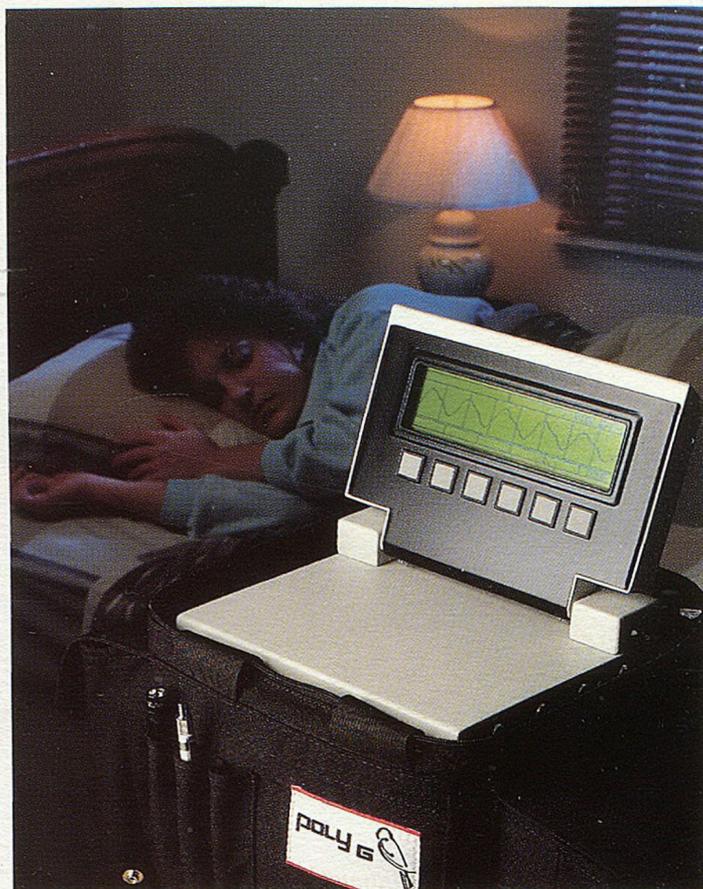
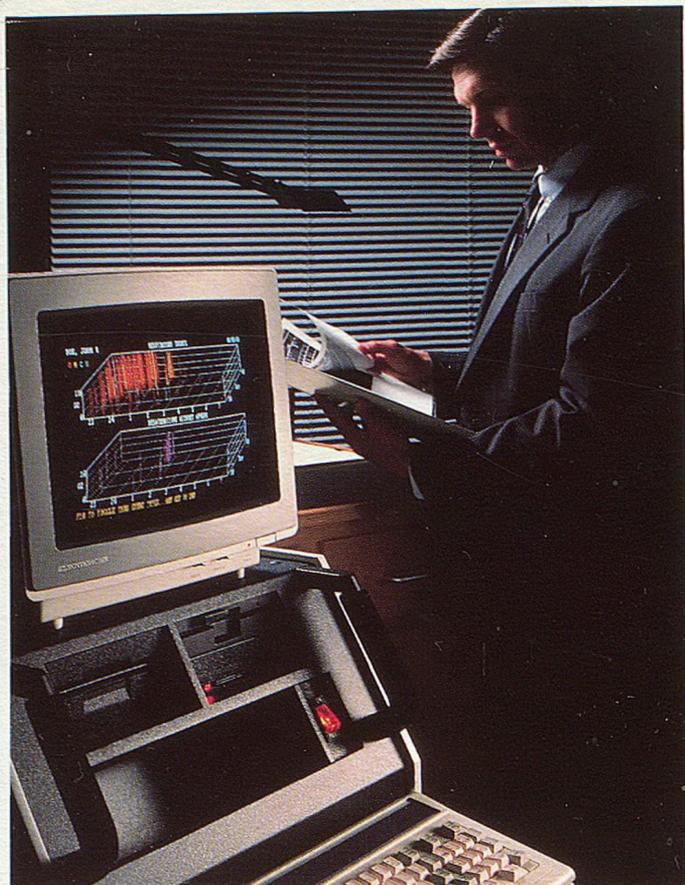


ТУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'92



3
1747984



Диагностика сна в самом широком охвате.

SleepLab – комплектная лаборатория сна.

SleepLab – система лабораторного диагностирования и терапевтического контроля в случаях нарушения сна у детей и взрослых.

Специальные сенсоры определяют посредством 28-канальных устройств при состоянии сна все необходимые для диагностирования данные, в т.ч. EEG, EOG, EMG, EKG, pH, пульс, дыхательный поток, дыхательное напряжение (Effort) и позиционное состояние тела.

CASS, единственный в своем роде пакет компьютерных программ диагностики сна, анализирует огромный объем данных в течение короткого времени. При нажатии на соответствующую клавишу **SleepLab** выдает окончательное заключение, в котором задокументированы точные данные о состояниях апноэ, пробуждения, аритмии, периодических движений, импотенции, а также стадиях сна, фазах пробуждения, давлении CPAP, показателях оксиметрии и мн. др.

105077 Москва · 11 Парковая ул., 32/61 · Институт пульмоно
ГКБ № 57, корп. 4 · Бюро фирмы ЭРИХ ЕГЕР · Телефон: 465
ERICH JAEGER GmbH & Co. KG · P.O. Box 58 46 · D-8700 Würzburg 1 · German
Tel.: 09 31/419 02-0 · Telefax: 09 31/419 02 46 · Telex: 179318116 = medex d

Poly G – переносной записывающий прибор диагностики сна.

Poly G – переносной записывающий прибор, служащий для

- Апноэ-диагностики
- Терапевтического контроля
- CPAP-наблюдения

За новорожденными, обслуживания пациентов отделения реанимации, а также обслуживаемых в лаборатории сна или на дому в случае тяжелого состояния. Прибор в состоянии выявлять и заносить в электронную память по 7 каналам существенные кардио-респираторные параметры в течение 22 часов, в т.ч. торакальные и абдоминальные аль-



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'92

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор

С. А. Булгаков, Б. Т. Величковский, Р. А. Григорьянц,

И. С. Гушин, 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), П. П. ГОРБЕНКО, КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов), КОРКИНА Л. Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачкала), А. Г. МАРАЧЕВ, 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), Ю. Д. УСЕНКО, ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А. (Каунас), ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «ERICH JAEGER» (Германия)

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

Госуд. Центр. Медицинская
Библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1747984

Редактор И. В. Яшина
Корректор И. В. Яшина
Технический редактор Т. Н. Василейская

Художественный редактор П. П. Ефремов
Ю. И. Седулин

Сдано в набор 23.11.92. Подписано в печать 28.12.92. Формат 84×108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08.
Усл. кр. отт. 16,80. Уч. изд. л. 11,46. Тираж 2000. Заказ 1360

Всероссийское научное общество пульмонологов.

Ордена Трудового Красного Знамени
Чеховский полиграфический комбинат
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии (по материалам 2-го ежегодного конгресса Европейского общества респираторной медицины) 6

Оригинальные исследования

Шмелев Е. И., Хоменко И. С., Драганюк А. К. Эффективность плазмафереза в лечении больных распространенными формами туберкулеза легких 9

Александров О. В., Лурье Б. Л., Гноевых В. В., Григорьев С. П., Коркина Л. Г., Манакова Е. Ю., Мадаев В. В., Ибрагимова Г. А. Влияние длительной кислородотерапии на хемилюминесценцию и антирадикальную активность у больных хроническим обструктивным бронхитом 13

Хадарцев А. А., Никоноров Б. А., Евтеев К. П., Федоров С. Ю., Шкарин В. В. Новый принцип тренировки дыхательной мускулатуры 16

Булавин В. В., Клячкин Л. М., Щегольков А. М., Воронин Ю. В., Шурпик С. Л. Методика оценки функциональных возможностей больных хроническим бронхитом в процессе реабилитации 20

Федосеев Г. Б., Петрищев Н. Н., Евсюкова Е. В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы 23

Жилин Ю. Н., Колесников В. И., Лихачева Р. Я., Денисова Т. В., Зеленкова Л. К., Пешкова О. А. Амбулаторная респираторная терапия больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью 29

Воробьев Л. П., Маев И. В., Мерзлякин Л. А. Легочный кровоток при болезнях органов пищеварения 35

Жданов В. Ф., Амосов В. И., Кузубова Н. А., Осипов А. М. Влияние трентала на микроциркуляцию легких и центральную гемодинамику у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией 44

Белюсов Ю. Б., Абакаров М. Г., Холодов Л. Е., Бородин Ю. Ю., Татаринцов П. А. Фармакокинетика модификаций теопэка у больных бронхиальной астмой 49

Чучалин А. Г., Кеменова В. А., Булгаков С. А., Мида-ни С. М. Новый отечественный комбинированный бронходилататор комбипэк в лечении больных бронхиальной астмой 54

Чучалин А. Г., Дюкарева Л. В., Булгаков С. А., Соколов А. С., Скачилова С. Я., Зайцева Т. М. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β_2 -агониста (X) у больных бронхиальной астмой 59

Кукес В. Г., Цой А. Н., Гавриленко Л. Н., Садовникова С. Ф. Оценка эффективности и безопасности дозированных аэрозолей дитека, беротека и бихромата 63

Масуев К. А., Сиротин Е. А., Лимаренко Е. А., Чучалин А. Г. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата липин 68

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Chuchalin A. G. Actual issues of pulmonology. The proceedings of the 2nd Annual Congress of European Society of Respiratory Medicine 6

Original studies

Shmelev E. I., Homenko I. S., Draganyk A. K. Plasma-pheresis in the treatment of disseminated forms of lung tuberculosis. 9

Alexandrov O. V., Lurie B. L., Gnoevykh V. V., Grigoriev S. P., Korkina L. G., Manakova E. Yu., Madaev V. V., Ibragimova G. A. Influence of long-term oxygen therapy on chemoluminescence and antiradical activity in patients with chronic obstructive bronchitis. 13

Khadartsev A. A., Nikanorov B. A., Evteev K. P., Fedorov S. Yu., Shkarin V. V. A new principle of breath muscle training. 16

Bulavin V. V., Klyatchkin L. M., Stchegolkov A. M., Voronin Yu. V., Schurpik S. L. In addition to method of functional potentialities estimation in patients with chronic bronchitis during rehabilitation period. 20

Fedoseev G. B., Petrishev N. N., Evsukova E. V. Thrombocyte role in the pathogenesis of aspirin asthma. 23

Zhilin Yu. N., Kolesnikov V. I., Likhatchova R. Ya., Denisova T. V., Zelenkova L. K., Peshkova O. A. Outpatient respiratory therapy of chronic nonspecific lung diseases. 29

Vorobyov L. P., Majeв I. V., Merzlykin L. A. Lung blood-flow in abnormalities of the digestive system. 35

Zhdanov V. F., Amosov V. I., Kuzubova N. A., Osipov A. M. The influence of trental on pulmonary microcirculation and central hemodynamics in patients with bronchial asthma and systemic arterial hypertension. 44

Belousov Yu. B., Abakarov M. G., Kholodov L. E., Borodin Yu. Yu., Tatarinov P. A. Theopaeс modifications pharmacokinetics in asthma patients. 49

Chuchalin A. G., Kemenova V. A., Bulgakov S. A., Mydani S. M. The new antiasthmatic combined long-acting drug — combipeс. 54

Chuchalin A. G., Dukareva L. V., Bulgakov S. A., Sokolov A. S., Skachilova S. Ya., Zaitseva T. M. Broncholytic activity and pharmacokinetics of the new controlled release β_2 -agonist (x) in asthmatic patients. 59

Kukes V. G., Tzoy A. N., Gavrilenco L. N., Sadovnikova S. F. The assessment of efficacy and safety of ditec, berotec and disodium chromoglycate metered dose inhalers. 63

Masuev K. A., Sirotin E. A., Limarenko E. A., Chuchalin A. G. Correction of bronchial hyperresponsiveness by means of lipin. 68

Лекции

Гущин И. С., Фассахов Р. С. Поздняя реакция бронхов в патогенезе бронхиальной астмы 72

Дискуссии

Резник И. Б. Бронхиальная астма у детей: диагноз и классификация 77

Заметки из практики

Левашев Ю. Н., Яблонский П. К., Черный С. М., Орлов С. В., Шафировский Б. Б., Мосин И. В., Нефедов А. В., Молодцова В. П., Кузнецов И. М., Довнар Т. Е., Вишнякова Л. А., Картавова В. А., Васильчук И. В., Бобков А. Г., Гембицкая Т. Е., Мякишев И. П., Перлей В. Е., Дундуков Н. Н., Степаненко Т. А. Два случая односторонней трансплантации легкого при первичной эмфиземе в терминальной стадии 82

Белова Г. В., Копьева Т. Н., Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А. Случай семейной первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов 89

Левашев Ю. Н., Черный С. М., Артюх Д. Ю., Выриков К. А., Картавова В. А., Дундуков Н. Н. Злокачественная мезотелиома перикарда 92

Хроника. Информация

Протоколы заседаний пульмонологической секции МГНОТ 95

Новое о лекарственных препаратах 96

Lectures

Gushin I. S., Fassakhov R. S. The late reaction of bronchi in the pathogenesis of bronchial asthma.

Discussions

Reznik I. B. Bronchial asthma in infants: diagnosis and classification.

Clinical notes

Levashev Yu. N., Yablonsky P. K., Cherny S. M., Orlov S. V., Shafirovsky B. B., Mosin I. V., Nejjodov A. V., Molodtzova V. P., Kuznetsov I. M., Dovernar T. E., Vishnyakova L. A., Kartavova V. A., Vasytchuk I. V., Bobkov A. G., Gembitskaya T. E., Myakishev I. P., Perley V. E., Dundukov N. N., Stepanenko T. A. Two cases of one lung transplantation during terminal stage of primary emphysema.

Belova G. V., Kopyeva T. N., Dvoretzky L. I., Didkovsky N. A. A family case of primary ciliary dyskinesia without situs viscerum inversus.

Levashev Yu. N., Cherny S. M., Artukh D. Yu., Vyrikov K. A., Kartavova V. A., Dundukov N. N. Malignant mesothelioma of the pericardium.

Current events. Information

Proceedings of Pulmonological Section of Moscow Scientific Society in Internists.

New data on pharmacological products

НА ОБЛОЖКЕ:

БОГОМАТЕРЬ ВЕЛИКАЯ ПАНАГИЯ

Первая треть XIII века, н/х.

Дерево, паволока, левкас, темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

Мать и дитя, Богоматерь и младенец. Эти образы христианской любви во все века влекли художников и гуманистов.

«Богоматерь Великая Панагия» — одно из великих творений русской живописи, была написана в первой трети XIII века. История создания этой иконы связывается с Владимиро-Суздальской (Северо-Восточной) Русью, искусство которой имело яркий, но короткий расцвет во второй половине XII — начале XIII века, прерванный нашествием Батыя в 1237 году.

Мир иконы необъятно сложен. Образ Богоматери выполнен в традиционной аскетической манере, изобразительный акцент перенесен на строгость духовной дисциплины, сдержанность и рассудительность. Лик младенца полон тревоги, он словно видит зарницы надвигающейся грозы, и в его глазах, недетских, суровых, отблески грядущих бед. Он ждет защиты у матери, как искали у нее защиты русские люди, веками поклонявшиеся священной образу Богородицы. При виде этого строгого и нежного лица отступало ощущение грозящей беды и трагедии, приходило чувство покоя и веры в будущее.

Наталья Панфилова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

В пульмонологической практике в настоящее время используются разнообразные по своему действию и химической природе лекарственные средства. Число новых препаратов, внедряемых в лечебную практику, стремительно возрастает. Наряду с препаратами, уже давно применяемыми в лечении пульмонологических больных (продолжительные теофиллины, бета-симпатомиметики, антигистаминные препараты), широкое распространение получают новые группы лекарств (иммуностимуляторы, антагонисты кальция и др.).

К сожалению, следует отметить, что еще более стремительно возрастает частота разнообразных побочных реакций на медикаменты. Сегодня те или иные побочные реакции на лекарственные препараты (идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические, токсические реакции) развиваются у одного из каждых 6—8 пациентов. Наряду с такими известными осложнениями лекарственной терапии, как анафилактический шок, сывороточная болезнь, крапивница, отек Квинке, эритродермия, синдром Лайелла, лекарственная лихорадка, синдром системной красной волчанки, цитопении и др., нередко наблюдается развитие различных пневмопатий. Здесь следует указать как на бронхиальную астму с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, так и на бронхиальную астму, развивающуюся при применении других медикаментов, наиболее часто — антибактериальных препаратов (группы пенициллина, цефалоспоринов, полимиксин В и др.). Описаны случаи развития экзогенного лекарственного фиброзирующего альвеолита на сульфаниламиды, нитрофураны и др. Аллергические реакции на медикаменты со стороны легких могут проявляться острыми и хроническими пневмонитами в сочетании с эозинофилией (эозинофильные инфильтраты легких).

Учитывая тяжесть течения и неудовлетворительные до настоящего времени результаты лечения таких осложнений, как анафилактический шок, синдром Лайелла, агранулоцитозы и др., наиболее важным является проведение профилактических мероприятий:

— тщательный сбор аллергологического анамнеза, проведение диагностических тестов (предпочтение должно отдаваться тестам *in vitro*), что может помочь избежать назначения медикаментов, способных вызвать тяжелые побочные эффекты;

— стремление избежать полипрагмазии; ответственное отношение лечащего врача к назначению каждого лекарственного препарата и своевременная их отмена;

— широкое использование в лечении пульмонологических больных немедикаментозных методов лечения (экстракорпоральные методы очищения крови, лазерное и ультрафиолетовое облучение крови, физиотерапевтические методы, фитотерапия, игло-рефлексотерапия и др.).

Мы надеемся, что читатели с интересом отнесутся к публикациям на эту актуальную тему.

А. Г. Чучалин

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ
(по материалам второго ежегодного конгресса
Европейского общества респираторной медицины)

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Ежегодные конгрессы, проходящие под эгидой Европейского общества пульмонологов, являются значительным событием и привлекают внимание широкого круга ученых, врачей, медицинских сестер, специалистов в области медицинской техники. Конгресс, который прошел в начале сентября в Вене, собрал пять тысяч делегатов, принимавших участие в секционных и пленарных заседаниях, а также в многочисленных симпозиумах. В рамках конгресса была организована большая выставка, на которой представлены современные медицинские приборы и лекарственные препараты, используемые для диагностики и лечения больных заболеваниями органов дыхания.

Научная тематика каждого конгресса имеет свои особенности. Если попытаться охарактеризовать данный конгресс, то необходимо отметить несколько областей, прогресс в которых заслуживает особого внимания. Первая — это значительные достижения в области изучения муковисцидоза. Это касается всех составляющих болезни, которая относится к группе генетических заболеваний, передаваемых аутомно-рецессивным путем. За очень короткий промежуток времени удалось значительно продвинуться в вопросах изучения патогенеза этой болезни и добиться увеличения продолжительности жизни лиц, страдающих муковисцидозом. По сообщениям, полученным из центров, где концентрируются больные муковисцидозом, а такие центры имеются в Копенгагене, в Англии в Манчестере, несколько в США и Канаде, средняя продолжительность жизни больных возросла до 30 лет. Есть сообщения о некоторых больных, достигших возраста 40 и более лет.

Таких поразительных результатов удалось достичь главным образом за счет научно обоснованной организации наблюдения, реабилитационных мероприятий и медикаментозной терапии этой тяжелой категории больных. На первое место здесь выходят профилактические мероприятия, включающие дыхательную гимнастику, вибрационный массаж, а также активные методы антибиотикотерапии с учетом высокой инфицированности дыхательных путей синегнойной палоч-

кой и золотистым стафилококком. В этом плане муковисцидоз является очень показательной моделью для решения задачи организации лечения целой группы больных с другими формами тяжелой инфекционной патологии. Так, одной из рекомендаций, которые исходят от врачей, ведущих больных муковисцидозом, является более интенсивное введение в программу лечения антибиотиков аминогликозидного ряда. В лечении все большее значение приобретает новая генерация β -хинолонов. С помощью активной антибактериальной терапии, продолжающейся в течение 3—4 недель, достигается эрадикация таких возбудителей, как синегнойная палочка и золотистый стафилококк.

Большое внимание исследователей и клиницистов привлекли рекомендации по использованию известных диуретиков — амилорида и фуросемида для лечения больных этой генетической формой патологии. Современное объяснение их эффективности основано на том, что с помощью диуретических препаратов удается регулировать функцию хлорных каналов и таким образом добиться контроля над одним из центральных механизмов болезни. Установлено, что при заболевании наблюдается нарушение регуляции и закрытие хлорных каналов, что приводит к нарушению обмена натрия и хлора. Большие усилия были предприняты в области генетики муковисцидоза. Они увенчались значительным успехом — удалось выделить и подробно охарактеризовать ген муковисцидоза. В настоящее время известно около ста мутаций муковисцидозного гена, который находится в седьмой паре хромосом, располагается в длинном плече седьмой хромосомы.

Необходимо упомянуть принципиально новые в этическом отношении методы лечения, связанные с введением генов больных муковисцидозом.

Эта проблема имеет этический характер и затрагивает практически все этапы жизни и развития человека. Она касается таких аспектов, как пренатальная диагностика, факторы, определяющие регуляцию семьи, — возможность деторождения, прерывание беременности. С учетом успехов, которые были достигнуты в области транспланта-

ции легких, в частности у лиц, страдающих муковисцидозом, возникла целая группа вопросов, разрешение которых стало возможно только при достижении столь впечатляющего эффекта изучения всей проблемы муковисцидоза.

Вторая область, в которой достигнуты существенные результаты, — это клеточная биология. Сегодня происходит своеобразный интеллектуальный штурм в углублении понимания клеточных механизмов формирования целого ряда пульмонологических заболеваний. При некоторых из них действительно удалось восстановить более глубокую картину патологии, чем это было известно до сих пор. В первую очередь это касается такой болезни, как бронхиальная астма.

Современная трактовка болезни основана на понимании, что она относится к группе хронических эозинофильных бронхитов, т. е. в основе морфологической позиции лежит миграция эозинофилов, эозинофильная инфильтрация, выделение эозинофильных протеинов. Они обладают целым рядом свойств, в частности, одно из них связано с воздействием на эпителиальную клетку. Очень важным аспектом является взаимодействие клеток органов дыхания. В частности, при бронхиальной астме большое значение придается взаимодействию эозинофила с тучной и эпителиальной клетками, а также тем особенностям, которые выявляются при повреждении эпителиальных клеток вследствие эозинофильной инфильтрации.

Большие надежды связывают также с более глубоким пониманием клеточных процессов при изучении такой сложной проблемы, какой является рак легкого. Все с тревогой продолжают констатировать, что рак легкого сохраняет безудержную тенденцию к распространению. Пока еще очень несовершенна диагностика, особенно ранних форм рака легкого, везде возрастает число лиц с поздно диагностированным заболеванием, при котором невозможно оказание эффективных методов терапии.

Предпринимаются попытки изучения роли цитокинов в регуляции функций клеток и трансформации здоровых клеток в раковые.

В области терапии большое значение придается гамма-интерферону, интерлейкинам. Осуществлены уже первые попытки лечения гамма-интерфероном больных, страдающих раком легкого. Сейчас трудно оценить, насколько эффективным будет это направление, однако следует отметить, что в этой области концентрируются большие научные программы и это позволяет надеяться на более раннюю диагностику и, возможно, получение эффективных методов терапии.

При лечении рака легкого отмечен прогресс брахитерапии. При этом ссылаются на работы начала этого столетия, когда группа французских врачей стала применять ингаляции радона для лечения больных раком легкого. Современные под-

ходы основаны на использовании короткоживущих изотопов (срок их жизни не превышает 4—6 часов) и специальных устройств, которые применяются для подведения изотопов непосредственно к опухоли, что особенно эффективно, когда она выступает в просвет бронха.

Некоторые центры, в частности в Амстердаме, в Германии, приводят данные, указывающие на то, что удается добиться, по крайней мере, удлинения на несколько лет продолжительности жизни больных, страдающих раком легкого.

На всех последних конгрессах, и данный конгресс не является исключением, пристальное внимание привлекается к такой проблеме, как бронхиальная астма. Обсуждаются все аспекты, связанные с этой болезнью — астма в детском возрасте, астма пожилого возраста и, естественно, астма людей среднего возраста. Эпидемиологические исследования указывают на увеличение числа больных, страдающих бронхиальной астмой.

Особая проблема, которая стала беспокоить врачей в последние годы — это так называемая тяжелая астма. Число лиц, страдающих плохо поддающейся лечению и плохо контролируемой болезнью, резко возрастает. Отсюда и тревога, связанная с тем, что эффективность помощи больным тяжелой астмой недостаточна. Ведется дискуссия о том, какие критерии определяют именно тяжелое течение бронхиальной астмы.

Одним из таких критериев, который был принят всеми, является указание на высокую степень гиперреактивности дыхательных путей, о которой судят по циркадным ритмам.

Подчеркивается, что при тяжелой форме бронхиальной астмы положительный эффект достигается с помощью симпатомиметиков последней генерации и кортикостероидных препаратов. Есть сообщения о том, что применение метотрексата по схеме: 15 мг раз в неделю, в течение 6—8 недель, является методом, позволяющим уменьшить силу клинических проявлений бронхиальной астмы и снизить дозу кортикостероидных гормонов. Некоторые авторы с этой же целью применяют препараты золота при лечении больных с тяжелой формой бронхиальной астмы.

Как всегда, большое внимание ученых привлекают современные подходы к β_2 -симпатомиметикам. На данном конгрессе утвердились позиции сторонников β_2 -агонистов длительного действия, таких как салматерол (Англия) и форматерол (Швейцария). Считается, что эта новая генерация симпатомиметиков обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным действием, и это значительно усиливает ее эффективность.

С назначением и введением в клиническую практику β_2 -агонистов продленного действия связывают успех профилактики так называемой ночной астмы, так как доказано их влияние на функ-

цию дыхания в ночные часы. Многие авторы подчеркивают большое значение в качестве критерия оценки эффективности лечения бронхиальной астмы контроль астмы именно в ночные часы.

Помимо симпатомиметиков, большое внимание всегда привлекают кортикостероидные гормональные препараты. Современные тенденции сводятся преимущественно к назначению пульмикорта, производимого шведской фирмой «Астра». Все большее распространение в Европе начинает получать препарат фунизолит, выпускаемый фирмой «Берингер Ингельхайм».

Ингаляционные стероидные препараты назначают в достаточно высоких дозах. Эффект их возрастает при использовании спейсеров и мегадоз. Считается, что сочетанное применение ингаляционных стероидных препаратов и спейсеров позволяет им достичь более мелких отделов дыхательных путей и этим обеспечить эффективное противовоспалительное действие. Подчеркивается возможно более раннее назначение ингаляционных стероидных препаратов для достижения большего эффекта у больных бронхиальной астмой.

При бронхиальной астме придается большое значение образовательным программам. Это касается как врачебного общества, так и общества вообще. Привлекает внимание организация клубов для больных, страдающих бронхиальной астмой, где осуществляются все этапы реабилитации таких больных. Многие авторы подчеркивают положительный эффект, достигнутый именно при организации астма-клубов. Очень большой опыт по организации национальной программы образования и создания астма-клубов накоплен в Великобритании.

Во всем мире большое внимание уделяется контролю за инфекцией дыхательных путей у больных с пневмонией. Повсеместно пытаются усовершенствовать методы, позволяющие как можно скорее выявить возбудителя пневмонии. Разрабатываются и новые методы, дающие возможность определить в сыворотке антигены или антитела к стрептококку, пневмококку и некоторым другим возбудителям. Новые подходы антибактериальной терапии в пульмонологии рассматриваются с позиций молекулярной биологии и современных представлений о колонизации возбудителей в дыхательных путях.

Пристального внимания заслуживает последняя генерация цефалоспоринов, которая оказывает достаточно высокий эффект при системном пероральном применении и обладает пролонгированным действием — после приема одной таблетки эффективность сохраняется в течение 12 или 24 часов.

Значительный интерес возникает к β -хинолонам, также обладающим продленным действием. Некоторые из них, имея очень высокую противовоспалительную активность, привлекательны еще и тем, что в организме не вступают во взаимо-

действие с теофиллином. Это особенно важно при лечении больных хроническими легочными обструктивными заболеваниями, где теофиллины пролонгированного действия используются в качестве средств, поддерживающих тонус гладкой мускулатуры.

Наряду с вышеуказанными β_2 -агонистами пролонгированного действия, ингаляционными стероидными препаратами, цефалоспоринами и β -хинолонами, большое значение придается иммунным препаратам. В частности, вновь широко обсуждался эффект такой известной вакцины, как бронхо-ваксом в лечении хронических инфекционных заболеваний, а также применение иммуноглобулинов как средства, воздействующего на инфекцию дыхательных путей.

Отмечается заметный прогресс в области вирусологии и легочных заболеваний. Здесь выделяется целый ряд вирусов: рино-, респираторно-синцитиальный вирус и некоторые типы аденовирусов. Указывается влияние персистенции этих вирусов на гиперактивность дыхательных путей, а также возможность влияния вируса на нарушение синтеза иммуноглобулинов класса Е. Подчеркивается их значительная роль в возникновении обострений хронических легочных заболеваний, в первую очередь бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита.

На пульмонологических конгрессах последних лет большое значение придается постановке проблемы борьбы с курением. Некоторые страны, такие как США, Норвегия, добились впечатляющих результатов в этой области и отмечают положительные тенденции в изменении качества здоровья общества, где курение менее распространено, чем в странах Восточной Европы, России и некоторых других. Так, по данным норвежских и канадских авторов, в этих странах стало отмечаться снижение заболеваемости раком легкого.

Конгресс провел специальное заседание, где были разработаны мероприятия, которые помогут оказать существенное воздействие на все слои общества в достижении эффективных результатов борьбы с курением.

В области медицинской техники большое внимание уделяется портативным системам, позволяющим быстро и эффективно исследовать функцию дыхания. Такая аппаратура удобна и для врача — она не громоздкая, и для пациента — быстро достигается адаптация к приборам. Вместе с тем происходит развитие и более сложных диагностических систем, в частности боди-камер, которые можно использовать у совсем маленьких детей, а также проводить одновременно провокационные тесты.

Следующим очень важным этапом развития диагностической техники является создание систем, позволяющих исследовать дыхание каждый респираторный цикл. Привлекает внимание современная система, с помощью которой возможно

изучение такого важного в пульмонологии феномена как утомление дыхательных мышц.

Высокого уровня развития в таких странах, как Франция и Германия, получили методы длительной терапии кислородом и оказание эффективной помощи больным в домашних условиях. Опыт, представленный французскими медиками,

по оказанию помощи в домашних условиях больным, страдающим хроническими формами легочной патологии, осложненными дыхательной недостаточностью, является исключительно интересным.

Поступила 10.11.92

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002.5-085.382

Е. И. Шмелев, И. С. Хоменко, А. К. Драганюк

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза Академии медицинских наук России

PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED FORMS OF LUNG TUBERCULOSIS

E. I. Shmelev, I. S. Homenko, A. K. Draganyk

Summary

The influence of plasmapheresis (P) on lung tissue infiltration (LTI) in 42 patients with severe forms of tuberculosis was studied. In 17 patients of the main group chemotherapy (C) was combined with P made 5—6 times a week. While 25 patients of the control group received only C. In 12 patients of the main group a considerable reduction of LTI was achieved after 3 months of treatment while the same effects were reached only in 3 patients of the control group.

The results of the study demonstrated the enhanced effect of tuberculosis C when used with P.

