдаленном периоде.

1. *Жданева Г.С.* О рентгенологических изменениях в легких при интоксикации карбонил-никелем в остром и отдаленном периодах // Казан. мед. журн.— 1970.— № 1.— С.47—50.
2. *Мухеев М.И.* К острой токсичности карбонил никеля // Конференция молодых научных работников, 2-я: Материалы.— Л., 1968.— С.58.
3. *Новохатский Н.К., Соснин В.В., Батьянов И.С. и др.* Отдаленные последствия острых отравлений тетракарбонил никеля // Гиг. труда.— 1987.— № 5.— С.45—47.
4. *Церетели М.Н., Манджавадзе П.П.* К клинике острого отравления карбонил никеля // Там же.— 1969.— № 11.— С.46—47.
5. *Clark G.C., Jackson G.C., Lewis D., Morgan L.G.* The effect of administration of prednisone on nickel carbonyl induced lung lesions in the rat // *Nikel Toxicology*.— London, 1980.— P.117—120.
6. *Zhicheng Shi.* Acute nickel carbonyl poisoning: A report of 179 cases // *Br. J. Industr. Med.*— 1986.— Vol.43, № 6.— P.442—424.

Поступила 10.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-055.5/7-0532

И.К.Волков, С.В.Рачинский, О.Ф.Лукина, А.П.Иванов, Б.А.Марков

СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА—КЕМПБЕЛЛА У ДЕТЕЙ

НИИ педиатрии РАМН, Москва

WILLIAMS—CAMPBELL'S SYNDROME IN CHILDREN

I.K.Volkov, S.V.Rachinskiy, O.F.Lukina, A.P.Ivanov, B.A.Markov

S u m m a r y

Results of follow-up in 27 patients with Williams—Campbell's syndrome was present in the article. It was shown, that disease defining anatomical defect leads in children to formation of chronic obstructive bronchopulmonary process with suppurative endobronchitis, diffuse located sacculative bronchiectasia, and pneumosclerosis. The clinical symptoms manifestate in 96.3% of patients during first three years after birth and are characterised by intermittent cases of pneumonia and bronchoobstructive syndrome.

During Williams—Campbell's syndrome course, diffuse suppurative bronchitis or bronchial suppurative catarrh with chronic course, as well as great number of tracheobronchial tree abnormalities, are character for endoscopic view. The coupling of anamnestic data, clinical signs, and typical changes in bronchogramms and spirogramms allow to diagnose lighter Williams—Campbell's syndrome. The disease prognosis is serious. It is defined directly by extent of bronchopulmonary process and depends on pulmonary hypertension and cor pulmonale developing.

Р е з ю м е

Представлены результаты наблюдения за 27 больными с синдромом Вильямса—Кемпбелла. Показано, что анатомический дефект, лежащий в основе этого заболевания, приводит к формированию у детей хронического обструктивного бронхолегочного процесса, протекающего с гнойным эндобронхитом, распространенными мешотчатыми бронхоэктазами и пневмосклерозом. Клиническая симптоматика появляется у 96,3% пациентов в первые три года жизни и характеризуется повторными эпизодами пневмонии и бронхообструктивным синдромом.

Особенностями эндоскопической картины при синдроме Вильямса—Кемпбелла являются распространенный гнойный или катарально-гнойный эндобронхит, характеризующийся хроническим течением, а также наличием значительного числа аномалий трахеобронхиального дерева. Сочетание анамнестических данных, клинической картины и типичных изменений на бронхограммах и спирограммах облегчает диагностику синдрома Вильямса—Кемпбелла. Прогноз заболевания является серьезным и зависит от развития легочной гипертензии и легочного сердца, что прямым образом связано с тяжестью бронхолегочного процесса.

Синдром впервые описан в 1960 г. австралийскими исследователями *H.E. Williams, P. Campbell*, которые наблюдали 5 детей с генерализованными бронхоэктазами [7].

Морфологической основой заболевания является недоразвитие хрящевых колец бронхов 3—8-го порядка, что приводит к повышенной дыхательной подвижности бронхов. Дистальнее зоны поражения хрящевая ткань появляется вновь, кроме того хрящ сохраняется в бифуркационных углах разделения бронхов [1,3,7]. Эти изменения ведут к резкому повышению дыхательной подвижности бронхов, вплоть до полного спадения их стенок на выдохе при форсированном дыхании, что приводит к нарушению вентиляции легких и очищения дыхательных путей от секрета [1], следствием чего является формирование хронического бронхолегочного процесса.

В большинстве случаев процесс имеет распространенный двусторонний характер, однако он может быть и ограниченным [1,3].

Заболевание обычно проявляется в раннем возрасте [1,3], но некоторые авторы [1] выделяют в течении синдрома латентный период, когда анатомический дефект не имеет клинических проявлений. Первый эпизод обычно проявляется симптомами пневмонии или бронхита, иногда протекающего с бронхообструктивными изменениями [1—3].

Течение заболевания отчасти зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии и во многом зависит от исхода первого эпизода. Если у больного формируются пневмосклеротические изменения в обоих легких уже в раннем возрасте, это может быстро приводить к формированию хронического гнойного эндобронхита и легочного сердца [1—3,5,6].

Мы располагаем наблюдениями за 27 больными с синдромом Вильямса—Кемпбелла, обследованными в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии АМН в 1979—1993 гг.

Среди обследованных детей было 18 мальчиков и 9 девочек в возрасте от 2 лет 8 мес. до 16 лет.

В акушерском анамнезе в 24 наблюдениях отклонений выявлено не было, один ребенок родился недоношенным, в двух случаях имелось осложненное течение родов. Изучение анамнеза у 13 детей показало, что у родственников 4 больных имелись указания на наличие хронического бронхита, бронхиальной астмы, хронической пневмонии, туберкулеза. У 4 детей в семейном анамнезе имелись сведения о смерти родственников от легочного заболевания.

Первые клинические признаки заболевания у 16 из 27 больных появились на первом году жизни; у 10 детей изменения в легких появились в возрасте 2—3 лет и у одного ребенка — в возрасте 8 лет.

У 19 детей в анамнезе отмечались частые острые респираторные вирусные заболевания с раннего возраста. Первый серьезный эпизод легочного заболевания был связан с острой пневмонией, в том числе возникшей на фоне кори у 2 детей. У 3 пациентов начало и развитие заболевания трактовалось как бронхиальная астма.

В клинику больные госпитализировались со следующими направляющими диагнозами: “хроническая пнев-

мония” — 21 ребенок, “бронхоэктатическая болезнь” — 2 ребенка, “рецидивирующий бронхит” — 1 ребенок и “бронхиальная астма” — 3 ребенка.

При поступлении в стационар всех детей беспокоил влажный кашель со слизисто-гнойной или гнойной мокротой, количество которой колебалось от 25 до 150 мл в сутки. Деформация грудной клетки наблюдалась у всех пациентов: “бочкообразная” грудная клетка — у 2 детей; западание грудины — у 3; килевидная грудная клетка — у 5; сколиоз грудного отдела позвоночника — у 2 детей; комбинированная деформация (грудная клетка сдавлена с боков в нижних отделах и уплощена в переднезаднем направлении) — у 15 детей.

Изменение концевых фаланг пальцев в виде “барабанных палочек” и ногтей по типу “часовых стекол” выявлено у 24 (88,9%) детей, эти изменения отсутствовали только у 2 детей младшего возраста и у одного больного с односторонним бронхолегочным поражением.

Задержка физического развития отмечена у 13 (48,1%) детей, в том числе у 6 (22,2%) имелась задержка роста и у 11 (40,7%) — дефицит веса.

При аускультации выслушивались рассеянные влажные, преимущественно среднепузырчатые, хрипы в обоих легких. У всех пациентов выслушивались также сухие свистящие хрипы на выдохе и выдохе. Выдох был, как правило, удлинен. Количество хрипов зависело от периода заболевания, при ремиссии их число снижалось, а обструктивный синдром мог исчезать.

Рентгенологическое обследование — один из основных методов диагностики у больных с синдромом Вильямса—Кемпбелла. При оценке рентгенограмм грудной клетки отмечалось усиление и деформация легочного рисунка, выраженные в той или иной степени, имевшие распространенный характер (рис.1). У 12 детей на снимках выявлялись кольцевидные либо овальные

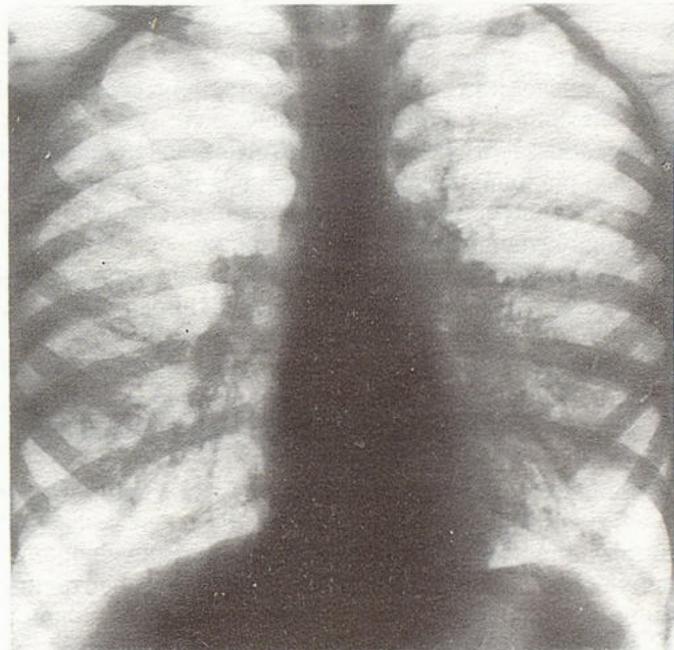


Рис.1. Рентгенограмма грудной клетки ребенка 9 лет с синдромом Вильямса—Кемпбелла (объяснения в тексте).

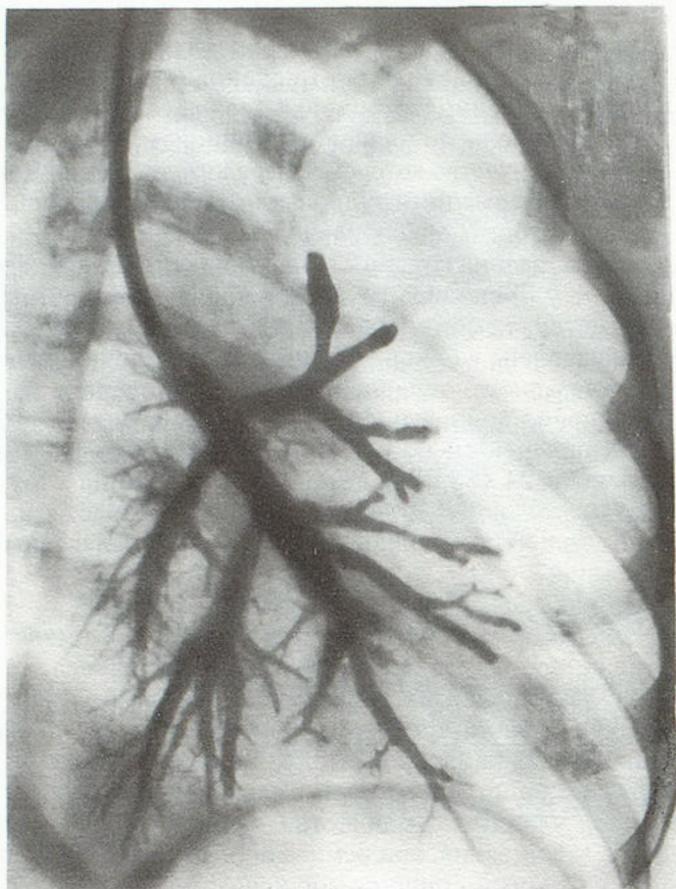


Рис.2. Бронхограмма левого легкого того же больного (объяснения в тексте).

просветления с уплотненными стенками, соответствующие локальным расширениям бронхов. Однако наряду с этим у 10 детей отмечались локальные пневмосклеротические изменения, которые локализовались у одного больного в верхней доле правого легкого, у 5 детей — в нижней доле левого легкого, у одного — в 4—10-х сегментах левого легкого и у 3 — в нижней доле правого легкого. При бронхографическом исследовании у этих больных отмечались: уменьшение объема соответствующих сегментов, сближение, деформация и расширение бронхов (рис.2). У всех больных на бронхограммах выявлялись локальные расширения бронхов, главным образом на уровне сегментарных или субсегментарных звеньев, в ряде случаев бронхи дистальнее этих расширений контрастировались. Особенно показательны изменения, выявляемые при использовании контрастного вещества хитраст. Задерживаясь на стенках бронхов, хитраст позволяет выявлять динамику изменения просвета бронхов при вдохе и выдохе.

Анализ крови исследовалась у всех пациентов в момент поступления в клинику и в динамике. Изменения, которые в них выявлялись, соответствовали активности воспалительного процесса в легких. При обострении отмечался лейкоцитоз с нейтрофилезом, ускорение СОЭ. По мере стихания воспалительного процесса на фоне проводимой терапии в анализах периферической крови отмечалась тенденция к нормализации. Обычно

при выписке данные были в пределах нормы, но у 4 детей отмечалась эозинофилия (8—12%) как следствие лекарственной терапии.

При бронхоскопии у всех больных выявлен распространенный эндобронхит, охватывающий бронхи как правого, так и левого легкого: у 9 детей имелся двусторонний гнойный эндобронхит, у 12 — катарально-гнойный и у 4 — катаральный. Характерной для эндоскопической картины была резкая гиперемия слизистой бронхов, доступных осмотру. Слизистая оболочка была ярко красная (у трех детей гиперемия была с цианотичным оттенком), отечная. Гнойный секрет определялся или в виде участков на стенках крупных и сегментарных бронхов, или полностью обтурировал сегментарные бронхи отдельных сегментов (9 детей). Секрет был вязкий, гнойный. Полностью аспирировать его удавалось лишь после промывания бронхов растворами ацетилцистеина или мукозолвина.

При осмотре бронхов у 12 (48%) детей были выявлены различные аномалии строения бронхиального дерева. Трахеомаляция имела у 2 (8,3%) детей, расширение просветов крупных бронхов — у 3 (12,5%) больных; повышенная дыхательная подвижность сегментарных бронхов наблюдалась у 4 (16,7%) пациентов, аномалия ветвления бронхиального дерева — у 2 (8,3%) и у одного больного было выявлено сужение просвета крупных бронхов.

Шести детям бронхоскопия проведена дважды в течение одной госпитализации. У 4 детей отмечена положительная динамика, указывающая на стихание активности воспалительного процесса в бронхах, у двух детей сохранялись прежние эндоскопические данные.

У шести пациентов бронхоскопия проводилась в анамнезе от 1 года до 7 лет. Данные эндоскопии

Т а б л и ц а

Показатели функции внешнего дыхания у больных с синдромом Вильямса-Кемпбелла (А) в сравнении с показателями здоровых детей (Б) ($X \pm m$)

Показатели функции внешнего дыхания	А n=22	Б n=197
Общая плетизмография		
БС, % должн.	297,8±37,0	103,0±1,8
ЖЕЛ, % должн.	68,2±3,6	100,8±1,0
ВГО, % должн.	154,2±9,0	101,2±1,1
ООЛ, % должн.	251,2±9,3	104,1±2,8
ОЕЛ, % должн.	113,8±3,5	100,6±0,8
ВГО/ОЕЛ, %	65,3±2,2	46,9±0,4
ООЛ/ОЕЛ, %	53,7±3,1	23,0±0,4
УБП, %	0,064±0,011	0,174±0,003
Спирография		
МВЛ, % должн.	55,1±5,6	102,2±1,6
ОФV ₁ , % должн.	43,3±4,3	101,4±1,0
ИТ, %	57,2±2,8	86,5±0,5
ИЭС, %	50,4±5,2	103,7±1,6

показывают, что у 5 детей характер эндобронхита практически не изменился. У ребенка 11 лет отмечена положительная динамика — эндобронхит вместо двустороннего гнойного имел катаральный характер. Клинически состояние больного также имело тенденцию к улучшению. У мальчика 8 лет при катанестической бронхоскопии через 7 лет отсутствовала повышенная дыхательная подвижность главных бронхов, выявленная при первом осмотре, что, возможно, связано с укреплением хрящевого каркаса с возрастом, хотя изменения в субсегментарных бронхах сохранились.

При исследовании функции внешнего дыхания (таблица) у больных с синдромом Вильямса–Кемпбелла было выявлено значительное нарушение вентиляционной функции легких обструктивного типа. По данным общей плетизмографии среднее значение бронхиального сопротивления было в три раза выше, чем у здоровых детей, и соответственно существенно ниже был показатель удельной бронхиальной проходимости. Структура общей емкости легких перестраивалась таким образом, что доля остаточного объема легких повышалась более чем в 2—3 раза, составляя у некоторых больных до 70% от ОЕЛ. Нарушение бронхиальной проходимости сопровождалось значительным ухудшением распределения вентиляции в легких, о чем можно судить по низкому индексу эффективности смешивания гелия. Лишь в 4 наблюдениях жизненная емкость легких была сохраненной, у остальных детей она была снижена до 35—70% должного значения. Кроме того, по данным спирографии отмечено резкое ограничение резервных возможностей дыхания, о чем свидетельствует существенное снижение показателей форсированного дыхания: максимальной вентиляции легких и объема форсированного выдоха в 1 с.

Нарушение функции дыхания приводило к небольшой гипоксемии (среднее $PaO_2=74,6\pm 2,1$ мм рт.ст.) и гиперкапнии ($PaCO_2=39,5\pm 1,6$ мм рт.ст.). Однако гипоксемия средней тяжести была отмечена у 19% детей, а гиперкапнию с $PaCO_2$ выше 40 мм рт.ст. имели 42% больных.

Нередко у больных с синдромом Вильямса–Кемпбелла выявляется спирографический симптом воздушной ловушки, обусловленный экспираторным коллабированием бронхов при пробах с форсированным дыханием. Коллапс просвета бронхов на вдохе приводит к кратковременному прекращению тока воздуха, что на спирограмме отражается в виде участка плато на кривых $ОФV_1$ и $МВЛ$.

Катанестическое исследование функции внешнего дыхания, проведенное у 10 детей в сроки от 1 до 7 лет, показало, что у 5 детей не отмечалось динамики вентиляционных показателей, у 1 ребенка было небольшое улучшение и у 4 небольшое ухудшение показателей.

Центральная и легочная гемодинамика была исследована у 16 больных с синдромом Вильямса–Кемпбелла с помощью эходопплеркардиографии. Установлено, что у 12 (75%) детей имел место гипокинетический тип гемодинамики. Это выражалось в уменьшении ударного и минутного объемов сердца, соответственно $82,5\pm 3,3$ и $84,4\pm 4,1\%$ от должного, а также нарушении

сократимости миокарда ($ФИ=0,56\pm 0,04$; $p<0,05$; $V_{сд} = 1,01\pm 0,04$; $p<0,05$). Отражением нарушения центрального кровообращения является уменьшение диастолического объема левого желудочка ($79,3\pm 3,3\%$ от должного) у этих больных.

У 10 детей было установлено нарушение кровообращения в системе легочной артерии. Легочная гемодинамика у этих больных характеризовалась наличием признаков легочной гипертензии. Отмечалось горизонтальное расположение диастолической трассы пульмонального клапана, резкое уменьшение, вплоть до полного исчезновения, волны "а", регистрировалось среднесистолическое прикрытие створок, значительно увеличено отношение периода предызгнания к периоду изгнания ($PEP/RVET=0,37\pm 0,02$; $p<0,01$). У всех больных с признаками легочной гипертензии отмечалась эксцентрическая гипертрофия правого желудочка, причем степень утолщения миокарда ($184,8\pm 10,6\%$ от должного) была больше, чем дилатация полости желудочка ($154,6\pm 8,4\%$ от должного), что свидетельствует о нагрузке правого сердца сопротивлением.

У 19 детей при поступлении проведено исследование микрофлоры мокроты. Выделено 25 штаммов бактерий. Наиболее часто выделялись: гемофильная палочка — 42% больных; пневмококк и золотистый стафилококк — по 26,3%. У одного пациента в посевах определялся сапрофитный стафилококк и у одного — грибки *Candida*. У 5 детей в мокроте определялась флора полости рта или не отмечалось роста бактерий в диагностически значимых количествах.

Особенностью иммунологического статуса детей с синдромом Вильямса–Кемпбелла являлась большая, чем у детей с первичной хронической пневмонией, выраженность гипериммуноглобулинемии, а также более высокий уровень секреторного иммуноглобулина А. Это объясняется более выраженным иммунным ответом на антигенный раздражитель, связанным с тяжестью хронического инфекционного воспалительного процесса в легких.

Прогноз у больных с синдромом Вильямса–Кемпбелла является серьезным. Из наблюдавшихся нами в катанезе 16 детей у 2 отмечалось улучшение, выражавшееся в уменьшении частоты и тяжести обострений, улучшении общего состояния и показателей функции внешнего дыхания, у 4 отмечалась стабилизация процесса, у 10 сформировалось легочное сердце, что явилось причиной смерти одного больного. Таким образом, основным фактором, ухудшающим прогноз данного заболевания, является развитие легочной гипертензии и легочного сердца, которые прямым образом связаны с тяжестью бронхолегочного процесса.

В заключение следует отметить, что больные с синдромом Вильямса–Кемпбелла, по нашим данным, составляют около 0,5% от всех наблюдавшихся детей с хроническими заболеваниями органов дыхания. Анатомический дефект, лежащий в основе этого заболевания, приводит к формированию у детей хронического обструктивного бронхолегочного процесса, протекающего с гнойным эндобронхитом, распространенными мешотчатыми бронхоэктазами и пневмоскле-

розом. Клиническая симптоматика появляется у 96,3% пациентов в первые три года жизни и характеризуется повторными эпизодами пневмонии и бронхообструктивным синдромом.

Особенностями эндоскопической картины при синдроме Вильямса—Кемпбелла являются распространенный гнойный или катарально-гнойный эндобронхит, характеризующийся хроническим течением, а также наличием значительного числа аномалий трахеобронхиального дерева. Сочетание анамнестических данных, клинической картины и типичных изменений на бронхограммах и спирограммах облегчает диагностику синдрома Вильямса—Кемпбелла, прогноз которого является серьезным.

2. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1993.
3. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей / Под ред. Ю.Е.Вельтищева, С.Ю.Каганова, В.Талы.— М., 1986.
4. Мирианова Л.Н. Патоморфологические исследования врожденных пороков легких у плодов и новорожденных // Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1976.— С.58—59.
5. Токарев Н.В. Распространенные пороки развития бронхов у детей: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
6. Petranil G. Über die Bedeutung des Williams-Campbell-Syndroms in der Differentialdiagnose der chronischen Bronchopneumopathien in Kindersalter // Prax. Pneumol.— 1966.— Bd 20.— S.721—729.
7. Williams H.E., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree // Arch. Dis. Child.— 1960.— Vol.35.— P.182—191.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С.В.Рачинского, В.К.Таточенко.— М., 1987.

Поступила 09.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248—07:616—008.92—074

В.А.Жмуров, С.В.Лапик, Т.В.Попова

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЫ В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Тюменский медицинский институт

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM IN ALVEOLAR MACROPHAGES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.A. Zhmurov, S.V. Lapik, T.V. Popova

S u m m a r y

Lipid peroxidation processes and antioxidant enzyme/nonenzyme system activity in alveolar macrophages in patients with preasthma and bronchial asthma were studied in comparison with disease phase. Hyperactivity of lipid peroxidation, lipid antioxidant ability suppression and expression of peroxide generation processes were found in the patients. During bronchial asthma remission, the content of lipid peroxidation products decreased, although not to normal values. A tendency to antioxidant macrophagal activity increase in comparison with asthma exacerbation patients was noted.

Р е з ю м е

В данном исследовании изучался процесс перекисного окисления липидов и активности системы антиоксидантной защиты альвеолярных макрофагов у больных с преаастмой и с бронхиальной астмой в стадии обострения. По анализу альвеолярных макрофагов у данных больных были получены следующие данные: гиперактивность перекисного окисления липидов, супрессия антиоксидантной способности липидов и проявление процессов генерации перекисей. Во время ремиссии бронхиальной астмы содержание продуктов перекисного окисления липидов снижалось, однако не до нормальных величин. Наблюдалась тенденция к увеличению антиоксидантной активности альвеолярных макрофагов по сравнению с фазой обострения.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Ее распространенность составляет от 5 до 10% популяций [14]. Одновременно изменяется и клиническая картина, несмотря на определенные успехи в лечении этого заболевания, растет количество тяжелых форм и смертность от БА [12]. Эти особенности определяют медико-социальное значение БА, обуславливают необходимость дальнейшего изучения ее патогенеза, поиска новых методов диагностики и терапии.

Альвеолярные макрофаги (АМ) имеют большое значение для обеспечения местной защиты воздухоносных путей. В настоящее время они рассматриваются не только как фагоцитирующие клетки, но и как клетки, вырабатывающие биологически активные субстанции и активно участвующие в иммунных процессах [15]. В патогенезе БА важную роль играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушения в антиоксидантной защитной системе. Однако литературные данные о патологии системы ПОЛ — антиоксиданты при БА малочисленны и противоречивы. Ряд авторов обнаружил усиление ПОЛ и снижение антиоксидантной активности [1,2], другие [9] выявили ее увеличение. В связи с изложенным выше целью нашей работы было изучение процесса ПОЛ и особенностей функционирования антиоксидантной системы в АМ у больных предастмой, атопической (АБА) и инфекционно-зависимой (ИЗБА) формами БА.