Резюме

Исследовано влияние плазмафереза на инфильтрацию легочной ткани у 42 больных тяжелыми формами туберкулеза легких. У 17 больных химиотерапия проведена в сочетании с плазмаферезом (еженедельно 5—6 раз) (основная группа), у 25 (группа сравнения) — проведена только полихимиотерапия. Из 17 больных основной группы у 12 в 3-месячный срок произошло значительное уменьшение инфильтрации легочной ткани, а из 25 больных группы сравнения аналогичные результаты получены лишь у 3. Полученные данные свидетельствуют об усилении эффективности химиотерапии туберкулеза при использовании плазмафереза.

Проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких приобретает особую актуальность в связи с ростом числа больных, выделяющих микобактерии туберкулеза, устойчивые к одному или нескольким химиопрепаратам.

Пути совершенствования лечебной тактики у больных с распространенными формами деструктивного туберкулеза многообразны. Наряду с интенсификацией антибактериальной химиотерапии,

направленной на подавление роста микобактерий, с успехом применяются так называемые «методы патогенетической терапии», действующие на инфильтрацию легочной ткани, интоксикацию, бронхиальную обструкцию, иммунную недостаточность.

В частности, плазмаферез широко применяется в пульмонологической практике, обладает дезинтоксикационным действием, потенцирует эффект бронхорасширяющей терапии и способен умень-

Таблица

Динамика инфильтрации легочной ткани через 3 месяца лечения у больных туберкулезом легких при применении разных лечебных программ

Лечебные программы	Число больных	Динамика инфильтрации, оцененная в баллах (число больных)		
		1 балл	2 балла	3 балла
Химиотерапия + плазмаферез	17	1	4	12
Химиотерапия	25	6	16	3

шить выраженность воспалительной инфильтрации легочной ткани [2, 3, 6, 9, 10, 11]. Последнее убедительно показано у больных фиброзирующими альвеолитами, саркоидозом [5, 7].

Применение плазмафереза при туберкулезе имеет экспериментальное обоснование [1]. Первый опыт применения плазмафереза в клинике туберкулеза заключался в изучении возможности компенсации бронхиальной обструкции, стимуляции иммунитета [4, 8]. В результате проведенных исследований, определивших расширяющий и иммуностимулирующий потенциал плазмафереза, установлено отсутствие негативного влияния удаления частиц плазмы на течение основного процесса.

Целью настоящего исследования явилось изучение действия плазмафереза на инфильтрацию легочной ткани у больных туберкулезом легких.

Обследовано 42 взрослых больных туберкулезом легких в возрасте 21—52 лет, из них 30 мужчин и 12 женщин. У 22 больных туберкулезный процесс в легких был выявлен впервые и до поступления в клинику они не лечились, 20 больных получали противотуберкулезную химиотерапию в сроки более 6 месяцев до госпитализации.

Распределение по формам туберкулезного процесса было следующим: очаговый — 3, инфильтративный — 26, диссеминированный — 2, кавернозный — 5, фиброзно-кавернозный — 6 больных.

Из числа обследованных у 10 (25 %) больных патологический процесс в легких занимал 1—2 сегмента, степень распространенности процесса у остальных больных была 1—2 доли — у 18 (42 %) больных, 3—5 долей — у 14 (33 %) больных.

Микобактерии туберкулеза методами бактериоскопии и посева выделены у 32 (76,4 %) больных. Из этого числа у 20 (62,5 %) больных получен рост культуры, устойчивой к ряду противотуберкулезных химиопрепаратов. У 35 (83,3 %) больных при поступлении определялись полости распада, в том числе у 11 больных — множественные.

Таким образом, в рассматриваемую группу вошли больные с интоксикацией, преимущественно со значительной распространенностью патологического процесса в легочной ткани, с выраженным экссудативным компонентом, с множест-

венными кавернами, с массивным выделением микобактерий, устойчивых к химиопрепаратам, т. е. больные с тяжелым течением заболевания.

Все больные получали противотуберкулезную химиотерапию (3—4 препарата). Иницирующая комбинация у впервые выявленных больных включала изониазид, рифампицин, стрептомицин (этамбутол). Ранее леченным больным препараты назначались в соответствии с данными о чувствительности микобактерий в различных комбинациях. 17 больным, наряду с противотуберкулезными препаратами, в течение первых двух месяцев лечения проведен курс лечебных плазмаферезов. Объем удаленной плазмы за 1 операцию плазмафереза колебался от 500 до 1300 мл (в среднем $835 \pm 8,27$ мл) и зависел от исходного уровня общего белка крови и гемодинамических показателей. В качестве плазмозамещающих растворов использованы изотонический раствор хлорида натрия, реополиглюкин, а в ряде случаев (при низких исходных показателях общего белка крови) плазма нативная концентрированная. Плазмаферез проводился в изоволемическом режиме. Интервалы между операциями составляли 5—7 дней, количество операций на курс лечения у 10 больных составило 5, у 7 больных — 6. Химиопрепараты в день проведения плазмафереза назначались больным во второй половине дня (после завершения плазмафереза). Всем больным проведено общепринятое динамическое клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Через 3 месяца после начала лечения проведено сравнение эффективности терапии у 17 больных, в лечении которых использован плазмаферез, и 25 — получавших только противотуберкулезную химиотерапию.

Оценка рентгенологической динамики инфильтрации проводилась по 3-балльной системе:

- 1 балл — сохраняющаяся на прежнем уровне или нарастающая инфильтрация,
- 2 балла — некоторое уменьшение интенсивности и объемов инфильтрации, распространенности,
- 3 балла — значительное рассасывание инфильтрации легочной ткани.

Переносимость плазмафереза была удовлетворительной у всех больных, гемодинамических и аллергических осложнений при проведении плазмафереза не возникало. В то же время у 5 длительно лихорадящих больных после каждого плазмафереза происходило снижение температуры до субфебрильных цифр в течение 4—5 часов.

Результаты рентгенологического контроля через 3 месяца после начала химиотерапии представлены в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют об отчетливой тенденции к ускорению процессов рассасывания специфической инфильтрации легочной ткани при использовании плазмафереза в сочетании с адекватной химиотерапией.

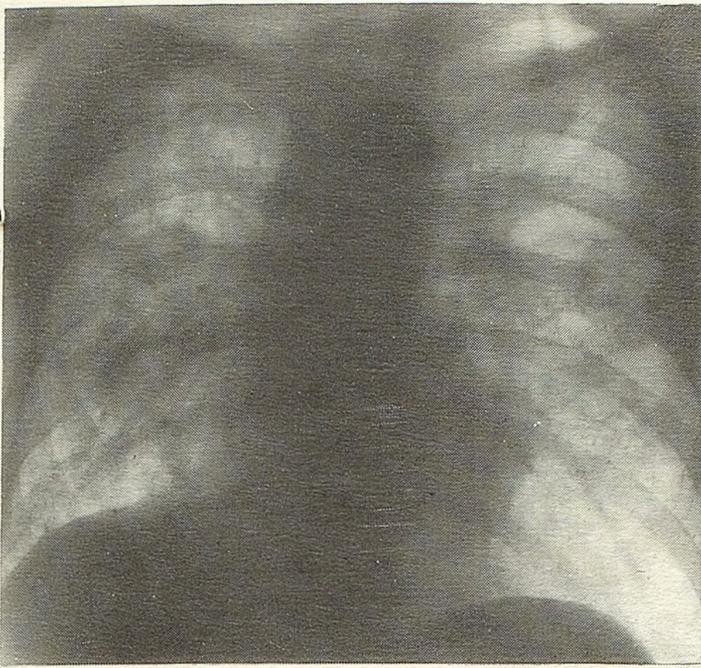


Рис. 1. Объяснение в тексте.

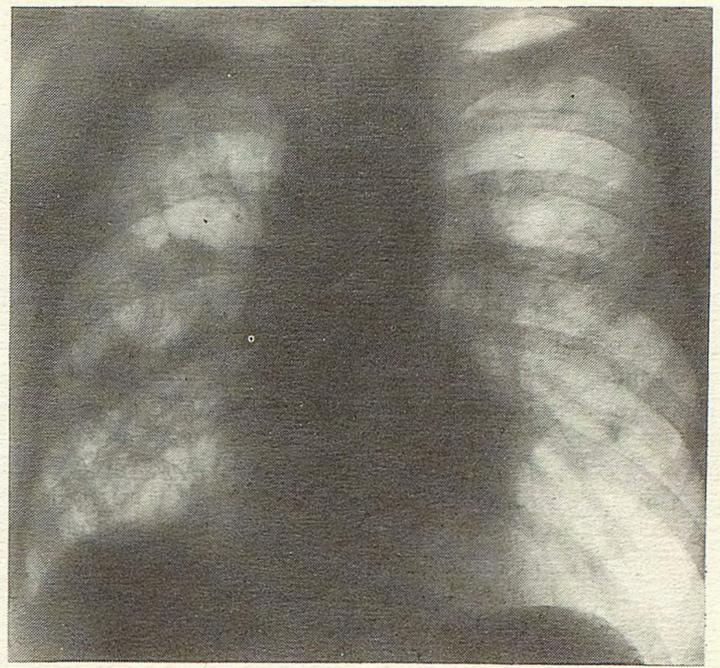


Рис. 2. Объяснение в тексте.

Наряду с уменьшением рентгенологических признаков воспалительной инфильтрации легочной ткани, под влиянием плазмафереза происходило существенное снижение выраженности лабораторных признаков активного воспаления.

После завершения курса плазмафереза среднее содержание в крови лейкоцитов снизилось с $8,86 \pm 0,35 \cdot 10^9/\text{л}$ до $6,8 \pm 0,43 \cdot 10^9/\text{л}$, уменьшилось относительное содержание палочкоядерных форм нейтрофилов с $8,25 \pm 0,34 \%$ до $6,0 \pm 0,15 \%$.

У больных, в лечении которых использован плазмаферез, в течение 1,5 мес. (время проведения курса плазмафереза) произошло существенное снижение активности воспалительного процесса по биохимическим маркерам: церулоплазмина с $3,0 \pm 0,062$ г/л до $2,56 \pm 0,09$ г/л ($p < 0,01$); гаптоглобина с $2,48 \pm 0,22$ г/л до $1,78 \pm 0,13$ г/л ($p < 0,01$); С-реактивного протеина с $1,86 \pm 0,21$ до $0,36 \pm 0,17$ ($p < 0,01$). Уровень белка сыворотки крови за весь период проведения плазмафереза сохранялся в пределах значений физиологических колебаний. За указанный период времени в группе больных из 25 человек, получавших только полихимиотерапию, не произошло достоверного уменьшения содержания белков острой фазы — биохимических маркеров активности воспаления. Полученные данные указывают на противовоспалительный потенциал плазмафереза. В то же время динамическое исследование показателей гуморального иммунитета (уровень основных классов сывороточных иммуноглобулинов, антитела к антигенам лабораторного штамма микобактерий $H_{37} \text{ RW}$) не установило существенных различий в уровнях соответствующих пока-

зателей у лиц, получавших и не получавших плазмаферез.

Характер процессов абациллирования и динамика полостных образований в легочной ткани существенно не отличались у больных при применении плазмафереза и без последнего за указанный период.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной К., 28 лет, поступил в клинику 25.01.90 г. с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации, ВК+. После установления диагноза туберкулеза легких в 1985 году лечился нерегулярно короткими курсами практически всеми противотуберкулезными препаратами.

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке, слабость. Аускультативно в межлопаточной области влажные хрипы. Рентгенологически (18.01.90 г.) справа в дорзальных отделах легкого в участках цирроза и инфильтрации определяется система полостей различных размеров (от 1,5 до 3×4 см) с широкими стенками. Рассеянные полиморфно-очаговые тени. Слева на уровне III межреберья каверна с широкими стенками 3,5 см в диаметре. На всем протяжении очаговые тени (рис. 1).

При микробиологическом исследовании мокроты методом бактериоскопии установлено массивное бактериовыделение. Через 1,5 месяца методом посева получен массивный рост культуры микобактерии туберкулеза, устойчивой к стрептомицину и изониазиду. В общем анализе крови от 18.02: гемоглобин 134 г/л, лейкоциты $9,7 \cdot 10^9/\text{л}$, сегментоядерные 70 %, палочкоядерные нейтрофилы 3,5 %, лимфоциты 15,5 %, моноциты 7 %, СОЭ 40 мм в час. Общий белок плазмы 82,0 г/л, коэффициент альбумины/глобулины 0,77.

При иммунологическом исследовании крови от 29.01 выявлен нормальный уровень Е-роsetкообразующих лимфоцитов 61 %, реакция бластной трансформации в тесте с ФГА — 64 % (показатели у здоровых 60 %), а в тесте с РРД — 9 % (верхняя граница для здоровых 6 %). Выявлен также выраженный дисбаланс хелперов и супрессоров: хелперы/супрессоры 0,92. В клинике больному была развернута терапия

изониазидом 0,6 г, рифампицином 0,45 г, флоримицином 1,0 г (6 раз в неделю). Через 1,5 месяца после получения данных о чувствительности микобактерий назначен вместо тубазида пиразинамид. Курс плазмаферезов (5 операций) проведен с 1.02 по 1.03. Средний объем удаленной плазмы составлял 800 мл. Замещение проводилось 0,9 % раствором хлорида натрия. Переносимость процедур была удовлетворительной. В день проведения плазмафереза противотуберкулезные химиопрепараты назначались во второй половине дня после процедуры.

В результате комплекса лечебных мероприятий бактериовыделение прекратилось на четвертом месяце. Рентгенологическое исследование, проведенное 6.05.90 г. (рис. 2), выявило заметное рассасывание инфильтрации с обеих сторон, нарастание фиброзной трансформации. Справа полости уменьшились. Слева на месте полости сформировался крупный очаг. В общем анализе крови: лейкоциты $8,0 \cdot 10^9$ /л, сегментоядерные 76 %, палочкоядерные 1 %, лимфоциты 19 %, моноциты 7 %, СОЭ 17 мм в час. Общий белок сыворотки 74,6 г/л, коэффициент альбумины/глобулины 1,21.

При иммунологическом исследовании крови уровень Т-лимфоцитов и реакция бласттрансформации в тесте с ФГА сохранились на нормальном уровне. В то же время нормализовались способности лимфоцитов к бластной трансформации в тесте с ППД (2 %) и соотношение хелперы/супрессоры 1,5.

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует эффективность сочетанного применения химиотерапии и плазмафереза у больного с распространенным туберкулезом легких, выделяющего микобактерии туберкулеза, устойчивые к двум противотуберкулезным препаратам.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о возможности использования плазмафереза у наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом легких: с распространенными деструктивными процессами, массивным бактериовыделением и с резистентностью к ряду химиопрепаратов. Следует подчеркнуть безопасность удаления 800—900 мл плазмы еженедельно в течение 5 недель с замещением небелковыми солевыми растворами при контроле за уровнем сывороточного белка. Ни непосредственных осложнений гемодинамического характера в связи с возможной гипопротемией, ни отдаленных осложнений в виде замедления репаративных процессов при этом не отмечено. По-видимому, выбранный режим плазмоэкстракции не истощает белковосинтетические функции больных. В то же время под влиянием плазмафереза существенно уменьшается уровень биохимических маркеров активного воспаления, а так как подобной динамики протеинов острой фазы при использовании полихимиотера-

пии (у 25 больных) за срок наблюдения не происходило, то этот эффект можно отнести за счет действия плазмафереза. Наиболее отчетливо действие плазмафереза фокусировано на рентгенологической динамике туберкулезного процесса. Сочетание плазмафереза с химиотерапией дало результаты выше, чем при одной химиотерапии.

Особое внимание следует уделить факту улучшения рентгенологической картины у больных с резистентностью к химиопрепаратам. Для объяснения этих наблюдений нужны дальнейшие исследования. Сегодня можно предположить способность плазмафереза потенцировать проводимую химиотерапию за счет деблокады соответствующих рецепторов. Настоящее сообщение показывает не только безопасность, но и лечебную эффективность плазмафереза у больных туберкулезом легких. Дальнейшие исследования механизмов действия плазмафереза и ряда количественных показателей, связанных с техникой его проведения и объемами заместительной терапии, позволят разработать программу для применения плазмафереза в лечении больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А. Е. и др. Экспериментальное обоснование использования плазмафереза при туберкулезе легких // Всесоюзная конф. по болезням органов дыхания, 1-я: Материалы.— Киев, 1990.— С. 1010.
2. Горшков М. П., Евсеев Н. Г., Филько В. Н., Дидковский Н. А. Плазмаферез в лечении бактериальных пневмоний, осложненных развитием септического состояния // Всесоюзная конф. по болезням органов дыхания, 2-я: Материалы — Челябинск, 1991.— С. 33.
3. Манеров Ф. П., Паули Б. А. Значение раннего плазмафереза в лечении и исходах бактериального шока при острой пневмонии // Там же.— С. 338.
4. Николау А. В., Гельд В. Г. Иммунокорригирующее действие плазмафереза при туберкулезе легких // Там же.— С. 339.
5. Хоменко А. Г., Шмелев Е. И., Степанян И. Э. и др. Применение плазмоцитафереза в комплексном лечении больных фиброзирующими альвеолитами // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С. 121—124.
6. Шмелев Е. И. Экстракорпоральные методы лечения в пульмонологии // Пульмонология.— 1991.— № 2.— С. 33—39.
7. Шмелев Е. И. и др. Плазмаферез в лечении саркоидоза органов дыхания // Там же.— № 3.— С. 39—42.
8. Шмелев Е. И. и др. Применение плазмоцитафереза у больных с бронхиальной обструкцией // Всесоюзная конф. по болезням органов дыхания, 1-я: Материалы.— Киев, 1990.— С. 1046.

Поступила 28.04.92.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Началась подписка на журнал «Пульмонология» на 1993 год. Как обычно, она проводится Всероссийским научным обществом пульмонологов, минуя районные отделения Союзпечати. Однако на этот раз в связи с ростом инфляции мы проводим подписку лишь на первое полугодие 1993 года и гарантируем доставку двух первых номеров журнала и двух приложений к нему.

Стоимость подписки составляет 500 рублей, для читателей в странах Балтии — 900 рублей (дороже рассылка).

Для осуществления подписки просим Вас произвести почтовый перевод указанной суммы на р/с 700250 в Первомайском филиале Московского индустриального Банка, код Банка 2831213, МФО 201177, Всероссийское научное общество пульмонологов, подписка на журнал «Пульмонология» (I полугодие).

Редакция журнала «Пульмонология»

*О. В. Александров, Б. Л. Лурье, В. В. Гноевых, С. П. Григорьев,
Л. Г. Коркина, Е. Ю. Манакова, В. В. Мадаев, Г. А. Ибрагимова*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ И АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Кафедра внутренних болезней МБФ, лаборатория патогенеза и экспериментальной
терапии пневмокониозов РГМУ

INFLUENCE OF LONG-TERM OXYGEN THERAPY ON CHEMOLUMINESCENCE AND ANTIRADICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS.

*O. V. Alexandrov, B. L. Lurie, V. V. Gnoevykh, S. P. Grigoriev, L. G. Korkina,
E. Yu. Manakova, V. V. Madaev, G. A. Ibragimova*

Summary

Chemoluminescence of leukocytes and antiradical activity of blood were studied in 21 patients with chronic severe lung insufficiency aged 48 to 78 years who received long-term oxygen therapy during treatment in hospital. The use of 38 % O₂ for long-term therapy (>15 hours per day) provides improvement of the antiradical activity/lipid peroxidation relationship without any toxic effects.

Резюме

Хемилюминесценция лейкоцитов и антирадикальная активность крови изучена у 21 пациента с тяжелой степенью хронической дыхательной недостаточности в возрасте от 48 до 78 лет. Все пациенты получали длительную оксигенотерапию во время пребывания в стационаре. Использование длительной терапии 38 % кислородом (не менее 15 часов в сутки) не только не оказывает цитотоксического действия, но и способствует уменьшению дисбаланса между скоростью образования активных форм кислорода и активностью антиоксидантной защиты.

Применение кислородотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и гипоксемией является патогенетически обоснованным и приводит к положительному клиническому эффекту [13]. Однако известно, что кислород обладает цитотоксическими свойствами, и при длительном воздействии относительно больших концентраций (50 %) возможно возникновение ателектазов [14]. Цитотоксическое действие O₂ связано с образованием в результате его метаболизма свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), в том числе: O₂⁻ — супероксидного радикала, OH⁻ — гидроксильного радикала, H₂O₂ — пероксида водорода. Путь одноэлектронного восстановления O₂, приводящий к образованию АФК, в норме составляет 1—2 % [9]. Свободные радикалы являются инициаторами перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждения белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов. Известно, что гипероксия приводит к уменьшению метаболической и вентиляционной функции легких, повреждению тка-

невых структур и системы сурфактанта, а также развитию бронхиальной обструкции [5].

Защиту клеток и межклеточного пространства от свободнорадикального повреждения осуществляет антиоксидантная система, в которую входят вещества ферментной и неферментной природы, способные снижать концентрацию свободных радикалов в организме и тем самым тормозить окислительное поражение биологически важных молекул и структур. Основными ферментами антиоксидантами в клетке являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза [6], которые осуществляют превращение супероксидного радикала и пероксида водорода в воду.

Дисбаланс между образованием свободных радикалов и их утилизацией антиоксидантными ферментами является основным патогенетическим механизмом развития многих патологий, особенно заболеваний органов дыхания [8].

В связи с этим представляет интерес исследование системы ферментов свободнорадикаль-

Эффективность БТ у контрольной группы больных

Показатели	Здоровые лица	Больные с ХЛН II ст.		Больные с ХЛН III ст.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PaO ₂ , мм рт. ст.	82,5±1,200	65,2±0,92*	65,9±1,240	55,7±1,9*	55,8±2,1
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,6±0,600	39,9±2,40*	35,5±1,900	48,0±2,2*	47,6±2,6
pH	7,40±0,004	7,407±0,01*	7,405±0,01	7,366±0,02*	7,365±0,02
SaO ₂ , %	96,4±0,500	93,0±0,50*	93,0±0,500	86,9±1,6*	86,4±2,2
QS/Qt, %	13,3±0,800	23,0±1,14*	32,2±1,150	35,0±2,93*	35,1±3,08
ΔPaCO ₂ /Δt, мм рт. ст./с	3,60±0,60	6,20±0,72*	6,09±0,76	9,90±0,63*	9,60±0,49

Примечание. Звездочкой отмечено достоверное отличие показателей от уровня, характерного для здоровых лиц; изменения показателей под влиянием БТ недостоверны.

ной защиты у больных ХОБ с хронической легочной недостаточностью (ХЛН) II—III ст., в комплексном лечении которых применялся 38 % O₂.

Цель работы — оценить влияние длительной кислородотерапии (ДКТ) на образование свободных радикалов и антирадикальную систему (СОД, каталаза) у больных ХОБ с ХЛН II—III ст.

С этой целью обследован 21 больной в возрасте 48—76 лет с ХОБ вне обострения, вторичной эмфиземой легких, пневмосклерозом, ХЛН II и III ст. у 11 и 10 больных соответственно. При этом признаки легочного сердца имелись у 6 пациентов, причем у 2 — в фазе декомпенсации. Больные были разделены на две группы: основную (13 пациентов) и контрольную (8 больных). Все больные в течение месяца получали общепринятое лечение (антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие препараты, дезагреганты, физиотерапию). Больные основной группы кроме того получали 38 % O₂ по 15 часов в сутки в течение 30 дней. Подачу O₂ осуществляли от отечественной мембранной газоразделительной установки МВК 0,0125 М завода «Криогенмаш» через лицевые маски со скоростью газового потока 4—6 л/мин.

Газовый состав артериальной крови и кислотно-основное состояние (КОС) изучали на аппарате «Radelkis» (Венгрия) микрометодом Аструпа. Капнографическое исследование проводили на аппарате «Godart» (Нидерланды). Генерацию

лейкоцитами свободных радикалов исследовали при помощи хемилюминесцентного метода на аппарате ЛКВ-1251 (Швеция). Активность каталазы цельной крови определяли титрованием [5], активность СОД эритроцитов — спектрофотометрически [19]. Уровень ХЛ и активность СОД, каталазы определяли до и после лечения как в основной, так и контрольной группе больных.

Под влиянием проводимой терапии в обеих группах больных уменьшились одышка, цианоз, количество сухих хрипов над легкими, активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве, тахикардия. Однако у больных основной группы отмечена более выраженная регрессия одышки и цианоза.

Результаты исследования газового состава крови и КОС представлены в табл. 1 и 2. У больных, получавших кислородотерапию, отмечено достоверное улучшение газового состава крови в виде прироста парциального напряжения кислорода (PaO₂), насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) с одновременным уменьшением легочного физиологического шунта (Qs/Ot) и неравномерности вентиляционно-перфузионного соотношения, что свидетельствует о более высокой эффективности ДКТ по сравнению с базисной терапией (БТ), которая не улучшила вышеназванные показатели.

Результаты исследования свободнорадикальных процессов и антиоксидантных ферментов представлены в табл. 3. У большинства больных

Таблица 2

Эффективность ДКТ у больных основной группы

Показатели	Здоровые лица	Больные с ХЛН II ст.		Больные с ХЛН III ст.	
		исходно	после лечения ДКТ	исходно	после лечения ДКТ
PaO ₂ , мм рт. ст.	83,5±1,200	62,7±0,80	68,9±0,700*	53,1±1,200	60,30±1,400*
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,6±0,600	39,0±0,90	39,30±0,700	48,3±1,900	42,70±1,500*
pH	7,40±0,004	7,404±0,006	7,401±0,007	7,379±0,012	7,378±0,0072
SaO ₂ , %	96,4±0,500	91,90±0,350	93,80±0,230*	85,40±1,200	89,90±0,910*
Qs/Qt, %	13,3±0,800	25,00±0,780	20,30±0,590*	36,70±1,930	28,50±1,560*
ΔPaCO ₂ /Δt, мм рт. ст./с	3,60±0,60	7,20±0,50	6,0±0,40*	10,6±0,80	7,96±0,48*

Примечание. Звездочкой отмечена достоверная динамика показателей.

Динамика свободнорадикальной и антирадикальной активности под влиянием БТ и ДКТ

Показатели	Здоровые	Больные ХОБ			
		до БТ	после БТ	до ДКТ	после ДКТ
ХЛ, mv	18,0±3,3	36,4±4,9	37,7±2,90	40,6±8,10	35,3±7,00*
СОД, Е/мг Нв	4,30±0,50	3,21±0,13	3,39±0,13	3,37±0,12	4,02±0,12*
Каталаза, каталазное число	17,0±1,50	15,4±0,96	16,7±0,88*	14,7±0,69	17,0±0,62*

Примечание. Звездочкой отмечена достоверная динамика показателей.

исходно отмечено увеличение интенсивности ХЛ в среднем на 100 %, что свидетельствует о повышенном уровне образования свободных радикалов. Оказалось, что ни ДКТ, ни общепринятое лечение не оказали существенного влияния на хемилюминесценцию. Следует, однако, отметить, что под воздействием ДКТ произошло некоторое снижение ХЛ к концу лечения в среднем на 14 % ($p > 0,05$).

У обследованных нами больных в 68 % случаев выявлено снижение активности СОД в среднем на 26 %, активность каталазы снижена в меньшей степени у 30 % больных. Необходимо отметить отрицательную корреляцию между уровнем антиоксидантной защиты и степенью выраженности бронхообструктивного процесса. У больных с ХЛН II ст. антиоксидантная активность была в среднем на 10—15 % выше, чем у больных с ХЛН III ст. Исходно угнетенная активность каталазы под влиянием лечения повысилась в контрольной группе в среднем на 8,8 %, а под влиянием ДКТ на 15,7 % ($p < 0,05$) без статистически достоверного различия между группами ($p > 0,05$). Преимущество ДКТ перед БТ выразилось в усилении исходно угнетенной СОД в среднем на 19 % ($p < 0,01$) при отсутствии положительной динамики СОД в контрольной группе (прирост на 5,6 %).

Известно, что в нормально функционирующем организме существует определенный баланс между продукцией свободных радикалов и степенью их утилизации, который изменяется при старении, воздействии ряда факторов окружающей среды. Однако при развитии патологического процесса этот баланс существенно нарушается. Так, мы выявили у больных ХОБ с ХЛН II—III ст. нарушение этого соотношения, вызванное увеличением образования свободных радикалов клетками крови и уменьшением активности основных антиоксидантов, что соответствует литературным данным, полученным для других патологий легких. Так, по данным В. Г. Аматуни и др. [1], дисбаланс, вызванный увеличением образования свободных радикалов и врожденной или приобретенной недостаточностью функции антиоксидантной системы, способствует развитию бронхолегочных заболеваний. Увеличение образования свободных радикалов у больных с бронхолегочными заболеваниями может быть

вызвано различными причинами. Показано существование врожденных нарушений липид-белкового матрикса клеточных мембран у детей, больных бронхиальной астмой [2]. Подобный дефект состава мембран создает условия для активации свободнорадикального окисления под влиянием факторов, которые не вызывают нарушений в мембранах нормальных клеток (аллергены, инфекции, механические и химические раздражители) [3]. Это приводит к сдвигу метаболизма арахидоновой кислоты, один из метаболитов которой (15-гидропероксиарахидоновая кислота) снижает β -адренергическую активность прямым действием на β -адренорецепторы [18]. β -адренорецепторы регулируют в легких продукцию АФК нейтрофилами и моноцитами. В условиях дисбаланса β -адренергической системы отмечается неконтролируемое образование свободных радикалов [8]. Кроме того, снижение β -адренергической активности способствует выделению биологически активных веществ из тучных клеток, что приводит к усилению генерации свободных радикалов активированными гранулоцитами и альвеолярными макрофагами [8].

Наряду с увеличением образования свободных радикалов, отмечено снижение антиоксидантной функции у бронхолегочных больных, причем степень снижения коррелировала со степенью выраженности бронхообструктивного синдрома [6]. Это соответствует полученным нами данным. При увеличении количества свободных радикалов происходит повреждение ткани легких, вызванное «окислительным стрессом», при этом нарушается эндокринная функция легких. Например, происходит снижение синтеза ПГЕ₂ в легочной ткани и нарастание синтеза тромбоксанов и лейкотриенов, что приводит к увеличению содержания веществ, обладающих вазоконстрикторным действием [10], и к нарушению микроциркуляции легких. Установлено, что активация свободнорадикальных процессов способствует инактивации протеиназ за счет окисления метионина, входящего в активный центр ингибиторов, что приводит к дисбалансу системы протеазы-ингибиторы, реализующемуся в развитии эмфиземы [12]. Кроме того, выявлена возможность развития бронхообструктивного синдрома при интенсификации свободнорадикальных процессов, что приводит к бронхоспазму вслед-

ствие снижения β -адренергической активности при нарастании β -адренергических и холинергических структур. Вентиляционная функция легких, регулируемая состоянием β -адренергических и холинергических рецепторов легочной ткани, также нарушается, особенно на фоне бронхиальной обструкции.

Все сказанное требует разработки методов патогенетической терапии, направленной на повышение активности антиоксидантной системы и стабилизации образования свободных радикалов кислорода лейкоцитами крови и тканевыми макрофагами. Известно, что антиоксидантная система способна активироваться в ответ на окислительный стресс. Адаптационная реакция антиоксидантной системы в ответ на действие окислителей проявляется в повышении ее активности в легких [20] и в сыворотке крови [16]. Так, показана стимуляция СОД и каталазы при воздействии O_2 под избыточным давлением при гипероксии [4, 15], что объясняется индуцирующим действием кислорода на эти ферменты, а также, возможно, стимуляцией эритропоэза с омоложением популяции эритронов, обладающих более высокой антиокислительной активностью [7]. По-видимому, аналогичный механизм активации СОД и каталазы действует и в условиях применения ДКТ.

Таким образом, использование 38% O_2 не только не оказывает цитотоксического действия, но и способствует уменьшению дисбаланса между скоростью образования АФК и активностью антиоксидазной защиты, что также ведет к улучшению функционального состояния бронхолегочной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амагуни В. Г., Сафарян М. Д. Пол и некоторые показатели антирадикальной системы у больных острой

- пневмонией // Журн. exper. и клин. мед.— 1982.— № 5.— С. 414—418.
2. Апаненко А. А., Пуховская Н. В., Спектр Е. В. и др. // Биоантиокислители: — М., 1975.— С. 111—116.
3. Аряев Н. П. Свободнорадикальные окисления при пневмонии у детей // Педиатрия.— 1984.— № 5.— С. 19—25.
4. Гусев В. А. Исследование супероксиддисмутазы при гипероксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1978.
5. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О. Г. Архиповой.— М.: Медицина, 1988.
6. Резник Б. Я., Бирюков В. С., Налбандян Р. М. и др. // Педиатрия.— 1984.— № 9.— С. 16—19.
7. Свободные радикалы в биологии.— М.: Мир, 1979.— Т. 1.— С. 300—308.
8. Сергеева Е. А. Морфологические особенности эритроцитов у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
9. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
10. Ahmed T., Greenblatt D. W., Birch S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1981.— Vol. 124, N 2.— P. 110—114.
11. Bulkey G. // Surgery.— 1983.— Vol. 94, N 3.— P. 407—411.
12. Cohen A., Rossi M. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1983.— Vol. 127, N 2.— P. 53—59.
13. Cooper C. B., Howard P. // Bul. int. Un. Tuberc.— 1987.— Vol. 62, N 1—2.— P. 35—36.
14. Fisher A. B., Block E., Srapo D. et al. // Chest.— 1984.— Vol. 86, N 2.— P. 242—244.
15. Forman H. J., Fisher A. // Handbook of Methods for Oxygen Radical Research.— Florida: CRS Press, 1987.— P. 359—362.
16. Galstom M., Levytska V., Schwartz M. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1984.— Vol. 129, N 2.— P. 258—283.
17. Korkina L. G., Chiremisina Z. P., Suslova T. B. et al. // Studia biophys.— 1988.— Vol. 126, N 2.— P. 105—115.
18. Nijkamp E. P., Costerhout A. J. // Agents Actions.— 1984.— Vol. 15, N 1—2.— P. 85—86.
19. Nishikini M., Rao N. A., Jaga K. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1972.— Vol. 2, N 46.— P. 849—853.
20. Sevanian A., Elsayed H., Hasker C. et al. // J. Toxicol. environ. Hlth.— 1982.— Vol. 10, N 45.— P. 743—756.

Поступила 17.03.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.217.014.47

А. А. Хадарцев, Б. А. Никаноров, К. П. Евтеев, С. Ю. Фёдоров,
В. В. Шкарин

НОВЫЙ ПРИНЦИП ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

Областное общество пульмонологов, г. Тула

A NEW PRINCIPLE OF BREATH MUSCLE TRAINING

A. A. Khadartsev, B. A. Nikanorov, K. P. Evteev, S. Yu. Feodorov, V. V. Shkarin

Summary

A method of breath muscle training using a simulator (S) with peak resistance at the beginning of the phases of inspiration and expiration is suggested. It was tested in 52 patients with chronic bronchitis (CB). Its prevalence over trottle S was found when compared in control group of 43 patients with CB. Lung functions, acid — base indexes and ultra — sound heart scans were made in all the patients.

В работе обосновано применение тренировки дыхательной мускулатуры с пиковым сопротивлением в начале вдоха и выдоха на сконструированном тренажере. Показано преимущество его использования у 52 пациентов с хроническим бронхитом по сравнению с контрольной группой из 43 человек, у которых применялся тренажер дроссельного типа. Изучались показатели функции внешнего дыхания, кислотно-основного состояния крови, ультразвукового исследования сердца.

У больных неспецифическими заболеваниями легких наблюдаются дискоординация деятельности дыхательной мускулатуры, носящая поначалу обратимый характер, и снижение вентиляции нижележащих отделов, в том числе за счет уменьшения их эластичности [6, 10]. Однако вентиляция может быть увеличена эффективным диафрагмальным дыханием [11]. Эти положения привели к необходимости создания различного типа тренажеров дыхательной мускулатуры (ТДМ).

При включении в дыхательный контур эластического сопротивления уменьшаются легочные объемы и учащаются дыхательные циклы [2]. Поэтому в клинической практике чаще используются ТДМ на основе неэластического резистивного сопротивления дыханию на вдохе и выдохе.

Резистивная нагрузка на вдохе обеспечивает увеличение инспираторного усилия через снижение альвеолярной вентиляции, гиперкапнию и гипоксемию, которые через хеморецепторный аппарат стимулируют дыхательный центр, увеличивая центральную инспираторную активность. Кроме того, резистивная нагрузка увеличивает перепады внутригрудного давления и активность альфа-моторных нейронов диафрагмы, вспомогательных и межреберных мышц [2, 9].

Резистивная нагрузка на выдохе уменьшает альвеолярный и интерстициальный отек, увеличи-

вает функциональную остаточную емкость легких, способствует расправлению ателектазов [5].

Главный принцип создания резистивной нагрузки, реализованный в ранее сконструированных ТДМ, — дроссельный, основанный на уменьшении поперечного сечения каналов вдоха и выдоха: дыхание через сжатые губы, свисток, пластиковую трубку, систему цилиндров [1, 8, 12]. Однако монотонная нагрузка в течение всего дыхательного цикла способствует утомляемости дыхательной мускулатуры, моделируя сужение или сдавление трахеи извне с соответствующими неблагоприятными реакциями.

Применение водяного затвора для обеспечения резистивного сопротивления [4, 7] позволило частично уменьшить стабильность нагрузки на дыхательную мускулатуру за счет динамики воздушной струи, проходящей через водяной затвор: при прохождении первого болюса сопротивление водяного затвора высокое, затем оно снижается



Рис. 1. Общий вид тренажера дыхательной мускулатуры с пиковым сопротивлением в начале вдоха и выдоха

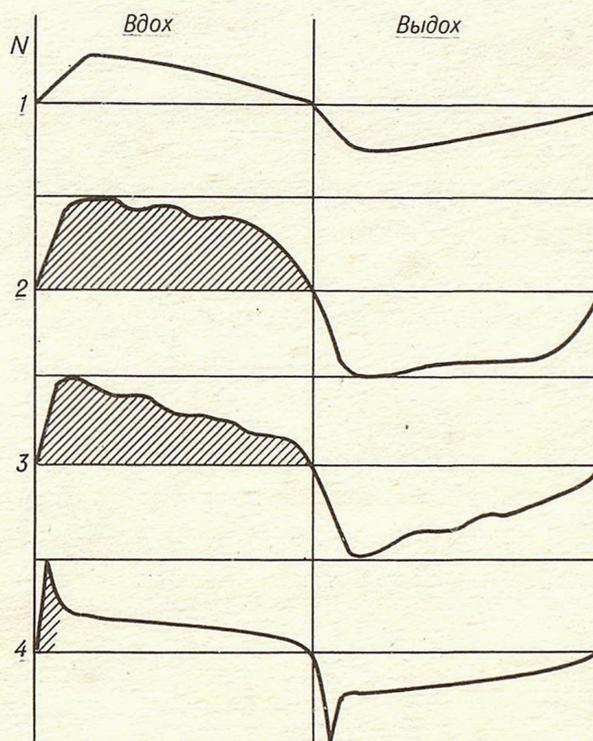


Рис. 2. Кривые давления при испытании разного типа тренажеров дыхательной мускулатуры.

1 — нормальное дыхание, 2 — дыхание через тренажер дроссельного типа, 3 — дыхание через тренажер с водяным затвором, 4 — дыхание через тренажер с пиковым сопротивлением в начале вдоха и выдоха.

Таблица 1

Форсированные вдох и выдох у больных бронхиальной астмой

Показатели ФВД	До 40 % (n=7)	41—75 % (n=16)	свыше 75 % (n=11)
ОФВ ₁ %	28,3±3,1	58,3±2,1	96,4±5,8
л/сек	0,85±0,7	1,8±0,21	3,6±0,5
ОФВдоха ₁ %	48,1±8,4*	52±8,7	59,7±6,4*
л/сек	1,49±0,1*	1,8±0,1	2,0±0,37*

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду. ОФВдоха₁ — объем форсированного вдоха за 1 секунду. Звездочка — $p < 0,05$.

за счет барботажа, т. е. разбивания потока воздуха на мелкие пузырьки.

С целью снижения эффекта постоянного воздействия сопротивления дыханию нами было сконструировано устройство, создающее пиковые нагрузки в начальную фазу вдоха и выдоха (А. С. 1673050 от 1.05.1991 г. опублик. в Б. И. 32 от 30.08.91 г.).

Этот принцип был реализован использованием двухпозиционного пневмозатвора, открытые положения которого соответствуют фазам вдоха и выдоха, в сочетании с координирующим устройством, осуществляющим кинематическую связь независимых друг от друга регуляторов нагрузки с механизмом нагружения пневмозатвора.

Такая конструкция обеспечила чередование изометрического усилия дыхательной мускулатуры в начальной фазе вдоха и выдоха с ее обычным функционированием. При этом энергия дыхательной мускулатуры расходуется на совершение механической работы, трансформируется в потенциальную энергию, характеризующуюся перепадом внутриплеврального и барометрического давления воздуха.

Предложенное устройство предусматривает регулировку степени сопротивления, то есть дозирование резистивной нагрузки: на вдохе от —0,5 до —6,0 кПа, на выдохе от 1,0 до 10,0 кПа (рис. 1).

При сравнительном изучении трех типов ТДМ: дроссельного, с водяным затвором и с пиковой нагрузкой в начале вдоха и выдоха путем измерения перепадов давлений на графическом измерителе получены характерные кривые (рис. 2).

Их анализ позволяет констатировать существенные различия в воздуходинамике и преимущество предложенного ТДМ, заключающееся в создании пикового изометрического напряжения дыхательных мышц, ведущего к избыточному разрежению в плевральной полости, с последующим направленным потоком воздуха в дыхательные пути и из них в момент снятия нагрузки. При этом увеличение скорости потока воздуха в 3 раза ведет к увеличению мощности потока воздушной струи в 27 раз (кубическая зависимость). При монотонном постоянном сопротивлении на тренажерах дроссельного типа диафрагма постоянно находится в состоянии напряжения, что способствует избыточному накоплению молочной кислоты, сдвигу кислотно-основного состояния в кислую сторону, функционированию легких в обмене метаболитов с «захватом» [3].

Промежуточное положение занимают тренажеры с водяным затвором.

Для констатации факта достаточной мощности дыхательной мускулатуры на вдохе у больных с различными степенями бронхиальной обструкции у 34 пациентов (29 мужчин и 5 женщин) с хроническим обструктивным бронхитом и различными степенями дыхательной недостаточности проводилось определение форсированной скорости вдоха и выдоха за 1 с. (табл. 1).

Объемные и процентные показатели форсированного вдоха превышают таковые при форсированном выдохе у лиц с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, а в группах

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания и кислотно-основного состояния при тренировке на тренажерах разного типа

Показатели	Функция внешнего дыхания				Кислотно-основное состояние			
	n	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	V ₅₀ , %	n	pH	pCO ₂ мм рт. ст.	pO ₂ мм рт. ст.
ТДМп	52				18			
до		66,7±4,3	66,4±6,2	55,7±3,9		7,32±0,30	42,4±2,1	35,1±1,7
после		81,3±3,2*	82,3±4,8*	79,8±3,2*		7,54±0,25	35,9±1,75	47,2±1,31*
ТДМд	43				14			
до		67,1±3,8	66,9±4,3	63,0±7,7		7,32±0,15	42,1±2,10	36,8±2,30
после		72,2±4,6	73,8±4,4	72,1±3,9		7,32±0,20	45,2±1,70	39,4±1,80

Примечание. ТДМп — тренажер дыхательной мускулатуры с пиковым сопротивлением, ТДМд — тренажер дыхательной мускулатуры с дроссельным сопротивлением, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с, V₅₀ — скорость потока воздуха на уровне 50 % форсированной ЖЕЛ. Звездочка — $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели УЗИ сердца при тренировке дыхательной мускулатуры

Показатели	n	ДПЖ, мм	СПЖ, мм	Рла, мм рт. ст.
ТДМп	15			
до		20,1±0,3	23,0±0,3	14,8±0,5
после		28,2±0,15	27,4±0,13	8,2±0,2
ТДМд	8			
до		19,2±0,3	21,6±0,4	12,3±0,75
после		22,8±0,25	23,4±0,41	22,3±0,45

Примечание. ДПЖ — диастола правого желудочка, СПЖ — систола правого желудочка, Рла — давление в легочной артерии.

с различными степенями нарушения функции внешнего дыхания эти показатели незначительно отличаются друг от друга, что объясняется рабочей гипертрофией дыхательной мускулатуры.

Следовательно, дозированная тренировочная нагрузка в одинаковой степени может осуществляться у лиц с различными степенями дыхательной недостаточности.

В группе из 52 пациентов (48 мужчин и 4 женщины, средний возраст $49 \pm 4,6$ года) с хроническим обструктивным бронхитом без признаков декомпенсации сердечной деятельности и со снижением показателей функции внешнего дыхания не более II ст. на фоне рутинной комплексной терапии осуществлялась тренировка дыхательной мускулатуры на предложенном тренажере. В контрольной группе из 43 пациентов использовался тренажер дроссельного типа.

Определение функции внешнего дыхания проводилось на спироанализаторе «Пулма» (Болгария) с изучением показателей жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с, максимальной скорости потока воздуха на 50 % уровне форсированной жизненной емкости легких.

Сократительная способность миокарда правого желудочка определялась ультразвуковым методом на аппарате «SAL-50» фирмы «Тошиба» (Япония). Изучались: систола правого желудочка, диастола правого желудочка, давление в легочной артерии.

Регистрация показателей кислотно-основного состояния осуществлялась на газоанализаторе крови «Раделкис» (Венгрия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Микростат на персональном компьютере IBM PC/AT (табл. 2, 3).

Улучшение сократительной способности миокарда правого желудочка, показателей функции внешнего дыхания, снижение давления в легочной артерии, сдвиг кислотно-основного состояния в

щелочную сторону, способствующий функционированию легких в обмене метаболитов «с выбросом» [3], увеличение pO_2 зафиксированы при использовании предложенного ТДМ.

Достоверность динамики показателей в контрольной группе менее выражена. Отмечена тенденция к увеличению давления в легочной артерии. Выявлен такой клинический симптом, как высушивание слизистой верхних дыхательных путей, не доходящий, однако, до степени, ограничивающей использование предложенного способа.

Выводы

1. Предложен и обоснован новый способ тренировки дыхательной мускулатуры и соответствующее ему устройство, реализующее пиковую нагрузку в начальные фазы вдоха и выдоха.

2. Выявлена большая эффективность предложенного ТДМ по сравнению с тренажерами дроссельного типа.

3. Использование ТДМ возможно у пациентов с различной степенью дыхательной недостаточности в связи с сохранным мышечным усилием на вдохе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О. В., Стручков П. В., Федечкин В. В. и др. // Немедикаментозные методы в лечении и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— Л.: ВНИИ пульмонологии, 1989.— С. 11—15.
2. Бреслав И. С., Глебовский В. Д. Регуляция дыхания.— Л.: Наука, 1981.
3. Гебель Г. Я. Некоторые вопросы клинической патофизиологии митрального порока: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1968.
4. Иоффе Л. Ц., Болотова Н. А., Рехтман А. Г. и др. // Немедикаментозные методы лечения больных бронхиальной астмой.— М.: Наука, 1986.— С. 78—79.
5. Кассиль В. Л. Искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии.— М.: Медицина, 1987.
6. Франкштейн С. И. Дыхательные рефлексы и механизмы одышки.— М.: Медицина, 1974.
7. Хоружая В. А., Хадарцев А. А., Трофимов Н. Е. // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— М.; Барнаул, 1985.— С. 142.
8. Черемнов В. С. // Эффективность внедрения изобретений и рационализаторских предложений в медицинскую практику.— Л., 1983.— С. 9—10.
9. Bishop B. // Respir. Physiol.— 1977.— Vol. 30.— P. 169—185.
10. Luko Y. M., Culver B. M. // Chest.— 1982.— Vol. 81, N 1.— P. 82—90.
11. Shearer M. O., Banks Y. M., Silva G., Sackner M. A. // Phys. Ther.— 1972.— Vol. 52, N 2.— P. 139—148.
12. Tiep B. L., Burns M., Kao D. et al. // Chest.— 1986.— Vol. 90, N 2.— P. 218—221.

Поступила 04.11.91.

*В. В. Булавин, Л. М. Клячкин, А. М. Щегольков, Ю. В. Воронин,
С. Л. Шурпик*

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Кафедра медицинской реабилитации и физических методов лечения ВМФ при ЦИУВ,
г. Москва и ЦВС «Крым»

IN ADDITION TO METHOD OF FUNCTIONAL POTENTIALITIES ESTIMATION
IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS DURING REHABILITATION
PERIOD.

V. V. Bulavin, L. M. Klyatchkin, A. M. Stchegolkov, Yu. V. Voronin, S. L. Schurpik

Summary

Taking into consideration the rehabilitation experience of patients with myocardial infarction (Nikolayeva L. F., et al., 1983) the authors worked out the system, dividing the bronchitic patients into 4 functional classes (FC). This system is based on registration of pathologic disturbances such as airway conductance and other lung function parameters, tolerance to physical exercise and inflammatory process activity. For more detailed characteristic of FC the regression equation has been elaborated. The identification of the patient's FC determines the motor-climatic regime of therapeutic physical training. The use of the above mentioned FC system suggests that it may become the important way of health resort management optimization in patients with chronic bronchitis.

Резюме

Учитывая опыт реабилитации больных инфарктом миокарда (Николаева Л. Ф. и соавт., 1983) нами разработана система функциональных классов (ФК) больных ХБ (от первого до четвертого) на основе учета выраженности патологических проявлений: состояния ФВД и бронхиальной проходимости, толерантности к физической нагрузке, активности воспалительного процесса и т.д. Для дополнительной характеристики ФК разработано уравнение регрессии. Учет функционального класса позволяет отнести больного ХБ к тому или иному климатодвигательному режиму, в рамках которого и проводилась лечебная физкультура с разработанными нами дополнениями.

Оценка результативности индивидуально-групповой дифференциации ЛФК больных ХБ убеждает нас в том, что использование системы ФК является важным путем оптимизации санаторно-курортного лечения больных ХБ.

Частота обострения хронического бронхита (ХБ), раннее присоединение бронхиальной обструкции связаны со снижением иммунологической и неспецифической резистентности [4, 7]. Это требует поиска таких методов терапии, которые могли бы положительно воздействовать на показатели иммунологической и неспецифической реактивности, а также способствовать восстановлению функционального состояния бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Наибольшие возможности в этом плане имеет санаторно-курортное лечение с комплексным использованием климатотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), массажа и физиотерапии [3].

ЛФК относится к числу основных методов медицинской реабилитации больных ХБ на курорте. Естественно, что при дозировании двигательной

нагрузки должны учитываться физические возможности больного. Подбор ее по методу «проб и ошибок» в санатории затруднен ограниченностью срока лечения. Необходим метод индивидуально-группового дозирования. Учитывая опыт реабилитации больных инфарктом миокарда [5], представляется наиболее целесообразным разработка системы функциональных классов (ФК) больных ХБ. Такие системы уже предлагались, но при несомненно положительном значении они имеют ряд недостатков. Так, система В. П. Преварского (1987) делает акцент не на ХБ, а на хроническую пневмонию, как известно, редкую форму патологии [6]. В. П. Сильвестров (1983) основывается только на степени легочно-сердечной недостаточности [8], В. Г. Бокша (1989) не учитывает скрытой степени легочно-сердечной недостаточности

Схема оценки функциональных классов ХБ

Функциональный класс	Фаза процесса, степень дыхательной недостаточности	Активность воспаления	Адаптация	Легочно-сердечная недостаточность	ПТМ _{выд.} %	ЖЕЛ/ДЖЕЛ, %	МВЛ/ДМВЛ, %	Толерантность к физической нагрузке по отношению к ДМПК, %
I	Ремиссия ДН ₀	0	Полная	Нет	>80	>85	>75	>75
II	Ремиссия ДН _I	I ст.	Неполная I ст.	Скрытая	61—80	70—84	55—72	50—75
III	Неполная ремиссия ДН _{II}	II ст.	Неполная II ст.	I ст.	51—60	50—69	35—54	25—50
IV	Вялотекущее обострение ДН _{III}	III ст.	Дизадаптация	II—III ст.	<50	<50	<35	<25

[2]. В связи с этим нами и предлагается оригинальная схема оценки ФК двигательных возможностей больного ХБ (от I до IV — по нарастанию тяжести) на основе комплексного учета выраженности основных патологических проявлений: состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и бронхиальной проходимости, толерантности к физической нагрузке, реакции на нее дыхания и гемодинамики, в т. ч. и малого круга, активности воспалительного процесса (табл. 1).

Для ориентировочной оценки ФК нами разработано уравнение регрессии:

$$\Phi = 11 + 3,94 \cdot M + 0,52 \cdot T + 0,21 \cdot Ж + 0,15 \cdot П, \text{ где}$$

Φ — показатель функционального класса;

M — мощность нагрузки, Вт;

T — индекс Тиффно, %;

$Ж$ — жизненная емкость легких, %;

$П$ — пневмотахометрия выдоха, %.

При значении Φ , равном 640—580, больного относят к I ФК, от 579 до 420 — II ФК, от 419 до 250 — III и от 249 и ниже — IV ФК.

Данная схема была применена нами при углубленном обследовании 287 больных ХБ, в основном мужчин, в возрасте 40—60 лет, находившихся на лечении в санатории «Крым». Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) был у 44 %, хрониче-

Таблица 2

Клиническая характеристика санаторного контингента больных ХБ

Показатели	Функциональные классы больных ХБ			
	I	II	III	IV
Улучшение общего состояния	к 3—5-му дню	к 7—9-му дню	к 11—13-му дню	Не наблюдалось
Толерантность к физической нагрузке, Вт	140,5±1,3 (75 % от ДМПК)	126±2,2 (67 % от ДМПК)	90,4±1,0 (48 % от ДМПК)	51,4±1,3 (27 % от ДМПК)
Состояние центральной гемодинамики	Преимущественно гиперкинетический тип	Гипер- и эукинетический типы	Гипо- и эукинетический типы	Гипокинетический тип
Состояние малого круга кровообращения	Нарушений нет	Признаки гипертрофии правого желудочка и легочной гипертензии у 8 % больных	То же у 17 % больных	То же у 50 % больных
Рентгенологические данные	Небольшое усиление легочного рисунка	То же	Деформация легочного рисунка, эмфизема легких	Диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, застойные корни
ФВД				
— ЖЕЛ, %	92,0±1,0	75,0±1,5	54,7±2,7	53,5±1,1
— ОФВ ₁ , л	3,5±0,007	2,6±0,003	2,15±0,05	1,37±0,05
— индекс Тиффно, %	77,7±0,9	66,3±0,8	51,3±0,8	39,9±2,2
— МВЛ, %	86,1±1,4	77,0±1,2	62,1±1,0	51,7±0,7
— ПТМ _{выд.} %	84,3±0,9	70,7±1,6	58,1±0,9	51,3±1,1
Относительное содержание Т-лимфоцитов, %	56,8±1,5	53,0±1,0	49,0±0,5	46,1±1,8

ский необструктивный бронхит (ХНБ) — у 56 %. Фаза ремиссии оценена как полная у 72 %, неполная — у 28 % обследованных.

Больных с I ФК оказалось 131 (45 %) человек. Толерантность к физической нагрузке у них была 140 Вт, что составило 75 % от ДМПК. ЖЕЛ составила 92 % ДЖЕЛ, индекс Тиффно — 77 %, МВЛ — 86 % ДМВЛ, ПТМ_{выд.} — 84 % ДПТМ_{выд.}. II ФК установлен у 72 (26 %), III — у 59 (20 %) и IV — у 25 (9 %) больных ХБ. Показатели, характеризующие состояние функции внешнего дыхания, гемодинамики, толерантность к физической нагрузке, у больных со II, III и IV классами были существенно ниже, чем у больных с I ФК (табл. 2). Климатодвигательный режим больным назначался в соответствии с их функциональным классом.

Режим 1 (щадящий) назначался больным с целью создания условий для адаптации на курорте. Он характеризовался минимальной нагрузочностью климатических и двигательных процедур, назначался всем больным ХБ, кроме пациентов с I ФК, в первые 3—5 дней лечения.

Режим 2 (щадяще-тренирующий) предусматривал нарастание климатодвигательных процедур, их закаливающее воздействие. Он назначался больным ХБ при ремиссии в возрасте до 50 лет.

Режим 3 (тренирующий) характеризовался наиболее интенсивным воздействием всех факторов курортной среды. Назначался больным с начальными проявлениями заболевания, в стадии стойкой компенсации при хорошей переносимости режима № 2, после исчезновения основных болезненных проявлений и функциональных нарушений. Ориентировочно сроки назначения режимов больных ХБ по классам были следующие: больным с I ФК при поступлении назначали режим № 2, а с 3—5-го дня режим № 3; больным со II ФК при поступлении назначали режим № 1, а с 3—5-го дня — № 2, с 7—8-го дня — № 3; больным с III ФК — при поступлении режим № 1, с 5-го дня режим № 2; больным с IV ФК — при поступлении режим № 1, а с 7—10-го дня № 2 (строго индивидуально).

В рамках каждого двигательного режима, помимо общей нагрузочности, при индивидуальном построении ЛФК учитывали патогенетически обусловленную направленность, ставили задачу коррекции обструктивных или рестриктивных нарушений, старались достичь равномерности вентиляции, улучшения бронхиального дренажа и т. д.

Индивидуализированная оценка двигательных возможностей больных ХБ позволяет объективизировать выбор тактики комплексной реабилитационной терапии и дает хороший терапевтический эффект. Сказанное подтверждают проводимые в санатории «Крым» наблюдения. Из указанных выше 287 больных была отобрана группа в 61 человек. У 37 из них был ХОБ, а у 24 — ХНБ. По методам курортной терапии они были разделены на две группы.

1-ю группу (28 человек) составили больные ХБ, получавшие кроме обычных санаторных комплексов (физиотерапия, ингаляции, климатолечение и т. д.) оптимальный комплекс лечебной физкультуры в соответствии с их ФК и климатодвигательными возможностями;

2-ю группу (контрольную) составили 33 больных ХБ, получавших лечение без учета ФК и их климатодвигательных возможностей.

В результате проведенного лечения наступило улучшение в обеих сравниваемых группах. Однако более благоприятные функциональные сдвиги произошли у больных 1-й группы, которым ЛФК проводилась с учетом их климатодвигательных возможностей. У них существенно улучшились показатели, характеризующие бронхиальную проходимость (ОФВ₁, индекс Тиффно, МОД). Так, разница (Δ) ЖЕЛ/ДЖЕЛ у больных ХБ 1-й группы составила $8,6 \pm 0,1$ %, а у больных ХБ 2-й группы лишь $5,3 \pm 0,3$ %; Δ ОФВ₁ у больных 1-й группы составила $0,6 \pm 0,1$ л, 2-й группы $0,1 \pm 0,03$ л; Δ индекса Тиффно у больных 1-й группы была равна $6,9 \pm 0,9$, 2-й — $1,0 \pm 0,03$; Δ МОД в 1-й группе была равна $15,7 \pm 0,4$ %, во 2-й — $11,0 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$ во всех случаях).

Толерантность к физической нагрузке (по данным ВЭМ) оказалась выше у больных 1-й группы. Мощность нагрузки у них увеличилась в среднем на 13 Вт по сравнению с исходными данными. У больных 2-й группы существенного прироста мощности физической нагрузки мы не наблюдали. Существенная динамика была отмечена и по данным тетраполярной реографии в 1-й группе больных. В процессе лечения у них произошло снижение периферического сопротивления с $1403,0 \pm 128,0$ до $1047,0 \pm 5,3$ дин/сек/см² ($p < 0,05$) и увеличение минутного объема с $4,7 \pm 0,2$ до $5,0 \pm 0,2$ л ($p > 0,05$). У больных ХБ 2-й группы показатели гемодинамики существенно не отличались от исходных. Эффективность санаторного лечения оказалась выше также в 1-й группе больных, где улучшение достигнуто в 87 %, в контрольной — только в 65 %.

Таким образом, использование системы функциональных классов позволяет избрать для каждого больного ХБ адекватный климатодвигательный режим, в рамках которого комплексное санаторно-курортное лечение с использованием ЛФК намного эффективнее повышает толерантность к физической нагрузке, вентиляционную функцию легких и показатели гемодинамики, что в конечном итоге способствует повышению общего реабилитационного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша В. Г. Климатотерапия и проблема реабилитации // *Вопр. курортол.* — 1968. — № 2. — С. 115—121.
2. Бокша В. Г. Основные принципы курортной реабилитации больных с обструктивной патологией легких // *Там же.* — 1989. — № 1. — С. 6—11.

3. Клячкин Л. М., Булавин В. В., Щегольков А. М. Использование лечебной физической культуры в комплексном санаторном лечении дыхательной недостаточности у больных ИБС в сочетании с ХБ // Клиника, патология, диагностика и профилактика хронической дыхательной недостаточности.— М., 1987.— С. 40—45.
4. Кокосов А. Н., Борисенко Л. В. К проблеме восстановительного лечения больных НЗЛ // Реабилитация больных неспецифическими заболеваниями легких.— Л., 1986.— С. 7—13.
5. Методические рекомендации по организации долечивания больных, перенесших инфаркт миокарда, в санаториях профсоюзов / Николаева Л. Ф. и др.— М., 1983.
6. Плеварский В. П., Павловский Л. В. Двигательные режимы в системе диспансерного поэтапного лечения больных ХНЗЛ // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й: тезисы.— М., 1987.— С. 339—340.
7. Путов Н. В. // Актуальные проблемы современной пульмонологии.— Л., 1989.— Вып. 8.— С. 4—20.
8. Сильвестров В. П. Дифференциальная диагностика ХБ и ЗП // Тер. арх.— 1983.— № 2.— С. 127—132.

Поступила 27.02.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.248-092-02:615.212.3]-07:616.155.25

Г. Б. Федосеев, Н. Н. Петрищев, Е. В. Евсюкова

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедры госпитальной терапии и патологической физиологии Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

THROMBOCYTE ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ASPIRINE ASTHMA

G. B. Fedoseev, N. N. Petrishev, E. V. Evsukova

Summary

In 54 patients with aspirin asthma (A) and 44 with other forms of A ADP and heparine induced thrombocyte (T) aggregation, TxA₂ and PGI₂ serum levels, lung functions and lung microcirculation were studied. The control group consisted of 32 healthy subjects. There were a decrease of TxA₂ and PGI₂ serum levels and an increase of T aggregation speed and intensity in aspirin A patients. While incubated with increasing dose of aspirin low reactivity and high sensitivity of T to aspirin were found in vitro tests. A hypothesis of T role in aspirin A pathogenesis is formulated. Therapeutic effects of aspirin desensitization and ultra-violet blood treatment are discussed.

Резюме

У 54 больных аспириновой бронхиальной астмой (АБА) и у 44 больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина изучена АДФ- и гепарин-индуцированная агрегация тромбоцитов и влияние на неё различных доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), а также содержание ТхА₂ и РGI₂ в плазме, функция внешнего дыхания и микроциркуляция в легких. Контрольную группу составили 34 здоровых человека. Установлено, что у больных АБА увеличена интенсивность и скорость агрегации тромбоцитов, уменьшено содержание ТхА₂ и РGI₂ в плазме. При добавлении in vitro различных доз АСК выявлена высокая чувствительность и низкая реактивность тромбоцитов к возрастающим дозам АСК. Изменения функциональных свойств тромбоцитов у больных АБА способствуют нарушению микроциркуляции в легких, что в значительной мере определяет выраженность обструктивного синдрома. Результаты наших исследований в сопоставлении с данными литературы позволили сформулировать гипотезу о роли тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы. Терапевтический эффект десенситизации аспирином и УФО крови у больных АБА связан с коррекцией функционального состояния тромбоцитов, что способствует улучшению микроциркуляции в легких и показателей функции внешнего дыхания.