Всего обследовали 104 человека в возрасте 18—45 лет, из них с предастмой — 40 человек, с АБА — 24 человека и с ИЗБА — 40 человек. У больных с предастмой отсутствовали приступы удушья, однако

у них отмечались симптомы аллергической риносинусопатии, аллергического конъюнктивита, ингаляционные провокационные тесты были положительными. Среди обследованных мужчины составляли 52,2%, женщины — 47,8%. Обследование проводили в период обострения заболевания и по достижении периода ремиссии. Контрольную группу составили 25 некурящих лиц — 16 мужчин и 9 женщин в возрасте 18—40 лет с неизменной слизистой оболочкой бронхов и нормальной вентиляционной способностью легких. АМ выделяли из бронхоальвеолярной лаважной жидкости путем селективного центрифугирования на градиенте плотности [3,6].

В АМ определяли: активность супероксиддисмутазы (СОД) методом, основанным на торможении продукции формазана из нитротетразолия хлористого [13]; глутатионпероксидазы (ГТП) методом окисления восстановленного глутатиона под влиянием фермента в реакционной смеси [17]; глутатионредуктазы (ГР) методом восстановления окислительного глутатиона НАДФ-Н₂ под влиянием фермента в буферном растворе [7]; каталазы (Кат) методом регистрации реакции перекиси водорода с молибдатом [4]; содержание α -токоферола по реакции дипиридила в присутствии ионов железа [8]. Оценивали содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) по регистрации максимума в спектре поглощения при 232 нм [10]; вторичных — малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]; конечных — шиффовых оснований (ШО) по интенсивности флюоресценции при длине волны возбуждения 360 нм, испускания — 440 нм [5], а также уровень

Т а б л и ц а

Динамика показателей ПОЛ, содержания Н₂О₂ и антиоксидантной системы в АМ у больных предастмой и БА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Предастма	АБА	ИЗБА
Н ₂ О ₂ , нмоль/мг лип.	15,63±0,76	18,35±0,68	16,22±0,55	22,69±1,24
		17,08±0,60	11,74±0,39	19,43±0,88
ДК, нмоль/мг лип.	4,11±0,32	4,53±0,33	8,72±0,60	7,78±0,54
		3,21±0,33	5,49±0,43	6,70±0,48
МДА, нмоль/мг лип.	12,58±0,60	20,48±1,68	26,48±1,14	22,88±0,97
		13,64±1,21	21,07±1,41	17,74±0,87
ШО, усл. ед./мг лип.	13,75±0,92	14,30±0,64	17,76±1,00	18,73±0,89
		11,51±0,59	12,56±0,84	16,06±0,68
Кат, ед. акт./мг белка	0,36±0,02	0,40±0,26	0,32±0,02	0,25±0,01
		0,36±0,02	0,35±0,02	0,32±0,02
СОД, ед. акт./мг белка	0,49±0,01	0,51±0,01	0,31±0,02	0,42±0,01
		0,48±0,01	0,54±0,01	0,44±0,01
ГТР, ед. акт./мг белка	0,30±0,02	0,32±0,02	0,18±0,01	0,16±0,01
		0,26±0,01	0,30±0,02	0,20±0,01
ГТП, ед. акт./мг белка	0,24±0,02	0,25±0,02	0,17±0,02	0,12±0,01
		0,22±0,02	0,24±0,02	0,21±0,01
α -токоферол, нмоль/10 ⁵ кл.	10,11±0,25	6,03±0,59	3,00±0,25	2,35±0,17
		8,72±0,61	4,78±0,28	3,61±0,29

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

перекиси водорода (H_2O_2) по регистрации окрашенного йодкрахмального комплекса в присутствии молибдата аммония [16]. Общие липиды в АМ определяли с помощью набора *Lachema* (Чехословакия), белок — по спектру поглощения при 280 нм и 260 нм. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Фишера—Стьюдента.

Как показали проведенные исследования, у больных предастмой (таблица) в период обострения аллергической риносинусопатии в АМ отмечалась тенденция к повышению H_2O_2 , ДК, ШО и только уровень МДА достоверно увеличивался по сравнению с нормативным показателем ($p < 0,001$). К периоду ремиссии заболевания в АМ происходила нормализация содержания H_2O_2 , ДК, МДА и некоторое торможение реакции шиффообразования.

У больных АБА в период обострения заболевания в АМ отмечалось повышение содержания первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ: ДК ($p < 0,001$), ШО ($p < 0,01$) и особенно МДА ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. К периоду ремиссии их уровни достоверно снижались, но содержание ДК ($p < 0,05$) и МДА ($p < 0,001$) превышало значения соответствующих показателей у группы здоровых лиц. При этом обращала на себя внимание динамика содержания H_2O_2 в АМ — уменьшение ее концентрации от периода обострения заболевания к периоду ремиссии по сравнению с контролем, что, возможно, связано с дефектами систем генерации H_2O_2 у больных АБА.

У больных ИЗБА в период обострения наблюдалась активация процессов ПОЛ в АМ: значительно возрастало содержание ДК ($p < 0,001$), МДА ($p < 0,001$) и флуоресцирующих продуктов — ШО ($p < 0,001$) по сравнению с контролем на фоне накопления H_2O_2 ($p < 0,05$). В период ремиссии уровни ШО и МДА снижались, но достоверно превышали контроль, а содержание ДК почти не изменялось по сравнению с периодом обострения. Уровень H_2O_2 в АМ несколько снижался в период ремиссии, однако данные статистически не достоверны.

Проведенный корреляционный анализ между показателями ПОЛ и степенью обструкции по данным спирографии свидетельствовал о существенном влиянии процессов перекисного окисления липидов в АМ на выраженность бронхообструктивного синдрома: корреляционная связь МДА — степень обструкции при АБА: $r = 0,863$, $p < 0,01$; при ИЗБА: $r = 0,439$, $p < 0,05$.

При сравнении показателей ПОЛ и содержания H_2O_2 в АМ у больных БА оказалось, что выраженная интенсивность процессов перекисидации липидов характерна для обоих клинико-патогенетических вариантов БА, причем указанные изменения характеризовались у этих больных, особенно при ИЗБА, стойкостью и длительностью.

Анализируя динамику показателей ПОЛ в АМ у больных АБА, следует обратить внимание на тот факт, что купирование обострения АБА происходило значительно быстрее, чем ИЗБА, с чем связана и меньшая продолжительность пребывания больных АБА в стационаре. При обследовании ряда больных этой группы

в амбулаторных условиях через 2—3 месяца после выписки из клиники наблюдалась почти полная нормализация содержания продуктов ПОЛ при сохранении низкой концентрации H_2O_2 в АМ. Этот факт позволяет нам говорить о более доброкачественном течении АБА в условиях Западно-Сибирского региона по сравнению с ИЗБА.

Проведенные исследования активности основных ферментов антиоксидантной защиты и содержания α -токоферола выявили, что в АМ больных предастмой в период обострения несколько повышалась активность ферментативного звена антиоксидантной системы. Содержание антиоксидантных ферментов в АМ в период ремиссии заболевания статистически не отличалось от показателей у здоровых лиц. Уровень α -токоферола достоверно снижался по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а после курса лечения почти достигал нормальных цифр.

У больных АБА в период обострения заболевания отмечалась депрессия СОД ($p < 0,001$), ГТР ($p < 0,001$), ГТП ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Снижение активности Кат было статистически не достоверно. В период ремиссии у этой группы больных наблюдалась нормализация уровней Кат, ГТР, ГТП и увеличение активности СОД. Кроме этого, у больных АБА снижалось содержание основного неферментативного антиоксиданта α -токоферола, которое не нормализовалось в период ремиссии.

У больных ИЗБА в период обострения регистрировалось значительное снижение активности всех антиоксидантных ферментов и уменьшение почти в четыре раза содержания α -токоферола в АМ по сравнению с нормативными показателями (все различия статистически достоверны). К периоду ремиссии все антиокислители повышали свою активность, но оставались ниже контрольных цифр, особенно СОД ($p < 0,05$), ГТР ($p < 0,001$) и α -токоферол ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа нами получены отрицательные связи между содержанием α -токоферола и степенью обструкции при АБА и между активностью СОД в АМ и степенью обструкции при ИЗБА ($r = -0,700$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о значительном вкладе антиоксидантных защитных механизмов АМ в предотвращение развития синдрома бронхиальной обструкции.

Сопоставляя показатели, характеризующие функционирование антиоксидантной защитной системы в АМ у больных БА, можно отметить, что наиболее низкая активность всех антиокислителей в периоде обострения заболевания наблюдалась у больных ИЗБА и АБА; однако у больных ИЗБА депрессия антиоксидантов, в отличие от предастмы и АБА, была продолжительной и стойкой, на что указывало отсутствие существенной динамики этих показателей в периоде ремиссии заболевания.

Итак, у больных АБА и ИЗБА в АМ наблюдался значительный и стойкий дисбаланс в системе ПОЛ — антиоксиданты: интенсификация ПОЛ не сопровождалась достаточной активацией эндогенных антиоксидантов ферментативного и неферментативного действия, что

приводило к повреждению мембранных структур и патогенетическим нарушениям в функционировании системы дыхания. При обострении предастмы антиоксидантная система в целом обеспечивала защиту АМ от свободнорадикального стресса, возвращаясь к исходному уровню в период ремиссии.

Таким образом, для предастмы и БА характерны интенсификация процессов ПОЛ в АМ, сопровождающаяся адекватной, как у больных предастмой, либо неадекватной, как у больных АБА и ИЗБА, реакцией антиоксидантной защитной системы на свободнорадикальный стресс. По-видимому, на эти процессы оказывают влияние хроническая гипоксия и гипоксемия, которые развиваются у больных по мере нарастания бронхиальной обструкции, аллергическое и инфекционное воспаление в бронхах и окружающей ткани.

В ы в о д ы

У больных предастмой наблюдаются лабильные изменения в системе ПОЛ — антиоксидантная защита с практически полным восстановлением процессов окислительного метаболизма к наступлению периода ремиссии заболевания, что свидетельствует о возможности при адекватных лечебных и профилактических мероприятиях предотвращения трансформации этого заболевания в БА.

При атопической форме БА в период обострения заболевания накапливаются продукты ПОЛ на фоне умеренной депрессии антиоксидантной защитной системы и относительно низкого уровня перекиси водорода. К периоду ремиссии происходит частичное восстановление ферментативного звена антиоксидантной системы.

Инфекционно-зависимая форма БА характеризуется более выраженным дисбалансом в системе перекисное окисление липидов — антиоксиданты в периоде обострения заболевания и сохранением указанных изменений в периоде ремиссии. Данные изменения обусловлены вовлечением АМ в процессы инфекционного воспаления в бронхолегочной ткани и отражают истощение защитно-приспособительных механизмов у больных ИЗБА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Аматуни В.Г., Сафарян М.Д.* О некоторых метаболических аспектах дифференциального диагноза хронического астмати-

- ческого бронхита и бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1986.— № 12.— С.12—14.
2. *Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С.* Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1992.— № 3.— С.54—57.
3. *Каминская Г.О., Омаров Т.О., Блонская Г.Ю. и др.* Оценка функциональной активности альвеолярных макрофагов по результатам исследования клеток крови // Лаб. дело.— 1991.— № 2.— С.30—34.
4. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Методы определения активности каталазы // Там же.— 1988.— № 1.— С.16—18.
5. *Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др.* Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе // Бюл. exper. биол.— 1979.— № 10.— С.404—406.
6. *Провоторов В.М., Солодовникова Е.О.* Изучение ферментов макрофагов альвеолярного леважа при различных формах хронического бронхита // Лаб. дело.— 1987.— № 9.— С.663—665.
7. *Путилина Ф.Е.* Определение активности глутатионредуктазы // Методы биохимических исследований.— Л., 1982.— С.181—183.
8. *Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П.* Оценка антиоксидантной системы организма // Лаб. дело.— 1982.— № 3.— С.19—22.
9. *Сафронова О.Н., Компанец В.Н.* О функциональных нарушениях лимфоцитов при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1988.— № 7.— С.110—111.
10. *Стальная И.Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии.— М., 1977.— С.63—64.
11. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же.— С.66—68.
12. *Федосеев Г.Б., Емельянов А.В.* Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.74—78.
13. *Чумаков В.С., Осинская Л.Ф.* Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С.712—716.
14. *Barness P.* New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy. Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 6.— P.1013—1026.
15. *Du Bois R.* The alveolar macrophage // Thorax.— 1985.— Vol.40.— P.321—327.
16. *Graf E., Gona T.* Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay // J. Clin. Chem.— 1980.— Vol.26, № 5.— P.658—660.
17. *Paglia O., Valentine W.* Studies on the quantitative characterisation of erythrocyte glutathione // J. Lab. Clin. Med.— 1967.— Vol.70, № 1.— P.158—169.

Поступила 10.03.94.

М.В.Шеянов, С.И.Овчаренко, В.И.Маколкин

ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

EFFECT OF CORTICOSTEROID THERAPY ON POSTPONED OUTCOMES OF BRONCHIAL ASTHMA

M.V.Sheyanov, S.I.Ovcharenko, V.I.Makolkin

Summary

Postponed outcomes of bronchial asthma were studied in 55 patients by urgent method. During 5—10 years, continuous therapy with inhalation corticosteroids (CS) as well as in combination with oral ones was prescribed to 17 patients (group A). Ten patients were medicated with CS episodically (group B), and 28 patients weren't medicated with CS (control group). Ten year survival without fatal outcome (death, hazardous to life state development, invalidisation due to bronchial asthma) was $76\pm 10\%$ in the A group, $23\pm 10\%$ in the B one, and $42\pm 9\%$ in the control one ($p_{A-B} < 0.05$; $p_{A-C} < 0.05$; $p_{B-C} > 0.05$). The most of cases of unfavourable bronchial asthma outcomes in the A group were noted during the first year of the CS therapy use. The obtained results allow to consider that a) prolonged continuous CS therapy enable to improve the postponed prognosis of bronchial asthma; b) defensive CS action develops gradually; c) irregular CS use does not improve the postponed prognosis of bronchial asthma; d) antiinflammation CS therapy absence is matched by high frequency of postponed unfavourable outcomes (up to 50%).

Резюме

Актуальным методом изучены отдаленные исходы бронхиальной астмы (БА) у 55 пациентов. Непрерывную терапию кортикостероидами (КС) ингаляционно, внутрь или в комбинации в течение 5—10 лет получали 17 больных (группа А), 10 больных получали КС нерегулярно (группа Б), у 28 пациентов терапия КС не проводилась. Десятилетняя выживаемость без наступления неблагоприятного исхода болезни (смерть от БА, развитие угрожающих жизни состояний, инвалидизация в связи с БА) составила в группе А $76\pm 10\%$, в группе Б — $23\pm 10\%$, в группе В — $42\pm 9\%$ ($p_{A-B} < 0,05$, $p_{A-B} < 0,05$, $p_{B-B} > 0,05$). Наибольшее число неблагоприятных исходов БА в группе А отмечено в течение первого года терапии КС. Полученные результаты позволяют предположить, что а) долгосрочная непрерывная терапия КС способна улучшить отдаленный прогноз при БА; б) защитное действие КС развивается постепенно; в) нерегулярное применение КС не улучшает отдаленный прогноз БА; г) отсутствие противовоспалительной терапии КС ассоциируется с высокой частотой отдаленных неблагоприятных исходов БА (до 50%).

В основу современных национальных и международных рекомендаций по лечению бронхиальной астмы (БА) положен принцип раннего и длительного применения ингаляционных кортикостероидов (КС) [2,10,15,16]. В ряде исследований было показано, что при этом заболевании системные [7,17,18] и ингаляционные КС [6,9,13,19] значительно превосходят бронхолитические препараты по клинической эффективности и воздействию на показатели функции внешнего дыхания. Однако прогностическая значимость долгосрочной кортикостероидной терапии в целом и длительного применения ингаляционных КС в частности до сих пор не уточнена. Не ясно, замедляют ли эти методы лечения прогрессирование БА и улучшают ли они ее отдаленные исходы. Нет уверенности в том, что непрерывная долгосрочная терапия КС имеет более благоприятное соотношение риск/эффект и

стоимость/эффект, чем курсовое применение стероидов при обострениях болезни, эпизодическое применение КС или лечение только бронхолитическими препаратами.

Опубликованы лишь единичные исследования, посвященные отдаленным результатам стероидной терапии при БА [6,8,19]. При неоспоримой ценности полученных данных эти работы имеют ряд ограничений. Наиболее существенные из них — недостаточная для обсуждаемого заболевания продолжительность наблюдения (не более 2 лет) и отсутствие анализа летальности и развития угрожающих жизни состояний на фоне терапии КС.

Целью данной работы было изучение влияния долгосрочной (продолжительностью от 5 до 10 лет) терапии ингаляционными и/или пероральными КС на отдаленные исходы бронхиальной астмы.

Исследование проведено ретроспективным методом в связи с невозможностью по этическим соображениям формирования плацебо-группы для столь длительного проспективного наблюдения.

Для проведения исследования были отобраны истории 60 больных БА (23 мужчины и 37 женщин) в возрасте 18—66 лет (средний возраст 44,5 года), находившихся на лечении в факультетской терапевтической клинике ММА им.И.М.Сеченова с 1984 по 1988 год. БА диагностировали в соответствии с общеизвестными рекомендациями [1]. В число критериев отбора пациентов включалось отсутствие инвалидности на начало периода наблюдения. По прошествии 5—10 лет (на январь 1994 г.) все пациенты были приглашены в клинику для осмотра, выяснения схемы проводившейся терапии и установления отдаленного исхода заболевания. Судьба 4 больных и/или схема их терапии остались неизвестными, 1 пациент умер от злокачественного новообразования, в связи с этим последние 5 пациентов были исключены из дальнейшего рассмотрения. Из оставшихся 55 больных 3 умерли (причиной смерти послужила БА), 52 — остались живы и прошли осмотр в клинике.

Отдаленный исход заболевания определялся путем расспроса пациентов (или их родственников при летальном исходе) и анализа медицинской документации. Он считался неблагоприятным в случаях: а) смерти больного от БА. б) развития у него за период наблюдения угрожающих жизни состояний и в) резкого снижения качества жизни, приводящего к нетрудоспособности и социально-психологической дезадаптации (что определялось по наличию инвалидности). В качестве угрожающих жизни состояний рассматривались тяжелые длительные приступы бронхиальной астмы, резистентные к активной бронхолитической терапии и сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью, респираторным ацидозом, гипоксемией и гиперкапнией ($pCO_2 > 45$ мм рт.ст. при отсутствии хронической гиперкапнии). При отсутствии за период наблюдения указанных событий исход БА считался благоприятным. Если у пациентов развивались повторно такие состояния, учитывалось лишь первое из них. При наличии нескольких признаков неблагоприятного исхода (например, угрожающее жизни состояние и инвалидизация), наступивших в разное время, учитывалось хронологически первое событие.

После выяснения схемы лечения за исследуемый период пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия и режима терапии КС. В настоящем исследовании с учетом неизбежности применения у многих больных за столь длительный срок пероральных стероидов было признано возможным объединить в одну группу пациентов, применявших КС ингаляционно, внутрь и в сочетании. При этом исходили из допущения об однонаправленном влиянии системных и ингаляционных КС на течение БА, основанного на сходстве их структуры, известных механизмов действия и клинических эффектов.

В группу А вошли 17 пациентов, непрерывно принимавших КС внутрь, ингаляционно или в сочетании не

Т а б л и ц а 1

Основные характеристики пациентов в группах с различным характером кортикостероидной терапии

Характеристики	Группа А	Группа Б	Группа В
Количество больных	17	10	28
Возраст, годы			
средний	47,6	44,3	43,0
диапазон	26—64	38—53	18—66
Пол, % мужчин	29	30	54
Течение заболевания, % больных			
легкое	6	20	25
средней тяжести	59	60	71
тяжелое	35	20	4
FEV ₁ , % от должного			
средний	60	61	53*,**
диапазон	43—105	24—87	31—85

Примечание. Достоверность различия: звездочка р_{А-В}>0,05; две звездочки р_{Б-В}>0,05

менее 5 лет. Из них 8 (47%) получали ингаляционную терапию беклометазона дипропионатом, 5 (29%) принимали КС внутрь (преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон), 4 (24%) получали сочетанную терапию беклометазоном и пероральными стероидами (преднизолон, метилпреднизолон). Доза КС внутрь составляла от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон (средняя доза 5,25 мг/сут), суточная доза ингаляционных стероидов составляла от 200 мкг до 800 мкг (в среднем 450 мкг/сут) при монотерапии и от 100 до 300 мкг/сут (в среднем 200 мкг/сут) при сочетанном применении ингаляционных и пероральных стероидов.

В группу Б вошли 10 больных, у которых терапия КС проводилась нерегулярно (курсы ингаляционных, пероральных и парентерально вводимых стероидов различной продолжительности и в разных сочетаниях с полной отменой, нерегулярный прием КС, назначенных для постоянного применения). Продолжитель-

Т а б л и ц а 2

Особенности медикаментозной терапии, проводившейся у пациентов наблюдаемых групп

Применение медикаментов, %	Группа А	Группа Б	Группа В
Ингаляционных стероидов	71	80	0
Пероральных стероидов	53	50	0
Ингаляционных β ₂ -симпатомиметиков	82	90	86
Пероральных симпатомиметиков	12	20	14
Препаратов теофиллина	65	50	50
Динатрия кромогликата	0	0	0

ность курсов, дозы и способы введения препаратов в этой группе варьировали в широких пределах.

В группу В вошли 28 пациентов, у которых за период наблюдения терапия КС не проводилась.

Основные характеристики пациентов и особенности медикаментозной терапии в группах А—В приведены в табл.1 и 2.

В каждой из групп была изучена выживаемость без наступления неблагоприятного исхода заболевания актуариальным методом по *Kaplan* и *Meier* [12]. Проверка достоверности различий в функции выживаемости между группами проводилась с использованием *Log-Rank Test*. Различие считалось достоверным при значении $p < 0,05$.

Основные показатели выживаемости без неблагоприятного исхода в группах А—В представлены в табл.3. Кривые выживаемости больных групп А—В изображены на рисунке.

Как следует из представленных результатов, пятилетняя и десятилетняя выживаемость больных без наступления неблагоприятного исхода была максимальной в группе А, т.е. среди получавших регулярную терапию КС, и составила $82 \pm 9\%$ и $76 \pm 10\%$, соответственно. Она достоверно и значительно превышала аналогичные показатели в группах Б и В ($p_{А-Б}=0,02$, $p_{А-В}=0,02$) — см. рис. и табл.3. В группах А и В различалась также структура неблагоприятных исходов: смертность отсутствовала в группе А при трех летальных исходах в группе В наблюдавшейся выборки.

Не найдено достоверных различий в выживаемости без неблагоприятных исходов у больных, нерегулярно

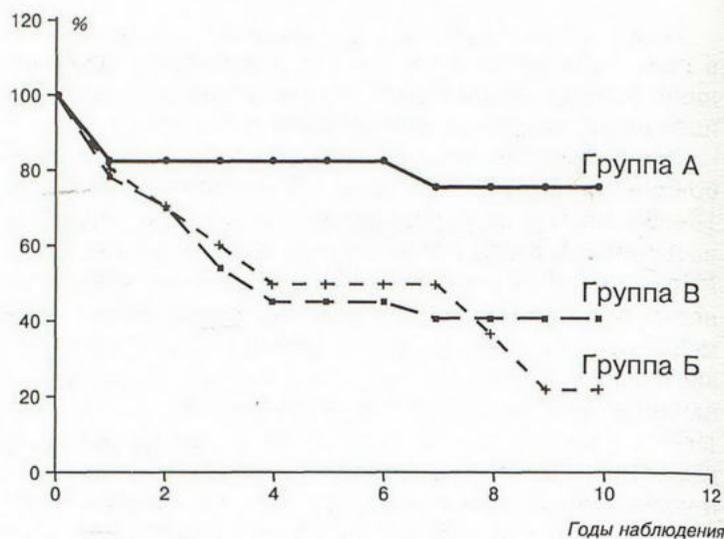


Рис. Накопленная выживаемость больных бронхиальной астмой без наступления неблагоприятного исхода в группах с различным характером стероидной терапии.

получавших КС (5 лет — $50 \pm 14\%$, 10 лет — $23 \pm 10\%$) и совсем их не получавших (5 лет — $50 \pm 9\%$, 10 лет — $42 \pm 9\%$, $p_{Б-В}=0,40$). Отмечена тенденция (статистически не достоверная) к худшей выживаемости в отдаленном периоде пациентов, у которых стероидная терапия проводилась курсами или нерегулярно (см.рис.). Следует, однако, отметить, что из-за небольшого количества больных, наблюдавшихся в группе В более 8 лет, показатели десятилетней выживаемости пациентов без неблагоприятных исходов в этой группе следует оценивать с осторожностью.

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном и значительном снижении риска отдаленных неблагоприятных исходов у больных БА на фоне длительной и непрерывной терапии КС. Результаты ряда исследований позволяют связать выявленное долгосрочное протективное действие КС с их противовоспалительной активностью и способностью индуцировать репаративные процессы в нижних дыхательных путях [5,11,13]. Так, можно предположить, что длительное применение КС предотвращает развитие угрожающих жизни состояний и фатальных обострений БА за счет предупреждения и подавления острых вспышек эндо-бронхиального воспаления. Уменьшение активности “фоновое” воспалительного процесса в нижних дыхательных путях на фоне терапии КС [5,11,13] приводит к стабильному улучшению клинических и функциональных показателей [6,19] и, возможно, замедлению необратимых морфофункциональных изменений в нижних дыхательных путях [14]. В конечном итоге предотвращается или замедляется развитие дыхательной недостаточности и резкое снижение качества жизни пациентов.