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение патогенеза аспириновой бронхиальной астмы (АБА), отличающейся тяжелым течением, быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов и ранней инва-

лидизацией больного. Существует несколько концепций, объясняющих развитие индуцированного аспирином бронхоспазма, однако ни одна из них не может объяснить патогенез всего симптомо-комплекса АБА [9, 17—19].

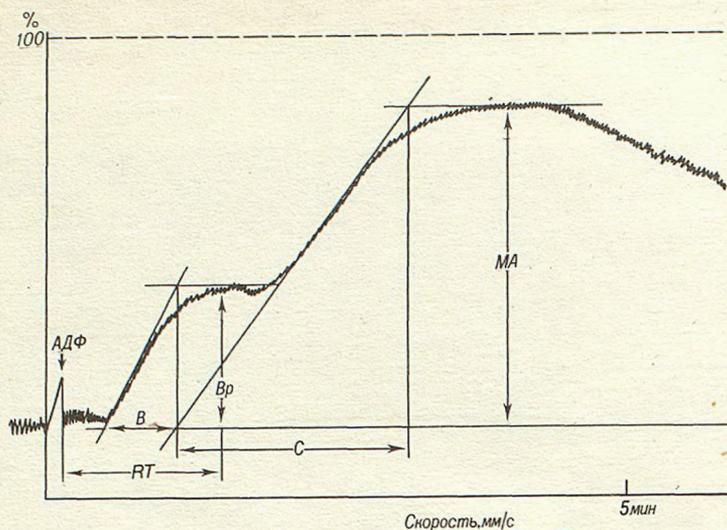


Рис. 1. Показатели агрегатограммы, характеризующие функциональную активность тромбоцитов.

Стрелкой обозначен момент добавления индуктора агрегации. МА — максимальная амплитуда агрегации в процентах падения оптической плотности, характеризующая интенсивность всей агрегации; Vr — максимальная амплитуда первой волны агрегации в процентах падения оптической плотности, характеризующая интенсивность первой волны агрегации; RT — время от момента добавления индуктора до достижения максимальной величины амплитуды первой волны агрегации (сек); В — скорость первой волны агрегации, измеряемая отношением величины изменения прозрачности (%) к интервалу времени, в течение которого это изменение произошло; при этом для измерения данной величины используют наиболее резкий подъем кривой агрегации после добавления индуктора (Vr/V, %/сек); С — скорость второй волны агрегации (МА/С, %/сек).

Известно, что в патогенезе аллергических реакций и заболеваний существенную роль играют тромбоциты, однако до сих пор в литературе имеются лишь отдельные весьма противоречивые данные о состоянии функциональной активности тромбоцитов и о синтезе в них простагландинов под влиянием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у больных АБА [2, 5, 11], что не позволяет составить представление о роли тромбоцитов в патогенезе этого заболевания. Вместе с тем уникальное сочетание в тромбоцитах структурно-функциональных систем, характерных для железистых, фагоцитирующих, мышечных и нервных клеток, указывает на необходимость изучения особенностей их функциональной активности у боль-

ных АБА для выявления патогенеза заболевания и обоснования патогенетической терапии.

Цель данной работы — выяснить роль тромбоцитов в патогенезе АБА и с учетом особенностей их функционального состояния усовершенствовать методы патогенетической терапии заболевания и критерии ее эффективности.

Для решения поставленных задач обследовано 132 человека. Основную группу составили 54 больных АБА. В контрольные группы вошли 44 больных бронхиальной астмой (БА) без переносимости аспирина и 34 практически здоровых человека. Среди 54 больных АБА у 14 была легкая форма течения заболевания, у 32 — средне-тяжелая и у 8 — тяжелая. В группе больных неаспириновой бронхиальной астмой (НБА) у 21 имелось легкое течение заболевания и у 23 — средней тяжести. Большинство больных обеих групп имели смешанный характер заболевания с наличием атопического, инфекционно-зависимого и других вариантов БА в соответствии с классификацией А. Д. Адо и П. К. Булатова [1], дополненной профессором Г. Б. Федосеевым [8].

Комплексное обследование больных включало изучение функциональной активности тромбоцитов в сопоставлении с клинической характеристикой заболевания, состоянием функции внешнего дыхания (ФВД) и микроциркуляцией в легких.

Все больные находились в период обследования в фазе затихающего обострения заболевания или ремиссии и получали поддерживающую терапию симпатомиметическими, антигистаминными средствами, эуфиллином, инталом. В день обследования прием лекарств был отменен.

Оценка функциональной активности тромбоцитов проводилась на основании их агрегационной способности при индукции агрегации АДФ («Reanal», ВНР) и гепарином («Спофа», ЧССР). Конечная концентрация индукторов в пробе составляла соответственно $1,2 \cdot 10^{-6}$ М и 10 ЕД. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью фотометрического метода с С. Р. Вопп [12]. Кроме того, изучалось влияние ацетилсали-

Таблица 1

Частота встречаемости максимальных значений показателей агрегатограммы (МА, Vr, RT, В) при индукции АДФ у больных АБА, НБА и у здоровых людей

Показатели	Группы обследованных			P _{Ф1}	P _{Ф2}	P _{Ф3}
	Больные АБА	Больные НБА	Здоровые			
МА ≥ 40 %	36,8 % (33)	23,5 % (17)	14,3 % (21)	=0,02	>0,1	>0,1
RT ≥ 50 с	94,3 % (35)	76,5 % (17)	54,5 % (22)	<0,001	=0,03	=0,05
Vr ≥ 30 %	23,5 % (34)	17,6 % (17)	9,1 % (22)	=0,07	>0,1	>0,1
V ≥ 0,8 %/с	34,3 % (35)	11,8 % (17)	9,1 % (22)	<0,01	=0,03	>0,1

Примечание. Здесь в табл. 2 значимость различий процентов по методу φ (углового преобразования Фишера): P_{Ф1} — между группами АБА и здоровых людей, P_{Ф2} — между группами АБА и НБА, P_{Ф3} — между группами НБА и здоровых лиц. В скобках указано общее число наблюдений.

циловой кислоты (АСК) на индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных аспириновой астмой *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* использовались концентрации АСК 0,004; 0,008 и 0,016 мг/мл плазмы, которые соответствовали концентрации этого препарата в крови больного при приеме тех пороговых доз аспирина, что вызывали бронхоспазм при проведении провокационного перорального теста с аспирином (ППТА). Определяли показатели агрегатограммы, характеризующие интенсивность и скорость агрегации (рис. 1): максимальную амплитуду агрегации (МА), максимальную амплитуду первой волны агрегации (Вр), время от момента добавления индуктора до достижения максимума первой фазы агрегации (RT), скорость первой (В) и второй (С) волн агрегации.

Содержание тромбоксана (ТхА₂) и простаглицлина (PGL₂) в плазме определяли радиоиммунным методом с предварительной экстракцией простаноидов из плазмы. Пробы PGL₂ и ТхА₂, меченные йодом, исследовали на сцинтилляционном спектрометре «SL-20» (Франция) и γ-счетчике «Ultragamma» фирмы «ЛКВ» (Швеция).

Оценка ФВД проводилась на основании показателей бронхиального сопротивления, удельной проводимости бронхов, проводимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов, которые регистрировались с помощью плетизмографа и спирографа системы «Ohio-3000» (США).

Состояние микроциркуляции в легких оценивали на основании перфузионной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-микросферами. Исследование осуществляли с помощью гамма-камеры «Sigma 410S», сопряженной с ЭВМ «VIP-450F» (США, ФРГ).

При выявлении чувствительности к аспирину в ходе проведения ППТА у 19 больных АБА проведена десенситизация аспирином и у 28 больных АБА — ультрафиолетовое облучение аутокрови (АУФОК). Показанием к проведению десенситизации являлось выявление пороговой дозы АСК 40 мг и более. Десенситизацию аспирином начинали с приема подпороговой дозы АСК, в дальнейшем методика ее проведения зависела от величины пороговой дозы аспирина. При достижении эффекта десенситизации больные переходили на прием поддерживающей дозы аспирина в течение нескольких месяцев и лет.

Сеанс АУФОК осуществлялся с помощью аппарата «Изольда МД-73», курс состоял в среднем из пяти сеансов, при этом интервал между первыми тремя сеансами составлял 3—5 дней, а между остальными — 7—8 дней. Достоверность полученных результатов оценивали на основании непарного и парного *t*-критерия Стьюдента, а также непараметрических критериев [3].

Результаты исследования показали, что у больных аспириновой астмой увеличено количество тромбоцитов, при этом существенно изменена их функциональная активность. Наблюдается усиление интенсивности агрегации тромбоцитов, инду-

цированной АДФ, увеличение скорости и продолжительности первой ее фазы (табл. 1).

Из таблицы видно, что максимальные значения скорости первой фазы агрегации ($V \geq 0,8$ %/с) имелись у каждого третьего больного аспириновой астмой, тогда как в контрольных группах — у каждого десятого ($p_{\phi} < 0,01$). Увеличение интенсивности агрегации, индуцированной гепарином, также сопровождается возрастанием скорости реакции. Так, у 70,6 % больных АБА и только у 37,5 % больных НБА наблюдались высокие значения интенсивности гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p_{\phi} < 0,02$). При этом у 62,5 % больных аспириновой астмой была увеличена скорость второй волны ($C > 0,2$ %/с), тогда как у больных НБА и здоровых лиц высокие значения наблюдались соответственно в 37,5 % ($p_{\phi} < 0,05$) и 26,6 % случаев ($p_{\phi} < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о повышенной реактивности тромбоцитов к индуцирующим агентам.

Индивидуальный анализ корреляционных связей между показателями, характеризующими интенсивность, скорость и длительность агрегации, выявил у больных АБА рассогласование между интенсивностью и длительностью процесса. При этом интенсивность агрегации в целом связана с изменением ее скорости, а длительность — с продолжительностью первой фазы агрегации. Полученные результаты указывают на разобщение между процессами связывания индуктора с рецепторами на мембране тромбоцита и мобилизацией ионов кальция из плотной тубулярной системы в цитоплазму тромбоцита. Можно полагать, что у больных АБА накопление кальция при активации тромбоцитов происходит в результате открытия всех кальциевых каналов и на каком-то этапе становится неуправляемым процессом, что приводит к чрезмерному повышению его концентрации внутри клетки и обеспечивает большую продолжительность процесса агрегации.

Известно, что повышение интрацеллюлярной концентрации ионов кальция приводит к гибели клеток [10]. Наши данные об увеличении количества тромбоцитов у больных АБА могут отражать компенсаторную реакцию организма при усиленном разрушении тромбоцитов.

Функциональное состояние клетки, как известно, определяется ее метаболическим статусом, который зависит от количественного и качественного состава ферментов [6]. В связи с этим представлялось интересным выяснить, каково исходное содержание в плазме у больных АБА циклооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты — тромбоксана и простаглицлина, оказывающих противоположное влияние на функциональную активность тромбоцитов. Результаты проведенных исследований показали, что большинство больных АБА имеют низкий уровень ТхА₂ (≤ 400 пг/мл) в плазме по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). Вместе с тем больные

Содержание тромбоцитов, тромбосана и простаглицина в плазме у больных АБА, НБА и у здоровых людей

Показатели	Группы обследованных			$p_{\Phi 1}$	$p_{\Phi 2}$	$p_{\Phi 3}$
	Больные АБА	Больные НБА	Здоровые			
Число тромбоцитов $>300 \cdot 10^9/\text{л}$	31,1 % (29)	17,4 % (23)	9,5 % (21)	$<0,03$	$>0,1$	$>0,1$
Количество тромбосана ≤ 400 пг/мл	62,1 % (29)	65,2 % (23)	33,3 % (18)	$<0,03$	$>0,1$	$<0,03$
Количество простаглицина ≤ 400 пг/мл	83,3 % (18)	50 % (10)	62,5 % (8)	$>0,1$	$<0,04$	$>0,1$

Примечание. Число лиц, имевших данные показатели, указано в процентах от общего количества обследованных в каждой группе, отмеченного в скобках.

аспириновой астмой отличаются от больных НБА более низким содержанием в плазме PGI_2 . Так, у 83,3 % больных АБА и только у 50 % больных НБА содержание простаглицина в плазме было менее 400 пг/мл ($p_{\Phi} < 0,04$). Снижение количества циклоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты может свидетельствовать об истощении простаглицинсинтетазы в результате самокатализируемой инактивации фермента в условиях постоянной стимуляции процессов перекисного окисления липидов.

Изменения функциональной активности тромбоцитов у больных АБА лежат в основе развития специфической для данного заболевания реакции тромбоцитов на АСК.

Установлено, что у больных АБА на добавление минимальной дозы аспирина *in vitro* (0,004 мг/мл плазмы) наблюдается уменьшение интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и снижение скорости ее первой фа-

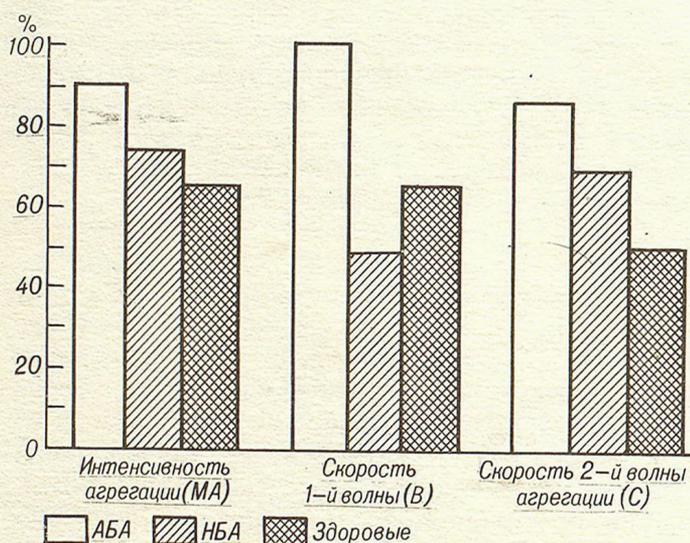


Рис. 2. Влияние ацетилсалициловой кислоты (0,016 мг/мл) *in vitro* на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ.

Обозначения: 100 % — величина показателей агрегатограммы при добавлении АСК в дозе 0,004 мг/мл (доза гиперчувствительности)

зы (В). Уменьшение интенсивности гепарин-индуцированной агрегации сочетается со снижением скорости второй фазы (С). Подобная реакция у больных НБА и здоровых отсутствовала. Эти данные свидетельствуют о высокой чувствительности тромбоцитов больных АБА к аспирину. Вероятно, аспирин способствует уменьшению связывания индуктора с рецепторами мембраны, что ведет к снижению амплитуды агрегации.

Вместе с тем, тромбоциты больных АБА отличаются низкой реактивностью к возрастающим дозам аспирина, что проявляется в сохранении высоких значений максимальной амплитуды и скорости второй фазы агрегации при добавлении *in vitro* дозы аспирина, превышающей в 4 раза дозу чувствительности (рис. 2). Как видно из рисунка, при воздействии АСК в дозе 0,016 мг/мл плазмы у больных АБА возникает лишь незначительное снижение максимальной амплитуды агрегации — на 11,2 % ($p \leq 0,001$), тогда как у больных НБА и здоровых — соответственно на 28,2 % ($p \leq 0,001$) и 36,5 % ($p \leq 0,001$). При этом скорость второй волны агрегации, индуцированной АДФ, у больных АБА уменьшается на 15,7 % ($p \leq 0,05$), тогда как у больных НБА и здоровых в 2 и 2,3 раза ($p = 0,01$). Результаты указывают на отсутствие эффективного связывания АСК с циклоксигеназой тромбоцитов в условиях истощения этого фермента. При этом сохраняются транспорт и мобилизация ионов кальция в цитоплазму, что обеспечивает высокую агрегацию тромбоцитов. Наша точка зрения подтверждается исследованиями других авторов, применявших ингибиторы циклоксигеназы и тромбосансинтетазы для изучения транспорта кальция в цитоплазму тромбоцитов [13]. Обнаружено также у больных АБА отсутствие ингибирующего влияния индометацина на синтез в тромбоцитах простаглицидов Е и $\text{F}_{2\alpha}$ [2].

При введении аспирина внутрь во время проведения ППТА характер агрегации тромбоцитов зависит от исходного состояния их функциональной активности. Нами установлено, что во

время бронхоспастической реакции у 69,2 % больных наблюдается подавление интенсивности агрегации тромбоцитов и снижение скорости ее второй волны при условии, если величина второй волны превышает 20 % от МА. У меньшего числа больных отмечен второй тип реакции — увеличение максимальной амплитуды агрегации, если исходно имелась низкая вторая волна агрегации. Наличие сильных корреляционных связей между показателями агрегатограммы и изменением содержания TxA_2 и PGI_2 в плазме в ответ на прием АСК внутри свидетельствует о возможном влиянии этих метаболитов на характер реакции тромбоцитов.

При последующем добавлении АСК *in vitro* сильные корреляционные связи ($R=0,8-1,0$) между уровнем PGI_2 и показателями, характеризующими первую фазу АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, сохраняются, что указывает на особую роль простаглицина в формировании реакции гиперчувствительности тромбоцитов к АСК.

Количественные и качественные изменения тромбоцитов ведут к нарушению микроциркуляции в легких. Результаты исследований показали, что у всех больных АБА имелись выраженные расстройства капиллярного кровообращения, причем в группе больных АБА участки сохраненной перфузии составили $27,8 \pm 3,9$ %, тогда как у больных НБА — $51,0 \pm 8,0$ ($p < 0,01$). В зонах наибольшего поражения капиллярное кровообращение у больных АБА было сохранено на $35,6 \pm 7,6$ %, а у больных НБА — на $63,6 \pm 11,1$ % ($p < 0,05$). Нами установлено, что чем больше выражены изменения функциональной активности тромбоцитов, тем в большей степени

выражены нарушения микроциркуляции в легких и функции внешнего дыхания. Так, в группе больных АБА проходимость бронхиального дерева на уровне средних и мелких бронхов составила соответственно $30,7 \pm 3,0$ и $29,5 \pm 12,0$ % от должной величины, тогда как у больных НБА $59,7 \pm 10,4$ и $55,3 \pm 29,5$ % ($p < 0,01$).

Результаты наших исследований в сопоставлении с данными литературы позволили сформулировать гипотезу о роли тромбоцитов в патогенезе АБА (рис. 3). Мы полагаем, что у больных АБА имеется врожденный или приобретенный дефект мембрано-рецепторного комплекса тромбоцитов. Следует отметить, что ряд исследователей выявили наследственную черту этого заболевания, установив связь между представленностью генов типа HLA серии DQw2 и B₃₅ и непереносимостью аспирина у больных БА [7, 16]. При поступлении в организм аспирина в крови больного АБА может увеличиваться содержание активной формы салицилата, которая оказывает патогенное влияние на уже измененный рецепторный аппарат тромбоцитов. Это усугубляет уже имеющийся дефект, ведет к открытию каналов ионной проницаемости для кальция и, как следствие, к активации тромбоцитов. Так, по данным ряда исследователей, добавление НПВС к суспензии тромбоцитов у больных АБА приводило к усилению хемилюминесценции и высвобождению факторов, проявляющих цитотоксическое действие [11, 14]. Активация тромбоцитов может сопровождаться увеличением концентрации кальция в цитоплазме и усилением метаболизма фосфолипидов мембраны. Эти процессы приводят к агрегации кровяных пластинок, сопровождающейся реакцией освобождения и образованием тром-

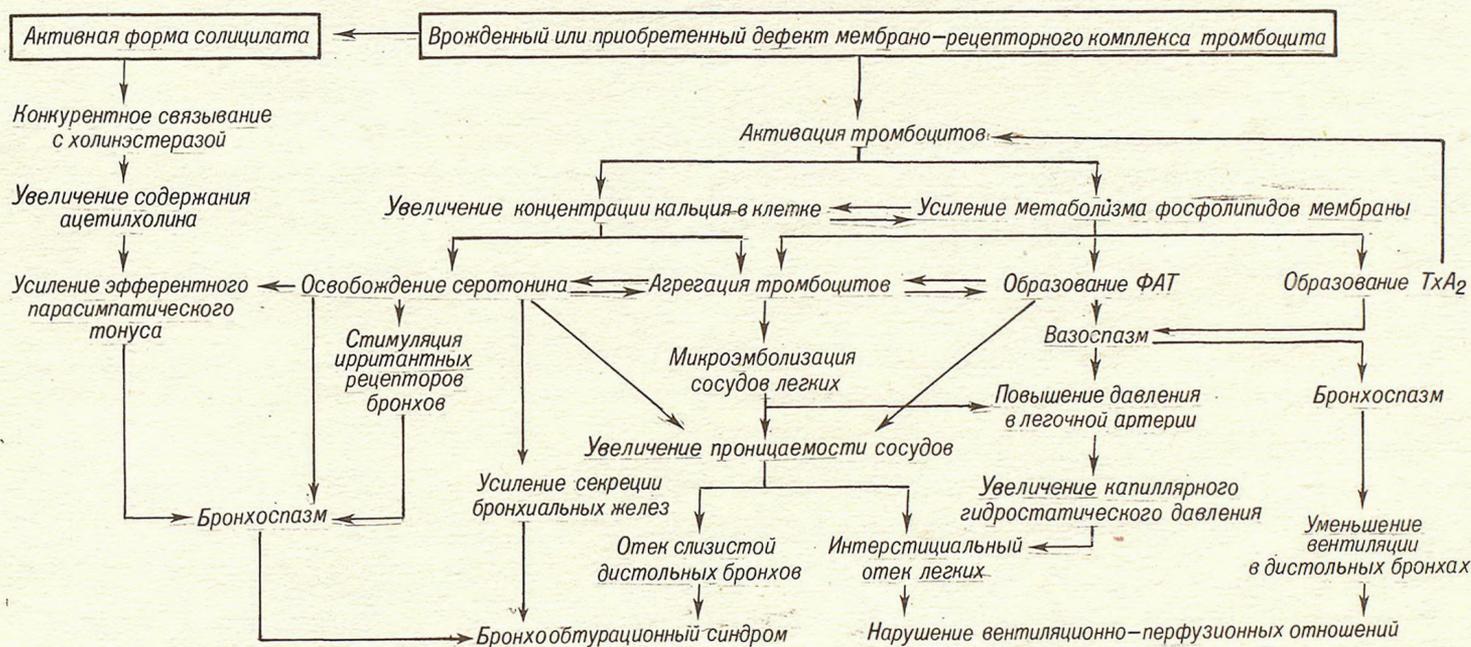


Рис. 3. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы.

боксана и фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Большинство выделяемых тромбоцитами биологически активных веществ обладает вазоконстрикторными свойствами, а ФАТ и серотонин способны увеличивать проницаемость сосудистой стенки для компонентов плазмы и усиливать секрецию бронхиальных желез. Серотонин может также стимулировать ирритантные рецепторы в эпителии бронхов и усиливать эфферентные парасимпатические влияния [15]. Учитывая конкурентное связывание аспирина с холинэстеразой, можно предположить увеличение содержания ацетилхолина и усиление его констрикторного влияния на бронхи. Возрастание внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, возможно, приводит к микроэмболизации легочных сосудов, а в совокупности с влиянием тромбоцитарных факторов воспаления обуславливает нарушение микроциркуляции в легких, развитие бронхообтурационного синдрома, интерстициального отека и, как следствие, выраженные нарушения ФВД.

Исходя из полученных результатов, мы полагаем, что патогенетическая терапия заболевания должна быть в первую очередь направлена на стабилизацию клеточных мембран и активацию мембраносвязанных ферментов. С этой целью проводилось курсовое лечение АУФОК и десенситизация аспирином. Оба метода способствовали улучшению клинического состояния больных и показателей ФВД.

В предыдущих исследованиях [4] показано, что терапевтический эффект наблюдался при отсутствии реакции бронхиального дерева на прием пороговой дозы АСК и на сеанс АУФОК в сочетании с улучшением исходных показателей функции внешнего дыхания. При этом после курса АУФОК наблюдалось повышение порога чувствительности к аспирину в 2—3 раза.

Результаты оценки функциональной активности тромбоцитов до и после курса АУФОК показали, что к концу курса происходит нормализация функциональной активности тромбоцитов и усиление второй волны агрегации, индуцированной АДФ и гепарином, что свидетельствует о повышении активности ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты.

Исследование агрегации тромбоцитов в различные периоды десенситизации аспирином показало, что в начале лечения наблюдалось ее подавление. В период достижения эффекта десенситизации прием аспирина внутрь не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов. При добавлении к тромбоцитам *in vitro* АСК наблюдалась тенденция к снижению их чувствительности.

Вероятно, в процессе десенситизации происходит стабилизация мембрано-рецепторного комплекса тромбоцитов, что улучшает функционирование рецепторов, аденилатциклазной системы тромбоцитов и уменьшает проницаемость ионов

кальция. Эффект десенситизации, по-видимому, наступает, когда тромбоциты больных переходят в рефрактерное состояние и не способны к активации при воздействии на них АСК.

Рефрактерность тромбоцитов к АСК способствует постепенному улучшению капиллярного кровообращения и вентиляции легких. Хороший непосредственный эффект лечения к моменту выписки из стационара наблюдался у 15 из 19 больных. Если достигнутый эффект десенситизации был стойким, то через месяц больные переходили на прием одной пороговой дозы аспирина в день. Длительность применения поддерживающей терапии составила от нескольких месяцев до 6 лет. При этом уменьшалась частота обострений заболевания на фоне снижения противоастматической терапии. У четырех больных удалось снизить дозу или отменить глюкокортикоиды.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют глубже понять роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы и расширяют перспективы изучения средств патогенетической терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы // Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания.— Л., 1969.— С. 258—265.
2. Астафьева Н. Г. Изменения функциональных и биохимических характеристик тромбоцитов при побочном действии нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер. арх.— 1990.— № 5.— С. 55—59.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— Л.: Медицина, 1978.
4. Евсюкова Е. В. Динамика показателей функции внешнего дыхания в процессе десенситизации аспирином и ультрафиолетового облучения крови у больных аспириновой бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. Г. Б. Федосеева.— Л., 1989.— С. 103—106.
5. Припугенова З., Зебрев А., Чучалин А. Г. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— Ч. 1.— № 4.
6. Соковнина Я. М., Вотрин И. И. Тромбоциты — объект исследований энзимопатий при заболеваниях крови: Обзор // Вопр. мед. химии.— 1987.— № 3.— С. 15—28.
7. Услонцев Б. М., Петрова М. А. Иммуногенетические маркеры у больных бронхиальной астмой // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— Ч. 16.— № 283.
8. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма // Руководство по пульмонологии // Под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева.— 2-е изд.— Л.: Медицина, 1984.— С. 282—326.
9. Чучалин А. Г., Сулаквелидзе И. В., Круглый Б. И., Извекова В. А. Некоторые особенности метаболизма арахидоновой кислоты у больных аспириновой бронхиальной астмой // Иммунологические аспекты бронхиальной астмы.— Тбилиси, 1986.— С. 140—147.
10. Чучалин А. Г. Закономерности обмена кальция у человека при различных патологических процессах // Тер. арх.— 1987.— № 1.— С. 121—127.
11. Ameisen J. C., Capron A., Joseph M. et al. Aspirin-sensitive asthma: abnormal platelet response to drugs inducing asthmatic attacks. Diagnostic and physiopathological implications // Int. Arch. Allergy.— 1985.— Vol. 78, N 4.— P. 438—448.
12. Born C. R. Aggregation of blood platelets by adenosine

- diphosphate and its reversal // Nature.— 1962.— Vol. 194.— P. 927—928.
13. *Bosia A., Losche W., Pannocchia A.* et al. Regulation of arachidonic acid-dependent Ca^{2+} influx in human platelets // Thromb. Haemost.— 1988.— Vol. 59, N 1.— P. 86—92.
 14. *Capron A., Joseph M., Ameisen J. C.* et al. Platelets as effectors in immune and hypersensitivity reactions // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol. 82, N 3—4.— P. 307—312.
 15. *Leff A. R.* Endogenous regulation of bronchomotor tone // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 137, N 5.— P. 198—216.
 16. *Mullarkey N. F., Thomas P. F., Hansen J. A.* et al. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2 //

- Ibid.— 1986.— Vol. 133, N 2.— P. 261—263.
17. *Phillis J. A., Perelmutter L.* IgE-mediated and non IgE-mediated allergic-type reactions to aspirin // Acta Allergol.— 1974.— Vol. 29, N 6.— P. 474—490.
 18. *Settipane G. A., Pudupakkam R. K.* Aspirin intolerance, subtypes familial occurrence and crossreactivity with tartrazine // J. Allergy Clin. Immunol.— 1975.— Vol. 56, N 2.— P. 215—220.
 19. *Szczeklik A.* The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol. 3, N 5.— P. 588—593.

Поступила 09.04.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.24-002.2+616.24-008.4]-085

*Ю. Н. Жилин, В. И. Колесников, Р. Я. Лихачева, Т. В. Денисова,
Л. К. Зеленкова, О. А. Пешкова*

АМБУЛАТОРНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Центральный НИИ туберкулеза АМН, Московская районная поликлиника № 7

OUTPATIENT RESPIRATORY THERAPY OF CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

Yu. N. Zhilin, V. I. Kolesnikov, R. Ya. Likhatchova, T. V. Denisova, L. K. Zelenkova, O. A. Peshkova

Summary

Experience gained in a group outpatient respiratory therapy of 362 patients with different chronic non-specific pulmonary diseases (in their remission stage) is generalized. The management of these patients was conducted at the Respiratory and Rehabilitation Centre organized under the auspices of the Municipal Polyclinic No. 7 and directly supported by "ETON", Russian — Bulgarian Joint Venture on Pulmonology Industry. Along with kinesiatics and aerosoltherapy, the course of respiratory readaptation included a number of equipment-aided and non-chemotherapeutic methods of respiratory treatment of patients with chronic non-specific pulmonary diseases, bronchitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema and pneumosclerosis as well as subjects diagnosed as having frequent acute respiratory infections.

Initial experience of prescribing long-term home oxygen therapy in serious cases of chronic respiratory insufficiency concurrent with arterial hypoxemia and sometimes with hypercapnia, using "DeVilbiss" Oxygen Concentrators for the purpose, is analysed.

The obtained positive results confirm the idea of setting up a network of outpatient respiratory centres in different parts of this country bearing in mind unfavorable environmental factors and high percentage of patients suffering from chronic pulmonary diseases.

Резюме

Обобщен опыт групповой амбулаторной респираторной терапии 362 больных с различными хроническими неспецифическими заболеваниями легких (в стадии ремиссии) в условиях респираторно-восстановительного центра, организованного на базе городской поликлиники при участии русско-болгарской лаборатории по пульмонологическому приборостроению «ЭТОН». В программу курса дыхательной реадaptации, наряду с кинезитерапией и аэрозолетерапией, включены различные аппаратные и немедикаментозные методы респираторной помощи больным с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: бронхитом, бронхиальной астмой, эмфиземой легких и пневмосклерозом, часто болеющим острыми респираторными заболеваниями.

Анализирован первый опыт долговременной кислородотерапии на дому тяжелых больных с хронической дыхательной недостаточностью, сопровождающейся артериальной гипоксемией, а у ряда больных и гиперкапнией, с применением концентраторов кислорода фирмы «ДеВИЛБИСС».

Полученные положительные результаты подтверждают целесообразность создания сети амбулаторных респираторных центров в различных регионах страны с учётом неблагоприятных экологических факторов и высокого контингента больных, страдающих хроническими заболеваниями лёгких.

Увеличение числа больных с хроническими заболеваниями лёгких и дыхательной недостаточностью, стойкая потеря их трудоспособности, длительные сроки госпитализации и низкая эффективность медикаментозного лечения обуславливают необходимость амбулаторного применения респираторно-восстановительной терапии, основанной на опыте аппаратных и инструментальных методов, используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Методы интенсивной респираторной терапии тяжелой дыхательной недостаточности достаточно хорошо изучены и находят все более широкое применение в больничных условиях при наличии необходимого медико-технического оснащения, тогда как в амбулаторно-поликлинических условиях инструментальные и аппаратные методы респираторно-восстановительной терапии практически не применяются из-за отсутствия аппаратов, приборов и различных приспособлений для диагностики, лечения, контроля и тренировки дыхания больных с дыхательной недостаточностью. Кроме того, в амбулаторно-поликлинической сети, как правило, отсутствуют специалисты-пульмонологи, владеющие различными инструментальными и немедикаментозными методами респираторной терапии.

Все это послужило основанием для создания при Московской районной поликлинике № 7 при непосредственном участии советско-болгарской лаборатории по пульмонологическому приборостроению «ЭТОН» Медицинского центра амбулаторной респираторной терапии «МедАРТ» с тем, чтобы приблизить специализированную пульмонологическую помощь больным хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких с дыхательной недостаточностью к амбулаторной респираторной терапии. «МедАРТ» сочетает ряд консультативно-диагностических, диспансерно-лечебных, учебно-методических и медико-технических функций.

Для амбулаторной респираторной терапии в поликлинике отбираются больные:

— хроническим бронхитом, главным образом обструктивным, астмоидным и сочетающимся с эмфиземой лёгких и пневмосклерозом;

— бронхиальной астмой, главным образом инфекционно-аллергической, в том числе гормонозависимой;

— часто и длительно болеющие острыми респираторными заболеваниями (в стадии ремиссии);

— реконвалесценты после пневмонии или плевропневмонии;

— с рестриктивными или обструктивными нарушениями функции лёгких после ранее перенесенных операций на лёгких или грудной клетке;

— с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом;

— с эмфиземой лёгких, пневмосклерозом (в том числе посттуберкулезным), хроническим «лёгочным сердцем».

У больных двух последних групп может развиться тяжелая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся гипоксемией и гиперкапнией, в связи с чем им может быть показана амбулаторная долговременная кислородотерапия в домашних условиях.

Нами обобщен первый опыт групповой амбулаторной респираторной терапии 262 больных хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких, из них 225 больных, прошедших первичный курс респираторно-восстановительной терапии и 37 больных после повторного курса с интервалом не менее полугода.

Больные направлялись в амбулаторный респираторный центр участковыми терапевтами или самостоятельно записывались на прием к пульмонологу. Их обследовали и отбирали в соответствии с показателями для группового курсового лечения. Курсовое лечение двух групп больных (по 8—10 человек в каждой) проводилось ежедневно по 2 часа на протяжении двух недель. Такой режим работы с больными нам казался достаточным по продолжительности курса, но, как показал последующий анализ, более рациональным является трехнедельное курсовое лечение в условиях поликлиники, вследствие чего достигаются более благоприятные и лечебный, и психологический эффекты с улучшением большинства показателей и уменьшением вероятности обострений.

Разработанная и применяемая нами гибкая индивидуализированная программа дыхательной реадaptации амбулаторных больных хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких включает:

— обучение больных синхронному спонтанному дыханию с последующим стойким закреплением достигнутого ритма и типа дыхания;

— лечебную дыхательную гимнастику и дыхательную кинезитерапию с применением дозированной велоэргометрии;

— ингаляционную аэрозольтерапию с приме-

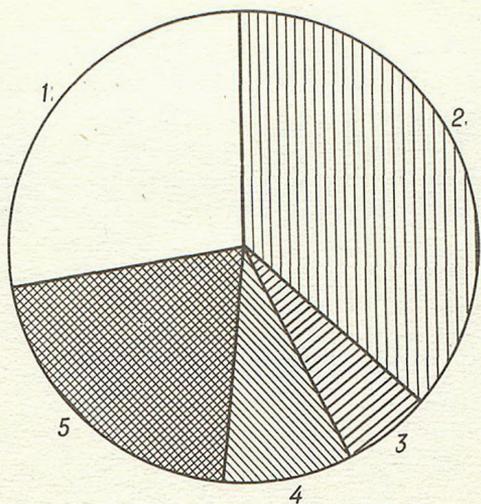


Рис. 1. Структура клинических форм хронических неспецифических заболеваний легких у больных, подвергшихся амбулаторной респираторной терапии.

нием небулайзеров, ультразвуковых и карманных ингаляторов с использованием различных медикаментозных средств;

— аппаратную вспомогательную вентиляцию легких с заданными параметрами в различных режимах;

— чрескожную электростимуляцию диафрагмы и ее деблокаж;

— произвольно регулируемую спонтанную вентиляцию легких с использованием различных приспособлений для создания сопротивления в фазу вдоха и выдоха;

— дозированную ингаляционную кислородотерапию с помощью различных источников кислорода и способов его введения;

— методы дыхательной физиотерапии, включая вакуумный и перкуссионный массаж грудной клетки;

— избирательные методы электрорефлексотерапии и цуботерапии;

— сеансы психологической разгрузки и медитации;

— доступные методы дыхательной фитотерапии;

— рекомендации по рациональному питанию и общей гигиене при хронических заболеваниях легких.

Под нашим наблюдением находились 225 человек, прошедших первичный двухнедельный курс респираторно-вспомогательной терапии в поликлиническом центре амбулаторной респираторной терапии. Среди них 164 женщины и 61 мужчина в возрасте 14—76 лет. Причем наибольшее число пациентов были в возрастных группах: от 40 до 49 лет — 145 (73 %) человек; от 50 до 59 лет — 50 (22 %) человек; от 30 до 39 лет — 30 (13,4 %) человек. Следует отметить, что 180 (80 %) человек продолжали работать, посещая занятия в амбулаторном респираторном центре, и лишь

45 (20 %) человек неработающих, среди которых 26 (11,6 %) человек — пенсионеры, 7 (3,1 %) человек инвалиды и 12 (5,3 %) человек — учащиеся. Большинство больных — 139 (61,8 %) человек страдали хроническим бронхитом. Структура клинических форм хронических неспецифических заболеваний легких представлена на диаграмме (рис. 1).

Большинство больных длительное время страдали различными заболеваниями легких: свыше 5 лет — 56,5 %, на протяжении 3—5 лет — 21,4 %, от 1 года до 3 лет — 19,5 % и лишь 2,6 % — до 1 года.

С целью оценки эффективности амбулаторной респираторной терапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких нами проведено анкетирование по составленному вопросу с последующей экспертной оценкой ответов и анализом клинических и клинко-диагностических данных у 170 (76 %) пациентов из 225, что подтверждает репрезентативность полученных результатов. Из 139 человек, страдающих хроническим бронхитом, анкетированы 99 (71,2 %) человек; из 56 больных, страдающих бронхиальной астмой, — 43 (76,8 %) человека; из них реконвалесцентов после перенесенной пневмонии — 16 (88,9 %) человек и все 12 человек в группе часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями.

При оценке эффективности респираторной терапии учитывались изменения таких клинических симптомов заболевания, как интенсивность кашля, отхождение мокроты, одышка или частота приступов удушья, общее самочувствие больных и динамика пневмотахографических показателей.

Важно отметить, что ни у одного из больных не отмечалось ухудшения состояния. У 12 (7 %) пациентов не произошло каких-либо существенных изменений, у 57 (33,5 %) больных общее состояние улучшилось незначительно, а значительное улучшение отметил 101 (59,5 %) человек. Одышка и приступы удушья до лечения наблюдались у 118 (69,4 %) больных. После лечения у двух больных одышка исчезла полностью, у 54 (45,8 %) человек — значительно уменьшилась и у такого же числа больных уменьшилась незначительно, тогда как у 8 больных — осталась прежней. Кашель до лечения наблюдался у 140 (82,9 %) человек. После лечения незначительное уменьшение его наблюдалось у 45 (31,9 %) человек, значительное уменьшение — у 67 (47,5 %) человек, у 18 (12,8 %) человек кашель полностью прекратился, тогда как у 10 (7 %) больных — усилился. Мокроту выделяли 137 (79,4 %) человек. В результате проведенного курса респираторной терапии прекратилось ее отхождение у 14 (10,3 %) человек, значительно уменьшилось отхождение мокроты и количество ее у 51 (37,7 %) человека, незначительное уменьшение ее наблюдалось у 31 (23 %) человека, без изменений — у 4 (3 %) человек. Увеличение количества и улучшение отхождения мокроты отмечено у 37 (26 %) человек, главным образом,

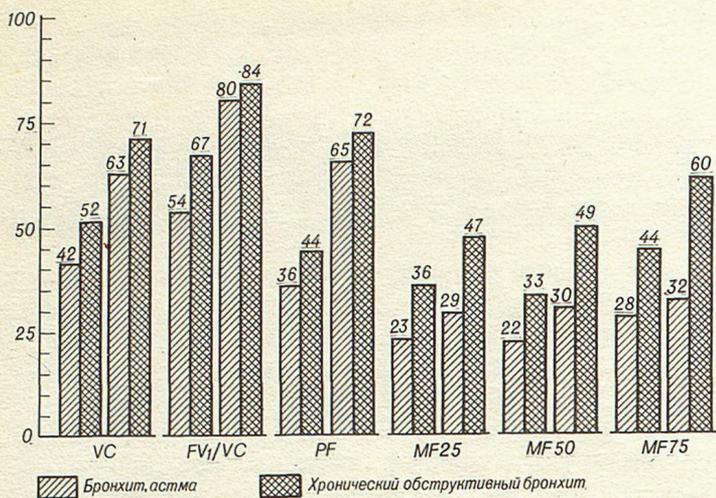


Рис. 2. Динамика спирографических показателей, зарегистрированных на пневмотахометре ЭТОН-01.

у которых ранее имелась задержка отхождения мокроты с усилением одышки и ухудшением общего состояния.

Динамика спирографических показателей, зарегистрированных на пневмотахометре «ЭТОН-01», представлена на рис. 2.

При анализе течения заболевания у 37 больных, прошедших повторные курсы амбулаторной респираторной терапии установили, что количество обострений за полгода после первичного курса респираторной терапии (по сравнению с тем же сроком до него) уменьшилось в 2,4 раза у больных с хроническим бронхитом, в 1,7 раза — у больных с бронхиальной астмой; не отмечалось обострения болезни у реконвалесцентов и часто, длительно болеющих респираторными заболеваниями. Количество дней нетрудоспособности при хроническом бронхите уменьшилось в 2,3 раза, а при бронхиальной астме — в 1,6 раза.

В комплексной программе лечения больных с хронической дыхательной недостаточностью нами предусмотрены три этапа ее реализации: госпитальный, амбулаторный и домашний. Если госпитальный (стационарный) этап апробирован и отработан на модели отделения интенсивной терапии и реанимации в условиях научно-исследовательского института или больницы, амбулаторное лечение — в условиях поликлиники, то лечение больных с хронической дыхательной недостаточностью в домашних условиях осуществляется впервые в нашей стране с применением автономных источников кислорода индивидуального пользования.

Долговременная кислородотерапия (ДКТ) должна проводиться, когда исчерпана рутинная медикаментозная терапия и немедикаментозная терапия, вне стадии обострения, при стабильном состоянии больных с хронической дыхательной

недостаточностью и устойчивой артериальной гипоксемией. Желание больных и готовность их строго выполнять врачебные назначения и режим ДКТ являются неременным условием успешной респираторно-восстановительной терапии в амбулаторных и домашних условиях.

Долговременная амбулаторная кислородотерапия подразумевает не только значительную продолжительность ее сроков, но и обязательное применение не менее 12—16 часов в сутки с помощью концентраторов кислорода адсорбционного типа, работающих по принципу «молекулярного сита».

Термин «амбулаторная кислородотерапия» включает всю деятельность больного, для которой требуется подвижность за пределы источника кислорода на расстояние нескольких метров. Больной не должен быть прикован к постели, должен быть физически активен, хотя ДКТ ограничивает больного и потому он не всегда надлежащим образом выполняет предписания врача, что может быть причиной неудач в лечении.

Как свидетельствует значительный зарубежный и первый наш отечественный опыт, для проведения качественной амбулаторной ДКТ необходимо сотрудничество самих больных и расширение программы их медицинского образования.

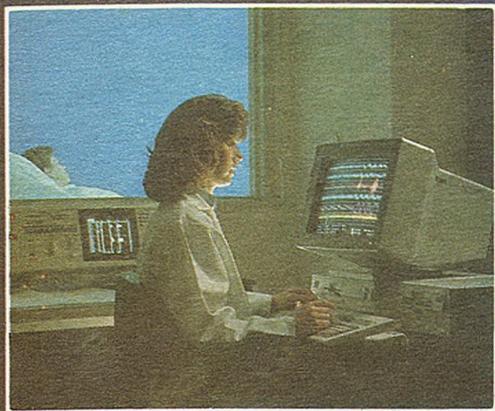
Чтобы осуществить строгий режим проведения долговременной низкопоточной кислородотерапии в домашних условиях, необходим передвижной малогабаритный и малозумный автономный источник кислорода, работающий от электросети, чем является концентратор кислорода с использованием средств доставки кислорода от него пациенту через длинный гибкий шланг и носовой катетер.

Имея опыт применения различных источников кислорода (пермеаторов, генераторов, концентраторов кислорода «Med CO — 1001» («MEDCOMMERZ»), «Perмоx» («DRÄGERWERK»), «Mini—O₂» («HEYER»), «DeVO/MC44» («DeVilbiss»), «BX 5000» («HEALTHDYNE») как в стационаре, поликлинике, так и на дому, мы отдали предпочтение концентратору «DeVO/MC 44», оценив все его положительные качества и надежность при длительной эксплуатации.

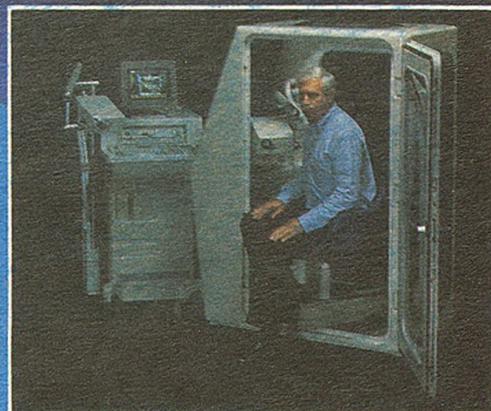
Для долговременной кислородотерапии на дому нами применены концентраторы кислорода этой фирмы у 33 больных с хронической дыхательной недостаточностью.

Эмфизема легких, пневмосклероз, хронический обструктивный бронхит или бронхит с астмоидным компонентом, хроническое легочное сердце и дыхательная недостаточность имелись у 30 больных, тогда как у трех больных дыхательная недостаточность была обусловлена идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Среди 33 больных, которым проводилось ДКТ на дому, 19 больных отобраны через противотуберкулезную сеть диспансера. У них имелся посттуберкулезный пневмосклероз, эмфизема легких, причем у 10 больных

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



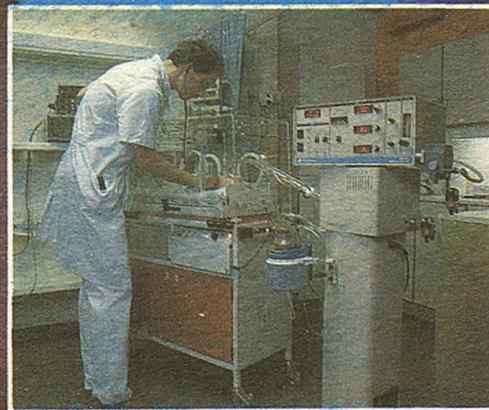
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию

 **SENSORMEDICS**

The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

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

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

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел: (095) 465-83-85; 465-83-58
Факс: (095) 465-83-85

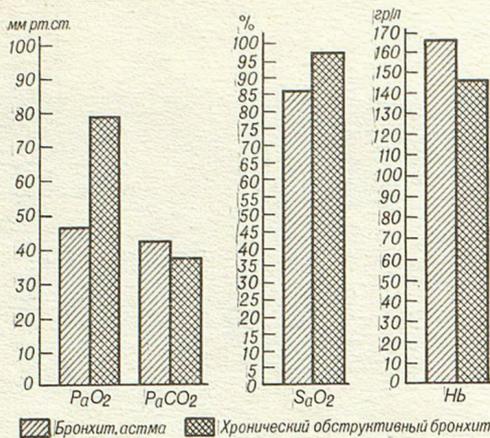


Рис. 3. Динамика средних показателей P_{aO_2} , P_{aCO_2} , S_{aO_2} , Hb при амбулаторной долговременной кислородотерапии.

имелись бронхоэктазы в легких, у 13 больных — хронический обструктивный бронхит или бронхит с астмоидным компонентом. При этом 12 больных ранее подвергались различным торакальным операциям по поводу туберкулеза, рака или неспецифических заболеваний легких. Все больные были психически сохранны, контактны, с большим желанием сотрудничали с нами, хотя у большинства из них имелись, помимо основного заболевания, выраженные атеросклеротические изменения, признаки гипертонической болезни, ишемическая болезнь сердца и другие сопутствующие заболевания и синдромы. Считаю крайне важным и ответственным процесс отбора больных для ДКТ. Необходимо ограничить контингент больных с учетом их возраста, интеллектуальных и физических возможностей, дисциплинированности, клинических проявлений дыхательной, легочно-сердечной недостаточности, не основываясь лишь на лабораторных газометрических показателях величины артериальной гипоксемии $P_{aO_2} < 55$ мм рт. ст., $P_{aCO_2} > 55$ мм рт. ст. Продолжительность ДКТ варьировала от 5 до 13 месяцев.

Оценивая лечебный эффект ДКТ, необходимо подходить дифференцированно, а также строго индивидуально. Положительный эффект как субъективно, так и на основании ряда объективных тестов отмечался у большинства больных в зависимости от прямой длительности кислородотерапии (по времени) и от продолжительности ее на протяжении суток.

Суточная продолжительность кислородотерапии, на наш взгляд, должна быть по принципу: чем дольше, тем лучше, однако без ограничения подвижности больного, с сохранением мобильности и обязательным использованием кислорода во время сна. У всех больных после освоения ими концентраторов кислорода наблюдалось при дыхании кислородом с расходом его в количестве 2—3 литров в мин, как правило, значительное уменьшение одышки, выраженный седативный эффект, нормализация сна, улучшение памяти и вни-

мания, повышение умственной работоспособности, восстановление физической активности, подъем настроения, бодрость, оптимизм, уменьшение чувства тревоги и безысходности. Большинство больных, находясь в режиме домашней дозированной кислородотерапии, уменьшили прием лекарств, в частности эуфиллина и сердечно-сосудистых средств, отказались или уменьшили дозы кортикостероидных гормонов и количество «карманных» ингаляций, ранее прописанных им лечащим врачом. Уменьшили прием седативных средств и транквилизаторов. Больные стали вести более подвижный образ жизни, выходить из дома, гулять и с меньшим напряжением преодолевали ранее трудные участки пути или подъем на лестницу.

Наиболее объективные лабораторные показатели тяжести дыхательной недостаточности, обусловленной артериальной гипоксемией и гиперкапнией, к сожалению, не всегда доступны в повседневной практике у такого тяжелого контингента больных, особенно прикованных к постели или немобильных на дальние расстояния. Поэтому контроль за газовым составом крови по микрометоду Аструпа осуществлялся лишь у 16 больных, тогда как для динамического контроля в процессе лечения чаще применялся метод пульсоксиметрии с помощью аппарата «Миольта», регистрирующий частоту пульса и насыщение артериальной крови кислородом.

Как свидетельствуют проведенные нами исследования, в процессе длительной дозированной кислородотерапии с помощью концентраторов кислорода в домашних условиях у больных с хронической дыхательной недостаточностью достигается во время кислородотерапии снижение и уменьшение тахикардии, дыхательной аритмии, повышается насыщение артериальной крови кислородом. Положительная динамика газового состава крови и гемоконцентрации в процессе долговременной кислородотерапии отображены на рис. 3.

В заключение следует отметить, что ДКТ в амбулаторных и домашних условиях у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью при хроническом обструктивном и рестриктивных заболеваниях легких является не только актуальной медицинской проблемой, но также важной социальной и экономической проблемой, поскольку продлевает жизнь больных и уменьшает сроки их пребывания в стационаре, а также частоту госпитализации больных. Таким образом повышается экономический эффект медицинской помощи крайне тяжелому контингенту пульмонологических больных.

Концентраторы кислорода фирмы «DeVilbiss» являются, на наш взгляд, наиболее приемлемыми, удобными и надежными в работе для проведения амбулаторной кислородотерапии больных с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью.

Разработка и создание новой медицинской ап-

паратуры для диагностики и лечения хронических заболеваний легких, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, является важным звеном в структуре медико-технического центра, организованного в рамках амбулаторно-поликлинического отделения СП «ЭТОН». Медицинские испытания лечебно-диагностической пульмонологической аппаратуры и инструментов осуществляются в амбулаторном респираторно-восстановительном центре на тех группах больных, जो-

торые впоследствии смогут их использовать самостоятельно в амбулаторных и домашних условиях.

Рационально организованная служба амбулаторного и домашнего лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в виде респираторно-восстановительных центров создается нами в различных регионах страны, используя накопленный опыт и медико-технические средства.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.3-07:[616.24:616.13]-07

Л. П. Воробьев, И. В. Маев, Л. А. Мерзлякин

ЛЕГОЧНЫЙ КРОВОТОК ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

LUNG BLOOD-FLOW IN ABNORMALITIES OF THE DIGESTIVE SYSTEM.

L. P. Vorobyev, I. V. Majev, L. A. Merzlykin

Summary

The article deals with the analysis of recent years literary data on changes of lung blood-flow in patients with liver and biliary tract diseases. The authors report that in such patients pulmonary hypertension associated with the failure of microcirculation occurs more than in 90 % of all cases. These phenomena seriously affect the respiratory system, hasten the onset of respiratory failure and worsen the prognosis for this group of patients. Thus, special attention, early diagnostics of the developing lung pathology as well as individual drug management are required for such patients.

Резюме

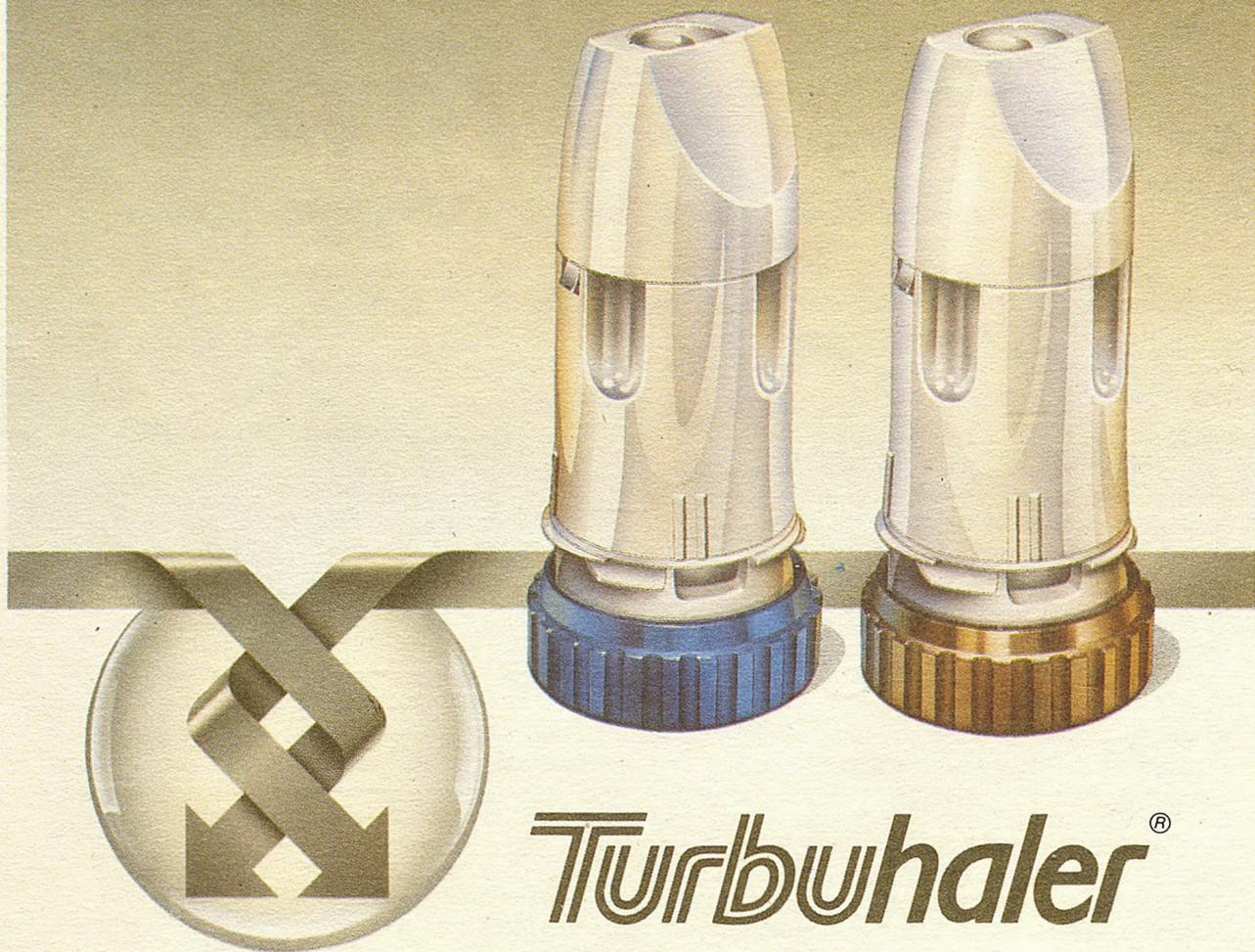
В статье приводится анализ литературных данных последних лет по изменению лёгочного кровотока у больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. В работе приводятся данные о том, что у подобных больных более чем в 90 % случаев наблюдаются изменения лёгочной гемодинамики в виде лёгочной артериальной гипертензии с нарушением гемомикроциркуляции. Эти явления оказывают существенное воздействие на органы дыхания, ускоряют формирование лёгочной дыхательной недостаточности, отягощают общее состояние и прогноз заболевания у данного контингента лиц. Такие больные требуют особого подхода, ранней диагностики развивающейся патологии лёгких, а также индивидуальной дифференцированной медикаментозной терапии.

В последние годы предметом особого интереса становятся вопросы значения межорганной связи и взаимодействий в этиопатогенезе ряда системных заболеваний, а также выработки на основе этого информативных методов ранней диагностики и рациональной тактики лечения подобных больных. К их числу относятся и особенности состояния органов дыхания при болезнях печени и желчных путей, оказывающие существенное воздействие на тяжесть состояния и прогноз данного контингента лиц [1, 37, 58].

В конце 60-х годов появились работы, указы-

вающие на поражения при циррозах печени дыхательной и сердечно-сосудистой систем [4—6, 25]. Достоверные изменения состояния органов дыхания при болезнях печени наблюдаются у 40—70 % больных, а при хронических холециститах, гепатитах изменения лёгочной гемодинамики имеют место у 94 % пациентов [2, 21]. Результаты большинства исследований показывают, что при хронических гепатитах и циррозах печени происходят макро- и микроциркуляторные сдвиги во многих органах и системах [18, 32, 35]. Наличие печеночной патологии оказывает существен-

Technology
that simplifies
technique



Turbuhaler®

*Turbuhaler is available for inhalation of the β_2 -agonist
TERBUTALINE and the corticosteroid BUDESONIDE*

ASTRA

Further information is available on request from
Astra Draco AB
P.O. Box 34, S-221 00 Lund, Sweden

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ:

Краснопресненская наб. 12

Офис 903, этаж 9

Москва 123610

Телефон

253 29 80, 253 29 81

Телекс 413921

Совместное предприятие **BALTIC AMADEUS**
и фирма **CUSTO MED** (Германия)

 **BALTIC
AMADEUS**

med
custo

**Компьютерная
диагностическая
система
для
исследования
функций внешнего
дыхания**

Компактность, простота в обращении,
максимум удобств персоналу и
пациенту, надежность, пригодность
для массовых исследований и
контроля за результатами лечения,
большой набор определенных
показателей, исследования
дыхательного сопротивления методом
форсированных осцилляций - все это
делает систему **CUSTO VIT**
необходимой для каждого врача
пульмонолога



CUSTO VIT

СОВМЕСТНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
Академийос 4, 2600 Вильнюс, Литва Тел. (0122) 359903, факс (0122) 359909 телекс 261145 BAMAD SU
телетайп 02 303368 БАЛТ

венное влияние и на легочный кровоток [3, 28, 47, 48].

Впервые на поражение легких у больного с циррозом печени с выраженными явлениями дыхательной недостаточности, плохо компенсирующейся лечением кислородом, указал Fluckiger в 1884 году [2]. В дальнейшем на сочетанное поражение печени и легких у больных хроническим гепатитом и особенно циррозом печени указывал целый ряд исследователей [3, 25, 35].

При исследовании легочного кровотока рентгенологическими и функциональными методами у больных циррозом печени Seigenigic и Cortet в 92 % случаев обнаружили альвеолярную вазодилатацию с легочной гипертензией; регистрация повышенного давления в малом круге кровообращения отмечалась уже в доклинической стадии [11]. Эти данные были подтверждены реографическими и сцинтиграфическими методами, которые позволили выявить у больных хроническими гепатитами и циррозами печени выраженные нарушения внутрилегочной гемодинамики с развитием артериовенозного шунтирования кровотока, гиперволемии и легочной гипертензии, снижением функциональной активности легких, степень выраженности которых находилась в прямой корреляционной зависимости от уровня портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной недостаточности [7, 9, 18, 20, 21].

К. Katoh et al. [50] при реографическом и радионуклидном исследованиях легочного кровотока, проведенных у 64 больных с постнекротическим циррозом печени, в 94 % случаев выявили значительное увеличение внутрилегочного артериовенозного шунтирования кровотока, легочную гипертензию и гиперволемию малого круга кровообращения, степень выраженности которых тесно коррелировала между собой, а также зависела от функциональной активности печени.

Л. И. Ольбинская и др. [33] при исследовании 102 больных циррозом печени методом поликардиографии в 77,3 % случаев зарегистрировала повышение величины систолического давления в легочной артерии от 25 до 106 мм рт. ст., колебания которого находились в прямой зависимости от стадии и глубины дистрофического процесса в печени. При этом более чем у 50 % больных легочная гипертензия сочеталась с наличием признаков дыхательной недостаточности. Более распространенной (до 88,4 %) легочная гипертензия определялась у больных циррозом печени в стадии стойкого асцита, у которых также значительно выше оказывалась активность цирротического процесса в печени и степень печеночноклеточной недостаточности.

По сообщениям Г. А. Моргунова и др. [32], систолическое давление в легочной артерии и правом желудочке у 46 больных хроническим гепатитом равнялось $36,0 \pm 8,65$ мм рт. ст. против $16,5 \pm 2,06$ мм рт. ст. в контроле, при циррозе печени оно превышало контроль до 178 % на фоне

асцита и до 138 % в доасцитической стадии. Реограммы легких при этом носили гиперволемический характер с увеличением времени пульмонального кровотока. Одновременно у больных циррозом печени с внутрипеченочной блокадой воротного кровотока было выявлено нарастание давления и в правых отделах сердца [22, 36].