Особое значение имеет обсуждение схем применения КС при БА. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что наименьший риск отдаленного неблагоприятного исхода при БА обеспечивает непрерывная и продолжительная кортикостероидная терапия. И в то же время курсовое, нерегулярное или

Таблица 3

Основные показатели выживаемости больных бронхиальной астмой без развития неблагоприятного исхода в группах с различным характером стероидной терапии

Показатели	Группа А	Группа Б	Группа В
Общее число неблагоприятных исходов	4	8	16
Число летальных исходов	0	0	3 (19%)
Число случаев угрожающих жизни состояний	3 (75%)	6 (75%)	10 (62%)
Инвалидизация	1 (25%)	2 (25%)	3 (19%)
Накопленная пятилетняя выживаемость без неблагоприятных исходов, %	$82 \pm 9^{**}$	$50 \pm 14^{***}$	50 ± 9
Накопленная десятилетняя выживаемость без неблагоприятных исходов, %	$76 \pm 10^{**}$	$23 \pm 10^{***}$	42 ± 9

Примечание. Достоверность различий между группами: звездочка $p_{А-Б} < 0,05$; две звездочки $p_{А-В} < 0,05$; три звездочки $p_{Б-В} > 0,05$.

эпизодическое применение КС, несмотря на часто выраженный немедленный терапевтический эффект, не оказывает благоприятного влияния на течение и отдаленные исходы болезни и не имеет преимуществ перед бронхолитической терапией в плане влияния на прогноз.

Среди неблагоприятных исходов в группе Б значительная доля приходится на угрожающие жизни состояния, развившиеся после внезапного прекращения пероральной стероидной терапии или слишком быстрого снижения ее доз. Это еще раз подчеркивает необходимость строгого соблюдения больными рекомендованного врачом режима приема таблетированных КС. Единственно реальным способом достижения этой цели, на наш взгляд, является обучение пациентов и формирование у них осознанного подхода к лечению. С другой стороны, 50% угрожающих жизни состояний у больных группы Б не могут быть объяснены синдромом отмены стероидов. Можно предположить, что подобные осложнения возникают вследствие недостаточного защитного действия КС при отсутствии их стабильной активности в слизистой оболочке дыхательных путей.

Анализ неблагоприятных исходов у больных группы А показал, что наибольшее их число приходится на первый год наблюдения, который одновременно был первым годом терапии КС у большинства из этих пациентов. В дальнейшем вероятность неблагоприятного исхода в этой группе отсутствовала или была минимальной. Погодовой риск неблагоприятного исхода в группах Б и В был более монотонным. Эти данные позволяют высказать предположение о наличии "латентного периода" продолжительностью около года в протективном действии КС. Немедленное улучшение в клиническом статусе после начала применения этих препаратов, по-видимому, еще не свидетельствует об адекватной защищенности пациента от внезапной тяжелой атаки болезни.

Ключ к пониманию подобной фазности в развитии эффекта КС, возможно, лежит в последовательности и характере морфологических изменений, происходящих в дыхательных путях при их применении. Результаты ряда исследований [3—5] позволяют предположить, что в основе отмеченных закономерностей в динамике неблагоприятных исходов в группе А лежит сохраняющийся на начальных этапах стероидной терапии потенциал для развертывания ранних астматических реакций, которые клинически могут проявить себя в виде тяжелой атаки бронхиальной астмы. Потенциал для возникновения тяжелых обострений, запускаемых по механизму ранней астматической реакции, по-видимому, может сохраняться и при нерегулярном применении КС, с чем может быть связана высокая частота этих обострений у пациентов группы Б. Кроме того, у пациентов группы Б можно ожидать и большей выраженности поздних астматических реакций за счет недостаточности подавляющего действия стероидов на эндобронхиальное воспаление при нерегулярной терапии.

На основании полученных данных мы считаем возможным сделать следующие выводы:

1. Долгосрочная непрерывная терапия кортикостероидами способна улучшить отдаленный прогноз при БА, предотвращая летальность, развитие угрожающих жизни состояний, улучшая качество жизни пациентов и предупреждая инвалидизацию.

2. Защитное действие кортикостероидов развивается постепенно и становится ощутимым ко второму году лечения.

3. Протективный эффект кортикостероидов при БА в полной мере реализуется только при продолжительном и непрерывном их применении. Нерегулярное или непродолжительное лечение кортикостероидами не улучшает отдаленный исход БА и может в ряде случаев провоцировать фатальные или угрожающие жизни обострения болезни.

4. Отсутствие противовоспалительной терапии кортикостероидами ассоциируется с высокой частотой (до 50%) отдаленных неблагоприятных исходов БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.225—243.
2. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults, I: chronic persistent asthma // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.301.— P.651—653.
3. *Burge P.S., Efthimiou J., Turner-Warwick M., Nelmes P.T.J.* // *Clin. Allergy.*— 1982.— Vol.12.— P.523—531.
4. *Cohan V.L., Undem B.J., Fox C.C. et al.* // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.140.— P.951—954.
5. *Diukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. et al.* // *Ibid.*— 1992.— Vol.145.— P.669—674.
6. *Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al.* // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol.118.— P.770—778.
7. *Ellul-Micallef R., Borthwick R.C., McHardy G.J.R.* // *Clin. Sci.*— 1974.— Vol.47.— P.105—117.
8. *Ernst P., Spitzer W.O., Suissa S. et al.* // *J. Am. Med. Assoc.*— 1992.— Vol.268.— P.3462—3464.
9. *Hahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al.* // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol.325.— P.388—392.
10. International consensus report on diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
11. *Jeffery P.K., Godfrey R.W., Adelroth E. et al.* // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
12. *Kaplan E.L., Meier P.* // *J. Am. Stat. Assoc.*— 1958.— Vol.53.— P.457—481.
13. *Laitinen L.A., Laitinen A., Hahtela T.* // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.90.— P.32—42.
14. *Lundgren R., Soderberg M., Horstedt P., Stenling R.* // *Eur. Respir. J.*— 1988.— Vol.1.— P.883—889.
15. Medical Products Agency (Lakemedelsverket). Workshop: Pharmacological Treatment of Bronchial Asthma. II.— Uppsala, 1993.— P.1—186.
16. National Asthma Education Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.— Bethesda, 1991.— Publ.91—3042.
17. *Phear D., Ball K., Page F.* // *Lancet.*— 1960.— Vol.1.— P.139—141.
18. *Rees H.A., Williams D.A.* // *Br. Med. J.*— 1962.— Vol.1.— P.1575—1579.
19. *van Essen-Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J. et al.* // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.547—554.

С.В.Ловицкий, Г.Б.Федосеев

ТРЕНИРОВКА БИОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Санкт-Петербургского медицинского
института им. акад. И.П.Павлова

TRAINING OF BRAIN BIOREGULATORY PROCESSES

S.V.Lovitskiy, G.B.Fedoseev

S u m m a r y

The method of biological control with the original technique of feedback with electroencephalogram was described. The result of EEG computing as an informational signal was used. The efficiency of the technique was proved with the significant decrease of the variance of the Shiposh's vegetative ratio (the computed with the Lusher's test parameter), with the decrease of the reactive anxiety, and positive changes of EEG.

Р е з ю м е

Описан метод биоуправления с обратной связью по электроэнцефалограмме по оригинальной методике, в которой в качестве информационного сигнала подается результат математической обработки ЭЭГ. Эффективность методики доказана достоверным снижением размаха вегетативного индекса Шипоша (показателя, рассчитываемого на основании теста Люшера), снижением реактивной тревожности, положительными изменениями в ЭЭГ.

Среди высокоэффективных современных немедикаментозных методов лечения больных особое место занимает биоуправление с обратной связью. Под "биоуправлением с обратной связью" в настоящее время понимается комплекс процедур, во время которых больному посредством цепи обратной связи подается информация о текущем состоянии управляемой физиологической функции, что позволяет обучить больного изменять эту функцию произвольно. Важнейшим элементом биоуправления с обратной связью является наблюдение физиологических показателей в реальном масштабе времени, предъявление пациенту информации об изменениях регулируемой функции. Благодаря использованию биоуправления с обратной связью в последнее время наметился принципиально новый подход к лечению некоторых заболеваний и коррекции различных дисфункций (*Черниговская Н.В. и др., 1982*).

Биоуправление возможно по любым вегетативным параметрам: частоте сердечных сокращений, электромиограмме, электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и т.п. Выбор электроэнцефалограммы в качестве информативного сигнала для биоуправления в нашем исследовании обусловлен тем, что, во-первых, ЭЭГ является высокоинформативным, оперативно изменяющимся показателем, опережающим сдвиги других физиологических показателей в микроинтервалах времени, во-вторых, с технической точки зрения этот сигнал относительно просто преобразовывается в форму, пригодную для биоуправления.

Была сконструирована установка для биоуправления по ЭЭГ. Принцип действия установки заключался в следующем: осуществлялась запись биоэлектрической активности головного мозга пациента с помощью 16-канального венгерского энцефалографа фирмы "Орион". С промежуточных усилителей энцефалографа через АЦП аналоговый сигнал поступал в ЭВМ ДВК-3. ДВК-3 в реальном масштабе времени рассчитывала матрицу переходных вероятностей ритмов ЭЭГ (*Сороко С.И., 1984*). Из матрицы в качестве информативно-значимого параметра выделялся показатель вероятности перехода альфа-ритма ($P_{\alpha\alpha}$). Выбор этого показателя в качестве информативного обусловлен тем, что в работе *Н.В.Черниговской и соавт. (1982)* было показано, что управление по альфа-ритму ЭЭГ наиболее просто и эффективно. Накопление исходной информации осуществлялось в течение двух минут. Далее специально составленная программа методом "следающего окна" позволяла каждые 5 секунд регистрировать изменения вероятности перехода альфа-ритма. Таким образом, с 5-секундной задержкой больной получал информацию о текущем состоянии биоэлектрической активности своего мозга. Путем целенаправленного воздействия больной, вызывая у себя состояние расслабления или сосредоточения, мог изменить свою биоэлектрическую активность головного мозга. О результатах саморегуляции пациент судил по изменению частоты щелчков в наушниках.

Эффективность лечебного применения ЭЭГ-обратной связи (БОС) на состояние реактивной тревоги у больных бронхиальной астмой (БА) с различными типами ЭЭГ и БА

Типы ЭЭГ и БА	До 1-го сеанса БОС (1)	После 1-го сеанса (2)	После 5-го сеанса (3)	Достоверность различий		
				P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
I вариант ЭЭГ	48,3±4,6	45,9±4,2	41,3±3,9	<0,05	<0,05	<0,05
II вариант ЭЭГ	58,6±6,2	53,7±5,8	47,6±5,3	<0,01	<0,01	<0,01
III вариант ЭЭГ	55,1±5,7	53,6±5,4	51,3±5,2	>0,05	>0,05	>0,05
Атопический вариант БА	54,6±3,2	50,2±2,3	46,1±1,9	<0,01	<0,01	<0,01
Инфекционно-зависимый вариант БА	47,1±2,6	46,7±2,7	46,1±2,4	>0,05	<0,05	<0,05

Длительность сеанса биоуправления составляла 30 минут. Исследование проводилось в дневные часы (10—12 часов) в специальной экранированной камере в положении больного лежа на кушетке. Электроды устанавливались по международной схеме 10×20. В качестве информативного использовались отведения лоб—затылок (3—7 или 4—8).

Для изучения эффективности воздействия биологической обратной связи по ЭЭГ при лечении больных применялись следующие методики:

1) определение вегетативного индекса Шипоша (Sipos K., 1971), который высчитывался на основании цветового теста Люшера,

2) определение уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергер—Ханин (Ханин Ю.Л., 1980),

3) вычисление вероятности перехода альфа-ритма (Сороко С.И., 1984).

У каждого больного было проведено по 7 сеансов биоуправления. Анализ эффективности биоуправления проводился после первого и седьмого сеанса биоуправления. Достоверность получаемых различий проверялась критерием знаков (Гублер Е.В., 1978).

Обследованы 32 больных бронхиальной астмой. Среди них 12 мужчин и 20 женщин. Возраст больных 18—59 лет. У 24 больных ведущим на момент обследования был атопический клинико-патогенетический вариант течения бронхиальной астмы, у 8 человек — инфекционно-зависимый.

По результатам анализа ЭЭГ больные были разделены на три группы. К 1-й группе были отнесены больные, у которых при электроэнцефалографии регистрировался хорошо выраженный и правильно распределенный симметричный, веретенообразный альфа-ритм индексом 80—90% и амплитудой 50—70 мкВ. Регистрировался в затылочных и теменно-затылочных отведениях. При воздействии фотостимуляции наблюдалось снижение амплитуды и индекса альфа-ритма, а также усвоение отдельных частот. Такой вариант ЭКГ расценивался как отражение ненарушенных корково-подкорковых взаимоотношений. Ко 2-й группе были отнесены больные, у которых при записи биоэлектрической активности головного мозга также выявлялся хорошо выраженный альфа-ритм индексом 60—80% и амплитудой 50—90 мкВ, но альфа-ритм искажался другими

видами активности. Субдоминирующей активностью были либо перемежающиеся нерегулярные дельта- и тета-волны общим индексом 40—60%, либо вспышки регулярного тета-ритма или дельта-ритма. Кроме того, у больных регистрировались медленные двух- и трехфазные спайки, что расценивалось нами как признак снижения порога судорожной готовности группы корковых нейронов. Реакцией на фотостимуляцию и гипервентиляцию у подавляющего большинства больных было увеличение медленной активности и спайков. Этот вариант ЭЭГ расценивался как результат нарушения корково-подкорковых взаимоотношений с преимущественным вовлечением в процесс диэнцефальных образований и снижением порога судорожной готовности группы корковых нейронов.

К 3-й группе были отнесены больные, у которых при записи ЭЭГ регистрировалось либо полное отсутствие альфа-ритма, либо индекс его не превышал 30%. По всем отведениям доминировала низкоамплитудная полиморфная медленная активность, субдоминировала частая асинхронная. У многих больных отмечались вспышки регулярного тета-ритма. Фотостимуляция вызывала возбуждение бета-активности. Этот вариант ЭЭГ расценивался как следствие раздражения глубоких структур мозга с преимущественным вовлечением оральных отделов ствола.

Таблица 2

Колебания вегетативного индекса (ВИ) у больных бронхиальной астмой

Типы ЭЭГ и БА	(1)	(2)	(3)	Достоверность различий		
				P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
I вариант ЭЭГ	0,73—1,35	0,8—1,23	0,83—1,13	<0,01	<0,01	<0,01
II вариант ЭЭГ	0,29—3,4	0,37—2,66	0,66—1,5	<0,01	<0,01	<0,01
III вариант ЭЭГ	0,42—2,12	0,4—2,42	0,53—1,62	>0,05	<0,05	>0,05
Атопический вариант БА	0,6—1,7	0,53—1,55	0,43—1,44	<0,01	<0,01	<0,01
Инфекционно-зависимый вариант БА	0,73—1,41	0,73—1,41	0,8—1,3	>0,05	>0,05	>0,05

Динамика генерации альфа-ритма — условная вероятность $P_{\alpha\alpha}$ у больных бронхиальной астмой

Типы ЭЭГ и БА	(1)	(2)	(3)	Достоверность различий		
				P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
I вариант ЭЭГ	0,376±0,081	0,419±0,072	0,489±0,061	<0,01	<0,01	<0,01
II вариант ЭЭГ	0,417±0,106	0,503±0,091	0,617±0,082	<0,01	<0,01	<0,01
III вариант ЭЭГ	0,243±0,092	0,271±0,092	0,304±0,089	>0,05	<0,05	>0,05
Атопический вариант БА	0,384±0,143	0,437±0,117	0,549±0,094	<0,01	<0,01	<0,01
Инфекционно-зависимый вариант БА	0,264±0,157	0,281±0,132	0,342±0,127	>0,05	<0,05	>0,05

Примечание. Достоверность различий вычислялась по [1]. В табл.1 и 3 использован критерий достоверности различий Розенбаума, в табл.2 — критерий Вилкоксона-Мана-Уитни.

В таблицах представлена достоверность различий исследуемых показателей после 1 и после 7 сеансов биоуправления.

Анализ клинических данных у всех больных убедительно показал отчетливый положительный эффект биоуправления с обратной связью по ЭЭГ на течение заболевания в целом. Помимо снижения тревожности, больные отмечали уменьшение страха перед возможным приступом, нормализацию сна. Если приступ экспираторного удушья все же развивался, больной не впадал в состояние тревожного перевозбуждения с частыми и быстрыми дыхательными движениями. В соответствии с рекомендациями врача пациент, максимально расслабившись, старался дышать возможно менее часто и неглубоко. Это адекватное поведение больного позволяло купировать приступ экспираторного удушья в самом начале его развития, без применения других препаратов.

Выводы

1. У больных бронхиальной астмой возможно успешное биоуправление по ЭЭГ.

2. Сравнение эффективности биоуправления у больных бронхиальной астмой по субъективным критериям: снижению реактивной тревожности и сбалансированности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы (вегетативный

индекс), а также по объективному критерию — нарастанию вероятности перехода альфа-ритма показало, что: — наиболее эффективен предлагаемый метод биоуправления у больных с I и II вариантом ЭЭГ и менее эффективен у больных с III вариантом ЭЭГ. — больные с атопическим клинико-патогенетическим вариантом течения бронхиальной астмы проводят биоуправление успешнее, чем больные с инфекционно-зависимым вариантом.

3. Метод биоуправления по ЭЭГ может применяться у больных бронхиальной астмой в качестве немедикаментозного метода лечения с целью нормализации вегетативного дисбаланса, снижения реактивной тревожности, увеличения альфа-ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — С.70.
2. Сороко С.И. Нейрофизиологические механизмы индивидуальной адаптации человека в Антарктиде. — Л.: Наука, 1984. — С.37—41.
3. Ханин Ю.Л. Психология общения в спорте. — М., 1980.
4. Черниговская Н.В., Мовсисянц С.А., Тимофеева А.Н. Клиническое значение адаптивного биоуправления. — Л.: Медицина, 1982.
5. Sipos K. A pszichovegatativum vizsgalata ergotrop-trophotrop hanyadossal // Rokusfalvy P. et al. Az affektivitas vizsgalata. A Luscher-test alkalmazasi lehetosegei es standazdizalasa. — Budapest: Akad. Kiado, 1971. — P.101—131.

Поступила 23.07.93.

М.И.Китаев, Д.М.Мирбакиева, Н.Н.Бримкулов

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ И АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГОРНОЙ КЛИМАТОТЕРАПИИ

Кыргызский НИИ кардиологии, г.Бишкек

FUNCTIONAL ACTIVITY OF MONONUCLEAR PHAGOCYTES AND ALVEOLAR MACROPHAGES
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: THE HIGH-LAND CLIMATOTHERAPY EFFECT

M.I.Kitaev, D.M.Mirbakieva, N.N.Brimkulov

Summary

The functional state of alveolar macrophages and their predecessors, mononuclear blood phagocytes, was dynamically studied in 71 patients with bronchial asthma during high-land climate therapy in 3200 m over the sea. In the same conditions, 12 subject without pathology evidence were examined as controls. The phagocytal cell activity, the state of cell receptor apparatus, oxygen dependent and oxygen independent metabolism, the content of serum and secretorial IgA were studied in that patients. The 25—30 days being in high-land conditions resulted in corrective influence on mononuclear phagocyte system besides of the expressed clinical effect, that had became fit to normal values in the most of parameters.

Резюме

У 71 больного бронхиальной астмой в динамике изучали функциональное состояние альвеолярных макрофагов и их предшественников — мононуклеарных фагоцитов крови, при горноклиматическом лечении на высоте 3200 м над уровнем моря. В тех же условиях были обследованы 12 практически здоровых лиц (контрольная группа). Определяли поглотительную способность клеток, состояние их рецепторного аппарата, активность кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма, содержание сывороточного и секреторного иммуноглобулина А. Пребывание больных в высокогорье в течение 25—30 дней оказывало, наряду с выраженным клиническим эффектом, корректирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов, которая по многим параметрам приближалась к норме.

В настоящее время накапливается все больше доказательств важной роли клеток моноцитарно-макрофагального происхождения в патогенезе бронхиальной астмы [4,7,13,14]. Сопоставление функционирования альвеолярных макрофагов и их предшественников — мононуклеаров периферической крови, ставшее возможным после внедрения методики бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), представляет значительный интерес, так как может привести к новым лечебным подходам.

Изучению этих систем при различных воздействиях у больных астмой посвящено немного работ. В ряде исследований сообщается о положительном влиянии горного климата на больных бронхиальной астмой [1,5,9,12,15].

Известно, что в иммунном процессе при адаптации к высокогорью принимает участие система мононуклеарных фагоцитов, которая совместно с Т- и В-звеньями иммунитета осуществляет поддержание иммунного гомеостаза [3]. Однако работ, освещающих местные и

системные реакции фагоцитирующих клеток у больных бронхиальной астмой при адаптации к высокогорью в доступной литературе мы не встретили, что, вероятно, связано со сложностью проведения БАЛ в экстремальных условиях высокогорья.

Целью настоящей работы являлось изучение функционального состояния фагоцитирующих клеток крови и жидкости БАЛ у больных бронхиальной астмой, а также оценка влияния на них горноклиматического лечения.

Обследован в динамике 71 больной бронхиальной астмой, из них 29 больных атопической и 42 смешанной формой заболевания в фазе неполной ремиссии, а также контрольная группа из 12 практически здоровых лиц. Изучали функциональное состояние нейтрофилов, моноцитов и альвеолярных макрофагов (АМ), определяли поглотительную способность клеток, состояние их рецепторного аппарата, активность кислородзависимого метаболизма, содержание сывороточного и секреторного иммуноглобулина А.

Оценку фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови у больных проводили в тесте с монодисперсными частицами латекса. Определяли фагоцитарный показатель (ФП), фагоцитарное число (ФЧ) и интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ). Рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и Сз-фракции комплемента моноцитов оценивали в тестах ЕА- и ЕАС-розеткообразования моноцитов (РОМ) и альвеолярных макрофагов (РОАМ). Оценку бактерицидности проводили с помощью нитросинего тетразолиевого теста (НСТ). Определяли количество диформазаположительных клеток, вычисляли средний цитохимический коэффициент (СЦК) реакции [6]. Оценка содержания лизосом в моноцитах проводилась по суммарному индексу люминесценции (СИЛ). Определение сывороточного и секреторного иммуноглобулина А (SIgA) проводили методом радиальной иммунодиффузии.

АМ дыхательных путей получали с помощью БАЛ. Проводили цитологическое исследование мазка, определяли жизнеспособность и функциональную активность АМ, содержание SIgA в жидкости БАЛ.

Обследования проводились в г.Бишкеке (760 м над уровнем моря) и затем на 25—30-й дни пребывания в высокогорном стационаре, расположенном на перевале Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря). Высокогорная климатотерапия проводилась по описанной ранее методике [1,5].

Все материалы обработаны статистически с расчетом *t*-критерия Стьюдента.

Наши исследования показали, что атопическая и смешанная формы бронхиальной астмы характеризуются сниженным содержанием в крови моноцитов, а также выраженной функциональной неполноценностью мононуклеарных и отчасти полинуклеарных фагоцитов. Это проявляется подавлением фагоцитарной активности этих клеток, угнетением Fc- и Сз-рецепторов на мембранах моноцитов.

Под влиянием 30-дневного высокогорного лечения непосредственный положительный клинический эффект получен у 33 (78,6%) больных смешанной формой бронхиальной астмы и у всех больных атопической формой заболевания. Клиническое улучшение характеризовалось урежением и прекращением приступов удушья, уменьшением кашля, существенным улучшением функции внешнего дыхания, снижением интенсивности кожно-аллергических проб к аллергенам инфекционной и неинфекционной природы.

Кратковременная адаптация к высокогорью больных атопической и смешанной формами бронхиальной астмы оказывала при благоприятном клиническом эффекте корригирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов крови (табл.1). После месячного пребывания в горах происходило восстановление поглотительной функции фагоцитов, наблюдалось достоверное повышение ФП и ИФИ моноцитов, которые, однако, не достигали параметров нормы. ФП нейтрофилов, так же как и ФЧ моноцитов и нейтрофилов у этих больных в процессе адаптации существенно не менялись.

Активное участие в осуществлении иммунного фагоцитоза и межклеточной кооперации принимает рецепторный аппарат поверхностных мембран фагоцитов. Исследование Fc-рецепторов на мембране моноцитов в тесте ЕА-РОК и Сз-рецепторов для комплемента в тесте ЕАС-РОК выявило у больных атопической формой бронхиальной астмы на 25-й день адаптации в горах резкое возрастание содержания розеткообразующих моноцитов относительно фона, которое, однако, оставалось ниже соответствующих данных у адаптирующихся к высокогорью практически здоровых лиц. К этому времени у больных смешанной формой заболевания происходила полная нормализация в крови количества розеткообразующих моноцитов, по-видимому, за счет возрастания общего числа моноцитов периферической крови.