Наши исследования убедительно свидетельствуют, что у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, наряду с портальной гипертензией, имеются и достоверные признаки легочной гипертензии. В частности, отмечается возрастание величины среднего давления в легочной артерии, а также существенное увеличение диаметра этого сосуда, наблюдается некоторое ускорение кровотока в нем [13, 14, 30]. Все эти изменения были более выражены у больных с циррозом печени, у которых также более значительными оказывались и нарушение печеночного кровотока, и степень портальной гипертензии. На фоне лечения, приводящего к снижению активности патологического процесса в печени, степени выраженности печеночной недостаточности и портальной гипертензии, отмечалось и достоверное уменьшение нарушений кровотока в печени, легочная гипертензия также достоверно снижалась [2].

Относительно самого механизма развития легочной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени высказываются различные точки зрения. Ряд исследователей в качестве ведущего звена в патогенезе ее возникновения называют гиперволемию малого круга кровообращения, возникающую на фоне портопульмонального шунтирования кровотока со сбросом крови из системы воротной вены в систему легочной артерии и далее приводящего к выраженному снижению оксигенации крови в легких, развитию артериальной гипоксемии и последующей тканевой гипоксии вследствие недостаточного поступления кислорода с током крови к тканям [5, 8]. Другие исследователи считают, что ведущей причиной легочной гипертензии является тромбоз сосудов легких с последующим выделением в кровоток большого количества вазоактивных веществ типа ферритина, гистамина, серотонина, ренина, адреналина, приводящих к расширению легочных капилляров, что значительно повышает степень гиперволемии и давление крови в них [17, 46, 49]. Сообщается и о первичном повышении в организме этих веществ вследствие снижения интенсивности их разрушения в затронутой патологическим процессом паренхиме печени [17, 49, 52]. Определенную роль в развитии легочной гипертензии отводят системному воспалению легочных сосудов — васкулиту, приводящему к повышению легочного сосудистого сопротивления и выраженному повышению гидродинамического давления в сосудах легких [19], гипоксемии [23], анемии [34], часто наблюдаю-

щимся у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы [52].

Пусковым моментом в возникновении легочной гипертензии при болезнях печени, которая далее закономерно приводит к перегрузке и гипертрофии правых отделов сердца, служит развивающаяся на фоне портопультмонального коллатерального сброса крови гиперволемиа малого круга кровообращения [29, 35].

В литературе имеются сообщения о больных с выраженной гипоксемией и легочной гипертензией, у которых в большой круг кровообращения поступало до 40 % сердечного выброса неартериализированной шунтирующейся крови [40, 54].

В большинстве случаев при заболеваниях печени внутрилегочный сброс крови оказывается менее значительным, но часто имеет тенденцию к транзитному росту под действием нейрогуморальных влияний [6, 26].

Артериовенозные анастомозы, нередко имеющие гломусную структуру, обычно определяются в базальных отделах легких, где в силу действия гравитации скорость кровотока по ним и соответственно степень гипоксии тканей особенно велики [51, 53].

По данным В. L. Andersen et al. [37], наиболее часто внутрилегочные анастомозы формируются между бассейнами верхней полой вены и правой легочной артерией, при этом если диаметр нормальных легочных капилляров не превышает 8—13 мкм, то в анастомозирующих микрососудах он составляет 20—30 мкм и более.

Портопультмональный и внутрилегочный сброс крови осуществляется обычно между бассейнами полунепарной и медиастинальной вен с участием примыкающих к ним перизофагальных сосудов, прободающих плевру, дренирующих легочные капилляры и способных пропускать микротромбоэмболы из воротной системы в легкие [59, 60]. Сообщается о возможном участии в формировании анастомозов бронхиальных вен [50, 60]. Степень портопультмонального сброса крови коррелирует со степенью гиперволемии малого круга, возникающей на фоне такого шунтирования, а также со степенью развивающейся на фоне этих гемодинамических нарушений легочной гипертензии [24, 31, 59].

Возникающая при болезнях печени легочная гипертензия сопровождается и нарушениями ангиоархитектоники легких. Начальные изменения сосудов при этом возникают преимущественно в венолярном отделении микроциркуляторного русла легких и интраорганных венах, отражая тем самым направление шунтирования кровотока, далее появляются изменения в артериальном отделе микроциркуляторного русла легких, затем к данным нарушениям присоединяются и структурные изменения сосудистой стенки в виде развития дистрофических процессов в паренхиме [27, 29, 42].

Ю. Г. Алексеевских [1, 2] при клинико-морфологическом исследовании больных циррозом пече-

ни с синдромом портальной гипертензии отмечает достоверные признаки застоя по малому кругу кровообращения — резкое увеличение массы легких, их полнокровие, расширение просвета легочной артерии и ее ветвей I и II порядка, их артериосклеротическое перерождение, тромбоз, склероз и гиалиноз сосудистой стенки. Одновременно в паренхиме легких обнаруживались множественные функционирующие веновеноулярные и артериовенозные анастомозы, а также гломусные анастомозы, которые, выделяя вазоактивные вещества типа ацетилхолина, увеличивали приток крови к легким.

Нет единого мнения и о причинах возникновения у больных с заболеваниями печени и желчных путей артериальной гипоксемии. В числе основных факторов ее возникновения называются сброс крови по портосистемным анастомозам, снижение вентиляционно-перфузионного соотношения в легких вследствие выключения участков легочной паренхимы из дыхания из-за высокого стояния диафрагмы на фоне гепатомегалии, а также снижение интенсивности газообмена через нарушенный аэрогематический барьер, снижение кислородзахватывающей способности мембраны эритроцитов, анемия [16, 19].

По данным Х. Х. Мансурова и др. [31], ведущей причиной гипоксии служит наличие артериовенозных анастомозов и склерозирование альвеолярных мембран.

Гипоксия закономерно повышает степень шунтирования крови за счет раскрытия новых интрапультмональных шунтов, тем самым стимулируя дальнейшее нарушение легочной гемодинамики, ведущее к прогрессированию артериальной гипоксемии и легочной гипертензии [55, 60].

Наличие артериовенозных анастомозов в легких — не единственная причина артериальной гипоксемии при заболеваниях органов гепатобилиарной системы. Интоксикационные воздействия на альвеолярно-капиллярную мембрану, связанные с нарушением инактивации целого ряда веществ в печени вследствие развития гепатоцеллюлярной недостаточности, в частности избыток циркулирующих в крови гистамина, эстрогенов, серотонина, могут способствовать отеку ее соединительнотканной прослойки, затрудняющему диффузию кислорода через структуры аэрогематического барьера из просвета альвеол в кровь [57, 59]. У больных с печеночной недостаточностью эти механизмы могут играть большую роль.

При циррозе печени было доказано наличие изменений сосудистой системы на капиллярном и прекапиллярном уровне с развитием генерализованного патологического шунтирования кровотока [13, 48]. Артериовенозные анастомозы в легких могут наблюдаться в норме, однако большого значения в регуляции органного кровотока они не имеют [34]. И лишь при формировании синдрома портальной гипертензии и печеночной недостаточности объем интрапультмонального шунтирова-

UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN[®], комбинация ингибитора бета-лактамаз
сульбактама и ампициллина, преодолевает
устойчивость возбудителей.
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN[®], защищает ампициллина от разрушения
бета-лактамазами.

UNASYN[®], восстанавливает и расширяет
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN[®], уменьшает потребность
комбинированной терапии
при инфекциях смешанной
микрофлорой.

β-лактам

защита
бета-лактамного
кольца

UNASYN[®] ^{BM}/_{BB}

сульбактам/ампициллин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

UNASYN[®] BM/BB

в виде сухого порошка для реконституирования
выпускается во флаконах, содержащих эквиваленты
1,0 г + 2,0 г; 0,5 г + 1,0 г; 0,25 г + 0,5 г, сульбактама и
ампициллина соответственно.

ПОКАЗАНИЯ:

UNASYN[®] BM/BB назначают при инфекциях,
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Противопоказано больным, имеющим в анамнезе
аллергические реакции к какому-либо из пенициллинов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

До начала лечения пенициллином следует провести
тщательное обследование относительно предыдущих
сверхчувствительных реакций на пенициллин,
цефалоспорины и другие алергены. Безопасность
применения препарата беременными и кормящими
женщинами не установлена.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Как и в случае применения любых антибиотиков,
необходимо постоянное наблюдение за признаками
чрезмерного разрастания невосприимчивых организмов,
включая грибки. Как и при применении любого
сильнодействующего системного средства, в течение
длительного курса лечения целесообразно
периодически проверять наличие дисфункции какой-либо
системы органов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Может наблюдаться боль в месте инъекции, редко
флебит. Наиболее часто отмеченные реакции:
тошнота, рвота и диарея.

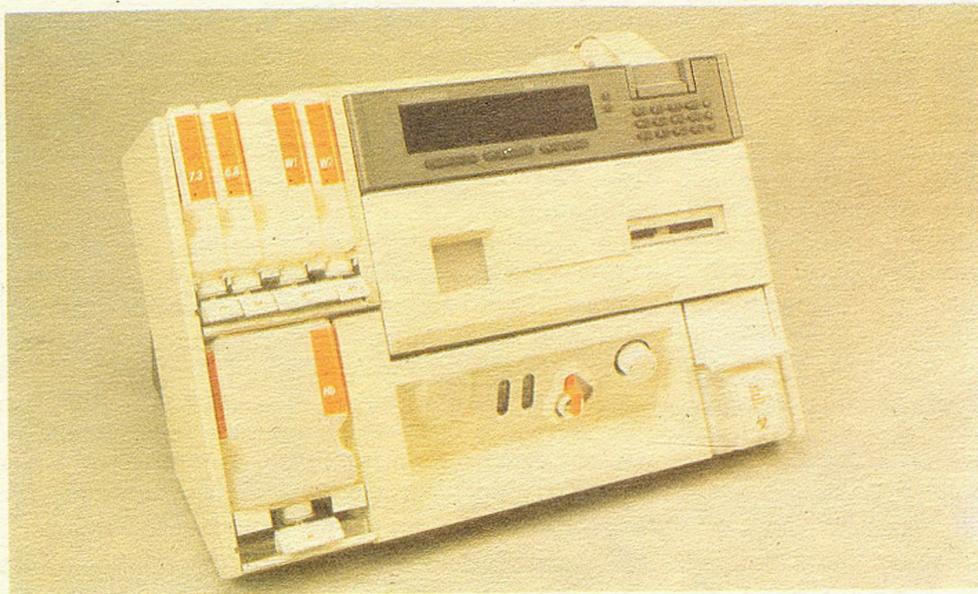
ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

UNASYN[®] BM/BB может вводиться внутривенно или
внутримышечно. Дозировка для взрослых находится в
пределах 1,5-12 г в сутки отдельными дозами каждые
6,8 или 12 часов до максимальной суточной дозы
сульбактама 4 г. Дозировка для лечения большинства
инфекций у детей всех возрастов и новорожденных
составляет 150 мг/кг сутки отдельными дозами каждые
6 или 8 часов. Новорожденными в течение первой
недели жизни лекарство обычно вводится через каждые
12 часов. Больным с тяжелыми нарушениями функции
почек, дозы UNASYN[®] BM/BB должны вводиться
реже, в соответствии с обычной практикой применения
ампициллина.

Перед назначением UNASYN[®] BM/BB необходимо
ознакомиться с инструкцией по его применению.

Pfizer

Новая технология в измерении газов крови



анализаторы, которые не требуют традиционного обслуживания электродов, реактивов. Время, которое тратится на обслуживание электродов, сокращается с 1–2 часов в неделю до 1–2 часов в год.

Анализаторы проводят следующие измерения в одной пробе:

278: pH, PO₂, PCO₂

280: pH, PO₂, PCO₂, tHb

288: pH, PO₂, PCO₂, tHb, Na⁺, K⁺, и Ca⁺⁺ или Cl⁻

Ciba Corning Diagnostitcs Limited
103104, Москва, Южинский пер., 15
комната 4
Телефон: 973-24-06
Факс: 973-24-07

CIBA-CORNING

ния кровотока, достигая критических величин, приводит к артериальной гипоксемии и легочной гипертензии, наиболее выраженных при активном циррозе печени [60].

Возникающая при болезнях печени гипоксия сама по себе служит важным фактором дополнительной альтерации печеночной паренхимы, потребность которой в кислороде достаточно высока [14, 23].

В патогенезе легочной гипертензии у больных с заболеваниями печени и желчных путей важную роль могут играть и тромбоэмболы мелких сосудов легких, поступающие по коллатеральным анастомозам из системы воротной вены [38, 39]. Процесс «организации» тромбоэмболов обычно сопровождается локальным фиброзом стенок пораженных сосудов с характерным сужением и обтурацией их просвета формирующейся фиброзной тканью [42].

Гиперволемиа и застой крови в малом круге кровообращения, легочная гипертензия существенным образом снижают и эффективность лимфатического дренажа в легких, что также усугубляет недостаточность легочного кровообращения, способствует росту артериальной гипоксемии, легочной гипертензии и дыхательной недостаточности [44, 53].

Застой крови в малом круге кровообращения, интрапюльмональное шунтирование кровотока, гипоксия и легочная гипертензия приводят к изменению функционального состояния и самих легких. Так, при всех формах цирроза печени и хронического гепатита достаточно часто определяются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и воспалительные изменения легочной паренхимы, отмечаются одышка, кашель, скопление жидкости в плевральных полостях, акроцианоз, застойные хрипы в нижних отделах легких. Рентгенологически у таких пациентов отмечаются полнокровие легочных полей, выпотной плеврит, к тому же не всегда правосторонний, последний при микронодулярном циррозе печени носит обычно торпидный характер [16, 19, 24]. Нередко при рентгенологическом исследовании выявляется сочетание диффузного пневмосклероза и дискоидных ателектазов [48]. Степень выраженности этих признаков зависит от активности основного патологического процесса в печени.

Легочная гиповентиляция и пневмосклероз, а также увеличение диаметра анастомозирующих в легких капилляров приводят к увеличению диффузионной дистанции газов в легких и еще более затрудняют в них газообмен [12, 19, 43]. В просвете альвеол в этом случае начинают скапливаться сидерофаги, откладываются гемосидерин, PAS-макрофаги, которые осуществляют резорбцию образующегося в условиях артериальной гипоксемии и легочной гипертензии альвеолярного выпота [18, 44]. Это еще более нарушает функциональную активность легких и процесс оксигенации крови в них.

Э. П. Бербенцова [5] сообщает, что у больных хроническим гепатитом и циррозом печени имеет место снижение показателей бронхиальной проходимости, чаще носящее транзиторный, субклинический характер и нормализующееся на фоне приема адреналина. В патогенезе такого снижения проходимости помимо бронхоспазма может играть определенную роль и сужение просвета бронхов вследствие отека и склероза бронхиальной стенки на фоне застойных явлений в легких. Отмечалось уменьшение резерва легочной вентиляции и коэффициента использования кислорода. Сообщается о значительном улучшении состояния больных после длительного курса оксигенотерапии.

По данным наших собственных исследований, у больных хроническим гепатитом и циррозом печени имеют место снижение показателей бронхиальной проходимости и уменьшение интенсивности газообмена в легочной паренхиме [8].

В патогенезе отека и склероза альвеолярных мембран, помимо гипоксии, определенное значение имеют и повышенные концентрации в крови гистамина, серотонина, эстрогенов, а также диспротеинемия и гиперволемиа [8, 45].

В работе Н. Boot et al. [39] приводятся результаты сравнительного рандомизированного исследования эффективности использования нитроглицерина, атенолола и нифедипина с целью медикаментозной коррекции легочной гипертензии у больного микронодулярным циррозом печени по данным острых фармакологических проб. При этом оказалось, что нитроглицерин не приводил к сколько-нибудь значительному снижению давления в малом круге кровообращения, в то же время прием нифедипина и атенолола вызывал заметное снижение легочной гипертензии [10, 12, 15, 16, 38].

Согласно данным, полученным Cervinka et al. [13], пероральный прием пролонгированных нитратов, в частности нитросорбида, вызывал заметное снижение портальной гипертензии при циррозах печени и способствовал разгрузке малого круга кровообращения.

Т. Н. Санина сообщает, что значительное улучшение гемодинамических показателей у больных хроническим гепатитом и циррозом печени достигается на фоне курсового лечения антагонистом кальция коринфаром, оказывающим мощный вазодилатирующий эффект [13]. В то же время Т. Chan et al. [41] не обнаружили достоверного изменения показателей портальнопеченочного кровотока у больных циррозом печени на фоне лечения данными препаратами, которые улучшали лишь гемодинамику легких.

Для снижения степени легочной гипертензии у больных с синдромом портальной гипертензии можно использовать эуфиллин, внутривенное введение которого приводит к снижению давления в легочной артерии на 20,6 %, а сопротивления легочных сосудов — на 31,5 % [56, 61].

Следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения по данной проблеме носят достаточно разрозненный и противоречивый характер, часто не являясь комплексными. Между тем, использование методов индивидуализированной медикаментозной коррекции нарушений гемодинамики малого круга кровообращения у гастроэнтерологических больных является патогенетически оправданным и перспективным направлением клинической медицины. Все это делает логичным дальнейшее изучение вопросов фармакотерапии легочной гипертензии при болезнях печени с учетом характера комплексного влияния изучаемых лекарственных препаратов на состояние гемодинамики больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевских Ю. Г. // Арх. пат.— 1979.— № 5.— С. 38—43.
2. Алексеевских Ю. Г. Структурно-функциональное состояние малого круга кровообращения при хронической печеночной и почечной недостаточности: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1985.
3. Антоненко Н. И. Состояние малого круга кровообращения у больных циррозом печени: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1980.
4. Беляева В. С. Состояние гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1968.
5. Бербенцова Э. П. Функциональное состояние легких при циррозе печени: Дис. ... канд. мед. наук.— Душанбе, 1969.
6. Бондарь З. А., Ивков В. Г. // Тер. арх.— 1968.— № 1.— С. 73—82.
7. Броновец И. Н. // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии.— М., 1982.— С. 6—8.
8. Бусарова Г. В., Воробьев Л. П., Маев И. В., Мерзлик Л. А. // Тер. арх.— 1990.— № 2.— С. 39—40.
9. Васютков В. Я., Блохин В. Н. // Клин. мед.— 1982.— № 4.— С. 69—71.
10. Воробьев Л. П., Маев И. В. // Там же.— 1988.— № 1.— С. 24—28.
11. Воробьев Л. П., Маев И. В. // Сов. мед.— 1989.— № 5.— С. 44—48.
12. Воробьев Л. П., Маев И. В. // Там же.— № 12.— С. 77—80.
13. Воробьев Л. П., Маев И. В. Болезни печени и кровообращения.— М., 1990.
14. Воробьев Л. П., Маев И. В. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения при болезнях печени // Врач. дело.— 1990.— № 7.— С. 16—19.
15. Воробьев Л. П., Маев И. В. // Фармакол. и токсикол.— 1991.— № 5.— С. 54—57.
16. Воробьев Л. П., Маев И. В., Андреев Н. Г. // Клин. мед.— 1991.— № 2.— С. 64—67.
17. Воробьев Л. П., Маев И. В., Андреев Н. Г. // Сов. мед.— 1991.— № 2.— С. 70—72.
18. Ганжа И. М. Состояние сердечно-сосудистой системы при болезнях печени и желчных путей: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1959.
19. Геллер Л. И., Козлова З. П., Концевая Н. Г. // Сов. мед.— 1970.— № 3.— С. 19—21.
20. Геллер Л. И., Геллер А. Л. // Клин. мед.— 1987.— № 12.— С. 24—29.
21. Горбатенко В. П., Чечулин А. С., Меньшиков В. В. и др. // Тер. арх.— 1967.— № 1.— С. 66—72.
22. Далимов К. С., Хамидов П. М. // Мед. журн. Узбекистана.— 1985.— № 5.— С. 36—38.
23. Душанин С. А., Морев А. Г., Бойчук Г. К. // Врач. дело.— 1972.— № 1.— С. 81—84.
24. Ершов Ю. А., Помелова Л. А., Кулагина Т. В. и др. // Сов. мед.— 1984.— № 7.— С. 17—23.
25. Ивков В. Г. Особенности гемодинамики при циррозе печени: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1969.
26. Ивков В. Г. // Клин. мед.— 1977.— № 4.— С. 20—24.
27. Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Антоненко И. И., Алексеевских Ю. Г. // Тер. арх.— 1981.— № 11.— С. 59—62.
28. Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Горбатенко В. П., Алексеевских Ю. Г. // Кардиология.— 1979.— № 2.— С. 48—54.
29. Логинов А. С., Клемашев И. С. // Там же.— 1970.— № 8.— С. 75—78.
30. Маев И. В., Воробьев Л. П., Белова Л. М., Андреев Н. Г. // Врач. дело.— 1991.— № 3.— С. 28—30.
31. Мансуров Х. Х., Пиганова А. А. // Клин. мед.— 1976.— № 10.— С. 78—81.
32. Моргунов Г. А., Стрельцова Г. П. // Кровообращение.— 1984.— Т. 17, № 5.— С. 32—35.
33. Ольбинская Л. И., Антоненко И. И. // Сов. мед.— 1980.— № 8.— С. 12—16.
34. Персидский В. Я., Кравченко А. И., Горголь В. А. и др. // Врач. дело.— 1981.— № 6.— С. 9—11.
35. Подымова С. Д., Белозеров Е. С., Романова Э. В., Жукова Т. Г. // Клин. мед.— 1986.— № 6.— С. 102—106.
36. Ханина С. Б., Жданов В. С. // Сов. мед.— 1981.— № 12.— С. 28—32.
37. Andersen B. L., Gordon L., Buse M. G. Intrapulmonary shunting associated with cirrhosis incidental diagnosis by perfusion lung scan // Clin. Nucl. Med.— 1982.— Vol. 7, N 3.— P. 108—110.
38. Blei A. T., Adams K. Organic nitrates in portal hypertension // Europ. Heart J.— 1988.— Vol. 9, Suppl. A.— P. 205—211.
39. Boot H., Vissel F. C., Thigs J. C., Menwissen S. G. H. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension // Europ. Heart J.— 1987.— Vol. 8, N 6.— P. 656—660.
40. Burns P., Taylor K., Blei A. T. Doppler flowmetry in portal hypertension // Gastroenterology.— 1987.— Vol. 92, N 3.— P. 824—826.
41. Chan T., Palevsky H. T., Miller W. T. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension // Amer. J. Roentgenol.— 1988.— Vol. 151, N 5.— P. 909—914.
42. Cohen M. D., Rubin L. J., Taylor W. E., Cuthfert J. A. Primary pulmonary hypertension // Hepatology.— 1983.— Vol. 3, N 4.— P. 588—592.
43. Cohen N., Mendelon H. Concurrent "active jaundice cirrhosis" and "primary pulmonary hypertension" // Amer. J. Med.— 1965.— Vol. 39.— P. 127—133.
44. Edwards B. S., Kenneth W., Williams D. E. Coexistent pulmonary and portal hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol.— 1987.— Vol. 10, N 6.— P. 1233—1238.
45. Felt R. W., Blaine E., Kozak B. E. et al. Hepatogenic pulmonary angiodysplasia // Chest.— 1987.— Vol. 91, N 6.— P. 920—922.
46. Fisher D. Portal hypertension in adults caused by chronic non-cirrhotic hepatopathies // Presse méd.— 1988.— Vol. 17, N 26.— P. 1338—1340.
47. Goldberg B. B., Wells P. N. T. Ultrasonics in Clinical Diagnosis.— Toronto, 1983 — P. 240.
48. Goldberg S. J., Vasko S. D., Allen H. D., Marx G. R. Can the technique for Doppler estimate of pulmonary stenosis gradient be simplified? // Amer. Heart J.— 1986.— Vol. 111, N 4.— P. 709—713.
49. Groszmann R. J. Drug therapy of portal hypertension // Amer. J. Gastroent.— 1987.— Vol. 82, N 2.— P. 107—113.
50. Katch K., Matsunaga K., Chiba J. et al. Multiple pulmonary arterio-venous fistulas in liver cirrhosis // Nippon. Kuoba. Shikkan Gakkai Zasshi.— 1982.— Vol. 20, N 7.— P. 871—876.
51. Koshy A., Hadengue A., Lee S. S. et al. Possible deleterious hemodynamics effect of nifedipine on portal hypertension in patients with cirrhosis // Clin. Pharmacol. Ther.— 1987.— Vol. 42, N 3.— P. 295—298.
52. Lenz K. Cardiovascular function in liver cirrhosis // Leber Magen. Darm.— 1987.— Bd 17, N 2.— S. 84—94.
53. Mastai R., Bosch J., Navasa M. et al. Effect of a-adre-

- nergic blockade on azygos blood flow // J. Hepatol.— 1987.— Vol. 4, N 1.— P. 71—79.
54. Mosaley R. H. Pulmonary hypertension and liver disease // Ann. intern. Med.— 1988.— Vol. 109, N 8.— P. 679—680.
55. Ohnishi K., Saito M., Sato S. et al. Portal hemodynamics in idiopathic portal hypertension // Gastroenterology.— 1987.— Vol. 32, N 3.— P. 751—758.
56. Ohnishi K., Sato S., Pugliese D. et al. Changes in splanchnic circulation with progression of chronic liver disease studied by Doppler flowmetry // Amer. J. Gastroent.— 1987.— Vol. 82, N 3.— P. 507—511.
57. Qureshi H. Effect of sublingual isosorbide dinitrate on wedged hepatic venous pressure in chirrhotics with portal hypertension // Indian J. Gastroent.— 1988.— Vol. 7, N 3.— P. 161—162.
58. Rodrigues-Roisin R., Roca J., Agusti A. G. et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis // Amer. Rev. resp. Dis.— 1987.— Vol. 135, N 5.— P. 1085—1092.
59. Rodrigues F. E., Feerro K. C. Portal hypertension and pulmonary arterial hypertension // Med. Clin. (Barc.).— 1985.— Vol. 85, N 16.— P. 681—684.
60. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System.— Oxford, 1987.— P. 821.
61. Zoli H., Marchesini G., Cordiani M. R. et al. Echo-doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects // J. clin. Ultrasound.— 1986.— Vol. 14, N 6.— P. 429—435.

Поступила 22.02.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.248-06-616.12-008.331.1].085.225

В. Ф. Жданов, В. И. Амосов, Н. А. Кузубова, А. М. Осипов

ВЛИЯНИЕ ТРЕНТАЛА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СИСТЕМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE INFLUENCE OF TRENTAL ON PULMONARY MICROCIRCULATION AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION.

V. F. Zhdanov, V. I. Amosov, N. A. Kuzubova, A. M. Osipov

Summary

The influence of trental on pulmonary microcirculation and central hemodynamics was assessed in 32 asthmatics with slight to mild degree of severity and systemic arterial hypertension in 21 of them. Direct methods of measuring blood circulation and lung scintigraphy were used.

It turned out that lung microcirculation plays an important role in bronchial asthma pathogenesis.

In case of associated systemic hypertension, compensatory reactions realized by means of modifications in lung microcirculation can slow down the progression of gas exchange disturbances.

Trental proved to be clearly effective in patients with bronchial asthma and can be used in treatment of such patients.

Резюме

У 32 больных бронхиальной астмой (БА) с легким и среднетяжелым течением заболевания, из которых у 21 имелась сопутствующая системная артериальная гипертензия, изучено влияние трентала на центральную гемодинамику и легочную микроциркуляцию. Использовались прямые методы исследования кровообращения и скинтиграфия легких.

Установлено существенное участие легочного кровообращения (прежде всего на уровне микроциркуляции) в патогенезе бронхиальной астмы. На основании полученных данных высказано мнение о том, что при сопутствующей артериальной гипертензии компенсаторные реакции, реализуемые в значительной степени за счет перестройки микроциркуляции легких, могут сдерживать прогрессирование нарушений газообмена.

Трентал оказывает отчетливое положительное влияние на больных бронхиальной астмой, что позволяет рекомендовать его для использования в комплексной терапии этих больных.

За последние два десятилетия препараты пентоксифиллин, трентал, агапурин, относящиеся к группе пуринов, достаточно прочно вошли в клини-

ческую практику как средства, активно влияющие на микроциркуляцию тканей. Вместе с тем вопрос об использовании их при хронических

заболеваниях легких и, в частности, при бронхиальной астме (БА) освещен лишь в единичных публикациях [2, 7].

В настоящей работе мы поставили цель изучить изменения микроциркуляции легких и центральной гемодинамики у больных БА в процессе однократного (парентерального) и курсового (перорального) применения трентала. При этом была проведена сравнительная оценка больных бронхиальной астмой с артериальной гипертензией большого круга кровообращения (АГ) и с нормальным артериальным давлением.

Изучены результаты обследования и лечения тренталом 32 больных БА с легким (БАЛТ, 14 чел.) и среднетяжелым (БАСТ, 18 чел.) течением заболевания в возрасте 40—60 лет (средний возраст 51 год), мужчин — 11, женщин — 21. Большинство пациентов (24 чел.) имели фазу затихающего обострения, 8 — фазу обострения. У 26 больных ведущим клинико-патогенетическим вариантом бронхиальной астмы был инфекционно-зависимый, у 6 атопический.

В группу больных БА, имеющих системную артериальную гипертензию (с подъемами АД выше 160/95 мм рт. ст.), вошел 21 человек, в группу с нормальным давлением — 11 чел.

У всех больных с артериальной гипертензией проявления ее возникали на фоне уже сформировавшегося заболевания легких и у подавляющего большинства (18 из 21 чел.) повышение АД наблюдалось только во время приступов удушья. У 4 человек отмечались подъемы АД как при приступах, так и во внеприступном периоде. У всех пациентов гипертония имела лабильный характер и клинически в соответствии с критериями Н. М. Мухарлямова [6] могла быть расценена как «пульмогенная».

Гипертрофия левого желудочка на ЭКГ была установлена у 10 человек, из которых у 5 имелись также начальные признаки гипертонической ангиопатии сосудов глазного дна. Этим пациентов отличали большой стаж гипертонии (как правило более 5 лет) и более высокие подъемы артериального давления. По аналогии и по критериям разделения больных гипертонической болезнью на I и II стадии все исследованные нами больные бронхиальной астмой с гипертензией были выделены в две группы: с артериальной гипертензией I стадии (АГ I) и с артериальной гипертензией II стадии (АГ II). Среди больных с нормальным АД 7 человек имели легкое течение заболевания, 4 — среднетяжелое, среди лиц с артериальной гипертензией — соответственно 7 и 14.

Для оценки состояния капиллярного кровообращения в легких использовалась методика перфузионной сцинтиграфии с радионуклидом ^{99m}Tc на микросферах (ТСК-5). Исследование проводилось на аппарате гамма-камера «Sigma-410», сопряженном с ЭВМ «Vip-450» (США, ФРГ). Микроциркуляция легких этим методом определялась трижды: в исходном состоянии, через 20 мин после

внутривенного введения 100 мг трентала («острая» проба) и после 2-недельного курса монотерапии препаратом по 600 мг (6 таблеток) в сутки. В соответствии с программами обработки полученной серии сцинтиграмм проводилась качественная (визуальная) и количественная оценки отдельно диффузных и очаговых расстройств микроциркуляции.

Центральная гемодинамика исследовалась прямыми методами на второй день после сцинтиграфии в условиях рентгенооперационной, оснащенной ангиографической установкой «Triplex angiomatic 1023» фирмы «Siemens Elema» (Швеция, ФРГ). Путем чрескожной катетеризации аорты, правых камер сердца и сосудов малого круга кровообращения регистрировались величины давлений в полостях сердца и сосудах, а также осуществлялся забор смешанной венозной и артериальной крови для биохимических исследований. Определение показателей сердечного выброса и других параметров выполнялось методом терморазведения с расчетом количественных значений на микрокомпьютере «Com-Epson U/H-1» фирмы «Edwards Laboratories» (США, Япония). Одновременно исследовался газовый состав крови микрометодом Аструпа на аппарате АВ-330 фирмы «Radiometg». Манометрия, определение сердечного выброса и газового состава крови выполнялись в исходном состоянии и спустя 20 мин после введения через катетер, установленный в стволе легочной артерии, 100 мг трентала.

Кроме того, у больных проводилось динамическое многократное исследование функции внешнего дыхания, оценивались изменения клинических данных. Материалы обработаны статистически.

У 27 из 32 больных, преимущественно с легким течением заболевания, уже в результате парентерального введения трентала наблюдался положительный, но разной степени выраженности, клинический эффект, проявлявшийся уменьшением затруднения дыхания, одышки, урежением приступов удушья, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением физикальных данных.

Более существенные положительные сдвиги отмечались в процессе курсового лечения препаратом. Отметим, что для максимального обеспечения условий монотерапии были исключены все остальные виды планового лечения и только для купирования приступов удушья у некоторых больных дополнительно применялись ингаляционные β_2 -агонисты беротек или сальбутамол.

По клиническим данным в результате двухнедельного курса лечения у 26 (84 %) из 31 больного получен положительный эффект. Из них у 21 динамика определена как значительное улучшение и еще у 5 — как улучшение. Значительным улучшением состояния расценивалось в случаях исчезновения одышки, полного прекращения приступов удушья, существенного уменьшения или исчезновения сухих хрипов в легких. У некоторых лиц с по-

Количественные показатели легочной микроциркуляции (% от нормы) у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных БА	Исходное состояние	После применения трентала	
			острая проба	курс лечения
Диффузный кровоток	С нормальным АД	30,3±9,5	50,0±5,6	59,3±4,9*
	АГ I	30,3±9,5	40,0±8,3	53,1±9,5
	АГ II	46,7±7,4	59,3±4,9	70,4±8,7*
Локальный кровоток в функционально значимых зонах	С нормальным АД	39,9±8,6	50,6±9,8	74,2±10,6*
	АГ I	28,6±9,9	30,9±12,5	48,1±17,4
	АГ II	44,3±12,3	54,2±13,8	57,4±14,6

Примечание. Звездочка — достоверность отличий после применения трентала по сравнению с исходным состоянием.

вышенными цифрами артериального давления на фоне общего улучшения состояния происходила нормализация АД или имелась тенденция к его снижению. У больных БАЛТ эффективность курсового лечения была отчетливо большей, чем у больных БАСТ ($p < 0,05$). У 5 человек монотерапия тренталом (в том числе и в комбинированном виде по 100 мг внутривенно и 300 мг внутрь) оказалась неэффективной и они были переведены на комплексное лечение другими средствами. У 1 больной лечение было прекращено по причинам, не связанным с проводимыми исследованиями.

В группе с артериальной гипертензией клинический эффект лечения тренталом в целом был несколько ниже, чем у больных с нормальным АД. Это расценено нами как следствие преобладания среди пациентов с гипертензией больных со среднетяжелым течением БА, а среди пациентов с нормальным АД — больных с легким течением заболевания. Вместе с тем обращало на себя внимание, что результативность курсового лечения зависела от стадии артериальной гипертензии. На начальных этапах (при АГ I) трентал оказывал меньшее влияние, чем у лиц с АГ II ($p < 0,02$) и с нормальным АД ($p < 0,01$). В частности, у 5 человек (все среднетяжелого течения) из 8 в группе с АГ I прием препарата оказался неэффективным.

У больных БА с АГ II лечебное действие приближалось к результатам, полученным у больных с нормальным АД. Отметим при этом, что группы с АГ I и АГ II не имели сколько-нибудь существенных отличий по возрасту, полу, соотношению лиц с БАЛТ и БАСТ, клинико-патогенетическому варианту, числу больных с фазой обострения и фазой затихающего обострения.

При скинтиграфическом исследовании в исходном состоянии у всех больных бронхиальной астмой выявлены изменения микроциркуляции, проявлявшиеся чаще всего сочетанием диффузной неравномерности распределения радиофармацевтического препарата и очаговых нарушений перфузии. Такая комбинация скинтиграфических признаков обнаружена у 22 (69 %) больных, у остальных 10 (31 %) человек наблюдались только диффузные расстройства капиллярного кровотока.

В ответ на применение трентала у большинства больных была отмечена положительная динамика скинтиграфических данных, характеризовавшаяся уменьшением диффузной неравномерности распределения радиофармпрепарата и усилением исходно сниженного кровообращения в функционально значимых зонах легких, то есть в тех зонах, где после фармакологической пробы или после курсового лечения капиллярный кровоток частично или полностью восстанавливался. Если в исходном состоянии у всех больных в результате диффузных расстройств перфузия была $35,4 \pm 5,2$ % от нормы, то после острой пробы она стала $49,4 \pm 3,9$ % ($p < 0,05$), а после курса лечения — $62,7 \pm 3,5$ % ($p < 0,001$). В зонах основных очаговых изменений также произошло улучшение редуцированной микроциркуляции, составившее соответственно $37,4 \pm 5,8$ %; $48,7 \pm 6,8$ % ($p < 0,05$) и $60,9 \pm 8,1$ % ($p < 0,02$).

Результаты скинтиграфического исследования больных БА в зависимости от системной артериальной гипертензии представлены в табл. 1. В исходном состоянии у выделенных групп не было установлено статистически достоверных отличий количественных показателей микроциркуляции. Однако наблюдалась определенная тенденция к менее значительным изменениям у больных с АГ II. Если учесть, что у этих больных «стаж» артериальной гипертензии, как правило, превышал 5 лет, а продолжительность бронхиальной астмы в 1,5—2 и более раз превышала таковую у больных двух других групп, то становится очевидной особенность больных с системной АГ II длительно сохранять уровень микроциркуляции в легких без дальнейшего его прогрессирования.

Этому соответствовало и отсутствие прогрессирования гипоксемии в группе больных с АГ в целом и у больных АГ II в частности. Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови в группах с нормальным АД, АГ I и АГ II было соответственно $73,2 \pm 4,1$; $71,2 \pm 4,6$ и $74,6 \pm 5,4$ мм рт. ст. Отметим, что в группе пациентов с артериальной гипертензией, среди которых преобладали больные БА среднетяжелого течения, были установлены более выраженные обструктивные и рестриктивные изменения легких.

Изменения некоторых показателей гемодинамики при острой пробе с тренталом у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных бронхиальной астмой					
	с нормальным АД ($n=11$)		с АГ ($n=20$)		все больные ($n=31$)	
	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,0±2,8	80,0±2,6	84,9±3,0	84,2±2,9	83,3±2,3	81,4±2,2
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,98±0,25	2,89±0,2	2,89±0,16	2,78±0,11	2,9±0,1	2,8±0,12
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	26,6±1,1	23,9±1,35	26,9±0,84	24,6±0,83*	26,8±0,45	25,0±0,4*
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	16,9±0,84	15,1±1,0	17,0±0,66	15,3±0,63	17,1±0,12	15,2±0,08*
Диастолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	12,0±0,92	10,8±0,93	12,1±0,69	10,8±0,69	12,1±0,54	10,8±0,39*
Легочное сосудистое сопротивление, дин·с·см ⁻⁵	128±18,8	95,6±17,3	125±10,7	97±9,9*	125,6±6,7	98,3±5,8*
Систолическое давление в аорте, мм рт. ст.	136±4,5	131±4,16	153±4,7**	148±4,6**	147±4,7	143±4,7
Среднее давление в аорте, мм рт. ст.	98±3,3	95,6±4,05	109±2,7**	99,3±2,8***	105±3,5	103±3,5
Диастолическое давление в аорте, мм рт. ст.	83,3±1,52	77,1±1,24	99,4±2,06**	87,2±1,65***	93,7±1,99	83,6±1,45*
Системное сосудистое сопротивление, дин·с·см ⁻⁵	1486±145	1461±114	1723±111	1706±107	1638±49,4	1619±43,7
Индекс работы правого желудочка, г·м/м ² /уд	8,64±0,99	7,7±1,03	7,87±0,6	6,98±0,48	8,14±0,36	7,3±0,28*
Индекс работы левого желудочка, г·м/м ² /уд	44,7±4,4	43,5±4,19	45,5±2,7	43,7±1,99	45,2±1,5	43,7±1,8

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$): звездочка — до и на фоне трентала, две звездочки — между группами с нормальным АД и артериальной гипертензией.

В ответ на острую пробу с тренталом во всех группах отмечена склонность к улучшению как диффузного, так и локального кровотока, а после курса лечения эти положительные сдвиги становились еще более отчетливыми. Прирост величины диффузного легочного кровотока в группах с нормальным АД, с АГ I и АГ II был достаточно близким и составил соответственно 29 %, 22,8 %, 23,7 % от нормы, принятой за 100 %, а локальный кровоток в функционально значимых зонах возрастал соответственно на 34,3 %, 19,5 % и 13,1 %. Таким образом, по динамике диффузного кровотока в ответ на курсовое лечение тренталом больные БА с нормальным АД, а также с АГ II при всех указанных выше различиях между ними имели довольно активную и сходную положительную реакцию. Восстановление локального кровотока происходило в основном у больных с нормальными цифрами АД.

Показатели гемодинамики, полученные до и после острой пробы с тренталом, свидетельствовали о том, что в исходном состоянии группы больных с нормальным АД и с АГ статистически достоверно отличались только по показателям давления в аорте (табл. 2). Вместе с тем у больных с АГ имелись определенные тенденции к большей частоте сердечных сокращений и повышению общего периферического сосудистого сопротивления.

Поскольку у большинства больных с АГ во

внеприступный период артериальное давление было нормальным, дополнительно проведены сопоставления групп в зависимости от исходного уровня давления в аорте, зарегистрированного в момент исследования. При этом установлено, что у больных в группе с АД выше 140/90 мм рт. ст. наблюдаются статистически достоверно более высокие величины систолического, среднего и диастолического давлений в аорте, а также среднего давления в легочной артерии ($15,9 \pm 0,78$ и $18,0 \pm 0,60$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Кроме того имелись отчетливые тенденции к повышению легочного сосудистого сопротивления и системного сосудистого сопротивления.

Сопоставление больных с АГ I и АГ II по большинству гемодинамических показателей существенных различий не выявило. Отчетливо более высокими установлены только показатели давлений в аорте и частоты сердечного ритма ($p < 0,05$) в группе с АГ II.

Показатели, характеризующие сердечный выброс и работу желудочков сердца, не имели достоверных отличий в группах как при сопоставлении по стадиям артериальной гипертензии, так и по уровню зарегистрированного исходного АД в аорте.

В ответ на введение трентала в целом у обследованных больных показатели гемодинамики реагировали сдвигами, направленными на их норма-

лизацию, что свидетельствовало, с учетом положительного клинического эффекта, о благоприятном влиянии исследуемого препарата. В большей степени это относилось к показателям, отражающим легочное кровообращение. Так, у всех больных статистически достоверно снижалось систолическое, среднее и диастолическое давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, индекс работы правого желудочка. Сдвиги в системном кровообращении выразились в достоверном уменьшении показателей давления в аорте ($p < 0,01$). Вместе с тем обращала на себя внимание вялая реакция и отсутствие достоверно значимых изменений объемного кровотока (минутного объема крови, сердечного и ударного индексов).

У больных бронхиальной астмой с артериальной гипертензией в ответ на трентал происходило более отчетливое (статистически достоверное), в сравнении с больными без повышения АД, снижение систолического давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, среднего и диастолического давления в аорте.

Подобная же закономерность наблюдалась и при оценке острой пробы с тренталом в зависимости от исходной величины артериального давления: у лиц, имевших в момент исследования АД выше 140/90 мм рт. ст., отмечалась более выраженная, чем у больных с нормальными его цифрами, склонность к снижению легочного сосудистого сопротивления, систолического и среднего давления в легочной артерии.

Сопоставление больных бронхиальной астмой с АГ и с АГ II не выявило статистически достоверных различий в реакции на острую пробу.

Результаты, полученные у исследованных больных в исходном состоянии, свидетельствуют о значительной перестройке микроциркуляторного русла и относительно мало выраженных изменениях центральной гемодинамики. Ранее нами было показано [3, 4], что расстройства микроциркуляции легких (диффузного и локального кровотока) закономерно нарастают по мере утяжеления течения заболевания от БАЛТ к БАСТ. На данном материале прослеживаются особенности больных БА, имеющих сопутствующую АГ большого круга кровообращения. В частности, установлено, что несмотря на присоединившийся гипертензивный синдром, который нередко расценивается как осложнение астмы, даже у больных в основном среднетяжелого течения длительное время не происходит дальнейшего прогрессирования расстройств микроциркуляции и газообмена (PaO_2 у больных с нормальным АД — 86,2 % должной величины, у гипертензивных больных — 85 %). Изменения центральной гемодинамики при этом, за исключением закономерного повышения АД в большом круге кровообращения, или отсутствуют, или минимальны. Если учесть, что обструктивная перестройка легочных объемов и нарушения бронхиальной проходимости у исследованных больных с АГ, как показали наши данные, были довольно

значительными ($ЖЕЛ 70,8 \pm 3,8$ % должной; $ООЛ 176 \pm 10,2$ % должной; $Raw 0,58 \pm 0,07$ $кПа \cdot л^{-1} \cdot с$), то становится очевидной роль достаточно хорошо и длительно сохраненных у этих больных компенсаторных механизмов, регулирующих соотношение вентиляция/кровоток в условиях нарушенной вентиляционной функции легких*.

Как известно, трентал путем подавления энзима фосфодиэстеразы способствует повышению уровня 3,5 цАМФ и цГМФ [1, 9], вызывая тем самым улучшение реологических свойств крови [8, 10—12] и расслабление гладкомышечных элементов мускулатуры сосудов [5, 13]. Наши данные убедительно показывают, что его способность улучшать тканевую микроциркуляцию несомненно относится и к микроциркуляторному руслу легких. Хороший клинический эффект у большей части больных бронхиальной астмой от монотерапии этим препаратом, сопровождающийся положительными сдвигами легочной микроциркуляции и газообмена (увеличением PaO_2 в среднем у всех исследованных больных с $68,9 \pm 1,4$ до $75,4 \pm 1,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$), по-видимому, в значительной степени обусловлен соответствующими изменениями легочного кровообращения.

Нельзя не отметить и некоторый бронхолитический эффект препарата, на что указывают умеренные положительные сдвиги скоростей форсированного выдоха, легочных объемов в структуре общей емкости легких и показателей бронхиального сопротивления (Raw в исходном состоянии $0,50 \pm 0,05$ $кПа \cdot л^{-1} \cdot с$, после острой пробы $0,36 \pm 0,03$ $кПа \cdot л^{-1} \cdot с$; $p < 0,05$ и после курса лечения $0,33 \pm 0,03$ $кПа \cdot л^{-1} \cdot с$, $p < 0,01$).

Причем, если по степени положительных сдвигов в микроциркуляции группы с нормальным и повышенным АД почти не отличались, то изменения центральной гемодинамики и функции внешнего дыхания преимущественно происходили у больных с системной артериальной гипертензией.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о значительном участии легочного кровообращения (прежде всего на уровне микроциркуляции) в патогенезе бронхиальной астмы. При сопутствующей артериальной гипертензии компенсаторные реакции, реализуемые, по-видимому, в значительной степени за счет перестройки микроциркуляции легких, могут длительное время сдерживать прогрессирование нарушений газообмена. Применение трентала, способствующего улучшению легочного кровообращения и проходимости бронхов, дает положительный эффект у значительной части больных БА с легким и среднетяжелым течением, что позволяет рекомендовать шире использовать его в комплексной терапии этих больных.

* Исследования функционального состояния легких были проведены в лаборатории клинической физиологии дыхания НИИ пульмонологии (рук. — к. м. н. В. К. Кузнецова).

1. Винницкий Л. И. Основные механизмы действия трентала (пентоксифиллина) на микроциркуляцию // Пат. физиол.— 1979.— № 8.— С. 69—70.
2. Домникова Н. П., Сидорова Л. Д., Логвиненко А. С. Выявление и коррекция нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при бронхиальной астме // Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика бронхиальной астмы.— Л., 1989.— С. 149—152.
3. Жданов В. Ф., Амосов В. И., Лапкин С. В., Булаев Е. А. О влиянии беротека и антагониста кальция пердипина на функцию внешнего дыхания и кровообращения у больных бронхиальной астмой и преагмой по данным рентгенопневмополиграфии и перфузионной сцинтиграфии легких // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи.— Саратов, 1988.— С. 44—45.
4. Жданов В. Ф., Амосов В. И., Синицина Т. М., Ярцева Е. Э. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С. 144—146.
5. Квасов В. Т., Турашвили Г. А., Литвинова В. П. и др. // Оптимизация ведения больных и вопросы клинической фармакологии.— М., 1978.— С. 164—165.
6. Мухарлямов Н. М., Сатбеков Ж. С., Сучков В. В. Системная артериальная гипертония у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Кардиология.— 1974.— № 12.— С. 55—61.
7. Панфилов Ю. А., Гельфер Л. Ф. Клинико-патогенетическое обоснование применения трентала у больных хроническим обструктивным бронхитом с дыхательной недостаточностью // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— М.; Барнаул, 1985.— С. 97—98.
8. Турашвили Г. А. Вязкость крови у больных хронической ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения и ее медикаментозная коррекция // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности.— Оренбург, 1978.— С. 210—211.
9. Федоров Н. А., Ермильченко Г. В., Винницкий Л. И. и др. Клинические и экспериментальные данные об участии цГМФ в механизме действия трентала // Клиническое значение препарата трентала.— М., 1977.— С. 24—27.
10. Шереметьев Ю. А., Штыжно Ю. М., Удовиченко В. И., Левин Г. Я. Влияние ацетилсалициловой кислоты и пентоксифиллина (трентала) на внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, стимулированную арахидоновой кислотой // Бюл. exper. биол.— 1980.— № 9.— С. 276—279.
11. Gaspar H. New aspects of the pathogenesis of atherosclerosis: possible approaches to prevention and treatment // Curr. Med. Res. Opin.— 1981.— Vol. 7, N 3.— P. 142—155.
12. Hess H., Franke J., Jauch M. Medikamentöse Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Ein wirksames Prinzip zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen // Fortschr. Med.— 1973.— Bd. 91.— S. 743.
13. Traumann K. J. Therapie der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Pentoxifyllin // Med. Klin.— 1976.— Bd 71.— S. 465.

Поступила 02.01.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-085.234

Ю. Б. Белоусов, М. Г. Абакаров, Л. Е. Холодов, Ю. Ю. Бородин,
П. А. Татарин

ФАРМАКОКИНЕТИКА МОДИФИКАЦИЙ ТЕОПЭКА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета имени Н. И. Пирогова

THEOPAEIC MODIFICATIONS PHARMACOKINETICS IN ASTHMA PATIENTS

Yu. B. Belousov, M. G. Abakarov, L. E. Kholodov, Yu. Yu. Borodin, P. A. Tatarinov

Summary

Clinical pharmacokinetics of single dose theopaeic modifications (TM) was studied in asthma patients. Optimal dosage schedules were calculated.

It was shown that doses and tablet cover structures were quite similar in TM. Pharmacokinetic differences of TM concerned only processes of absorption. The bioavailability of theophylline in TM was equal and high (nearly 100%).

Dose and regimen schedules of TM in asthma patients are given. Pharmacokinetic profile monitoring of theophylline is recommended.

Резюме

Изучена клиническая фармакокинетика различных модификаций теопэка после однократного приема и рассчитаны их оптимальные схемы дозирования у больных бронхиальной астмой.

Показано, что фармакокинетические параметры модификаций теопэка по дозам и составу оболочки (таблетки покрытые оболочкой из метилцеллюлозы или из комплексного полимерного носителя) сопоставимы, а различия касаются преимущественно процессов всасывания. При этом биодоступность теофиллина

для всех исследованных лекарственных форм была практически равной и высокой (ок. 100 %).

Приводятся рекомендации по дозированию и режимы применения модифицированной теопэка у больных бронхиальной астмой. Делается вывод о целесообразности использования терапевтического лекарственного мониторинга теофиллина.

Теопэк — отечественный пролонгированный препарат теофиллина — хорошо зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения бронхиальной астмы [1, 2, 4].

Специалистами ВНИИ биотехнологии разработаны модификации теопэка по дозам (таблетки, содержащие 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г теофиллина), по составу и технологии, в частности, таблетки, покрытые оболочкой из метилцеллюлозы или из комплексного полимерного носителя (КПН), который является основным вспомогательным компонентом в таблетках «теопэка», обеспечивающим медленное, контролируемое высвобождение теофиллина из таблеток [3].

В настоящей работе исследована клиническая фармакокинетика различных модификаций теопэка после однократного приема.

Обследовано 25 больных (11 мужчин и 14 женщин) бронхиальной астмой средней тяжести в фазе умеренных клинических проявлений. Больные были разбиты на группы в зависимости от назначаемой модификации теопэка (табл. 1). Группы были однородны по возрасту, массе тела, росту, тяжести заболевания. Все обследованные больные не имели признаков сердечной недостаточности, нарушений функции почек, печени, заболеваний щитовидной железы. За 3—7 суток до исследования больным отменяли препараты теофиллина, исключали из рациона чай, кофе, шоколад. Во время исследования больные не получали других препаратов.

Больные получали однократно теопэк или одну из его модификаций в дозе 0,3 г натощак за 1 час

до завтрака. Пробы крови (2 мл) забирали из локтевой вены до и через 1, 3, 5, 8, 12 и 24 ч после приема препарата.

Больных 1-й группы лечили теопэком длительно по 0,3 г два раза в сутки с интервалом 12 ч. При этом пробы крови отбирали на 4-й и 7-й дни лечения — утром до очередного приема (на минимуме концентраций) и через 4 часа после очередного приема (вблизи максимума концентраций).

Анализ теофиллина в пробах сыворотки крови (0,2 мл) после осаждения белков метанолом проводили с помощью микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф Милихром-2, колонки 2×80 мм, сорбент — Сепарон С₁₈, элюент: ацетонитрил — фосфатный буфер, рН 6,5, в соотношении 15:85 по объему).

Фармакокинетические параметры рассчитывали в рамках одночастевой открытой модели с двухступенчатым всасыванием по кинетике первого порядка. Расчеты параметров проводили с помощью программы ASKID на IBM-совместимом компьютере (PC AT).

Динамика сывороточных концентраций теофиллина после однократного приема теопэка или его различных модификаций в одинаковой дозе (0,3 г) представлена в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

Из приведенных данных видно, что при приеме теопэка в различных модификациях теофиллин поступает в организм с разной скоростью — в первой пробе крови, взятой через 1 час после приема одинаковых доз, средний уровень теофиллина различается в 1,5—2 раза: от $1,8 \pm 0,3$ мкг/мл при приеме теопэка по 0,3 г без оболочки до $3,0 \pm$

Таблица 1

Характеристика групп больных бронхиальной астмой, у которых проведено исследование фармакокинетики теопэка и его модификаций

Группа больных	Число больных в группе	Возраст, годы	Масса тела, кг (рост, см)	Модификация теопэка		Однократная доза, г (мг/кг)	Доза при лечении (интервал 12 ч)	
				Дозировка (в одной таблетке)	Оболочка		на прием, мг	в сутки мг/кг (мг/кг/сут.)
1-я	10	46,6±3,8	69,0±4,8 (166±3)	0,3 г	б/о	0,3 (4,6)	300	600 (8,7)
2-я	5	47,0±3,8	71,2±3,9 (168±4)	0,1 г	б/о	3×0,1 (4,4)	—	—
3-я	5	49,6±3,5	70,4±3,5 (168±2)	0,1 г	МЦ	3×0,1 (4,5)	—	—
4-я	5	47,4±4,4	68,8±4,1 (165±4)	0,1 г	КПН	3×0,1 (4,7)	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 б/о — без оболочки, МЦ — метилцеллюлоза, КПН — комплексный полимерный носитель.

Концентрации теофиллина (мкг/мл) в сыворотке крови больных в разные сроки после однократного приема в равной дозе (0,3 г) различных модификаций теопэка ($M \pm SE$)

Дозировка теопэка в таблетке, оболочка	Время исследования, час					
	1	3	5	8	12	24
0,3 г, б/о	$1,84 \pm 0,27$	$3,87 \pm 0,45$	$4,52 \pm 0,84$	$4,06 \pm 0,95$	$3,57 \pm 0,76$	$1,97 \pm 0,30$
0,1 г, б/о	$2,28 \pm 1,01$	$4,44 \pm 1,03$	$5,96 \pm 0,06$	$5,74 \pm 0,65$	$4,38 \pm 1,10$	$1,53 \pm 0,40$
0,1 г, КПН	$3,03 \pm 0,45$	$5,21 \pm 0,60$	$4,53 \pm 0,71$	$4,65 \pm 1,18$	$3,98 \pm 0,56$	$2,00 \pm 0,51$
0,1 г, МЦ	$2,40 \pm 0,31$	$4,15 \pm 0,73$	$4,69 \pm 0,97$	$3,54 \pm 0,73$	$2,83 \pm 0,86$	$1,56 \pm 0,34$

$\pm 0,4$ мкг/мл при приеме трех таблеток по 0,1 г, покрытых оболочкой из КПН. Максимальные уровни колеблются в среднем от 4,5 мкг/мл до 6,0 мкг/мл у разных модификаций таблеток теопэка. Различаются и темпы снижения концентраций теофиллина в крови: при приеме, например, таблеток по 0,1 г в оболочке из КПН в интервале от 5 ч до 24 ч уровень теофиллина снижается в 2,2 раза, а при приеме трех таблеток по 0,1 г без оболочки — в 3,9 раза, т. е. снижение концентрации происходит на 70 % быстрее. Поскольку группы больных, получавших разные модификации теопэка, не отличались по возрасту, полу, массе тела (см. табл. 1) и тяжести заболевания, то наблюдаемые различия в фармакокинетике следует объяснять разной скоростью всасывания теофиллина, которая в случае пролонгированных лекарственных форм определяется в основном скоростью высвобождения лекарственного вещества из таблеток.

Исследование высвобождения теофиллина, проведенное нами *in vitro* показало, что скорости этого процесса заметно различаются у разных модификаций теопэка, причем высвобождение теофиллина из таблеток имеет двухфазный харак-

тер, и соотношение быстро и медленно высвобождающихся частей теофиллина также зависит от дозировки таблеток, от наличия или отсутствия оболочки и от материала, из которого она изготовлена.

Рассчитанная методом Нельсона — Вагнера динамика всасывания теофиллина *in vivo* при приеме различных модификаций теопэка также подтверждает двухфазный характер поступления теофиллина в кровь: первая часть (d'_r %) всасывается быстро со скоростью k_r , а оставшаяся часть — медленно (соответственно d'_m % и k_m) (рис. 3).

Полученные таким образом значения долей, всасывающихся медленно (d'_m) и быстро (d'_r) различаются для разных модификаций теопэка (табл. 3): d'_m — от 31 до 48 % (в среднем 40 ± 4 %) и d'_r — от 52 до 63 % (в среднем 60 ± 4 %). Однако для таблеток теопэка (0,1 г), покрытых оболочкой из КПН, доля быстро высвобождающегося препарата заметно (на 1/3) ниже (d'_r 31 %), чем для таких же таблеток без оболочки (d'_r 48 %), в то же время оболочка из метилцеллюлозы не изменяет соотношение быстро и медленно высвобождающихся долей препарата (d'_r 45 %).

Константы скоростей всасывания ($k_{0,1,r}$ и $k_{0,1,m}$) существенно различаются у разных модификаций теопэка. Оболочка из метилцеллюлозы в 1,5 раза

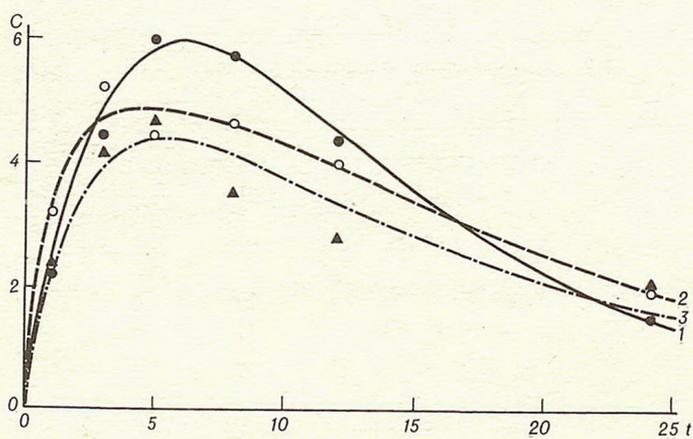


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации теофиллина после однократного приема в дозе 0,3 г различных модификаций теопэка.

По оси абсцисс здесь и на рис. 2, 3 — время в часах, по оси ординат здесь и на рис. 2 — сывороточная концентрация теофиллина в мкг/мл. 1 — теопэк, 0,1 г без оболочки, 2 — теопэк 0,1 г с оболочкой из КПН, 3 — теопэк с оболочкой из МЦ.

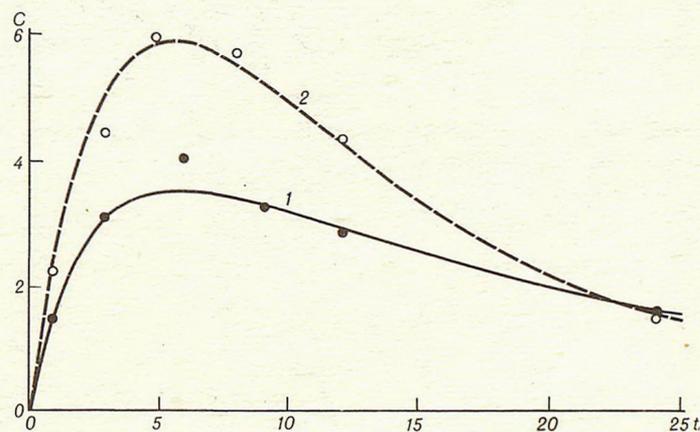


Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации теофиллина после однократного приема в дозе 0,3 г различных модификаций теопэка.

1 — теопэк 0,3 г без оболочки, 2 — теопэк 0,1 г без оболочки.

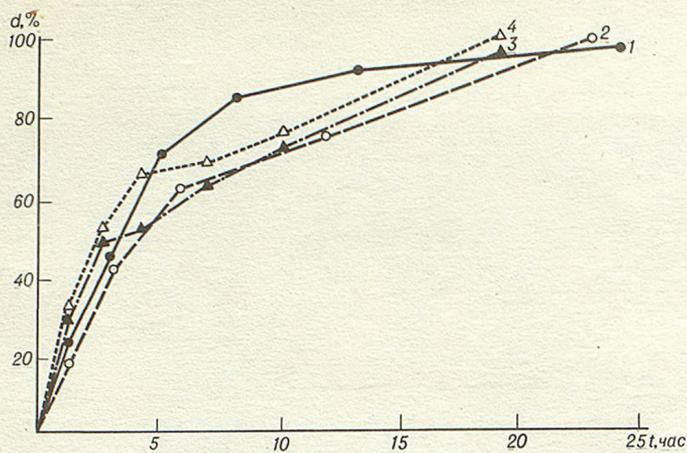


Рис. 3. Динамика всасывания теофиллина после приема различных модификаций теопэка в дозе 0,3 г.

По оси ординат — всасываемая доля в процентах от принятой дозы. 1 — теопэк 0,1 г без оболочки, 2 — теопэк 0,3 г без оболочки, 3 — теопэк — 0,1 г с оболочкой из КПП, 4 — теопэк 0,1 г с оболочкой из МЦ.

снижает величину $k_{01,г}$ и в 2 раза величину $k_{01,м}$. Напротив, оболочка из КПП в 1,5 раза увеличивает $k_{01,г}$ и не меняет $k_{01,м}$. Уменьшение дозировки в таблетке с 0,3 г до 0,1 г в 1,5 раза уменьшает $k_{01,г}$ и в 2 раза — $k_{01,м}$. В результате этих изменений во всасывании изменяется максимальная концентрация препарата в крови — оболочка из метилцеллюлозы снижает C_{max} от 5,5 до 4,4 мкг/мл. На столько же снижается C_{max} и при изменении дозировки в таблетке (без оболочки) от $3 \times 0,1$ до 0,3 г, при этом несколько позднее достигается максимальный уровень и увеличивается среднее время удержания (MRT) — с 15,6 до 20,8 час.