Известно, что исход фагоцитоза во многом зависит от состояния кислородзависимой системы бактерицидности, оцениваемой по НСТ-тесту. У больных после высокогорной климатотерапии обнаружено существенное повышение в общей циркуляции исходно сниженных диформазаположительных моноцитов и нейтрофилов и среднего цитохимического коэффициента, но величина этих показателей была ниже, чем у здоровых лиц. В том же направлении менялось состояние кислороднезависимых факторов микробицидности по содержанию лизосом в цитоплазме моноцитов, однако величина

Т а б л и ц а 1

Функциональная активность моноцитов периферической крови у больных атопической формой бронхиальной астмы при высокогорной климатотерапии ($M \pm m$)

Показатели	г.Бишкек (760 м) фон	пер.Туя-Ашу (3200 м) 25—30-й день
ФП, %	23,4±1,26*	27,3±1,48**
	41,2±1,92	45,0±2,45
ФЧ	5,2±0,32*	5,8±0,48
	4,0±0,19	6,5±0,59
ИФИ	1,2±0,09*	1,5±0,11**
	1,6±0,11	2,5±0,20
НСТ-тест, %	28,5±1,34*	53,7±1,64**
	73,1±1,44	74,4±2,76
СЦК	0,3±0,02*	0,7±0,03**
	0,9±0,03	1,0±0,03
ЕА-РОМ, %	25,3±0,77*	34,7±1,45**
	35,7±0,57	38,7±0,84
ЕАС-РОМ, %	30,5±0,91*	38,1±1,13**
	44,4±1,77	47,0±1,12
СИЛ лизосом, %	256,1±10,7*	296,3±11,0**
	530,3±55,3	375,7±10,3

П р и м е ч а н и е. В числителе — у больных бронхиальной астмой, в знаменателе — у здоровых лиц; в скобках указана высота в метрах над уровнем моря.

* — результат достоверно отличается от данных практически здоровых лиц ($p < 0,05$);

** — достоверное отличие от исходных данных.

этого показателя также оставалась сниженной относительно данных здоровых лиц. Все это свидетельствует, что у больных бронхиальной астмой в процессе адаптации к высокогорью усиливаются как кислородзависимые, так и кислороднезависимые механизмы микробицидности.

Таким образом, лечение больных бронхиальной астмой высокогорным климатом приводит, наряду с заметным клиническим улучшением, к значительной активации фагоцитарной функции моноцитов и нейтрофилов, которая выражалась в усилении функциональной активности этих клеток, увеличении НСТ-теста, повышении активности Fc- и C3-рецепторов на мембране моноцитов. Усиление фагоцитарных процессов в высокогорных условиях следует рассматривать как одну из защитных реакций, мобилизуемых организмом. В этом отношении перспективна оценка эффективности высокогорной терапии больных бронхиальной астмой не только по клиническим данным, но и на основании сдвигов в системе мононуклеарных и отчасти полинуклеарных фагоцитов.

Неотъемлемой частью защитных механизмов органов дыхания является система местного иммунитета. Известно, что местный и системный иммунитет функционируют в организме как единое целое [4, 13, 16]. С учетом этого нами проводилось сопоставление функционального состояния фагоцитирующих клеток жидкости БАЛ и периферической крови у больных бронхиальной астмой при адаптации к высокогорью.

Согласно данным В.П.Филиппова [8] клеточный состав бронхоальвеолярных смывов у практически здоровых лиц содержит в среднем $93,0 \pm 5\%$ АМ, $7,0 \pm 1\%$ лимфоцитов и менее 1% нейтрофилов, эозинофилов и базофилов.

Исходные исследования показали, что у больных атопической и инфекционно-зависимой формами бронхиальной астмы в низкогорье отмечается сниженное содержание АМ в бронхоальвеолярных смывах, по-видимому, вследствие падения их жизнедеятельности (рис.). Количественный дефицит АМ отражает недостаточность локальных механизмов защиты легких. Одновременно клеточный состав лаважной жидкости включал значительное количество нейтрофилов (нейтрофилез), что характерно для хронического воспалительного процесса в бронхах [7]. В лаважной жидкости, кроме того, выявляли высокую эозинофилию, свидетельствующую о наличии эозинофильного бронхита. Пока неясно, можно ли считать, что эозинофилия и нейтрофилия формируются за счет перемещения этих клеточных элементов в бронхи из крови, поскольку их содержание в периферической крови существенно не менялось.

После 30-дневной высокогорной адаптации на фоне клинического улучшения возрастала содержание и жизнеспособность АМ в лаважной жидкости при существенном снижении в мазках количества нейтрофилов и эозинофилов, что свидетельствует об активации местных механизмов защиты и угасании аллергического воспаления в бронхах.

Не менее важной частью иммунологической защиты является функциональное состояние клеток лаваж

[2, 16]. Исходная фагоцитарная активность АМ у больных бронхиальной астмой была снижена по сравнению с данными практически здоровых лиц [8], соответственно снижался и ИФИ. ФЧ в бронхоальвеолярных смывах в низкогорье и после 30-дневного лечения в высокогорье оставалось без изменений и не отличалось от показателей практически здоровых лиц. Показатели ФЧ периферической крови имели такую же тенденцию. Активность НСТ-теста была в бронхоальвеолярных смывах повышенной, что свидетельствует об усилении внутриклеточного кислородзависимого метаболизма. В периферической крови этот показатель был снижен по сравнению с данными практически здоровых лиц. После 30-дневной адаптации эти тесты значимо возрастали (табл.2). Аналогичным образом изменялся СЦК АМ и моноцитов периферической крови.

Известно, что АМ содержит рецепторы для иммуноглобулинов и комплемента, которые усиливают фагоцитоз [10]. Исследование Fc-рецепторов иммуноглобулинов и C3-фрагмента комплемента на мембране АМ и моноцитов периферической крови показало снижение этих показателей в низкогорье и достоверное повышение после высокогорной адаптации.

Важным компонентом местного иммунитета считается наличие в бронхоальвеолярных смывах секреторного SIgA, содержание которого в бронхоальвеолярном смыве (БАС) у больных бронхиальной астмой в низкогорье было сниженным. После лечения высокогорным климатом концентрация SIgA в БАС достоверно возрастала. Таким образом, под влиянием высокогорной климатотерапии местный синтез SIgA в бронхах значительно усиливался. Уровень IgA в крови на всем протяжении адаптации оставался без существенных изменений и не отличался от данных практически здоровых лиц.

Корреляционный анализ показателей функционального состояния АМ и их предшественников — мононуклеарных фагоцитов крови обнаружил появление определенной связи между некоторыми из них после

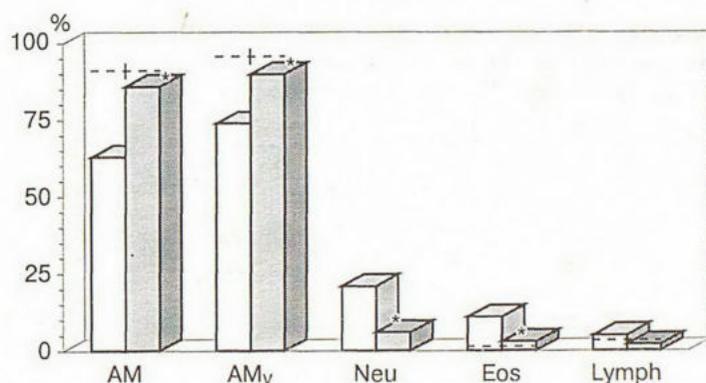


Рис. Изменение цитологических показателей бронхоальвеолярных смывов у больных атопической бронхиальной астмой при высокогорной климатотерапии.

По оси ординат — процент клеток, светлые столбики — исходные данные (Бишкек, 760 м над уровнем моря), темные — на 25—30-й день адаптации на перевале Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря), пунктирная линия — данные контрольной группы здоровых лиц; АМ — альвеолярные макрофаги, АМv — жизнеспособность макрофагов, Neu — нейтрофилы, Eos — эозинофилы, Lymph — лимфоциты.

Звездочка — достоверное различие по сравнению с исходными данными.

высокогорной климатотерапии. Так, при атопической форме бронхиальной астмы после лечения выявлена прямая взаимосвязь поглотительной способности клеток крови и жидкости БАЛ (ФПКр : жБАЛ $r=+0,6$; $p<0,05$; ИФИкр : жБАЛ $r=+0,8$; $p<0,05$), тогда как между НСТ-тестом моноцитов крови и АМ жидкости БАЛ, связь была отрицательной ($r=-0,5$; $p<0,05$). При смешанной бронхиальной астме после высокогорной климатотерапии обнаружена прямая корреляция уровней сывороточного и секреторного иммуноглобулина А ($r=+0,6$; $p<0,05$).

Таким образом, лечение больных бронхиальной астмой высокогорным климатом приводит к нормализации ряда показателей БАС, что свидетельствует об эффективности высокогорной климатотерапии. В том же направлении меняется функциональная активность мононуклеарных моноцитов периферической крови. После высокогорной климатотерапии между некоторыми показателями функционального состояния мононуклеарных фагоцитов крови и АМ выявлена определенная взаимосвязь, возможно, свидетельствующая о восстановлении нарушенного взаимодействия местного и системного иммунитета.

Все изложенное служит основанием для заключения о том, что адаптация больных бронхиальной астмой к высокогорью (3200 м) с перепадом высот в 2500 м оказывает корректирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов и местные механизмы защиты в бронхах и легких.

В ы в о д ы

1. У больных бронхиальной астмой выявляются количественная недостаточность и выраженная функциональная неполноценность как со стороны мононуклеарных фагоцитов крови, так и АМ. Горноклиматическое лечение больных бронхиальной астмой оказывает

корректирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов.

2. Адаптационный процесс в высокогорье оказывает корректирующее влияние на локальные механизмы защиты в легких больных бронхиальной астмой: у них возрастают содержание и жизнеспособность АМ, существенно снижается число нейтрофилов и эозинофилов, отражающих активацию местных механизмов защиты и угасание аллергического воспаления.

3. К моменту завершения горноклиматического лечения происходит усиление функциональной активности АМ, повышение числа клеток, несущих Fc-рецепторы иммуноглобулинов и Сз-фракции комплемента, усиление кислородзависимых механизмов бактерицидности по НСТ-тесту, возрастание в БАС концентрации секреторного иммуноглобулина А.

4. После высокогорной климатотерапии выявляется определенная взаимосвязь некоторых показателей функционального состояния мононуклеарных фагоцитов крови и АМ, что может отражать восстановление тесного взаимодействия местного и системного иммунитета.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бримкулов Н.Н., Бакирова А.Н., Чалтабаев К.С. Влияние высокогорной климатотерапии на функцию коры надпочечников у больных бронхиальной астмой // Клин. мед.— 1990.— № 6.— С.82—85.
2. Каминская Г.О., Омаров Т.О., Блонская Г.Ю. и др. Оценка функциональной активности альвеолярных макрофагов по результатам исследования клеток крови // Лаб. дело.— 1991.— № 2.— С.30—33.
3. Китаев М.И., Гончаров А.Г. Мононуклеарные фагоциты при адаптации практически здоровых лиц к условиям высокогорья // Косм. биол.— 1987.— № 4.— С.80—82.
4. Маянский А.И., Маянский Д.И. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1989.
5. Миррахимов М.М., Китаев М.И., Саманчина Б.Т., Бримкулов Н.Н. Т- и В-звенья иммунитета у больных инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы при кратковременной адаптации к условиям высокогорья // Вопр. курортол.— 1986.— № 3.— С.14—17.
6. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Учеб. пособие / Под ред. И.С.Фрейдлин.— Л., 1986.
7. Романова Л.К., Овчаренко С.И., Младковская Т.Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.20—27.
8. Филиппов В.П. Клиническое применение результатов исследования бронхоальвеолярного смыва в диагностике легочных заболеваний // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С.24—28.
9. Хутуева С.Х. Бронхиальная астма и полиаллергия.— Нальчик, 1988.— С.104—116.
10. Чернушенко Е.Ф., Беляновская Т.И., Кузнецова Н.В. Взаимозависимость показателей функционального состояния фагоцитирующих клеток периферической крови и бронхоальвеолярного смыва у больных с легочной патологией // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С.433—435.
11. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
12. Якушенко М.Н. Чувствительность к медиаторам аллергии у детей больных бронхиальной астмой при горноклиматическом лечении // Использование горного климата с лечебной и профилактической целью.— Нальчик, 1988.— С.104—110.
13. Lane S.J., Soh C., Hallsworth M.P. et al. Monocytes and Macrophages in Asthma // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1992.— Vol.99.— P.200—203.

Т а б л и ц а 2

Функциональная активность альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой при высокогорной климатотерапии ($M \pm m$)

Показатели	Бронхиальная астма			
	Атопическая форма		Смешанная форма	
	Бишкек, фон	Туя-Ашу, 25-й день	Бишкек, фон	Туя-Ашу, 25-й день
ФП, %	17,4±5,79	41,7±5,69*	16,1±1,62	47,4±2,77*
ФЧ	4,4±0,59	5,7±0,42	4,4±0,40	5,5±0,37
ИФИ	0,9±0,26	2,4±0,34*	0,7±0,08	2,6±0,26*
НСТ-тест, %	71,6±3,79	84,1±3,29*	49,2±1,99	72,8±3,80*
СЦК	0,9±0,07	1,2±0,07*	0,6±0,02	1,1±0,12*
ЕА-РОАМ, %	21,0±2,25	34,6±3,32*	18,8±2,27	32,4±2,27*
ЕАС-РОАМ, %	18,6±3,18	33,3±2,65*	18,6±1,62*	38,8±2,16*
SIgA, г/л	0,2±0,02	0,5±0,02*	0,2±0,02	0,6±0,03*

П р и м е ч а н и е: звездочка — достоверное отличие от фоновых данных ($p<0,05$).

14. Martin T.R., Goodman R.B. The role of lung mononuclear cells in Asthma // Immunol. Allergy Clin. North Am.— 1990.— Vol.10, Pt 2.— P.295—308.
15. Razzouk H. Allergisches Asthma in Hochgebirgsklimat // Atemwegs Lungenkrankh.— 1987.— Bd 13, № 1.— S.8—12.

16. Scold C.M., Eklund A., Hallden G., Hed I. Different cell surface and phagocytic properties in mononuclear phagocytes from blood and alveoli // APMIS.— 1990.— Vol.98.— P.414—422.

Поступила 04.05.94.

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-008.444-07:616.12-008-07

А.Д.Пальман, Т.С.Елигулашвили

ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АПНОЭ ВО СНЕ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета, отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ ММА им. И.М.Сеченова

Апноэ — это дыхательная пауза во время сна длительностью более 10 секунд [3,5,20,51]. Частота таких эпизодов 5 и более за 1 час [3,5,20] или 30 и более за 7 часов сна [20] определяется как синдром апноэ во сне. Выделяют три типа апноэ: обструктивное, центральное и смешанное. Обструктивное апноэ вызывается закрытием верхних дыхательных путей во время вдоха; центральное связано с недостатком центральных респираторных стимулов и прекращением дыхательных движений; смешанное апноэ представляет собой комбинацию предыдущих вариантов [2,3,4,5,7,20,51].

Синдром апноэ во сне первоначально привлек внимание врачей своими сердечно-легочными осложнениями. В клинической картине, описанной С.С.Бурвелл *et al.* (1956) как "синдром Пиквика", доминировали признаки правосторонней недостаточности, альвеолярной гиповентиляции, полицитемии и дневной сонливости [19]. Открытие в дальнейшем специфических вентиляционных нарушений во время сна, характеризующихся повторными остановками дыхания [7,23], привело к новому пониманию синдрома Пиквика и концепции синдрома апноэ во сне [25]. В настоящее время выявлено, что синдром апноэ во сне не всегда представлен клинической картиной, описанной С.С.Бурвелл. Дыхательные нарушения во время сна могут в течение многих лет проявляться лишь шумным храпом и только под влиянием не до конца понятных пока факторов у части пациентов приводят к появлению клинической формы, описываемой как синдром Пиквика [5,31].

Наиболее распространенными являются синдромы обструктивного или смешанного апноэ во сне, в клинической картине которых существенное место нередко занимают нарушения легочной гемодинамики.

У больных с синдромом обструктивного апноэ во сне наблюдаются циклические колебания давления в легочной артерии. Во время эпизода апноэ легочное артериальное давление возрастает [4,8,9,10,13,24,26—28,43,49,57], причем систолическое увеличивается больше, чем диастолическое [13]. Это происходит в два этапа: постепенное увеличение в течение первых двух третей апноэ и резкий подъем его в конце [28]. Максимальная величина давления в легочной артерии наблюдается сразу после окончания апноэ [9,13,27,28,43,46]. После нормализации легочной вентиляции давление постепенно возвращается к исходному уровню [13,26].

Во время эпизода обструктивного апноэ давление заклинивания в легочных капиллярах также увеличивается [10,27], причем может достигнуть величины, достаточной, чтобы вызвать отек легких у некоторых пациентов [10].

Подъем давления в легочной артерии во время эпизодов обструктивного апноэ многими авторами объясняется в первую очередь за счет развивающихся в этот момент газовых изменений — гипоксемии и гиперкапнии [4,9,10,13,21,34,43,50,52,54,57]. Во время эпизода

апноэ развивается гипоксическая вазоконстрикция, а при возобновлении вентиляции частота сердечных сокращений и сердечный выброс резко возрастают, приводя к максимальному подъему давления в легочной артерии [45].

По мнению других исследователей, гипоксия сама по себе не приводит к повышению давления в легочной артерии во время эпизодов обструктивного апноэ [29], а для возникновения при этом циклической легочной гипертензии важное значение могут иметь колебания внутригрудного давления во время неэффективных дыхательных попыток и другие механизмы [29,47]. Этому противоречат данные J.S.Schroeder *et al.* (1978), свидетельствующие о том, что во время эпизодов центрального апноэ давление в легочной артерии также возрастало [43].

В свете вышесказанного представляет интерес исследование T.Podszus *et al.* (1990, 1991), показывающее, что во время центрального компонента смешанного апноэ давление в легочной артерии практически не изменяется, несмотря на падение сатурации кислорода. Возрастание давления в легочной артерии происходит лишь во время обструктивной фазы, причем это повышение коррелирует с длительностью обструктивного компонента. Авторами был сделан вывод, что повышение давления в легочной артерии в первую очередь связано с факторами, сопровождающими обструкцию (эквивалент маневра Мюллера), а гипоксемия в одиночку не ведет к повышению легочного артериального давления во время эпизода апноэ [35,36].

Однако описанные изменения давления в легочной артерии могут не достаточно точно отражать реальную картину изменений легочной гемодинамики. В приведенных исследованиях измерялось внутрисосудистое давление, находящееся под влиянием изменений внутригрудного давления, сопровождающих обструктивное апноэ [10,24,31,44,47,49].

Более объективным параметром является трансмуральное давление (разница между внутрисосудистым и внутригрудным давлением), так как представляет истинное давление, которое вынужден преодолевать правый желудочек [31]. J.Krieger *et al.* (1991) установили, что трансмуральное давление уменьшается в начальной части и увеличивается в конечной части эпизода обструктивного апноэ. Авторами было высказано предположение, что трансмуральное давление первоначально снижалось за счет урежения сердечных сокращений и уменьшения сердечного выброса, затем увеличивалось в конечной части за счет гипоксической вазоконстрикции. После возобновления дыхания возрастание частоты сердечных сокращений и сердечного выброса на фоне сохраняющейся гипоксической вазоконстрикции ведут к дальнейшему увеличению давления в легочной артерии [31]. Похожие данные были получены O.Marrone *et al.* (1989), показавшими, что на всем протяжении обструктивного

анноэ трансмуральное давление возрастало [53]. В обоих исследованиях изменения трансмурального давления коррелировали с сатурацией кислорода.

Таким образом, правожелудочковая постнагрузка во время эпизодов обструктивного апноэ возрастает. Вероятно, изменения легочного артериального давления во время обструктивного апноэ представляют собой результат взаимодействия многих факторов, включая изменения внутригрудного давления, гипоксическую вазоконстрикцию и изменения сердечного выброса [31].

Хроническая легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность считаются одним из основных осложнений синдрома обструктивного апноэ во сне [1—4,7,55,57]. Ранние исследования обнаружили высокую встречаемость (59%) легочной гипертензии в состоянии бодрствования у пациентов с синдромом апноэ во сне. Однако эти результаты были получены в маленькой группе, выбранной из большой популяции [43]. В более поздних работах было показано, что повышенное давление в легочной артерии в состоянии бодрствования встречается приблизительно у 20% таких больных [14,31,38,48]. Клинически значимая правосердечная недостаточность встречается у 12% больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [42], частота же дисфункции правого желудочка диагностируется значительно чаще, достигая, по данным некоторых авторов, 60% всех случаев [17,47]. С другой стороны, у многих больных длительность и глубина ночной гиповентиляции и гипоксемии оказываются недостаточными, чтобы привести к формированию хронического легочного сердца [8,44].

Таким образом, вопрос о том, какие причины приводят к возникновению постоянной легочной гипертензии и правосердечной недостаточности у больных с синдромом апноэ во сне до настоящего времени не совсем ясен.

По данным *S. Guilleminault* (1994), повторные циклические изменения гемодинамики могут вести к серьезной легочной гипертензии в конце ночи, что особенно выражено, если эпизоды апноэ распределены равномерно в течение всего времени сна, а не группами [26]. Кроме того, у больных с синдромом апноэ во сне нарушаются механизмы венозного возврата, что приводит к перегрузке объемом правых отделов сердца [15]. Как свидетельствуют многие авторы, у части больных с изолированной ночной гипоксемией и без какой-либо легочной и сердечной патологии могут развиваться постоянная легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность [1,4,28,47,48], причем встречаемость признаков дисфункции правого желудочка коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений во сне [40]. Все это подтверждает способность эпизодов апноэ во время сна самостоятельно приводить к постоянной легочной гипертензии.

По мнению же других исследователей, тяжесть синдрома апноэ во сне не предопределяет дневную легочную гипертензию и не является фактором, первично определяющим развитие правосердечной недостаточности [11,42]. Им кажется маловероятным, что прерывистые эпизоды ночной десатурации способны вызвать реальную легочную гипертензию при отсутствии гипоксемии в дневное время [47,55]. Так, *И. Хаврилкевич и др.* (1990) и *G. Palasievicz et al.* (1994) не обнаружили у больных с синдромом апноэ во сне и без сопутствующих хронических заболеваний легких повышенного давления в легочной артерии в состоянии бодрствования в покое [6,37]. Правда, у многих из них наблюдалась легочная гипертензия при физической нагрузке, причем величина ее коррелировала с количеством эпизодов десатурации во время сна [6].

По данным большого числа исследователей, постоянная легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка наиболее часты у пациентов, имеющих гипоксемию и гиперкапнию в состоянии бодрствования, независимо от причины их возникновения [8,14,16,17,22,31,32,38,39,42]. Причем чем больше тяжесть и длительность гипоксемии, тем выше легочная гипертензия и чаще встречается правосердечная недостаточность [47].

У пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и сопутствующими обструктивными заболеваниями легких легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность развиваются чаще, чем у имеющих только патологию легких [16,37,56]. У таких больных чаще встречаются нарушения газового обмена [41], несмотря на то, что многие из них демонстрируют относительно мало измененную вентиляционную функцию легких [16]. Наличие дыхательной недостаточности у больных с синдромом ночного апноэ может быть обусловлено сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких [12]. Это, вероятно, происходит потому, что такие больные имеют две причины для ночной гипоксии. В результате развивается более тяжелая гипоксемия, чем наблюдалась бы, имея они только одно из этих состояний [16].

Многие авторы считают вентиляционные нарушения при хронических обструктивных заболеваниях легких основной причиной возникновения дневной легочной гипертензии у больных с син-

дромом апноэ во сне [14,37,38,42]. По мнению же *K. Kurashina et al.* (1992), ведущими в формировании постоянной легочной гипертензии у этих пациентов являются различные изменения легочной функции и гемодинамики в результате ожирения [32]. В ряде исследований, напротив, было показано, что выраженность бронхиальной обструкции и степень ожирения не являются определяющими факторами для развития легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [22,39].

О неоднозначности вклада различных факторов в возникновение постоянной легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне свидетельствуют результаты исследования изменений величины давления в легочной артерии после устранения апноэ трахеостомией. Операция предотвращает ночные повышения давления в легочной артерии [13,43,52]. У пациентов с сопутствующими обструктивными заболеваниями легких легочное артериальное давление также уменьшалось [18,30,33]. Однако в ряде случаев при наличии постоянной легочной гипертензии после операции достоверных изменений давления в легочной артерии не было [43,52].

Наиболее убедительным кажется мнение, что развитие хронической легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне является результатом взаимодействия между тяжестью апноэ, выраженностью обструкции дыхательных путей и ожирением [11,31].

Таким образом, для больных с синдромом апноэ во сне характерны нарушения легочной гемодинамики, что приводит у части из них к хронической легочной гипертензии, легочному сердцу и правосердечной недостаточности. Это диктует необходимость ранней диагностики и адекватной терапии нарушений легочной гемодинамики у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вейн А.М.* Нарушения сна и бодрствования.— М., 1974.— С.226—266.
2. *Вейн А.М., Хехт К.* Сон человека. Физиология и патология.— М.; Берлин, 1989.— С.188—191.
3. *Зильбер А.П.* Дыхательная недостаточность.— М., 1989.— С.338—398.
4. *Зильбер А.П.* Синдромы апноэ во сне.— Петрозаводск, 1994.
5. *Муртазаев М.С.* Вегетативные нарушения во время сна // Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М.Вейна.— М., 1991.— С.571—586.
6. *Хаврилкевич И., Числинский Я., Зелинский Я.* Легочная гемодинамика у больных с обструктивным апноэ сна в покое и при нагрузке // Легочные артериальные гипертензии: Материалы 2-го международного симпозиума.— Бишкек, 1990.— С.35—36.
7. *Яхно Н.Н.* Нарушения бодрствования и сна при нарколепсии и пиквикском синдроме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1970.
8. *Apprill M., Weitzblum E.* Hypertension arterielle pulmonaire et hypoxemie lies au sommeil // Rev. Prat.— 1991.— Vol.41.— P.1569—1572.
9. *Lonsdorfer J., Meunier-Carus J., Lampert-Benignus E. et al.* Aspects hemodynamiques et respiratoires du syndrome pickwickien // Bull. Physiopathol. Respir.— 1972.— Vol.8.— P.1181—1192.
10. *Buda A.J., Schroeder J.S., Guilleminault C.* Abnormalities of pulmonary artery wedge pressure in sleep-induced apnea // Int. J. Cardiol.— 1981.— Vol.1, N 1.— P.67—74.
11. *Flemons W.W., Horne S.G., Guilleminault C. et al.* Cardiac function during sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.824—834.
12. *Weitzblum E., Krieger J., Oswald M. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrom // Sleep.— 1992.— Vol.25, Suppl.1.— P.33—35.
13. *Cocagna G., Mantovani M., Brignani F. et al.* Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing // Bull. Physiopathol. Respir.— 1972.— Vol.8.— P.1159—1172.
14. *Weitzblum E., Krieger J., Apprill M. et al.* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138.— P.345—349.
15. *Langanke P., Podszus T., Penzel T. et al.* Der Einfluss der obstructiven Schlafapnoe auf die Vorlast des rechten Herzens // Pneumologie.— 1993.— Vol.47, Suppl.1.— P.143—146.

16. Douglas M.J. Breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.758—768.
17. Valera Sanchez A., Capote Gil F., Ramos Ruiz A. et al. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz sobre la función ventricular derecha en el síndrome de apnea obstructiva del sueño // Med. Clin. (Barc.).— 1993.— Vol.101.— P.128—131.
18. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Brignani F. Effect of tracheostomy in two cases of hypersomnia with periodic breathing // J. Neurol.— 1973.— Vol.36.— P.15—26.
19. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome // Am. J. Med.— 1956.— Vol.21.— P.811—818.
20. Fletcher E.C. History, techniques and definition in sleep related respiratory disorders // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.1—20.
21. Weitzenblum E., Krieger J., Ratomaharo J. et al. Frequency and cause of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Sleep Disorders and Respiration / Eds P.Levi-Valensi, B.Duron.— London, 1988.— P.171—172.
22. Valera Sanchez A., Ramos Ruiz A., Rodrigues Bacerra E. et al. Función ventricular derecha en el síndrome de apnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica // Rev. Clin. Esp.— 1991.— Vol.198.— P.363—367.
23. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick // Rev. Neurol.— 1965.— Vol.112.— P.568—579.
24. Guilleminault C., Cumiskey J., Dement W.C. Sleep apnea syndrome: recent advances // Adv. Intern. Med.— 1980.— Vol.26.— P.3471—3472.
25. Guilleminault C., Tilkian A.G., Dement W.C. The sleep apnea syndroms // Ann. Rev. Med.— 1976.— Vol.27.— P.465—484.
26. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Ed. M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.667—677.
27. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea // Ann. Intern. Med.— 1976.— Vol.85.— P.714—719.
28. Hudgel D.W. Clinical manifestations of the sleep apnea syndrome // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.21—38.
29. Ringler J., Basner R.C., Shannon R. et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apnea // J. Appl. Physiol.— 1990.— Vol.69.— P.2143—2148.
30. Aubert-Tulkens G., Willems B., Veriter C. et al. Increase in ventilatory response to CO₂ following tracheostomy in obstructive sleep apnea // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1980.— Vol.16.— P.587—593.
31. Krieger J., Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome // Sleep and Health Risk / Eds J.H.Peter, T.Penzel, T.Podszus, P. von Vichert.— Berlin, 1991.— P.356—370.
32. Kurashina K., Akashiba T., Horie T. Pulmonary function and pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.— 1992.— Vol.30.— P.1923—1930.
33. Fletcher E.C., Schaaf J.W., Miller J., Fletcher J.G. Long term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.135.— P.526—533.
34. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M. Clinical, respiratory, and cardiocirculatory aspects of HPA // Hypersomnia with Periodic Apneas / Ed. E.Lugaresi.— New York, 1978.— P.27—58.
35. Podszus T. Hemodynamics in sleep apnea // Sleep and Respiration / Eds F.G.Issa, P.M.Suratt, J.E.Remmers.— New York, 1990.— P.353—361.
36. Podszus T., Peter J.H., Guilleminault C., von Vichert P. Pulmonary artery pressure during central sleep apnea // Sleep and Health Risk / J.H.Peter, T.Penzel, T.Podszus, P. von Vichert.— Berlin, 1991.— P.364—370.
37. Palasiewicz G., Hawrylkiewicz I., Ciestlicki I. et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnea and overlap syndrome // International Congress of the Polish Sleep Research Society, 1-st, Abstracts.— Warsaw, 1994.— P.48—49.
38. Krieger J., Sforza E., Apprill M. et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.729—737.
39. Sajkov D., Cowie R.J., Thornton A.T. et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome // J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— P.416—422.
40. Leech J.A., Onal E., Givan V. et al. Right ventricular dysfunction relates to nocturnal hypoxemia in patients with sleep apnea syndrome (Abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.A104.
41. Bradley T.D., Rutherford R., Lue F. et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134.— P.920—924.
42. Bradley T.D., Rutherford R., Grossman R.F. et al. Role of day-time hypoxemia in the pathogenesis of right failure heart in the obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.835—839.
43. Schroeder J.S., Motta J., Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea // Sleep Apnea Syndromes / Eds C.Guilleminault, W.C.Dement.— New York, 1978.— P.177—196.
44. Shepard J.W. Cardiorespiratory changes in obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.657—666.
45. Shepard J.W. Cardiopulmonary disorders during sleep: diagnosis and management // Geriatrics.— 1987.— Vol.42.— P.51—58.
46. Shepard J.W. Gas exchange and hemodynamics during sleep // Med. Clin. North. Am.— 1985.— Vol.69.— P.1243—1263.
47. Shepard J.W. Hemodynamics in obstructive sleep apnea // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.39—62.
48. Podszus T., Bauer W., Mayer J. et al. Sleep apnea and pulmonary hypertension // Klin. Wochenschr.— 1986.— Bd 64.— S.131—134.
49. Guilleminault C., Eldridge F.L., Simmon F.B., Dement W.C. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? // West. J. Med.— 1975.— Vol.123.— P.7—16.
50. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M. et al. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man // Electroenceph. Clin. Neurophysiol.— 1972.— Vol.32.— P.701—705.
51. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. (ASDA).— Kansas, 1990.— P.337.
52. Motta J., Guilleminault C., Schroeder J.S., Dement W.C. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea // Ann. Intern. Med.— 1978.— Vol.89.— P.454—458.
53. Marrone O., Bellia U., Ferrara G. et al. Transmural pressure measurement: importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.338—344.
54. Waldhorn R.E. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea // Snoring and Obstructive Sleep Apnea / Ed. D.N.Fairbanks.— New York, 1987.— P.39—64.
55. White D.P. Central Sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.630—641.
56. Whyte K.F., Douglas N.J. Peripheral edema in the sleep apnea/hypopnea syndrome // Sleep.— 1991.— Vol.14.— P.354—356.
57. Doll E., Kuhlo W., Stein H., Keul J. Zur Genese des Cor pulmonale beim Pickwick Syndrom // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1968.— Bd 93.— S.2361—2365.

О.А.Суточкина, А.Л.Черняев, А.Г.Чучалин

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России

Бронхиальная астма (БА) — это заболевание легких, которое поражает людей всех возрастов и занимает значительное место в структуре заболеваний органов дыхания. Проведенные во многих странах исследования показали, что заболеваемость и смертность при БА постоянно возрастают, особенно в экономически развитых странах [3,31,102]. В основе патогенеза БА лежит воспаление и, как одно из его проявлений, гиперреактивность бронхов [30,37].

В настоящее время достигнуто международное соглашение по определению БА — это хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, ведущая роль среди них принадлежит тучным клеткам и эозинофилам [6,49]. Это воспаление вызывает развитие клинических симптомов, обычно связанных с распространенной, но не постоянной по своей выраженности обструкцией дыхательных путей. Такая обструкция носит обратимый характер, спонтанно или под влиянием терапии, сопровождается повышением чувствительности дыхательных путей к различным внешним раздражителям [3,4,11].

Основной целью лечения при БА является улучшение качества жизни больного за счет предотвращения обострений, обеспечения нормальной функции легких, поддержания нормального уровня физической активности, исключения побочного действия лекарственных средств, применяющихся при лечении БА. Исходя из ведущей роли воспаления в патогенезе БА, лечение предусматривает использование противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются глюкокортикостероиды (ГК), уменьшающие сосудистую проницаемость, предотвращающие отек бронхиальной стенки, снижающие выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокирующие выработку медиаторов воспаления из эффекторных клеток [39].

В течении 40 лет системные стероиды (СС) используются для лечения БА, сыграв значительную роль в терапии этого заболевания. Механизм действия ГК обусловлен их способностью связываться со специфическими глюкокортикоидными рецепторами в цитоплазме клетки и активировать их [35], рецепторы мигрируют в ядро клетки и связываются с регуляторными генами. В итоге происходит активация или ингибирование синтеза специфических м-РНК для белков, участвующих в глюкокортикостероидной реакции [2,5].

Однако длительный прием СС приводит к возникновению у больных с БА значительных побочных эффектов: синдром Иценко—Кушинга, стероидные диабет и остеопороз, артериальная гипертензия, медикаментозные язвы желудка и кишечника, частое возникновение оппортунистической инфекции, миопатии.

В крови ГК циркулируют в свободном и связанном состоянии. Связываются ГК с альбумином плазмы и транскортином. Биологически активными являются только свободные ГК. На количество свободных ГК, т.е. метаболически активных гормонов, которые поступают в клетки, влияют три фактора:

- степень связывания с протеином плазмы
- скорость их метаболизма
- способность ГК связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами.

У СС длительный период полувыведения, в связи с чем увеличивается период их биологического действия. Только 60% СС связываются с белком плазмы, а 40% циркулируют свободно. Кроме того, при дефиците белка или использовании высокой дозы СС свободная, биологически активная часть ГК в крови повышается. Это способствует развитию перечисленных выше системных побочных эффектов [5]. Разделить положительное антиастматическое действие и нежелательные системные эффекты стероидов трудно. В этой связи было высказано предположение о возможности местного применения ГК.

В конце 60-х годов были созданы аэрозоли водорастворимого гидрокортизона и преднизолон. Однако попытки лечить астму

этими препаратами оказались неудачными [17,52], в связи с тем, что аэрозоли водорастворимого гидрокортизона и преднизолон оказывали низкое антиастматическое воздействие, а аэрозоль дексаметазона — высокое системное воздействие, которое может сравниться с таковым у таблетированных ГК. В начале 70-х годов была синтезирована группа жирорастворимых глюкокортикоидов для местного применения аэрозольным путем, которые, в отличие от водорастворимых, обладали высокой местной противовоспалительной активностью и низким системным действием или его отсутствием в пределах терапевтической концентрации. Клиническая эффективность такой формы препаратов была показана в ряде экспериментальных исследований [23,59].

Наиболее существенным в местном противовоспалительном действии ингаляционных ГК (ИГК) являются:

- торможение синтеза или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов;
- снижение выживания эозинофилов и образования колоний гранулоцитов и макрофагов;
- повышение активности нейтральной эндопептидазы — фермента, разрушающего медиаторы воспаления;
- подавление опосредованной моноцитами, эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшение их содержания в бронхоальвеолярном пространстве;
- снижение проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер;
- снижение гиперреактивности бронхов;
- торможение М-холинергической стимуляции за счет снижения количества и эффективности α -ГМФ (прямое действие на гладкие мышцы бронхов) [15,25,100].

Противовоспалительный эффект связан с действием ИГК на биологические мембраны и уменьшением проницаемости капилляров. ИГК стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях бронхиального дерева. Они угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в отношении синтеза коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов [19,42]. ИГК угнетают образование антител и иммунных комплексов, уменьшают чувствительность эффекторных тканей к аллергическим реакциям, способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия бронхов [50,51], снижают неспецифическую бронхиальную гиперреактивность [47,79]. ИГК оказывают умеренно выраженное системное воздействие за счет той части препарата, которая всасывается в бронхах, проглатывается и абсорбируется в кишечнике [13,68]. Это связано с тем, что ИГК имеют короткий период полувыведения, быстро биотрансформируются в печени после системной абсорбции, что значительно снижает период их биологического действия.

Ингаляционный путь введения ГК быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов [7]. Такой путь применения препаратов у пациентов с зависимостью от СС снижает потребность в постоянном их введении. Длительное лечение ИГК в низких, средних и промежуточных дозах (до 1,6 мг/сут) не приводит к морфологически видимым повреждениям эпителия и соединительной ткани бронхиальной стенки, что подтверждено на световом и электронномикроскопическом уровнях [53,55,56]. Установлено, что ИГК не оказывают побочного эффекта на мукоцилиарный клиренс [28], однако способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия [56]. В экспериментальных исследованиях при анализе бронхобиопсий у пациентов, получающих ИГК-терапию, установлено, что соотношение бокаловидных и цили-

арных клеток увеличилось до уровня, аналогичного тому, что наблюдается у здоровых добровольцев [49].

При использовании высоких доз ИГК (1,6—1,8 мг/сут) или их комбинации с СС возникает риск развития системных побочных эффектов [77]. ГК оказывают действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Воздействие на гипоталамус снижает продукцию и высвобождение им кортикотропин-релизинг фактора, понижается продукция и высвобождение гипофизом аденокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, снижается продукция кортизола надпочечниками [82]. Длительный период системного глюкокортикоидного лечения, как правило, подавляет функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, хотя это и не всегда так. Были выявлены значительные индивидуальные различия в гипофизарном ответе на кортикотропин-релизинг фактор, при этом величина дозы получаемого через день преднизолона не объясняла этих различий [75]. Значение перестроившейся аденокортикальной гипофункции у пациентов, имеющих зависимость от СС не следует недооценивать, т.к. острые тяжелые эпизоды астмы, развившиеся на таком фоне, могут заканчиваться летально.

Большой интерес представляет степень гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии при использовании ИГК [43,44]. Воздействие ИГК на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у пациентов, которые их прежде не принимали, значительно меньше, чем у пациентов, использовавших ИГК ранее [93]. Степень выраженности и частота супрессии увеличивается при использовании высоких доз ИГК у пациентов, получающих одновременно системную и ингаляционную ГК-терапию, и при замене длительной терапии СС на ИГК в высоких дозах [18,108]. Существующая супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может быть восстановлена, однако этот процесс может затягиваться до трех и более лет. К системным побочным эффектам ИГК относят частичную эозинофилию [20,32]. Продолжает дискутироваться вопрос о развитии остеопороза, замедлении роста и образовании катаракты при лечении ИГК [104,107]. Однако возможность возникновения этих осложнений связывают с использованием ИГК в высоких дозах (1,2—2,4 мг/сут) в течение длительного периода [8,48,89,90,94]. С другой стороны, замедление роста у некоторых детей с БА, получающих ИГК, чаще связано с нарушениями в пубертатном периоде, но не зависит от влияния стероидной ингаляционной терапии [10,60,106]. Признается, что большие дозы ИГК способны проникать через плацентарный барьер, оказывая тератогенное и фетотоксическое действие. Однако клиническое использование низких и средних терапевтических доз ИГК беременными женщинами с БА не увеличивает частоты врожденных аномалий у новорожденных [36].

У иммунокомпетентных пациентов частота, тяжесть и длительность вирусных или бактериальных инфекций не увеличивается на фоне ИГК-терапии [38]. В то же время из-за риска возникновения оппортунистической инфекции у иммунокомпрометированных пациентов ИГК следует использовать с большой осторожностью. При сочетании БА, леченой ИГК, с активным туберкулезом дополнительная противотуберкулезная терапия не требуется [41,74].

К местным осложнениям ИГК-терапии относят кандидоз и диспонию [87]. Было показано, что эти осложнения зависят от ежедневной дозы препарата [87,95]. Рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта и глотке является результатом подавляющего действия ИГК-препарата на защитные функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки полости рта и пищевода [88]. Дисфония при использовании ИГК-терапии связывают с дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок [103]. Неспецифическое раздражение голосовых связок пропеллентом фреоном, содержащимся в дозированном аэрозольном ингаляторе в качестве газа-вытеснителя, может также вызывать дисфонию. Наиболее часто тяжелая дисфония наблюдается у пациентов, которые по роду деятельности имеют нагрузку на голосовые связки, — священники, диктаторы, учителя, тренеры и т.д. [87].

В настоящее время к основным препаратам группы ИГК относят: беклометазон дипропионат, бетаметазон валерат, будесонид, триамсинолон ацетонид, флунизолид и флутиказон пропионат, имеющих широкое применение в мировой пульмонологической практике и обладающих высокой эффективностью [40,80,93]. Для ИГК установлено, что 10% препарата попадает в легкие, а 90% остается в полости рта и крупных бронхах [1,27]. Однако они различаются по соотношению местной противовоспалительной активности и системному действию (терапевтический индекс). Из всех ИГК будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс [27,46,67], что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидному рецептору и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике [9,16,21,24,67,73]. Фармакокинетика ИГК представлена в таблице.

В эксперименте было показано, что у пациентов с БА, леченных только ингаляционным будесонидом в дозе 0,4 мг/сут не было изменений в уровне утреннего кортизола в плазме. Доза 0,8 мг/сут снижала этот уровень на 3 мкг/дл, а 1,6 мг/сут — на 10 мкг/дл [71]. В сравнительных исследованиях установлено, что беклометазона дипропионат в дозе 1,5 мг/сут и флутиказон пропионат в дозе 1,0 мг/сут не оказывают клинически значимого подавления гипоталамогипофизарно-надпочечниковой функции у пациентов с БА [12,27]. Системная глюкокортикоидная активность флунизолоида составляет в среднем 32% [21]. Количество эозинофилов у здоровых добровольцев уменьшается при приеме будесонида в дозе 2,4 мг/сут [71]. Влияние будесонида и беклометазона дипропионата на абсорбцию и экскрецию кальция и фосфора, костный метаболизм, а также на уровень в плазме паратиреоидного гормона и витамина D может распознаваться при использовании высоких доз (1,2—2,4 мг/сут) в течение длительного периода [89,94,105]. На толерантность к глюкозе у молодых, здоровых субъектов и у лиц, страдающих сахарным диабетом, беклометазона дипропионат в дозе 2,0 мг/сут, флутиказон пропионат и флунизолид в дозе 1,0 мг/сут влияния не оказывают [1,12,34]. Описаны единичные наблюдения системных метаболических эффектов ИГК [63,70,101]. У 8-летней девочки, которая получала ИГК-терапию триамсинолон ацетонидом в дозе 0,9 мг/сут, развились кушингоидная тучность, гирсутизм и замедление роста. Все отклонения разрешились, когда лечение было прекращено. У одного ребенка было выявлено клинически значимое подавление функции надпочечников на фоне приема 0,4 мг/сут ингаляционного будесонида. Можно предположить, что эти пациенты имели низкий метаболизм ГК или принимали большие дозы препарата, чем было предписано.

У пациентов существует различная чувствительность к ИГК. Известно, что у детей метаболизм препаратов протекает быстрее, чем у взрослых [45,65,99]. ИГК и СС проявляют суммарный эффект, если используются вместе [96,110]. В сравнительных исследованиях было показано, что сумма системной глюкокортикоидной активности ИГК или комбинированного лечения (ИГК+СС) в несколько раз меньше, чем у преднизолона, применяемого в ежедневной дозе, необходимой для достижения равноценного контроля над симптомами астмы. При клиническом исследовании беклометазона дипропионата было показано, что 50% пациентов освобождались от симптомов астмы при использовании 1,0 мг препарата в сутки, 25% — при использовании дозы 0,4 мг/сут, которая является начальной дозой для пациентов с астмой средней степени тяжести течения [95]. Установлено, что степень тяжести астмы коррелирует со степенью чувствительности к ИГК [92]. Низкие дозы ИГК являются эффективными и надежными у пациентов с легкой астмой, при коротком периоде заболевания и у большинства пациентов с умеренно тяжелой хронической астмой [23,54,72]. Повышенная доза является необходимой для быстрого достижения контроля над симптомами астмы [85,95]. Продолжать лечение, если необходимо, высокими дозами ИГК следует до нормализации или улучшения показателей легочной функции [78,98], что дает возможность у части пациентов прекратить прием СС или снизить их дозу [81]. В случае клинической необходимости комбинированного использования ИГК и СС дозу каждого препарата следует выбирать минимально эффективной [78,86,96]. У пациентов с тяжелой астмой, имеющих зависимость от СС, или у части пациентов с умеренно тяжелой хронической астмой при отсутствии эффекта от применения низких или средних доз ИГК необходимо использование высоких доз последних (1,6—1,8 мг/сут). У таких больных оправдана их комбинация с СС. Однако при приеме высоких доз ИГК увеличивается риск орофарингеальных осложнений и снижения уровня утреннего кортизола в плазме [95]. Для выбора оптимальной дозировки и режима приема ИГК следует использовать показатели легочной функции, ежедневный мониторинг пикфлоуметрии. Для поддержания длительной ремиссии заболевания доза ИГК колеблется от 0,2 мг до 1,8 мг/сут. В связи с тем, что при низких дозах отсутствуют системные эффекты [24], оправдано профилактическое назначение таких доз ИГК на ранней стадии БА, что позволяет задержать прогрессирование заболевания [98]. У пациентов с легкой и умеренно тяжелой астмой снижение гиперреактивности и стабилизация заболевания достигается в течение трех месяцев приема ИГК [1].

Больным с умеренно тяжелой астмой, леченным беклометазоном и будесонидом, в среднем требуется 9 месяцев лечения для достижения достоверного снижения показателя гиперреактивности дыхательных путей [109]. В редких наблюдениях такое уменьшение достигалось только через 15 месяцев лечения. При резкой отмене ИГК пациенты с умеренно тяжелой астмой, которые лечились низкими дозами ИГК, в 50% случаев дают рецидив астмы через 10 дней и в 100% — через 50 дней [84]. С другой стороны, длительное

Фармакокинетика ингаляционных препаратов

Характеристика	Препараты				
	ТА	БДП	Ф	БУД	ФП
1/2 периода нахождения в плазме, час	1,5	5,0	1,6	2,8	3,1
Объем распределения, л/кг	1,2	—	1,8	4,3	3,7
Клиренс плазмы, л/кг	1,2	—	1,0	1,4	0,87
Активность после первого прохождения через печень, %	—	10	20	10	—
Местная противовоспалительная активность, ед	0,27	0,64	0,34	1,0	1,0
Источники литературы	1,16,27	57,95	1,21	9,21,24, 46,65,73,94	12,40,67,80

Примечание. ТА — триамсинолон ацетонид, БДП — беклометазон дипропионат, Ф — флунизолит, БУД — будесонид, ФП — флутиказон пропионат.

и регулярное использование ИГК увеличивает период ремиссии заболевания до 5, 10 и более лет [14]. Каждый из аэрозольных ингаляционных препаратов является базисным при лечении астмы и нет убедительных данных в преимуществе одного перед другим по клинической эффективности [12,33,93].

В связи с тем, что у аэрозольных ГК имеется ряд побочных эффектов и некоторые проблемы в использовании, была предпринята попытка разработки препаратов в виде сухой пудры. Для использования этой формы препарата были разработаны специальные приспособления: ротохалер, турбохалер, спинхалер, дискхалер, циклохалер). Эти приборы имеют преимущества по сравнению с аэрозольным ингалятором [76,83]. Они активизируются дыханием за счет максимальной скорости вдоха и таким образом устраняют проблему координации вдоха с освобождением дозы, при этом отсутствует токсический эффект газа-вытеснителя. ИГК в виде сухой пудры оказывают мощное местное противовоспалительное действие [29]. Кроме того, в качестве носителя для действующего вещества, оказывающего дополнительный терапевтический эффект, используются субстанции, обладающие муколитическим и противорикновым действием.

Несмотря на явное преимущество ИГК перед СС существуют и некоторые проблемы в их использовании. Недостатком ИГК является сама методика введения препарата, что требует специального обучения больного. Чтобы ингалируемый препарат имел эффект, частицы его должны задерживаться в дыхательных путях, однако такое удержание препарата в адекватной дозе часто оказывается трудным и требует пристального внимания к технике ингаляции. Усиление скорости инспираторного потока приводит к увеличению потери препарата через рот и верхние дыхательные пути. Для достижения максимальной эффективности рекомендуется помещать загубник ингалятора на 3 см в полость рта и плотно обхватить его губами. Препарат следует освобождать только после нормализации дыхания. Скорость дыхания не должна превышать 1 л/сек, что должно продолжаться по крайней мере 5 сек. После чего следует задержать дыхание на полном вдохе на 10 сек для того, чтобы позволить частицам препарата осесть на слизистой оболочке бронхов. Такая методика может быть использована дважды. Однако многие пациенты используют аэрозольный ингалятор неправильно и плохая ингаляционная техника является главным фактором его крайне низкой эффективности [26]. Спейсеры и им подобные насадки для аэрозольных ингаляторов устраняют проблему синхронизации вдоха и освобождения дозы, уменьшают задержку препарата в гортани, увеличивают доставку в легкие [62], снижают частоту и тяжесть орофарингеального кандидоза [91,97], гипоталамогипофизарно-надпочечниковую супрессию [69], улучшают противоспалительную эффективность препарата. Использование спейсера рекомендуется в случае клинической необходимости назначения антибиотиков или дополнительных СС [58]. Однако полностью устранить местные побочные эффекты в виде кандидоза ротоглотки, дисфонии, спорадического кашля пока не удается. Для устранения побочных эффектов рекомендуется щадящий голосовой режим, уменьшение дневной дозы [58]. Более длительная задержка дыхания после вдоха может снизить отложение препарата во время выдоха в ротоглотке [61]. Полоскание полости рта и горла сразу после ингаляции препарата снижает до минимума местную абсорбцию. Наблюдения показали,

что 12-часовой интервал между ингаляциями ГК является достаточным для временного восстановления нормальной защитной функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой полости рта. В исследованиях с беклометазоном и будесонидом было показано, что разделение дневной дозы на два приема предупреждает отложение в ротоглотке колоний *Candida* и устраняет молочницу [88]. Это приемлемо и к другим ИГК препаратам. Пароксизмальный кашель или бронхоспазм, который запускается ингаляцией аэрозоля или пудры, у пациентов связан с раздражающим эффектом пропеллентов и отложившихся в дыхательных путях частиц препарата, неправильной ингаляционной техникой, обострением сопутствующей инфекции дыхательных путей или недавно перенесенным обострением, после которого сохраняется повышенная гиперреактивность дыхательных путей. При этом большая часть дозы выбрасывается с рефлекторным кашлем и возникает ошибочное мнение о неэффективности препарата [22]. Однако полное решение проблемы требует более действенных мер по устранению первичных причин — купирование обострения сопутствующего инфекционного процесса, снижение гиперреактивности бронхов, улучшение мукоцилиарного клиренса. В совокупности это дает возможность доставить ингалированный препарат в периферические дыхательные пути, а не осесть в трахее и крупных бронхах, где отложение частиц вызывает рефлекторный кашель и бронхоспазм.

З а к л ю ч е н и е

Исходя из знаний патогенеза БА и сути патологического процесса в бронхах, доказано, что и ИГК являются в настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения астмы и имеют определенные преимущества перед СС. Однако продолжают исследования, уточняющие механизмы действия ГК при астме.

Установлено, что ИГК не эффективны при острой тяжелой астме (астматический статус). Они являются безопасными и эффективными средствами при поддерживающей терапии астмы. Однако в литературе существуют противоречивые сведения в отношении степени тяжести заболевания, при которой следует назначать ИГК. Предметом обсуждения остается выбор оптимальной индивидуальной суточной дозы ИГК и длительность применения. Существуют лишь единичные публикации о возможных побочных эффектах при длительном регулярном применении высоких доз ИГК.

Объективное измерение показателей легочной функции, ежедневный мониторинг домашней пикфлоуметрии являются определяющими при назначении и выборе дозы ИГК. Все еще имеются сложности в определении эффективности проводимого лечения ИГК. В доступной нам литературе используемые методы оценки эффективности противовоспалительного действия ИГК не позволяют в полной мере оценить адекватность такого лечения. В последние годы признается, что для оценки эффективности противовоспалительного действия ИГК при лечении БА в динамике необходим анализ показателей спирометрии, провокационных проб, цитограммы мокроты, фибробронхоскопического исследования (с выполнением биопсии слизистой бронхов, бронхоальвеолярного лаважа и подсчета цитограммы лаважной жидкости). Однако работы с использованием указанных методик единичны, а полученные в них результаты

нуждаются в дальнейшей систематизации. В настоящее время нет убедительных литературных данных о преимущественном местном противовоспалительном действии на стенку бронха между двумя фармакологическими формами ИГК (аэрозоль и сухая пудра). Для достижения максимальной эффективности действия ИГК требуется разработка и внедрение в повседневную практику методов правильного использования ингаляционных устройств. Правильная ингаляционная техника составляет половину успеха при лечении больных с БА.

Таким образом, ИГК-терапия является наиболее рациональным и перспективным методом лечения БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Кахановский И.М., Соломатин А.С. Беклометазона дипропионат, будесонид и флунизолид в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
- Кромптон Г.К. Ингаляционная система Турбугалер. Клиническая монография.— Oxford, 1993.
- Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы.— Вена, 1992. (На русском языке с согласия Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5. P.601—641).
- Чучалин А.Г., Хамид И.М. Бронхиальная астма. Сальбутамол.— М., 1992.— С.4—66.
- Шимбах Х., Кнаппе Г. Гормонотерапия.— М., 1988.
- Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S.-A., Lindon M., Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage // Am.Rev.Respir.Dis.— 1990.— Vol.142.— P.91—99.
- Agertoft L., Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide // Arch.Dis.Child.— 1993.— Vol.69.— P.130—133.
- Ali N.J., Capewell S., Ward M.J. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid therapy // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.160—64.
- Anderson P., Ryrfeldt A. Biotransformation of the topical glucocorticoids budesonid and beclomethason 17-alpha, 21-dipropionate in human liver and lung homogenate // J.Pharmacol.— 1984.— Vol.36.— P.763—5.
- Balfour-Lynn L. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate // Lancet.— 1988.— Vol.1.— P.475.
- Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J.Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.1013—1026.
- Barnes N.C. et al. A comparison of fluticasone propionate, 1mg daily with beclomethasone dipropionate, 2mg daily, in the treatment of severe asthma // Eur.Respir.J.— 1993.— Vol.6.— P.877—884.
- Bisgard H., Pedersen S., Damkjaer Nielsen M., Osterballe O. Adrenal function in asthmatic children treated with inhaled budesonide // Acta Paediatr.Scand.— 1991.— Vol.80.— P.213—217.
- Boe J. et al. Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in management of asthma // Allergy.— 1989.— Vol.44.— P.349.
- Borson D.B., Gruenert D.C. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells // Am.J.Physiol.— 1991.— Vol.260.— P.83—89.
- Brattsand R., Thalen A., Roempke K., Kallstrom L., Gruvstad E. Development of new glucocorticoids with a very high ratio between topical and systemic activities // Eur.J.Respir.Dis.— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.62—73.
- Brokbank W., Brebner H., Pengelly C.D.R. Chronic asthma treated with aerosol hydrocortisone // Lancet.— 1956.— Vol.2.— P.807.
- Brown P.H., Blundell G., Greening A.P., Crompton G.K. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids // Respir.Med.— 1991.— Vol.85.— P.501—510.
- Burke C., Power C.K., Norris A., Condes A., Schmekel B. et al. Lung function immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma // Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5.— P.73—79.
- Chaplin M.D., Cooper W.C., Segre E.J., Oren J., Jones R.E., Nerenberg C. Correlation of flunisolide plasma levels to eosinopenic response in humans // J.Allergy Clin.Immunol.— 1980.— Vol.65.— P.445—453.
- Chaplin M.D., Rooks W., Swenson E.W., Cooper W.E., Nerenberg C., Chee N.L. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite // Clin.Pharmacol.Ther.— 1980.— Vol.27.— P.402—413.
- Chim C.S. Inhalation aids of metered dose inhalers // Chest.— 1987.— Vol.91.— P.315.
- Clark T.J.H. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma // Lancet.— 1972.— Vol.1.— P.1361-1364.
- Clissold S.P., Heel R.C. Budesonide: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis // Drugs.— 1984.— Vol.28.— P.485—518.
- Cox G., Ohtoshi T., Vancheri C. et al. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids // Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.— 1991.— Vol.4.— P.525—531.
- Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // Eur.J.Respir.Dis.— 1982.— Vol.119, Suppl.— P.101—104.
- Dahl R., Ullman A. Efficacy of inhaled corticosteroids // Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.— Helsinki, 1994.— P.18-23.
- Dechatean G.S.M.J.E., Zuidema J., Merkus H.M. The in vitro and in vivo effect of a new non-halogenated corticosteroid — budesonide-aerosol on human ciliary epithelial function // Allergy.— 1986.— Vol.41.— P.260-265.
- De Graaft C.S., van den Bergh J.A.H.M., de Bree A.F., Stallaert R.A.L.M., Prins J., van Lier A.A. A double blind clinical comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate (BDP) given as dry powder formulations in asthma // Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.359s.
- Djukanovic R., Wilson J., Britten K., Wilson S., Walls A., Roche W., Howarth P., Holgate S.T. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry // Am.Rev.Respir.Dis.— 1990.— Vol.142.— P.863—871.
- D'Souza W., Beasley R., Te Karu H. et al. Trial of credit card asthma action plan (CCAP) in a Maori community // Eur. Respir.J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.95.
- Evans M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Chung K.F., Barnes P.J. Effect of inhaled budesonide on eosinophil density in asthma // Br.J.Clin.Pharmacol.— 1991.— Vol.31.— P.616P.
- Fabbi L., Burge P.S., Croonenborgh L., Warlies F., Weeke B., Ciaccia A., Parker C. On behalf of an internationale study group. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.817—423.
- Fancourt G.J., Ebdon P., Mc Nally P. The effects of high dose (2000 mcg/day) inhaled beclomethasone dipropionate on glucose tolerance in diet controlled elderly diabetic subjects // Eur. Respir.J.— 1988.— Vol.1, Suppl.2.— P.196s.
- Feldman D., Funder J., Loose D. Is the glucocorticoid receptor identical in various target organs? // J.Steroid Biochem.— 1978.— Vol.9.— P.141—145.
- Fitzsimons R., Greenberger P.A., Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma // J.Allergy Clin.Immunol.— 1986.— Vol.78.— P.349.
- Foresi A., Bertorelli G., Pesci A., Chetta A., Oliveri D. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission // Chest.— 1990.— Vol.98.— P.528—535.
- Frank A., Dash C.H. Inhaled beclomethasone dipropionate in acute infections of the respiratory tract // Respiration.— 1985.— Vol.48.— P.122.
- Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., Mac Dermot J. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B-2 and leukotriene B-4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin.Sci.— 1984.— Vol.67.— P.653-656.
- Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // Respir.Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
- Horton D.J., Spector S.L. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patient using a steroid aerosol // Chest.— 1977.— Vol.71.— P.540.

42. Jeffery P.K., Godfrey W., Adelroth E. et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
43. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. Assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: the influence of blood sampling technique and frequency on plasma cortisol and leucocytes // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1990.— Vol.39.— P.127—131.
44. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1991.— Vol.40.— P.77-82.
45. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. The assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids. The effects of inhaled budesonide with oral prednisolone of calcium metabolism // *Ibid.*— Vol.41.— P.11—16.
46. Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R., Gruvstad E., Hedner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // *Eur.J. Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
47. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzielegem M.A., Hargreave F.E. Reduction of budesonide after a year on increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1991.— Vol.87.— P.483—489.
48. Kewley G.D. Possible association between beclomethasone dipropionate aerosole and cataracts // *Aust.Paediatr.J.*— 1980.— Vol.16.— P.117.
49. Laitinen A. Bronchial biopsies in the assessment of asthma and its treatment // *Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.*— Helsinki, 1994.— P.14—17.
50. Laitinen L.A., Laitinen A., Heino M., Haahela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.423—427.
51. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahela T. Treatment of eosinophilic airway inflammation with inhaled corticosteroid, budesonide, in newly diagnosed asthmatic patients (abstract) // *Eur.Respir.J.*— 1991.— Vol.4, Suppl.14.— P.342S.
52. Langlands J.H., Mc Neill R.S. Hydrocortisone by inhalation. Effects on lung function in bronchial asthma // *Lancet.*— 1960.— Vol.2.— P.404—406.
53. Laursen L.C. et al. Fibrotic bronchoscopy and bronchial mucosal biopsies in asthmatics undergoing long-term high-dose budesonide aerosol treatment // *Allergy.*— 1988.— Vol.43.— P.284.
54. Lee P.S., Campell L.M., Watson D.G. et al. Budesonide Turbohaler onse daily in mild asthma. Abstract // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.769P.
55. Lundgren R. et al. Morphological studies of bronchial biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids // *Eur.Respir.J.*— 1988.— Vol.1.— P.883.
56. Lundgren R. Scanning electron microscope studies of bronchial mucosa before and during treatment with beclomethasone dipropionate inhalation // *Scand.J.Respir.Dis.*— 1977.— Vol.57, Suppl.101.— P.179-187.
57. Martin L.E., Harrison G., Tanner R.J.N. Metabolism of beclomethasone dipropionate by animals and man // *Postgrad. Med.J.*— 1975.— Vol.51, Suppl.4.— P.11—20.
58. Moren F. Drug deposition of pressurized inhalation aerosols // *Int.J.Pharmacol.*— 1978.— Vol.1.— P.205-212.
59. Morrow-Brown H., Storey G., George W.H.S. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma // *Br.Med.J.*— 1972.— Vol.1.— P.585—590.
60. Nassif E. et al. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma // *N.Engl.J.Med.*— 1981.— Vol.304.— P.71.
61. Newman S.P., Pavia D., Garland N. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.119.— P.57—65.
62. Newman S.P., Miller A.B., Lennard-Jones T.R., Moren F, Clarke S.W. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device // *Thorax.*— 1984.— Vol.39.— P.935—941.
63. Ninan T.K., Russel G. Asthma inhaled corticosteroid treatment and growth // *Arch.Dis.Child.*— 1992.— Vol.67.— P.703—705.
64. Pakes G.E., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis // *Drug.*— 1980.— Vol.19.— P.397—411.
65. Pedersen S., Steffensen G., Ekman I., Tonnesson M., Borga O. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1987.— Vol.31.— P.579—582.
66. Persson C.G.A. Antiinflammatory therapy with glucocorticoids in intrinsic asthma // *Agents and Action.*— 1989.— Vol.28, Suppl.— P.279—291.
67. Phillips G.H. Structure — activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // *Respir.Med.*— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.
68. Prahl P. Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone and budesonide // *Clin.Exp.Allergy.*— 1991.— Vol.21.— P.145—146.
69. Prahl P., Jensen T. Decreased adrenocortical suppression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols // *Clin.Allergy.*— 1987.— Vol.17.— P.393—398.
70. Priftis K., Everard M.L., Milner A.D. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report // *Eur.J.Pediatr.*— 1991.— Vol.150.— P.448—449.
71. Reed Ch.E. Aerosol Glucocorticoid treatment of asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1990.— Vol.141, № 2.— P.82—88.
72. Reed C.E. Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma. Editorial // *N.Engl.J.Med.*— 1991.— Vol.325.— P.425—426.
73. Ryrfeldt A., Andersson P., Edsbacker S., Tonnesson M., Davies D., Panwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.86—95.
74. Schatz M., Patterson R. Tuberculosis and isoniazid in steroid-treated asthmatic patients // *Ann.Intern.Med.*— 1976.— Vol.85.— P.129.
75. Schurmeyer T.H., Tsokos G.C., Avgerinos P.C. et al. Pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in patients receiving chronic, alternate day glucocorticoid therapy // *J.Clin.Endocrinol.Metab.*— 1985.— Vol.61.— P.22—27.
76. Selroos O., Backman R., Lofroos A.B., Niemisto M., Pietinahlo A., Aikas C., Riska H. Pulmicort Turbohaler treatment is associated with a significantly reduced frequency of local side-effects compared to steroid MDIs with spacer // *Allergy.*— 1993.— Vol.48, Suppl.15.— P.98.
77. Selroos O., Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic a metered dose inhaler and dry powder inhaler // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.891—894.
78. Selroos O. Maintenance treatment in chronic asthma. Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd. Ed.— Helsinki, P.24—26.
79. Sterk P. Effects of therapy on bronchial hyperresponsiveness // *Ibid.*— P.13—14.
80. Svendsen U.G. Fluticasone propionate (a new inhaled steroid): clinical developments in mild to moderate adult asthmatics // *Eur.Respir.J.*— 1990.— Vol.3, Suppl.10.— 250s.— P.S924.
81. Tarlo S., Broder I. et al. Six-month double-blind, controlled trial of high dose, concentrated beclomethasone dipropionate in the treatment of severe chronic asthma // *Chest.*— 1988.— Vol.93.— P.988—1002.
82. Taylor A.L., Fishman L.M. Corticotropin-releasing hormone // *N.Engl.J.Med.*— 1988.— Vol.319.— P.213—222.
83. Thorsoon L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbohaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler (pMDI) // *Thorax.*— 1993.— Vol.48.— P.434.
84. Toogood J.H. et al. A study of mechanism of the asthmatic action of inhaled budesonide // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.872.
85. Toogood J.H. Concentrated aerosol formulations in asthma // *Lancet.*— 1983.— Vol.2.— P.790.
86. Toogood J.H. Complications of topical steroid therapy for asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.89—96.

87. *Toogood J.H. et al.* Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1980.— Vol.65.— P.145—153.
88. *Toogood J.H. et al.* Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1984.— Vol.65.— P.35.
89. *Toogood J.H. et al.* Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1991.— Vol.88.— P.572.
90. *Toogood J.H. et al.* Risk of posterior subcapsular cataracts (PSC) during oral and inhaled steroid therapy for asthma // *Clin. Invest.Med.*— 1992.— Vol.15, Suppl.10.— P.A6.
91. *Toogood J.H. et al.* Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1984.— Vol.129.— P.723—729.
92. *Toogood J.H., Baskerville J., Johansson S.A.* Factors accounting for steroid resistance in chronic asthma // *Chest.*— 1985.— Vol.88, № 1.— P.529.
93. *Toogood J.H., Baskerville J.C., Jennings B., Lefcoe N.M., Johansson S.A.* Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1992.— Vol.70.— P.288—298.
94. *Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G., Nadean J., Wells G.A.* Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.57—61.
95. *Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S.M. et al.* A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1977.— Vol.59.— P.298—308.
96. *Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S.M. et al.* Minimum dose requirements of steroid-dependent asthmatic patients for aerosol beclomethasone and oral prednisolone // *Ibid.*—1978.— Vol.61.— P.355—364.
97. *Toogood J.H., Jennings B., Baskerville J., Lefcoe N., Newhouse M.* Assessment of a device for reducing oropharyngeal complications during beclomethasone treatment of asthma // *Am.Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.123.— P.113—114.
98. *Van Essen-Zandvliet E.* Early intervention with inhaled corticosteroids in asthma // *Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report.* Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.— Helsinki, 1994.— P.27—35.
99. *Vaz R., Senior B., Morris M., Binkewich A.* Adrenal effects of beclomethasone inhalation therapy in asthmatic children // *J.Pediatr.*— 1982.— Vol.100.— P.660—662.
100. *Venge P., Dahl R., Karlstrom R., Pedersen B., Peterson G.G.* B. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year double blind trial with theophylline and two doses of inhaled budesonide. Abstract // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.190.
101. *Wales J.K.H., Barnes N.D., Swift P.G.F.* Growth retardation in children on steroids for asthma // *Lancet.*— 1991.— P.338.
102. *Weiss K.B., Gergen P.J., Hodson T.A.* An economic evaluation of asthma in the United States // *N.Engl.J.Med.*— 1992.— Vol.326.— P.862—866.
103. *Williams A.J., Baghat M.S., Stableforth D.E., Cayton R.M., Shenio P.M., Skinner C.* Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of characteristic laryngeal abnormality // *Thorax.*— 1983.— Vol.38.— P.813—821.
104. *Wolthers O.D., Juul Riis B., Pedersen S.* Bone turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide // *Eur. Respir.J.*— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.311s.
105. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids // *Pediatrics.*— 1992.— Vol.89.— P.839-842.
106. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double-blind trial // *Br.Med.J.*— 1991.— Vol.303.— P.163—165.
107. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Linear growth in asthmatic school-children treated with inhaled budesonide // *Eur.Respir.J.*— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.311s.
108. *Wong J., Black P.* Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. Correspondence // *Br.Med.J.*— 1992.— Vol.304.— P.1415.
109. *Woolcoch A.J., Yan K., Salome C.M.* Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma // *Clin.Allergy.*— 1988.— Vol.18.— P.65.
110. *Wya H.R., Washek J., Weinberger M., Sherman B.* Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisolone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma // *N.Engl.J.Med.*— 1978.— Vol.299.— P.1387—1392.

Поступила 01.08.95.

Ю.К.Новиков

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ МАКРОЛИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России

Этиотропная терапия — наиболее рациональный, но не часто осуществимый вид лечения. При бактериальном воспалении реально проведение именно такой терапии, успех ее будет зависеть от возможностей по определению возбудителя и подбора антибактериального препарата, к которому сохранена чувствительность выделенного микроорганизма [4].

Реально существующие трудности в лечении пневмоний и бактериального воспаления при хроническом бронхите связаны, с одной стороны, с верификацией возбудителя, что даже при современной клинико-лабораторной базе возможно не более чем в 80% случаев, с другой — выбором антибиотика, нужного в данной конкретной клинической ситуации, конкретному больному [1,3].

Растущая резистентность микроорганизмов стимулирует создание новых антибактериальных средств: соединение антибиотика с клавулановой кислотой (аугментин), фторхинолонов, имепенемов. Но традиционно используемые аминогликозиды, цефалоспорины и макролиды в своих современных вариантах продолжают эффективно применяться в пульмонологии [1,2].

Целью данного исследования являлось определение клинической эффективности нового макролидного антибиотика — рулида при лечении очаговых пневмоний и бактериального обострения хронического бронхита.

Всего было обследовано 92 больных: 31 больной с очаговой пневмонией и 61 больной с хроническим бронхитом в фазе обострения. Мужчин было 52, женщин 40, в возрасте 18—60 лет. Все пациенты находились на лечении в Институте пульмонологий МЗ и МП России (база 57 ГКБ).

В программу обследования больных пневмонией включались общеклинические, инструментальные и лабораторные методы, позволяющие достоверно поставить диагноз пневмонии и оценить эффективность проводимой терапии. Этиологический диагноз основывался на данных микробиологического обследования — посев мокроты с количественным определением колонийобразующих единиц в 1 мл (кое/мл) и данных серологического исследования — определение антител к

пневмотропным и атипичным (легионелла и микоплазма) возбудителям. В программу обследования больных с хроническим бронхитом включались в дополнение к перечисленным методам: бронхологическое и функциональное исследования. Эффективность рокситромицина (рулида) сравнивалась с эффективностью азитромицина (сумамеда) и эритромицина. Препараты назначались в средних терапевтических дозировках: рулид — по 150 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки, сумамед — по 500 мг (2 таблетки) в первые сутки, с последующим приемом 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, эритромицин по 500 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки.

Основными возбудителями у больных пневмонией были:

- *Streptococcus pneumoniae* — 69%
- *H.influenzae* — 7%
- *Staphylococcus aureus* — 10%
- *Mycoplasma* — 3%
- *Legionella* — 1%
- Возбудитель не выявлен — 10%

Сравнительную эффективность рулида, сумамеда и эритромицина определяли, основываясь на динамике клинических (температура, интоксикация, кашель, хрипы и т.д.), рентгенологических (инфильтрация, усиление легочного рисунка) и лабораторных (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ, определение кое/мл в мокроте) данных. Были выделены три группы больных, сравнимые между собой по полу, возрасту, клинической картине заболевания. 1-я группа — 10 больных, получавших рулид, 2-я группа — 10 больных, получавших сумамед, и 3-я группа — 11 больных, получавших эритромицин.

Нормализация состояния больных, рентгенологических и лабораторных показателей отмечалась к 7—10-му дню заболевания, при этом рулид был эффективен в 96%, сумамед в 95%, а эритромицин в 88%.

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение о сохраняющейся высокой эффективности антибиотиков группы макролидов у больных с очаговой пневмонией легкого и среднетяжелого течения.

Основные возбудители в группе больных с обострением хронического бронхита:

- *Streptococcus pneumoniae* — 30,7%
- *H.influenzae* — 21%
- *Streptococcus haemoliticus* — 11%
- *Staphylococcus aureus* — 13,4%
- *Pseudomonas aeruginosa* — 5%
- *Mycoplasma* — 4,9%
- Возбудитель не выявлен — 14%

Сравнительную эффективность рулида, сумамеда и эритромицина проводили, основываясь на клинических (кашель, одышка, хрипы, количество мокроты и т.д.), инструментальных (эндоскопическая картина воспаления, степень обструкции на спирограмме) и лабораторных (в основном по общему анализу мокроты и определению кое/мл мокроты) данных.

Также как и при исследовании больных с пневмониями, были выделены три группы больных с хроническим бронхитом в фазе обострения. Группы были сравнимы между собой по полу, возрасту и клиническим характеристикам заболевания. В 1-ю группу вошли 20 больных, получавших рулид, во 2-ю группу — 20 больных, получавших сумамед, в 3-ю — 21 больной, получавший эритромицин. Нормализация клинической картины, лабораторных и инструментальных показателей отмечалась к 5—7-му дню, при этом рулид был эффективен в 94%, сумамед в 92%, а эритромицин в 84%.

Лечение рулидом хорошо переносилось пациентами, только у 1 пациента возникла кожная сыпь, прошедшая самостоятельно после отмены препарата. При лечении эритромицином в трех случаях отмечалась диарея и диспепсические расстройства.

З а к л ю ч е н и е

Антибиотики группы макролидов эффективны при лечении пневмоний и хронического бронхита в фазе обострения. К ним чувствительны большинство пневмотропных и атипичных (легионелла, микоплазма) возбудителей. Рулид может рассматриваться как антибиотик 1-го ряда в лечении первичных пневмоний легкого и среднетяжелого течения и обострения хронического бронхита. Преимуществом рулида является умеренная доза (150 мг 2 раза в сутки) при высокой терапевтической эффективности и при минимальных побочных действиях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болезни органов дыхания: Руководство.— Т.2.— М., 1989.
2. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония. — М., 1987.
3. Чучалин А.Г., Ноников В.Е. Вопросы этиологии, иммунной патологии и терапии острой пневмонии // Клин. мед.— 1991.— № 1.— С.71—74.
4. Mandel G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. [Ed.] Principles and Practice of Infectious Diseases. 3-rd Ed.— New York, 1990.

Поступила 27.09.95.

Н.Г.Хмелькова, Е.И.Шмелев, Г.В.Евгушенко, Л.Н.Лепеха, В.С.Котов

СЛУЧАЙ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПРОТЕИНОЗА

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ МП РФ

Легочный альвеолярный протеиноз — ЛАП (липопротеиноз, фосфолипидоз) — редкое заболевание легких. ЛАП относится к тезауриемозам — болезням накопления, обусловленным нарушением обмена веществ в легком. Впервые заболевание было описано *Rosen* в 1958 г. Чаще встречается у мужчин в возрасте 30—50 лет. Имеются единичные описания ЛАП у новорожденных с летальным исходом и у пожилых людей [2, 13]. Приводим наблюдение ЛАП у подростка.

Больной П., 15 лет, житель Свердловской области, поступил на обследование в отдел легочных гранулематозов ЦНИИТ по поводу диссеминированного поражения легких неясной этиологии.

Мальчик не предъявлял никаких жалоб, хорошо учился в школе, занимался спортом. Среднеочаговая диссеминация в легких была выявлена случайно три года назад, и с тех пор не находила объяснения. Из перенесенных заболеваний отмечает нечастые ОРВИ; аллергических реакций не было. Живет в экологически неблагополучной местности.

При обследовании больной нормостенического телосложения. Кожные покровы обычной окраски, грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. На рентгенограмме легких (рис.1) определяются избыточность и деформация легочного рисунка, интерстициальные изменения в виде перибронхиальных уплотнений, мелко- и среднеочаговая диссеминация. Мокроты больной не отделяет. Гемограмма не изменена. Биохимический анализ крови, уровень электролитов, холестерина в пределах нормы. Функция внешнего дыхания в пределах вариантов нормы: ЖЕЛ и ФЖЕЛ — 89%, ОФВ₁ — 4,0—97%, ПСВ — 120%, МСВ₂₅₋₇₅ > 100%. Газовый состав крови не изменен. Реакция Манту отрицательная. Показатели гуморального и клеточного иммунитета не изменены.

Учитывая длительное благоприятное течение заболевания, вероятность туберкулеза и опухоли легких была мала; в первую очередь предполагалось наличие саркоидоза или, возможно, одного из редких заболеваний легких.

Однако данные клинико-лабораторного обследования не позволили уточнить природу диссеминации. Информация о характере поражения могла быть получена лишь при комплексном бронхологическом исследовании. При фибробронхоскопии патологии в видимых бронхах выявлено не было. Произведены диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), трансbronхиальная внутрилегочная биопсия (ТБЛБ).

Дифференцированный клеточный состав БАЛ: АМ 90%, Лф 8%, Н 2%. Жизнеспособность АМ 50%.

При цитологическом исследовании материала БАЛ под световым микроскопом были обнаружены аморфные бесструктурные массы серо-голубоватой окраски, составляющие фон препарата. Часто встречались кристаллы холестерина. Большая часть макрофагов была разрушена, часть из них имела вакуолизированную цитоплазму, содержала включения (рис.2), т.е. цитологическая картина БАЛ была характерна для легочного альвеолярного протеиноза. Микобактерии туберкулеза, клетки опухоли не были найдены.

При исследовании материалов ТБЛБ под световым микроскопом — фон препарата составляют аморфные бесструктурные массы, окрашенные в серовато-голубоватый цвет с включением дистрофически измененных клеток бронхиального и альвеолярного эпителия, макрофагов с пенистой цитоплазмой, а также содержащих включения синего цвета, скопления кристаллов холестерина. Картина характерна для альвеолярного протеиноза (рис.3).

При просмотре материала БАЛ под электронным микроскопом были выявлены обширные поля полиморфного материала, включающего фрагменты разрушенных макрофагов и мембранные структуры типа осмиофильных пластинчатых телец, характерные для альвеолярного сурфактанта (рис.4, а). Осмиофильный пластинчатый материал можно было видеть также в составе многочисленных фагосомных вакуолей, часто заполняющих всю цитоплазму макрофага (рис.4, б). При этом большинство фагоцитов имело слабо развитый лизосомальный аппарат, что объясняет избыточное накопление поглощенного материала и преимущественное разрушение у больного клеток макрофагального ряда.

Таким образом, в результате комплексного обследования диагностирован легочный альвеолярный протеиноз. Учитывая удовлетворительное состояние больного, благоприятное течение процесса, лечение не проводилось. Больной выписан под наблюдение пульмонолога по месту жительства.

Этиология ЛАП неизвестна. Предполагают, что определенную роль в его развитии играют вирусы, грибы, микроорганизмы. Возможны изменения метаболизма легкого под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. В эксперименте показано, что

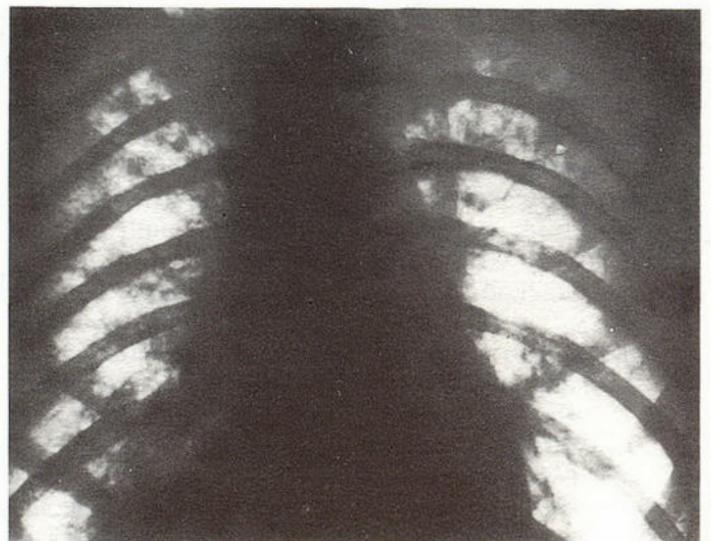


Рис.1. Рентгенограмма легких больного П.



Рис.2. Цитологическая картина материала БАЛ. Увеличение $90 \times 12 \times 30$.

размножение в легких *Pneumocystis carinii*, которым для построения стенки мембраны нужны фосфолипиды, сопровождается гиперсекрецией сурфактанта и дисфункцией макрофагов, что приводит к накоплению в альвеолах полиморфного материала, по структуре напоминающего картину альвеолярного липопроотеиноза [2,5].

Предполагают, что в патогенезе ЛАП ключевую роль играют, с одной стороны, нарушения функции макрофагальных элементов, участвующих в метаболизме легочного сурфактанта, которые приводят к дефекту альвеолярного клиренса [8], с другой стороны, происходит избыточная продукция сурфактанта, который интенсивно выделяется в просвет альвеол, но лишен поверхностно-активных свойств. При этом некротизируется альвеолярный эпителий и нарушается функция мембран. Альвеолы заполняются белково-липидными массами (липопроотеиды и гликопротеиды) [2,11].

Подтверждением нарушений метаболизма липопроотеидов сурфактантной системы является и обнаружение легочного сурфактантного протеина SP—А, состоящего из IgG и IgM, содержание которого у больных ЛАП превышает норму в несколько раз — 285 ± 23 нг/мл (норма 45 ± 3 нг/мл) [10].

Гистологически — альвеолы заполнены гомогенной эозинофильной массой, дающей положительную PAS-реакцию. В состав ее входят липопроотеиды, фосфоли-

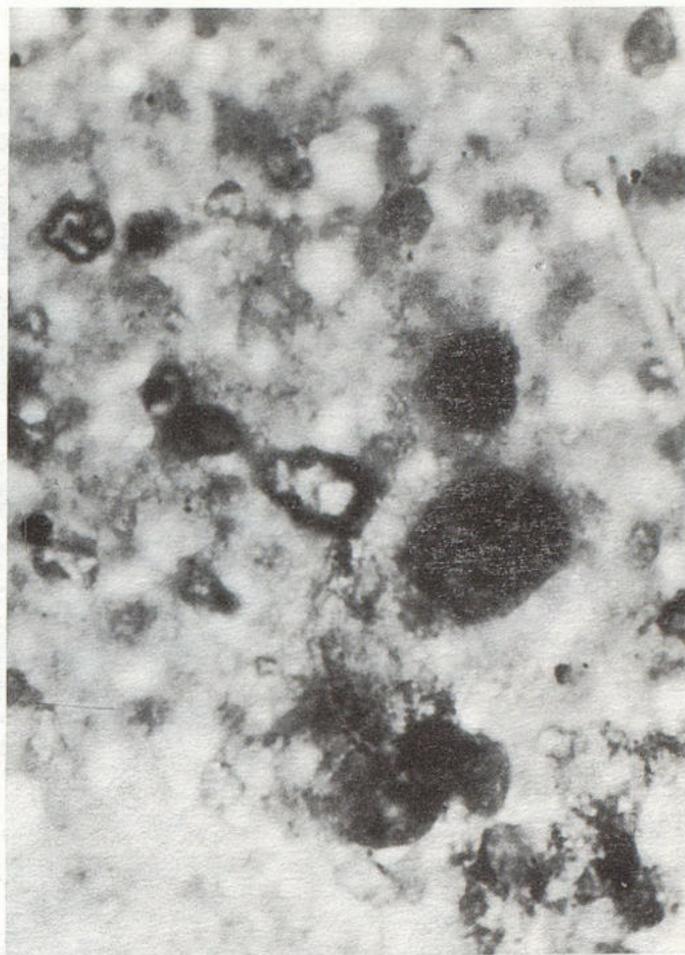


Рис.3. Цитологическая картина материала ТБЛБ. Увеличение $90 \times 12 \times 30$.

пиды, гликопротеиды, не отличающиеся от соответствующих компонентов поверхностно-активного легочного сурфактанта. Определяются длинные тонкие двояко преломляющие кристаллы холестерина. Воспалительных изменений не определяется [2,4,11].

Диагностика заболевания достаточно сложна и ранее осуществлялась только на основании открытой биопсии легких или аутопсии [1,4,6]. В настоящее время диагностика возможна с использованием в первую очередь диагностического БАЛ и ТБЛБ [9].

Клиническая картина проявления легочного альвеолярного протеиноза варьирует в широких пределах. Наиболее постоянными, иногда единственными, симптомами является медленно прогрессирующая одышка, возможны кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, слабость, похудание, реже лихорадка, кровохарканье, боли в грудной клетке.

Различают бессимптомное, хроническое и прогрессирующее течение с летальным исходом.

Постепенно развивается дыхательная недостаточность, присоединение бактериальной неспецифической и грибковой флоры ведет к более быстрому развитию ее, декомпенсации легочного сердца, летальному исходу [2,4].

При лечении эффективны только массивные лечебные лаважи (предложены в 1967 г. *Ramires*) с

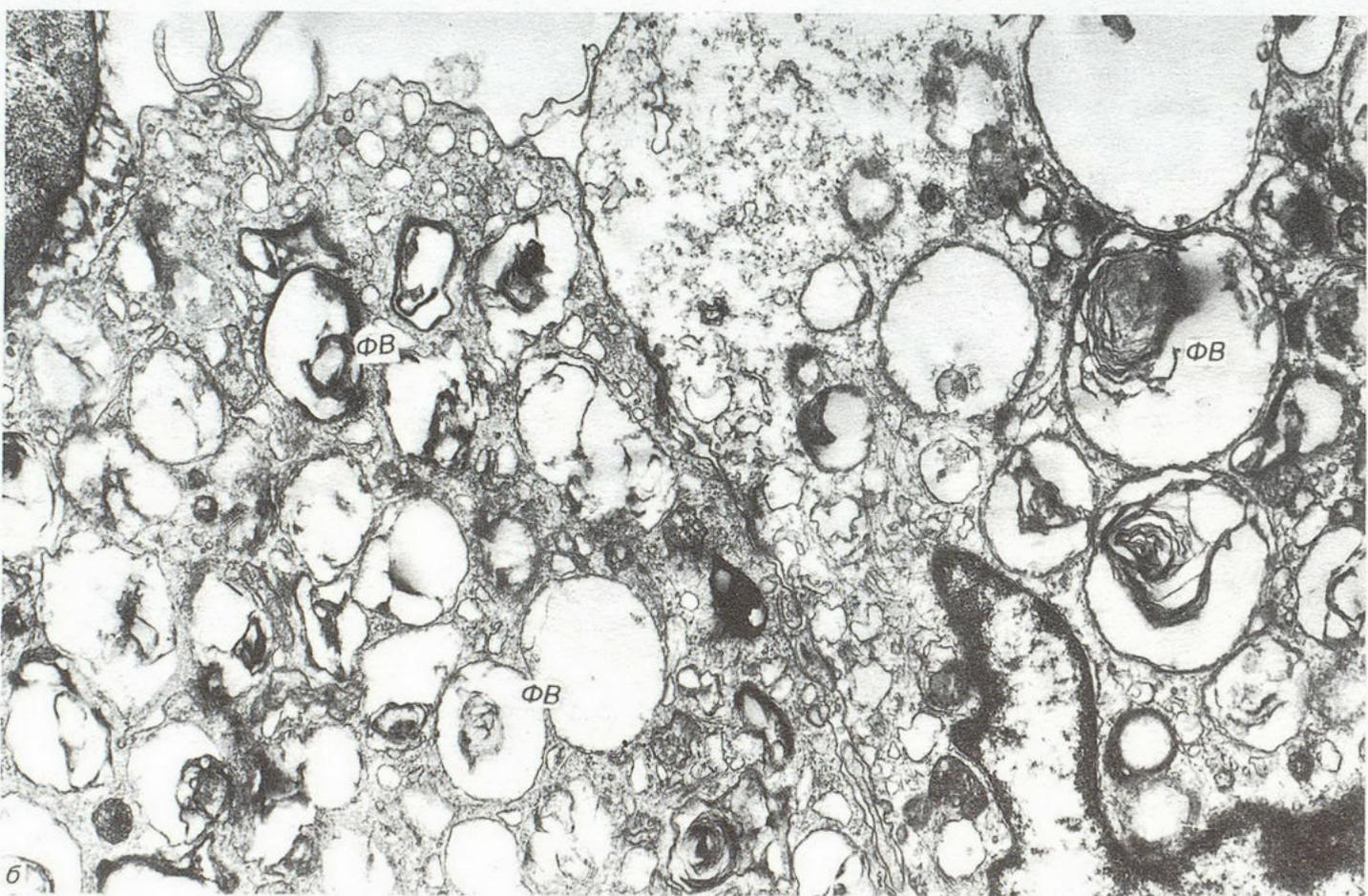
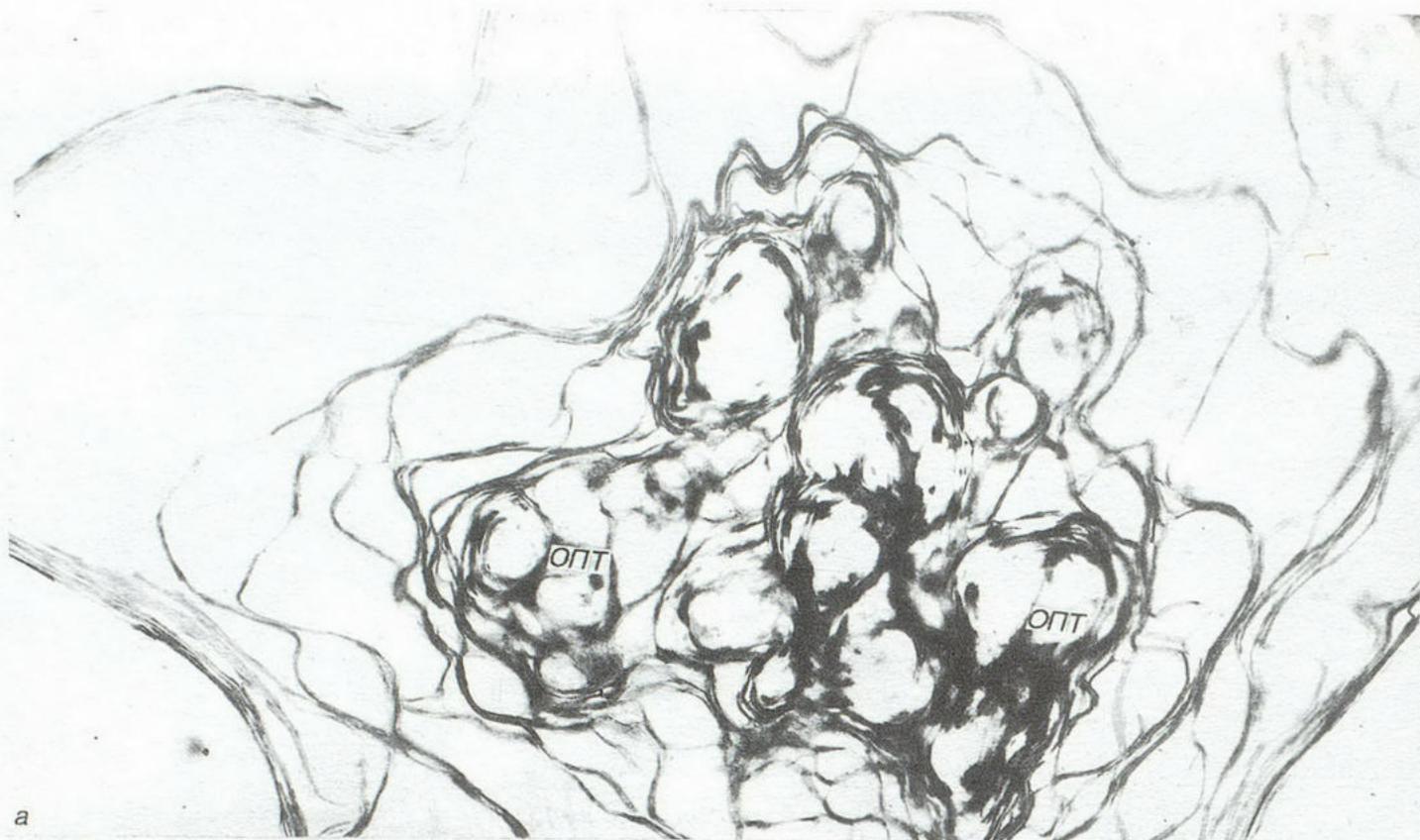


Рис.4. Ультраструктурные признаки альвеолярного липопротеиноза в материале БАЛ.

а — скопление мембранных структур сурфактанта в виде осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) и их фрагментов. Увел. $\times 29\ 000$. б — фрагменты цитоплазмы макрофагов: значительное количество фагосомных вакуолей (ФВ) сочетается с небольшим числом первичных и вторичных лизосом. Фагосомные вакуоли содержат осмиофильный пластинчатый материал сурфактанта. Увел. $\times 18\ 000$.

использованием физиологического раствора, ацетилцистеина, мукозольвина, которые позволяют достигнуть многолетней клинической ремиссии [3,7,9,12].

Кортикостероиды неэффективны и таят в себе угрозу присоединения инфекции. Антибиотики, противогрибковые, симптоматические средства применяют по показаниям. Прогноз сравнительно благоприятен. Характерно медленное прогрессирование болезни.

Представленное наблюдение демонстрирует редкий случай альвеолярного протеиноза легких, развившегося у подростка в возрасте 12—15 лет, что в литературе описано не было. Диагноз был поставлен с помощью диагностического БАЛ, затем подтвержден гистологическими и электронно-микроскопическим исследованием ТБЛБ. Течение заболевания в настоящее время благоприятное, бессимптомное, что подтверждает отсутствие одышки, сохранность вентиляционной функции легких, отсутствие отделяемого в бронхах, наличие 50% жизнеспособных АМ. Благоприятное течение можно объяснить тем, что в подростковом возрасте еще продолжается развитие альвеол и, возможно, вновь появляющиеся альвеолы берут на себя функ-

цию пострадавших. Однако, учитывая данные электронно-микроскопического исследования, выявившие функциональные дефекты сурфактанта и альвеолярных макрофагов, интенсивное разрушение последних, можно предполагать неблагоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артишевская Н.И., Новиков Р.А., Павлович О.В. и др. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1992.— № 12.— С.54—55.
2. *Болезни органов дыхания: Руководство* / Под ред. Н.П.Палева.— Т.4.— М., 1990.
3. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Красногоров В.А. и др. // *Тер. арх.*— 1986.— № 12.— С.8—19.
4. Казак Т.И., Соколов В.А., Гринберг Л.М. и др. // *Пробл. туб.*— 1981.— № 2.— С.47—50.
5. Лепеха Л.Н., Чижков В.В. // *Система сурфактанта легких в норме и патологии*.— Ялта, 1993.— С.76—77.
6. Подлубная Л.С., Поляков Н.Ф., Василенко Е.П., Василенко С.Л. // *Клин. мед.*— 1991.— № 12.— С.86—88.
7. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Саидова О.К., Ловачева О.В. // *Тер. арх.*— 1984.— № 11.— С.126—127.
8. Bury T., Corhay J., Saint-Remy P. // *Rev. Mal. Respir.*— 1989.— Vol.6, № 4.— P.373—375.
9. Capparos D., Steenhomver F., Marquette C. // *Ibid.*— 1994.— Vol.11.— P.63—66.
10. Kuroki Y., Tsutahara S., Shijabo N. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, № 3.— P.723—729.
11. Moravetz F. // *Internist Prax.*— 1979.— Bd 19, № 1.— S.31—32.
12. Ramirez P.J. // *Arch. Intern. Med.*— 1967.— Vol.119.— P.147—156.
13. Rosen S.H., Castelman B., Liebow A. // *N. Engl. J. Med.*— 1958.— Vol.258.— P.1123—1142.

Поступила 04.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.249—085.23

Дрынов Г.И., Даниляк И.Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

В настоящее время установлено, что в патогенезе бронхиальной астмы ведущую роль играют хронические воспалительные изменения слизистой оболочки дыхательных путей, ведущие к нарушению бронхиальной реактивности и обструкции бронхов [1,2,6]. В связи с этим расширилось применение глюкокортикоидных гормонов при бронхиальной астме [4]. Использование пероральных глюкокортикоидов ведет к возникновению ряда тяжелых побочных реакций, поэтому особое внимание в последние годы уделяется применению их ингаляционных форм [8,11]. Ингаляционные кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием и в отличие от пероральных форм дают наименьшее количество побоч-

ных эффектов [7,12]. Ингаляционные стероиды дают возможность у большинства больных контролировать течение бронхиальной астмы в случае неадекватности другой терапии, предотвращают развитие тяжелой обструкции дыхательных путей, позволяют у ряда больных избежать перорального применения глюкокортикоидов или снизить их дозу вплоть до полной отмены [3,12,13]. Эндоназальные ингаляции этих препаратов нашли также широкое применение у больных с аллергическим ринитом, обусловленным различными видами сенсибилизации [10]. Во всем мире широко используется беклометазон дипропионат (беклометазон), который обладает местной противовоспалительной активностью за счет селективного действия на слизистую

дыхательных путей и создания высокой локальной концентрации в бронхах или носовых ходах [5,9].

Беклометазон выпускается многими известными фирмами. Целью нашей работы было сравнение с помощью случайного метода у больных бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом эффективности препаратов альдецин ("Шеринг-Плау", США), бекотид ("Глаксо", Великобритания), бекломет ("Орион", Финляндия), беклат ("Ципла", Индия).

Обследовано 60 больных атопической формой бронхиальной астмы со среднетяжелым течением в сочетании с аллергическим ринитом. 49 (81,7%) пациентов находились в приступном периоде бронхиальной астмы, 11 (18,3%) — в постприступном. Под наблюдением находились 32 женщины и 28 мужчин в возрасте 18—45 лет. Средняя длительность заболевания составила 10,5 года. У 26 (43,3%) больных первые приступы бронхиальной астмы возникли в детском возрасте. На момент начала исследования среднее количество приступов удушья составило 4,3 в сутки. Основными жалобами были кашель, одышка, приступы удушья, затруднение дыхания через нос, слизистые выделения из носовых ходов. У всех больных ухудшение состояния отмечалось в ночное время, в запыленных помещениях, кроме того, у 25% частота и тяжесть приступов удушья возрастали в период цветения деревьев и трав. Все пациенты до начала лечения продолжительное время получали терапию симпатомиметиками (в среднем 5,5 ингаляции в сутки), препаратами метилксантинового ряда. 13 (21,7%) больным ранее проводилась нерегулярная терапия кортикостероидами.

Пациенты с помощью случайного метода были разделены на четыре равные группы. Исследования осуществлялись в течение двух месяцев. Больным 1-й группы проводилась эндоназальная и эндобронхиальная ингаляционная терапия препаратом альдецин, пациенты 2-й группы получали эндобронхиально бекотид, эндоназально — беконазе, в 3-й группе эндобронхиально вводился бекломет, эндоназально — бекломет-назаль, в 4-й группе эндоназально и эндобронхиально применялся препарат беклат. Во всех группах суточная доза беклометазона составляла 400 мкг эндобронхиально (100 мкг 4 раза в день) и 400 мкг эндоназально (100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в день). Результат лечения оценивался через 2 и 4 недели от назначения препарата и по окончании курса. Использовались следующие клинические критерии эффективности терапии: 1 — субъективная оценка пациентами симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита по 4-балльной системе путем ведения дневника (отличный эффект — отсутствие симптомов, хороший — уменьшение частоты и тяжести приступов удушья, проявлений ринита, удовлетворительный — сохранение симптомов в той же частоте, но меньшей интенсивности, неудовлетворительный — отсутствие изменений в течении заболевания). Учитывалось число и тяжесть приступов удушья, наличие кашля, одышки, затруднение носового дыхания, ринорея, степень обоняния, а также потребность в ингаляционных симпатомиме-

тиках; 2 — оценка динамики течения заболевания врачом 1 раз в 2 недели; 3 — исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на автоматическом спироанализаторе "Flowscreen" фирмы "Erich Jaeger", Германия. Для оценки ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальные потоки выдоха на уровне мелких и средних бронхов (МПВ₅₀ и МПВ₂₅).

Всем пациентам определялся уровень кортизола в плазме крови до и после лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов, подсчет радиоактивности производился с помощью счетчика "Gamma-Trac 1290", США. Забор крови у больных осуществляли в одно и то же время суток, натощак до приема лекарственных препаратов. Кроме того, больным проводили общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование, кожное тестирование с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. У всех больных была выявлена выраженная сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и у 15 больных — реакция на различные пыльцевые аллергены. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне лечения беклометазоном ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	2 недели	4 недели	8 недель
Альдецин				
ФЖЕЛ	73,93±4,38	79,83±5,87	82,17±4,18	86,49±4,30*
ОФВ ₁ , %	76,18±6,10	79,62±7,86	82,03±4,60	88,45±3,50*
МПВ ₅₀ , %	29,06±2,48	34,16±3,36	40,11±6,52*	48,13±2,34*
МПВ ₂₅ , %	26,31±1,18	31,82±3,08	38,82±2,11*	43,63±1,36*
Бекотид				
ФЖЕЛ	74,39±3,67	78,36±5,35	83,75±5,78	85,35±4,56*
ОФВ ₁ , %	75,56±6,34	79,45±6,96	81,56±5,32	89,89±6,78*
МПВ ₅₀ , %	30,45±4,34	35,61±4,32	40,17±6,72	46,67±3,43*
МПВ ₂₅ , %	28,50±2,41	33,23±3,54	38,05±5,21*	40,16±1,98*
Бекломет				
ФЖЕЛ	76,93±3,56	79,89±5,45	83,67±6,48	87,67±4,78*
ОФВ ₁ , %	77,56±6,34	79,45±6,39	84,58±3,51	89,42±4,58*
МПВ ₅₀ , %	30,65±4,08	34,56±3,69	41,48±3,21*	51,37±4,34*
МПВ ₂₅ , %	25,54±2,81	30,28±4,80	39,32±2,73*	40,35±4,62*
Беклат				
ФЖЕЛ	76,45±4,38	78,93±8,12	81,57±5,04	82,12±6,78
ОФВ ₁ , %	77,17±6,93	79,83±8,46	82,10±5,53	82,16±5,42
МПВ ₅₀ , %	28,14±6,95	30,42±4,16	36,45±5,48	38,20±6,54
МПВ ₂₅ , %	27,75±1,43	29,73±4,09	34,98±6,41	37,74±4,75*

П р и м е ч а н и е. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Уровень кортизола плазмы крови (нмоль/л) у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, получавших лечение беклометазоном

Определение	Альдецин	Бекотид	Бекломет	Беклат
Исходно	382,32±24,46	423,83±34,62	398,10±56,78	401,16±46,73
Через 8 недель	397,75±15,71	429,73±45,94	404,98±45,12	421,74±41,90

Результаты обследования показали, что существенное улучшение самочувствия больных, получавших беклометазон, наступало в течение первых двух недель и продолжалось все время лечения. У 14 пациентов, получавших альдецин, отмечалось улучшение состояния: отличный результат лечения наблюдался у 9, хороших — у 3, удовлетворительный — у 2 больных. Потребность в ингаляциях симпатомиметиков уменьшилась с $5,6 \pm 0,43$ до $2,1 \pm 0,40$ вдохов в сутки ($p < 0,05$). У одного больного ухудшение состояния можно было связать с присоединением ОРВИ.

При применении бекотида и беконазе клинический результат был достигнут у 12 пациентов. При этом отличный эффект от лечения наблюдался у 9 больных, хороший — у 3, отсутствие эффекта — у 3 больных. Частота ингаляций β_2 -агонистов снизилась с $5,3 \pm 0,32$ до $2,6 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) вдохов в сутки.

Терапия препаратами бекломет и бекломет-назаль дала клинический эффект у 14 больных: отличный — у 8, хороший — у 5, удовлетворительный — у 1 пациента. Снижение частоты ингаляций симпатомиметиков наблюдалось с $5,5 \pm 2,0$ до $2,4 \pm 0,36$ ($p < 0,05$). На фоне применения альдецина, бекотида и бекломета в течение 2 месяцев побочных реакций местного и общего характера не отмечалось.

У 8 больных из 15, получавших лечение беклатом, наблюдалось клиническое улучшение. Хороший результат был получен у 7 пациентов, удовлетворительный — у одного. Потребность в симпатомиметиках снизилась с $5,7 \pm 0,43$ до $3,5 \pm 0,28$ ингаляций в сутки. Семи пациентам курс лечения был прерван из-за развившихся явлений фарингита и жалоб на осиплость голоса, несмотря на регулярное полоскание водой полости рта и зева после ингаляций.

У больных, получавших альдецин, бекотид, бекломет, через 8 недель от начала лечения достоверно возросли все показатели ФВД, в то время как у пациентов, получавших беклат, достоверно повысились только значения МПВ₂₅ (табл.1). За период лечения альдецином прирост МПВ₅₀ составил в среднем 19%, МПВ₂₅ — 17%. На фоне терапии беклатом эти показатели возросли в среднем только на 10%.

После лечения препаратами беклометазона уровень базального кортизола плазмы крови достоверных изменений не претерпел у больных всех исследуемых групп (табл.2).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности глюкокортикоида беклометазона при комбинированном исполь-

зовании в терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом. Наибольшая эффективность была достигнута при лечении препаратами альдецин, бекотид в комбинации с беконазе, бекломет совместно с бекломет-назаль. Использование этих препаратов в терапевтической дозировке не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. На фоне терапии беклатом у значительного числа больных отмечались местные побочные реакции, заставившие пациентов отказаться от дальнейшего использования этого препарата. Подтверждением клинической эффективности применения беклометазона явилось достоверное уменьшение потребности в ингаляционных симпатомиметиках, применявшихся больными ранее. Исследование показателей ФВД продемонстрировало достоверное повышение ФЖЕЛ, ОФВ₁, МПВ₅₀, МПВ₂₅ при лечении альдецином, бекотидом и беклометом. Терапия беклатом отличалась меньшей динамикой показателей ФВД — достоверно повысились лишь значения МПВ₂₅.

С целью изучения системного побочного действия от применения беклометазона оценивался уровень кортизола в сыворотке крови, было выявлено отсутствие его динамики после 8 недель лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что беклометазон в дозе 400 мг в сутки эндоназально и 400 мкг эндобронхиально не оказывает подавляющего влияния на функцию коры надпочечников, что соответствует данным литературы [11,12].

В ы в о д ы

1. Беклометазон эффективен при лечении больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, о чем свидетельствует достоверное уменьшение симптомов заболевания и понижение потребности в ингаляционных симпатомиметиках.

2. Анализ показателей ФВД указывает на большую эффективность альдецина, бекотида и бекломета в сравнении с беклатом.

3. В дозе 400 мкг эндобронхиально и эндоназально в сутки беклометазон не оказывает подавляющего действия на продукцию кортизола корковым веществом надпочечников.

4. Местные побочные реакции в виде фарингита и осиплости голоса наблюдаются только у больных, получавших беклат.

5. Наличие в комплекте препарата альдецин двух насадок делает его более удобным в комбинированной терапии бронхиальной астмы, сочетающейся с аллергическим ринитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караулов А.В. Бронхиальная астма: новое понимание проблемы диагностики и лечения // Практикующий врач.— 1995.— № 1.— С.23—25.
2. Чучалин А.Г. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы // Клин. фармакол. и тер.— 1993.— № 1.— С.17—22.
3. Dutoit J.I., Salome S.M., Woolcock A.J. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.1174—1178.
4. International Consensus Report on Treatment of Asthma.— 1992.— Vol.4.— P.601—641.
5. Johansson S.A. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // Eur. J. Respir. Dis.— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
6. Kerby J., Hargreave F., Gleich G., O'Byrne P. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.379—383.
7. Kerrebijn K.F. Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma // Ibid.— 1990.— Vol.141.— P.77—81.
8. Konig P. Inhaled corticosteroids their present and future role in the management of asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82.— P.297—306.
9. Law C.M., Marchant J.L., Honour J.W., Preece M.A., Warner J.O. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate // Lancet.— 1986.— Vol.1.— P.942—944.
10. McGivern D.V. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis // EAACI Congress, 12-th: Abstracts.— Stockholm, 1985.— № 215.
11. Toogood J. High-dose inhaled steroids therapy for asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.528.
12. Tukiainen P., Landensuo A. Effect of inhaled budesonide on severe steroids dependent asthma // Eur. J. Respir. Dis.— 1987.— Vol.70.— P.239—244.
13. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute episodic asthma in pre-school children using intermittent high dose inhaled steroids at home // Arch. Dis. Child.— 1990.— Vol.65.— P.407—410.

Поступила 17.07.95.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Приглашаем Вас принять участие в 6-м Национальном Конгрессе по Болезням Органов Дыхания, который состоится в Новосибирске с 1 по 4 июля 1996 года.

1 июля 1996 года в рамках Конгресса будет проходить Школа Европейского Респираторного Общества.

Конгресс будет сопровождаться международной выставкой медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

По всем вопросам просим обращаться в Оргкомитет Конгресса в Москве по телефонам: (095) 465-48-52, (095) 465-53-64.

НИКОЛАЙ ДМИТРИЕВИЧ БЕКЛЕМИШЕВ



В этом году исполнилось восемьдесят лет выдающемуся ученому, одному из основоположников советской аллергологической науки, академику Республики Казахстан, заслуженному деятелю науки, лауреату Государственной премии Казахской ССР, профессору, доктору медицинских наук Николаю Дмитриевичу Беклемишеву.

Н.Д.Беклемишев родился 26 сентября 1915 г. в с.Малаховка Московской области, куда семья потомственных русских интеллигентов эвакуировалась во время первой мировой войны. В 1918 г. родители вернулись на родину в г.Гродно (Польша). В 1939 г. Н.Д.Беклемишев закончил медицинский факультет Вильнюсского университета. С 1935 по 1939 г. одновременно с учебой работал младшим ассистентом кафедры общей и экспериментальной патологии. В 1940 г. он был депортирован в Казахстан, где до 1945 г. работал врачом в отдаленных аулах, выучил казахский язык и пользовался уважением и любовью простых людей, дружба с некоторыми из пациентов продолжается до сих пор. С декабря 1945 г. работал ассистентом кафедры факультетской терапии Казахского государственного медицинского института, в 1947 г. защитил кандидатскую диссертацию "Инфекционная аллергия в клинике и лечении бруцеллеза". С 1952 г. был заместителем директора по научной работе института краевой патологии, в 1972—1983 гг. — института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней.

В 1955 г. Н.Д.Беклемишев защитил докторскую диссертацию, в 1958 г. был утвержден в звании профессора и избран членом-корреспондентом АН КазССР. С 1961 г. — заслуженный деятель науки, с 1975 г. — действительный член (академик) АН Казахстана. В 1980 г. ему с коллективом сотрудников за комплекс работ по аллергологии и организации аллергологической службы в республике присуждена Государственная премия Казахской ССР.

Н.Д.Беклемишев является ученым с мировым именем, владеет шестью европейскими языками. Его фундаментальные исследования в области патофизиологии, аллергологии, иммунологии, курортологии, по бруцеллезу и силикозу широко известны. Н.Д.Беклемишевым опубликовано более 300 научных работ, в том числе 19 монографий. Он подготовил 104 доктора и кандидата наук, еще десятки кандидатов и докторов наук подготовлены его учениками.

В 1966 г. им организован второй (после московского) в СССР отдел аллергологии и начаты исследования в новой для того времени научной дисциплине. Уже первые результаты показали высокую распространенность аллергических болезней, таких как поллиноз и бронхиальная астма, в республике, большое их своеобразие. Организация производства краевых аллергенов, в частности пыльцевых, позволила наладить этиологическую диагностику, в дальнейшем были разработаны методы ингаляционной иммунотерапии. В лабораториях отдела проводились оригинальные экспериментальные исследования в области инфекционной аллергологии и иммунологии. Накопленные данные послужили теоретической и практической основой для планирования и развертывания в республике сети аллергологических кабинетов и специализированных стационаров, создания Республиканского аллергологического центра. Н.Д.Беклемишевым создана крупная аллергологическая школа, которая, развиваясь параллельно со школой академика А.Д.Адо, внесла свой существенный вклад в общее дело становления советской аллергологии и иммунологии.

По инициативе Н.Д.Беклемишева проводились межреспубликанские конференции аллергологов Казахстана и республик Средней Азии (1976, 1978, 1980, 1983, 1989). Им организована, совместно с институтом иммунологии, первая Всесоюзная конференция иммунологов в г.Алма-Ата (1981), проведена международная конференция по аллергологии и клинической иммунологии (Алма-Ата, 1992).

Несмотря на свой возраст, Н.Д.Беклемишев продолжает активно трудиться. В издательстве "Гылым" в этом году выйдет в свет новая монография "Аллергия, иммунитет и иммунокоррекция". В институте он руко-

водит крупной научной темой, активно занимается подготовкой научных кадров, является председателем специализированного совета по защите докторских диссертаций, членом Ученого совета. В академии наук республики — член бюро отделения медицинских

наук, в Минздраве выполняет большую работу, будучи членом фармакологического комитета.

Редакция журнала "Пульмонология"

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 с целью повышения специальной и общеклинической подготовки врача-пульмонолога. Публикация данной рубрики начата в журнале "Пульмонология" № 2 1994 г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 42

При назначении препаратов теофиллина пролонгированного действия необходимо иметь в виду, что клиренс теофиллина может увеличиваться под влиянием одного из следующих факторов:

- А. Прием пищи
- Б. Вирусная инфекция
- В. Курение
- Г. Применение циметидина
- Д. Применение верапамила.

№ 43

Какое утверждение относительно бронхоальвеолярного рака неверно?

- А. Гистологически представлен высокодифференцированными клетками
- Б. Не вызывает деструкции легочной ткани
- В. Возможно выделение большого количества мокроты
- Г. Характерно расширение корней легких
- Д. Основным клиническим проявлением является дыхательная недостаточность.

№ 44

Какое утверждение относительно кровопускания у больного декомпенсированным легочным сердцем с вторичным эритроцитозом является правильным?

- А. Кровопускание при декомпенсированном легочном сердце противопоказано

- Б. Объем эксфузируемой крови не должен превышать 100 мл за один сеанс
- В. Целесообразно введение реополиглюкина во время или после кровопускания
- Г. Целесообразно применение препаратов железа для профилактики развития железодефицитной анемии
- Д. Целесообразна реинфузия аутологичной плазмы после кровопускания.

№ 45

Первичным механизмом развития отека легкого при дистресс-синдроме у взрослых является:

- А. Увеличение давления в легочной артерии
- Б. Увеличение давления в левом предсердии
- В. Снижение онкотического давления плазмы
- Г. Дыхательная недостаточность
- Д. Увеличение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

№ 46

Причиной увеличения концентрации CO_2 в артериальной крови может быть:

- А. Шунтирование крови при врожденных пороках сердца
- Б. Снижение напряжения кислорода во вдыхаемом воздухе
- В. Неадекватная альвеолярная вентиляция
- Г. Снижение диффузионной способности O_2
- Д. Снижение гемоглобина ниже 5 г/л.

Ответы к ситуационным задачам на стр.95.

№ 42

В. На фармакокинетику теofilлина могут оказывать влияние различные факторы, уменьшающие или увеличивающие клиренс препарата. Так, например, у курильщиков период полувыведения теofilлина составляет 4 часа, в то время как у здоровых некурящих около 8 часов. С учетом этих данных может возникнуть необходимость в увеличении дозы теofilлина у курящих, а при прекращении курения — в уменьшении принимаемой дозы. Прием пищи может снижать скорость всасывания препаратов теofilлина, способствуя замедлению клиренса. При вирусной инфекции метаболизм теofilлина замедляется, т.к. под влиянием интерферона снижается активность системы цитохрома P₄₅₀. Назначение одновременно с теofilлином таких препаратов, как циметидин или верапамил, также замедляет клиренс теofilлина.

№ 43

Г. Бронхоальвеолярный рак (ранее заболевание обозначалось как легочный аденоматоз) встречается в 1—5% среди всех первичных злокачественных опухолей легкого и, в отличие от периферического рака, развивается из эпителия бронхиол и альвеол. Опухолевая ткань не имеет стромы и состоит из высокодифференцированных клеток, заполняющих альвеолы, что ведет к уменьшению дыхательной поверхности и развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности. Межалвеолярные перегородки сохранены. Деструкция легочной ткани не характерна и может возникать только в случаях вторичного инфицирования. В ряде случаев больные выделяют большое количество слизисто-водянистой мокроты (до 2 литров в сутки). В мокроте приблизительно 80 процентов больных выявляются перстневидные клетки, что обеспечивает цитологическую диагностику заболевания, в то время как гистологически бронхоальвеолярный рак подчас трудно отличить от метастатических аденокарцином. Рентгенологическая картина при бронхоальвеолярном раке чаще всего представлена в виде пневмониеподобной формы милиарного карциноза. Расширение корней легкого нехарактерно и может быть умеренно выражено в поздних стадиях заболевания.

№ 44

В. Кровопускание является одним из методов комплексной терапии больных декомпенсированным легочным сердцем при наличии эритроцитоза. Последний возникает компенсаторно в ответ на гипоксию, однако в дальнейшем может приобретать патогенетическое значение вследствие ухудшения реологических свойств крови, нарушения микроциркуляции, легочной и системной гемодинамики,

усугубления легочной гипертензии. Объем эксфузированной крови должен быть не меньше 300 мл за один сеанс, а общий объем удаленной крови определяется динамикой и уровнем эритроцитов (гематокрита). Наряду с кровопусканиями, важное значение имеет улучшение реологических свойств крови, что достигается введением реополиглобина, а также назначением препаратов, угнетающих агрегацию эритроцитов и тромбоцитов (трентал, агапурин и др.). С учетом исходно повышенного показателя гематокрита и незначительного объема удаляемой при кровопусканиях плазмы в реинфузии аутологичной плазмы обычно нет необходимости (при отсутствии исходной гипопротейнемии). Нецелесообразно также назначение препаратов железа, поскольку у данной категории пациентов, в отличие от больных эритремией, леченных частыми регулярными кровопусканиями, дефицит железа развивается редко.

№ 45

Д. При респираторном дистресс-синдроме взрослых (РДСВ) отек легкого возникает в результате пропотевания богатой белком жидкости через поврежденную альвеолярно-капиллярную мембрану. Увеличение давления в легочной артерии может усиливать проявление отека легких из-за повышения гидростатического давления в капиллярах легкого, но не является первичным патогенетическим механизмом. Увеличение давления в левом предсердии обычно наблюдается при кардиогенном отеке легкого. Снижение онкотического давления плазмы играет незначительную роль в развитии отека легкого при РДСВ, т.к. пропотевание жидкости в альвеолы не происходит вследствие снижения градиента онкотического давления между внутри- и внесосудистыми пространствами. Дыхательная недостаточность является следствием, а не причиной отека легкого при РДСВ.

№ 46

В. Основной причиной повышения PaCO₂ является уменьшение легочной (альвеолярной) вентиляции, вследствие чего нарушаются оксигенация крови и выведение CO₂. При этом уровень гиперкапнии коррелирует со степенью уменьшения альвеолярной вентиляции. Данную форму дыхательной недостаточности (ДН) обозначают как вентиляционную, или гиперкапническую. В основе ее развития лежит нарушение центральных и периферических механизмов регуляции дыхания, поражение дыхательных мышц, деформация грудной клетки. В изолированном виде данный тип ДН встречается относительно редко и обычно сочетается с паренхиматозным типом ДН. Последний характеризуется артериальной

гипоксемией и обозначается как гипоксемическая форма ДН. Элиминация CO_2 при паренхиматозной ДН не нарушена, т.к. диффузия CO_2 через альвелярно-капиллярную мембрану происходит приблизительно в 20 раз быстрее, чем диффузия O_2 . Примесь венозной крови к артериальной, в частности при врожденных пороках сердца, вызывает в ответ

на гипоксемию увеличение легочной вентиляции, которая способствует вымыванию CO_2 и приводит к снижению PaCO_2 . Аналогичная ситуация с избыточным выведением CO_2 может наблюдаться при вдыхании воздуха с низким содержанием кислорода, снижением диффузионной способности для O_2 , а также при выраженной анемии.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 17.10.95.

А. Д. Пальман, к. м. н. Т. С. Елигулашвили, к. м. н. Л. М. Кузнецова. Легочная гипертензия у больных с синдромом апноэ во сне.

Хотя синдром апноэ во сне (САС) впервые привлек внимание клиницистов именно своими сердечно-легочными осложнениями, вопрос о распространенности и причинах возникновения легочной гипертензии (ЛГ) у этих больных остается все еще не до конца ясен.

Был обследован 21 больной с САС (индекс апноэ — ИА >5 эпизодов в час), преимущественно средней тяжести и тяжелым. В основном это были мужчины среднего и старшего возраста с ожирением II—III степени и артериальной гипертензией. У 9 пациентов имелись сопутствующие ХНЗЛ. Давление в легочной артерии (ДЛА) измерялось методом эходоплеркардиографического исследования по А. Kitabatake. Больные считались имеющими ЛГ, если величина среднего ДЛА превышала 20 мм рт. ст.

Легочная гипертензия была выявлена у 13 (62%) пациентов. В группе больных с сопутствующими ХНЗЛ частота встречаемости ЛГ существенно превышала таковую в группе больных только с САС (70% и 45% соответственно). Степень выраженности ЛГ в обеих группах существенно не отличалась (в среднем $25,4 \pm 2,7$ мм рт.ст. и $23,4 \pm 2,6$ мм рт.ст. соответственно). Была выявлена зависимость величины ДЛА от выраженности гипоксемии в состоянии бодрствования, избыточного веса и тяжести САС. Зависимость от pCO_2 в крови и показателей ФВД не отмечалась.

Представлена история заболевания мужчины 44 лет с тяжелым САС (ИА — 55), ожирением III степени и артериальной гипертензией. Величина ДЛА составила 36,3 мм рт.ст. Больному

проводилась терапия методом дыхания с постоянным положительным давлением (ППД) воздуха во время сна. Клинический эффект был отмечен уже на 2—3-й день от начала лечения, что выражалось в исчезновении храпа, утренних головных болей и дневной сонливости, нормализации системного артериального давления без дополнительной медикаментозной терапии. При контрольном измерении ДЛА через 7 дней величина его составила 23,2 мм рт. ст. При этом показатели ФВД (ЖЕЛ и OФV_1), а также pO_2 и pCO_2 в состоянии бодрствования остались без изменения.

Сделан вывод о частом возникновении ЛГ у больных с САС и возможности ее коррекции в процессе лечения методом дыхания с ППД.

В о п р о с ы :

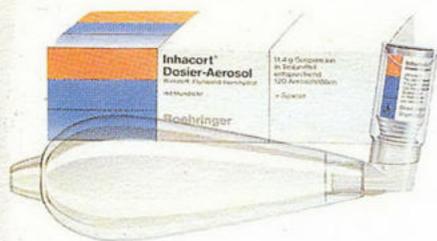
Д. м. н. С. И. Овчаренко. Каковы результаты курсового и постоянного лечения методом дыхания с ППД во время сна?

О т в е т : После окончания курсового лечения все симптомы болезни вскоре возвращаются. При постоянном применении дыхания с ППД наблюдается стойкий терапевтический эффект.

Проф. Н. А. Дидковский. Имелась ли зависимость между ЛГ и величиной системного артериального давления у обследованных вами больных?

О т в е т : Нами такая зависимость не выявлена.

В заключительном слове проф. Н. А. Дидковский подчеркнул большую актуальность изучения проблемы синдрома апноэ во сне. Важным в практическом отношении является вывод авторов о возможности снижения повышенного давления в легочной артерии при длительном применении дыхания с ППД во время сна.



Ингакорт®

ФЛУНИЗОЛИД

**Высокоэффективный кортикостероид
для местной ингаляционной терапии
обструктивных заболеваний
дыхательных путей**

Ингакорт – современная субстанция

- высокая местная активность легких
- наилучшим образом обеспечивает хорошую переносимость длительной терапии
- минимальная системная доступность после ингаляции
- поэтому при соблюдении рекомендуемой дозировки не вызывает расстройств гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой регуляции

Ингакорт – хорошая эффективность

- минимальная системная доступность после ингаляции
- подавляет воспаление слизистой бронхов
- снижает гиперреактивность бронхов
- облегчает течение астмы
- значительно снижает частоту приступов

Дозировка

Взрослые:

Обычно рекомендуются 2 дозы аэрозоля 2 раза в день (утром и вечером).

Дети:

Максимальная дневная доза не должна превышать 2 раза по 4 дозы аэрозоля (2 мг).

Дети старше 6 лет должны принимать 2 дозы аэрозоля 2 раза в день (1 мг).

Более высокая дозировка не проверялась.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль 11.4 г.

120 отдельных доз по 0.25 мг.

**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

Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Функциональный синергизм
бета-симпатомиметиков и холинолитиков

Беродуал®

современный двухкомпонентный дозированный
аэрозоль для лечения:

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эмфизематозного бронхита
- бронхолегочных заболеваний с
- бронхоспастическим компонентом

**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