Как и следовало ожидать, значения объема распределения (V_d 24—27 л) константы скорости элиминации (K_{el} 0,11—0,12 $ч^{-1}$), общего клиренса (Cl_t 44—54 мл/мин) и периода полуэлиминации ($t_{1/2}$ 6 ч) теофиллина не различаются при приеме разных модификаций теопэка, поскольку эти параметры описывают поведение уже попавшего в организм теофиллина, а эти процессы не зависят от всасывания.

Площадь под кривыми $C \div t$ (AUC) для всех модификаций теопэка, учитывая одинаковую принятую дозу, оказались практически равными между собой и практически равными величине AUC для обычных таблеток теофиллина при той же дозе (0,3 г). Это свидетельствует о практически равной и высокой ($\approx 100\%$) степени биодоступности всех исследованных модификаций теопэка. Некоторая тенденция к уменьшению величины AUC и, следовательно, биодоступности наблюдается у таблеток, покрытых оболочкой из метилцеллюлозы, для этих таблеток степень биодоступности оценивается величиной $I = 82 \pm 12\%$, но и в этом случае значение недостоверно ($p > 0,05$) отличается от 100%.

На основании исследования фармакокинетики и математического моделирования с помощью программы ASKID фармакокинетических процессов были произведены прогностические расчеты оптимальных схем дозирования для создания и поддержания сывороточных концентраций на эффективном и безопасном уровне — в интервале 10—15 мкг/мл, а также рассчитаны стационарные концентрации теофиллина при длительном приеме изученных модификаций теопэка в одина-

Таблица 3

Фармакокинетические параметры различных модификаций теопэка при однократном приеме в равной дозе (0,3 г) больными бронхиальной астмой

Параметр	Обозначение	Единица измерения	Модификация теопэка (содержание теофиллина в 1 табл., оболочка)			
			0,3 г, б/о	0,1 г, б/о	0,1 г, КПП	0,1 г, МЦ
Константа скорости всасывания (быстрая фаза)	$K_{01,г}$	$ч^{-1}$	0,42	0,61	1,05	0,39
Доля быстрой фазы	$d'_г$	%	37	48	31	55
Константа скорости всасывания (медленная фаза)	$k_{01,м}$	$ч^{-1}$	0,058	0,102	0,094	0,053
Доля медленной фазы	$d'_м$	%	63	52	69	45
Период полувсасывания в быстрой фазе	$t_{1/2,г}$	ч	1,6	1,1	0,7	1,8
Период полувсасывания в медленной фазе	$t_{1/2,а,м}$	ч	11,9	6,8	7,4	13,1
Период полуэлиминации	$t_{1/2}$	ч	6,3	6,3	6,3	5,8
Максимальная концентрация	C_{max}	мкг/мл	4,4	5,5	4,9	4,4
Время достижения C_{max}	t_{max}	ч	5,9	5,0	4,8	5,1
Среднее время удержания	MRT	ч	20,8	15,6	16,7	18,3
Общий клиренс	Cl_t	мл/мин/кг	0,65	0,62	0,65	0,77
Объем распределения	V_d	л	24,43	24,1	24,2	27,0
Площадь под кривой Ct	AUC	л/кг $мкг \cdot мл \cdot ч^{-1}$	0,35	0,35	0,35	0,38
			112	113	113	92

Расчет схем дозирования различных модификаций теопэка и расчет стационарных сывороточных концентраций теофиллина (на минимуме C_{\min}^{ss} на максимуме C_{\max}^{ss}) у больных бронхиальной астмой

Группа больных	Содержание в 1 таблетке, оболочка	Схемы приема для достижения $C_{\min}^{ss}=10$ мкг/мл, $C_{\max}^{ss}=15$ мкг/мл			Концентрация (мкг/мл) при приеме $D_0=300$ мг, $t=12$ ч (600 мг/сут)					
		D, мг	t, час	мг/сут (мг/кг/сут)	Расчет*			Наблюдение		
					C_{\min}^{ss}	C_{\max}^{ss}	F	C_{\min}^{ss}	C_{\max}^{ss}	F
1-я	0,3 г, б/о	500	14,4	830 (12,0)	8,5	11,0	1,3	9,0	11,9	1,2
2-я	0,1 г, б/о	400	12	800 (11,2)	7,0	10,9	1,6	—	—	—
3-я	0,1 г, МЦ	500	12	1000 (14,2)	5,9	8,9	1,5	—	—	—
4-я	0,1 г, КПН	420	12	840 (11,9)	7,3	10,8	1,5	—	—	—

Примечание. Звездочка — расчет по данным о динамике сывороточных концентраций теофиллина после однократного приема модификаций теопэка в дозе 300 мг (1 таблетка по 0,3 г или 3 таблетки по 0,1 г). $F=C_{\max}^{ss}/C_{\min}^{ss}$

ковых дозах (0,3 г каждые 12 ч).

Расчеты показывают, что больные бронхиальной астмой должны получать суточную дозу 800—1000 мг (11,2—14,2 мг/кг/сут.) в зависимости от варианта лекарственной формы теопэка (табл. 4). При этом разовые дозы составляют 400—500 мг с интервалом 12—14 ч.

Ясно, что, поскольку эти расчеты проведены с использованием усредненных значений концентраций и фармакокинетических параметров, то и схемы дозирования теопэка получились усредненными. Следовательно, для некоторых больных расчетные значения доз и исходные значения «эффективных» концентраций могут оказаться излишне высокими, для других больных — недостаточными для достижения эффекта. Поэтому во избежание риска интоксикации лечение следует начинать с суточных доз, которые на 25—30 % ниже расчетных, например, с дозы 300 мг, назначаемой каждые 12 ч, т. е. 600 мг/сут. Расчеты показали, что в этом случае в среднем будут достигаться уровни от $C_{\min}^{ss}=6\div 8$ мкг/мл на минимуме до $C_{\max}^{ss}=8\div 11$ мкг/мл на максимуме.

Реально наблюдаемые стационарные концентрации у больных, длительно получающих таблетки теопэка по 0,3 г без оболочки, оказываются несколько выше, чем расчетные значения: в среднем C_{\min}^{ss} 9,9 мкг/мл (на 16,5 % выше расчетного значения) и C_{\max}^{ss} 11,9 мкг/мл (на 8,2 % выше расчетного значения), т. е. на уровне эффективных концентраций.

В среднем эта схема дозирования (2 раза в сутки

по 300 мг), судя по расчетам, приводила к поддержанию концентраций теофиллина в крови на уровне, лишь приближающемся к 10 мкг/мл; тем не менее у части больных эта доза оказывается эффективной, в этом случае нет необходимости повышать дозу. Если же эффект лечения по этой схеме недостаточен, то суточная доза может быть повышена, например, до 300 мг теопэка с интервалом 8 ч., т. е. 3 раза в сутки. Эта доза (900 мг/сут) близка к средней расчетной величине (см. выше).

Однако для эффективной и безопасной терапии и особенно для принятия решения о повышении доз целесообразно использовать терапевтический лекарственный мониторинг, т. е. вести лечение под контролем концентрации теофиллина в сыворотке крови больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Абазова Ф. И., Холодов Л. Е. и др. Фармакокинетика и оценка эффективности теопэка — отечественной лекарственной формы теофиллина — при бронхиальной астме // Сов. мед. — 1990. — № 4. — С. 63—67.
2. Корж О. Б., Выговский В. П., Стадниченко Р. А. и др. Теопэк в лечении больных обструктивными заболеваниями органов дыхания // Врач. дело. — 1990. — № 1. — С. 41—42.
3. Сиротин Е. А. Что такое теопэк? // Тер. арх. — 1989. — № 3. — С. 153—154.
4. Чучалин А. Г., Калманова Е. Н., Шмушкович Б. И. и др. Применение нового отечественного пролонгированного теофиллина в терапии бронхиальной астмы // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи. — Саратов, 1988. — С. 3—5.

А. Г. Чучалин, В. А. Кеменова, С. А. Булгаков, С. М. Мидани
**НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ
БРОНХОДИЛАТАТОР КОМБИПЭК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета РГМУ

THE NEW ANTI-ASTHMATIC COMBINED LONG-ACTING DRUG — COMBIPEC

A. G. Chuchalin, V. A. Kemenova, S. A. Bulgakov, S. M. Mydani

Summary

The clinical effectivity of the new long-acting bronchodilator consisting of theophylline and salbutamol in the form of a tablet with a special polymer carrier was investigated. Therapeutic effects of combipepec were evaluated by clinical and instrumental methods before and on the 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment. The results of lung function testing reliably increase in comparison with the results before treatment. Data indicate that combipepec has a high clinical effect and minimizes the use of other drugs. Adverse reactions were minimal and were over by themselves without additional medicines.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового таблетированного бронхолитика пролонгированного типа действия, состоящего из теофиллина и сальбутамола. В качестве носителя использован специальный полимер. Терапевтическая эффективность комбипэка изучена при помощи клинических и инструментальных методов исходно и на 2, 7, 14, 21 и 28 день лечения препаратом. По сравнению с исходом отмечена положительная динамика по данным исследования функции внешнего дыхания. Согласно полученным данным комбипэк обладает высокой терапевтической активностью и позволяет снижать дозы других бронхолитиков. Побочные эффекты в ходе исследования были крайне редки и не требовали специальной коррекции.

В настоящее время имеется много способов, позволяющих облегчить состояние больных бронхиальной астмой, однако в целом проблема лечения астмы остается нерешенной.

Среди противоастматических средств главное место занимают бронхолитики. Основными бронхолитическими средствами являются β_2 -стимуляторы и ксантиновые производные теофиллина, которые были признаны эффективными средствами в лечении бронхиальной астмы еще в 1937 году. В последние годы появились признаки, по выражению J. Ahrens, «ренессанса теофиллина». Повышение интереса к клинической фармакологии метилксантинов обусловлено прогрессом теории, в частности открытием пуринергических рецепторов, успехами в изучении циклических нуклеотидов, созданием новых методов определения теофиллина и его метаболитов в биологических жидкостях, разработкой биофармации и созданием депопрепаратов на базе теофиллина.

Теофиллин является основным бронходилататором. Этот препарат не применяется в аэрозоле из-за неприятного вкуса. В последние годы было

установлено, что эффективность теофиллина, очевидно, связана с концентрацией этого препарата в крови: чем больше концентрация, тем больше эффект. Однако было выявлено, что токсичность препарата повышается с повышением уровня в крови. В связи с этим было рекомендовано поддерживать уровень в крови между 10 и 20 мкг/мл, при этом теофиллин необходимо принимать через 6—8 ч в дозе 0,5 мг/кг массы тела в час. При такой дозе препарат является эффективным и свободным от побочных действий. Уровень препарата в крови должен быть определен до назначения дозы, он должен находиться в терапевтических пределах. Если предел ниже, то дозу повышают. Многие врачи назначают препараты теофиллина вместе с адренергической терапией.

Необходимо учитывать факторы, влияющие на метаболизм теофиллина и его уровень в крови, например, курение повышает темп деградации теофиллина, поэтому курящим требуется назначать большую дозу, чтобы поддерживать его эффективный уровень в крови, и уменьшить дозу, если больной прекратил курить. Другие лекарственные

Механизм действия

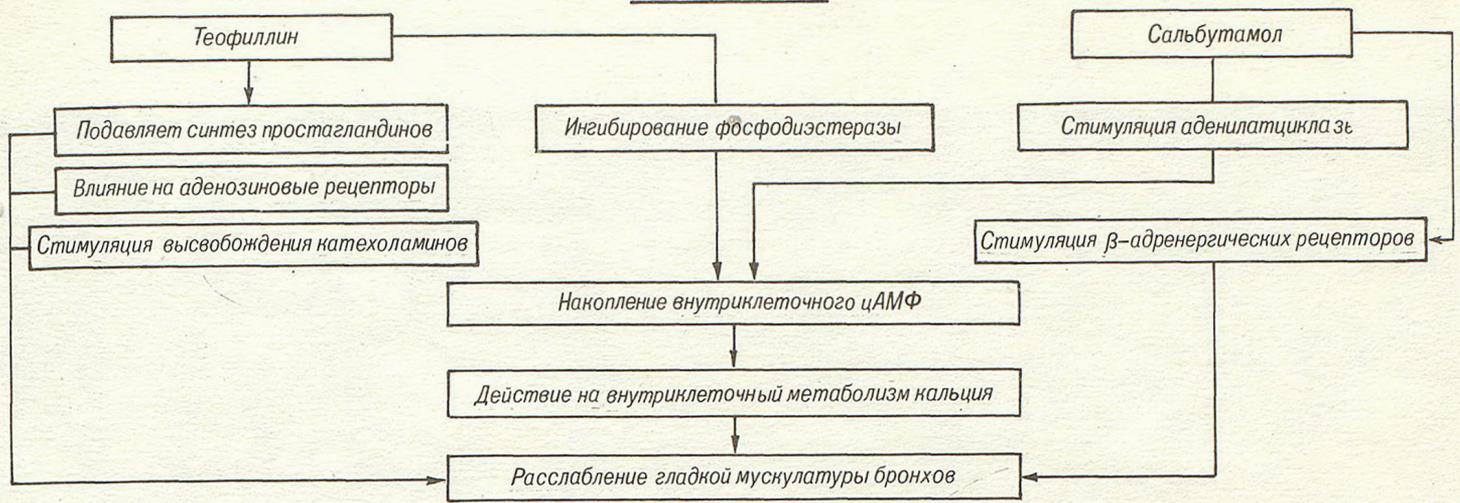


Рис. 1. Механизм действия комбинэка.

средства могут тормозить метаболизм теофиллина. На первом месте стоит эритромицин. Если его назначают при респираторной инфекции, то дозу теофиллина необходимо уменьшить. Ухудшение и улучшение функции печени сопровождаются снижением или повышением метаболизма, что требует назначения соответствующей дозы.

При внутривенном введении теофиллина побочные действия могут быть более серьезными, чем при пероральном приеме. Развиваются серьезные нарушения ЦНС, которые начинаются с возбуждения, нервозности и заканчиваются судорогами еще до появления желудочно-кишечного дискомфорта. Это требует контроля за уровнем теофиллина в крови.

В последние годы были созданы препараты теофиллина пролонгированного действия, позволяющие поддерживать стабильный уровень в крови при назначении их только 2 раза в сутки.

Преимущество этих препаратов в том, что исследование уровня теофиллина в крови можно проводить в любое время, тогда как при применении препаратов короткого действия пиковый эффект может быть определен только в течение 30—60 мин после приема препарата, а минимальный уровень — только перед приемом следующей дозы препарата.

Итак, основным преимуществом препаратов теофиллина пролонгированного действия является поддержание относительно стабильного уровня в крови. Вместе с тем существенными недостатками, кроме высокой цены, являются длительный период элиминации и, как следствие, развивающиеся и долго сохраняющиеся эффекты токсичности.

В настоящее время ведется интенсивный поиск различных групп бронходилатирующих средств комбинированного назначения. В этой связи перспективна комбинация симпатомиметиков с ксантиновыми производными. Последние имеют

иную метаболическую направленность, чем симпатомиметики, поэтому эти средства дополняют эффект друг друга. Наиболее выраженный бронходилатирующий эффект дают ингаляции β_2 -стимуляторов и внутривенное введение эуфиллина. Однако при назначении этих средств может потенцироваться и кардиотоксическое действие.

Когда эффект от симпатомиметиков недостаточен, применяют метилксантин, например теофиллин. Такая комбинация оказалась эффективна в лечении больных бронхиальной астмой.

Комбинация теофиллина и сальбутамола представляется целесообразной в связи с однонаправленностью эффекта в отношении бронхов, а именно, их бронхорасширяющего свойства. Как известно, сальбутамол способен повышать уровень цАМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов через изменение в ферментативной системе. Теофиллин обладает таким же свойством.

Механизм действия теофиллина в расслаблении гладкой мускулатуры окончательно не расшифрован. Теофиллин является ингибитором циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы и поэтому аккумулирует цАМФ. Увеличение внутриклеточного содержания цАМФ может некоторым образом влиять на движение ионов кальция, вовлеченных в сокращение гладкой мускулатуры, что приводит к ее расслаблению.

Действие сальбутамола можно объяснить подобным образом, так как он повышает внутриклеточное содержание цАМФ путем стимуляции аденилатциклазы. Теофиллин стимулирует высвобождение катехоламинов из надпочечников и ингибирует катехолметилтрансферазу. Эти эффекты, возможно, способствуют его бронходилатирующему действию. Высвобождение катехоламинов может быть опосредовано цАМФ, так как цАМФ сами вызывают такой эффект (рис. 1).

В клинической практике нередко используют

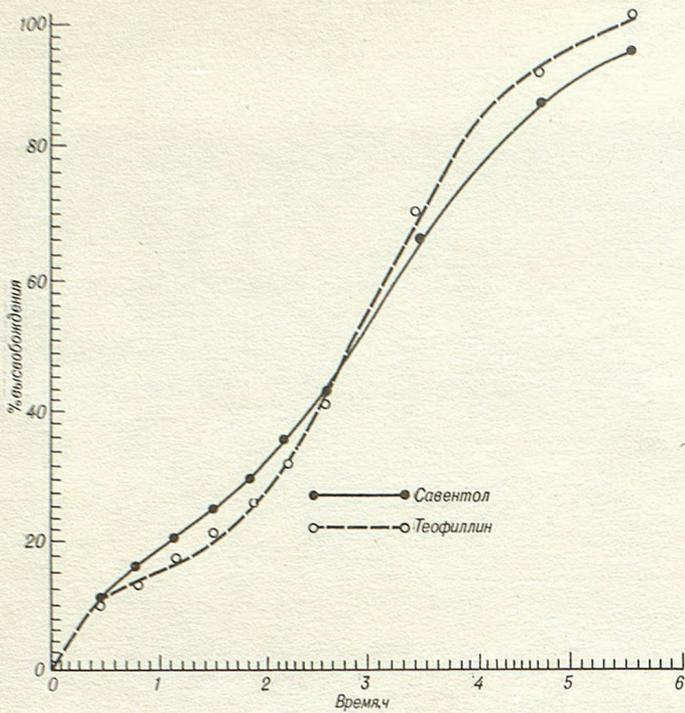


Рис. 2. Высвобождение савентола и теофиллина из таблеток комбипэка.

синергическое действие этих лекарств в лечении больных бронхиальной астмой, когда отдельно взятый препарат из этих средств не дает эффекта либо он недостаточен в терапевтическом аспекте.

Действие теофиллина на легкие не ограничивается его действием на мускулатуру воздушных путей. Он также может облегчить легочную гипертензию, стимулирует мукоцилиарный клиренс, подавляет высвобождение медиаторов из тучных клеток, отеки. А клинически более важным эффектом является то, что, по-видимому, он улучшает функцию дыхательной мускулатуры, в значительной мере — диафрагмы. Снижение упругости легочных сосудов, возможно, является следствием непрямого эффекта теофиллина и, вторично, дилатации воздушных путей, как указывалась выше.

Общая тенденция при разработке бронхолитических препаратов — это пролонгация терапевтического эффекта с поддержанием стабильной концентрации лекарства в крови больного. Сальбутамол и теофиллин пролонгированного действия оказались эффективными в уменьшении дневного колебания скорости потока — объема (peak flow), то есть в уменьшении утреннего уклона «morning dip» и вечернего ухудшения. Это качество способствует снижению, а нередко и устранению побочных эффектов, в том числе и аритмогенного.

В настоящее время это свойство препаратов используется в фармакологической практике при создании комбинированного лекарства. Известным лекарственным средством такого типа является разработанный шведской фирмой «Аст-

ра» эдур. Недавно появился на мировом рынке препарат индийской фирмы «Сипла» — теоасталин.

Группой ученых-химиков в содружестве с клиницистами-пульмонологами, возглавляемыми академиком АМН А. Г. Чучалиным, был создан отечественный комбинированный препарат пролонгированного действия — комбипэк, содержащий теофиллин и сальбутамол. Пролонгированный эффект препарата обеспечивается вспомогательным веществом — композиционным полимерным носителем.

Комбипэк представляет собой матричную таблетку пролонгированного действия, содержащую теофиллин, савентол — отечественный сальбутамол и композиционный полимерный носитель (КПН-1). При попадании в желудок теофиллин и савентол медленно диффундируют из набухающей матрицы, нерастворимой в кислой среде желудка. В нейтральной и слабощелочной среде кишечника на процесс диффузии препарата накладывается процесс медленного растворения полимерной матрицы, высвобождающей оба лекарственных препарата по механизму эрозии. Существенно, что такой механизм обеспечивает симбатное высвобождение препаратов, то есть примерно с одинаковыми относительными скоростями. На рис. 2 приведены кривые растворения препарата комбипэка. Существенно, что использование в терапии двух разных лекарственных форм пролонгированного действия, в отличие от комбипэка, имеет разные профили высвобождения, характерные для индивидуальных лекарственных форм.

Фармакологические свойства комбипэка, обусловленные содержанием в нем теофиллина, проявляются в расслаблении мускулатуры бронхов, стимуляции центральной нервной системы и мочегонном действии. Сальбутамол, входящий в состав комбипэка, являясь β_2 -адреностимулятором, дает бронхорасширяющий эффект.

Из литературных данных известно, что терапевтическая концентрация теофиллина в крови составляет 10—20 мкг/мл. Сальбутамол применяют в дозе 8—10 мг. В. Billing et al. считают, что концентрация теофиллина 7,5 мкг/мл в комбинации с β_2 -агонистами эффективна в той же мере, как и терапевтическая концентрация теофиллина до 15 мкг/мл.

Серьезным прогрессом в терапии респираторных заболеваний, особенно «ночной астмы», явилось появление во врачебной практике комбинированных лекарственных форм пролонгированного действия типа комбипэка. Двукратный прием таких препаратов позволяет получить длительный терапевтический эффект. Бронхиальное действие комбипэка развивается постепенно через 3—6 ч после его приема. Активные начала высвобождаются из полимерной матрицы дозированно, за счет чего обеспечиваются их постоянные концентрации в крови в течение 10—12 ч. Стойкий

клинический эффект достигается через несколько дней лечения. Препарат рекомендуется назначать в качестве бронхолитического средства при бронхиальной астме различного генеза и всех других формах бронхиальной обструкции: хроническом обструктивном бронхите, обструктивной эмфиземе легких и др. Препарат назначают больным в состоянии средней тяжести заболевания или в стадии стихающего обострения, когда пациент переводится с внутривенного введения бронхолитиков и/или гормональных препаратов на таблетированные формы лекарственных средств. Длительность курса лечения комбипэком определяется состоянием больного и достижением ремиссии. В среднем курс терапии длится 1—2 мес. После достижения ремиссии можно отменить препарат и рекомендовать больному возобновление приема при возникновении очередного обострения бронхиальной астмы или при возможной угрозе обострения заболевания, например весной при атопической бронхиальной астме или осенью при инфекционно-зависимой бронхиальной астме.

Комбипэк противопоказан при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата (теофиллин, сальбутамол), гиперфункции щитовидной железы, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, экстрасистолии.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с склонностью к тахикардии, стенокардии, эпилептическим припадкам, при обострении хронического гастрита и колита.

Таблетку комбипэка нельзя измельчать (разжевывать) и растворять в воде. Препарат принимать после еды, запивая водой, по 1 табл. 2 раза в сутки с интервалом 12 ч.

Оптимальные дозы подбирают индивидуально с учетом клинической картины, сопутствующих заболеваний, одновременного приема другой медикаментозной терапии, переносимости препарата и терапевтического эффекта. Подбирать индивидуальную дозу желательнее осуществляя фармакокинетический контроль с определением уровня теофиллина в крови в 9, 12, 14 и 17 ч, причем взятие крови в 9 ч должно проводиться до приема утренней дозы препарата. Ориентировочная терапевтическая концентрация теофиллина в плазме крови составляет 10—25 мкг/мл. Продолжительность лечения может достигать до 2—3 мес. Комбипэк можно назначать в комплексе с общепринятыми способами лечения бронхиальной астмы. Однако следует учитывать, что одновременный прием комбипэка с барбитуратами и противосудорожными средствами ускоряет элиминацию теофиллина, что приводит к снижению его концентрации в крови. Одновременный прием метилксантинов, эфедрина, фуросемида, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, аллопуринола, линкомицина, антибиотиков-макролидов (эритромицин, олеандомицин, олететрин) может повышать концентрацию в крови теофиллина, способствуя

при этом возникновению или усилению побочных эффектов комбипэка.

Побочные эффекты комбипэка обусловлены действием теофиллина и сальбутамола. При индивидуальной непереносимости и передозировке препарата могут возникнуть головная боль, тахикардия, состояние беспокойства, нарушение сна, анорексия, тошнота, рвота и желудочно-кишечный рефлюкс. В этом случае следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Основанием для прекращения лечения является индивидуальная непереносимость препарата и выраженность побочных реакций.

Целями настоящего исследования были: изучение клинической эффективности нового комбинированного пролонгированного бронхолитика комбипэка в лечении больных с бронхиальной астмой, изучение влияния препарата на функцию внешнего дыхания и сердечно-сосудистую систему, выявление возможных побочных эффектов при курсовой длительной терапии комбипэком, исследование концентрации теофиллина в плазме крови при курсовом применении препарата, определение возможности сочетания комбипэка с другими бронхолитиками.

Комбипэком лечили 41 больного (27 женщин и 14 мужчин) с различными формами бронхиальной астмы: инфекционно-аллергической, атопической и аспириновой. Все пациенты, в том числе 7 гормонозависимых больных, находились в стадии стихающего обострения болезни. Возраст больных был 17—77 лет. Длительность лечения составила от 2 до 18 мес. В период лечения пациенты не принимали других производных теофиллина, а также β_2 -агонистов и влияющих на его метаболизм препаратов. Бронхиальную проходимость оценивали по изменению скоростных показателей вдоха и выдоха и бронхиального сопротивления методами спирометрии и плетизмографии. Исходно и на 2, 7, 14, 21, 28-й день приема препарата исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с последующим контролем 1 раз в месяц в случаях длительного приема комбипэка. Состояние сердечно-сосудистой системы исследовали методом электрокардиографии. Учитывались результаты клинических анализов крови, мочи, мокроты, биохимических исследований крови с определением печеночных тестов. Комбипэк назначали по 1 табл. 2 раза в сутки.

В индивидуальной карте больного отмечали субъективные ощущения, объективные данные, показатели функции внешнего дыхания и побочные эффекты препарата.

Выраженность симптомов заболевания и тяжесть состояния больного в момент обследования оценивали по 3-балльной шкале, а эффективность лечения оценивали по 6-балльной системе:

0 — эффект отсутствует.

1 — незначительный эффект; частота и тяжесть приступов удушья уменьшились незначи-

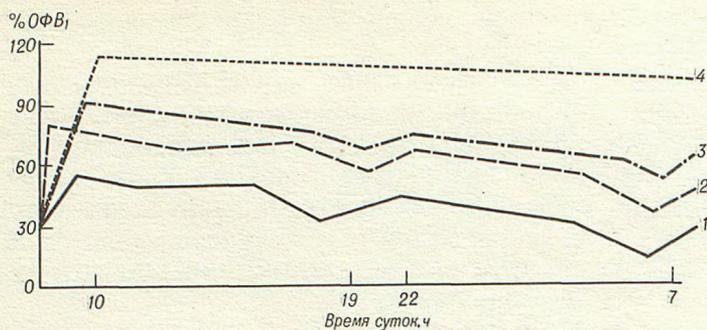


Рис. 3. Динамика скоростных показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на фоне приема различных бронхолитиков:

1 — до приема бронхолитиков, 2 — после приема салбутамола, 3 — после приема теопэка, 4 — после приема комбипэка.

тельно, ОФВ₁ повысился до 15 %, а дозы бронхолитиков и/или гормональных препаратов снизились незначительно.

2 — удовлетворительный эффект; приступы удушья уменьшились умеренно, ОФВ₁ повысился на 15—20 %, а дозы бронхолитиков и/или гормональных препаратов существенно уменьшились.

3 — хороший эффект; частота и тяжесть приступов удушья значительно уменьшились, отмечается редкое применение других бронхолитиков и отмена гормональных препаратов, ОФВ₁ увеличился на 20—30 %.

4 — отличный эффект; достигается ремиссия на фоне монотерапии комбипэком, ОФВ₁ повышается на 30 % и более.

—1 — ухудшение состояния.

Улучшение клинического состояния подтвердилось и данными исследования ФВД: отмечены достоверное снижение бронхиального сопротивления и прирост скоростных показателей выдоха.

При оценке полученных результатов отличный эффект был у 20 больных, хороший — у 18, удовлетворительный — у 2, незначительный — у 1 пациента. Ухудшения состояния не наблюдали. 28 больным смогли отменить другие медикаментозные средства, ограничившись назначением комбипэка, у остальных достигли сокращения приема других бронхолитиков до минимума. Одному из семи гормонозависимых больных отменили полностью стероиды, у остальных сократили прием гормонов до минимума в пределах 2—1/2 таблетки.

Улучшение клинического состояния подтвердилось повышением физической активности пациентов и их возвращением к работе.

Многие исследователи принимают улучшение показателей ФВД на 10—15 % как адекватный критерий эффективности комбинированных препаратов (теофиллин + β₂-агонисты). В исследованиях В. Billing et al. предел эффективности был 25 %. Однако по мнению других авторов для достижения хорошего терапевтического эффекта необходимо

повышение показателей ФВД до 30 %. В наших исследованиях этот предел достиг в некоторых случаях более 50 %.

По сравнению с другими бронходилататорами, особенно с ингаляционными препаратами, комбипэк оказался более эффективным в расширении мелких бронхов. Это отражалось в значительном повышении показателей потока-объема выдоха П₂₅.

В наших исследованиях проводилось сравнение действия комбипэка с действием других бронхолитиков, производных теофиллина и салбутамола, отдельно и в комбинации с той же дозой комбипэка. Более эффективным в улучшении бронхиальной проходимости оказался комбипэк, особенно по мелким бронхам, он длительное время контролировал бронхиальную проходимость, что отражалось в уменьшении дневного колебания скорости потока-объема (peak flow), то есть он предотвращал утренний уклон «morning dip» и вечернее ухудшение (рис. 3).

Привыкания к комбипэку не отмечено, его отменяли в любое время.

Побочные реакции при длительном приеме препарата были минимальными. Тахикардия отмечалась у 17 больных, а тремор рук — у 4. В единичных случаях больных беспокоили тошнота, изжога, головная боль или нарушение сна. Эти побочные действия возникали в первые дни приема препарата и не требовали назначения дополнительных медикаментозных средств для их устранения, а через 4—7 дней после начала приема комбипэка проходили самостоятельно.

Таким образом, проведенные клинические испытания комбипэка выявили высокую клиническую эффективность нового лекарства в дозе 1 табл. 2 раза в сутки, при этом препарат способен поддерживать терапевтические концентрации теофиллина и салбутамола в плазме крови больного в течение суток и длительно контролировать бронхиальную проходимость. Важным свойством комбипэка является и его способность уменьшать потребность в медикаментозных средствах других групп, используемых для лечения бронхиальной астмы.

Разработка нового оригинального препарата и его внедрение в клиническую практику, несомненно, расширит возможности в лечении обструктивных заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Даниляк И. Г., Барвиченко Л. И., Кеменова В. А., Кукес В. Г., Лебедин Ю. С. Теофиллины пролонгированного действия в терапии бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1989.— № 8.— С. 30—37.
2. Advances in Terbutaline Pharmacokinetics / Eds L. Nyberg, C. Wood.— Copenhagen: Munksgaard, 1984.
3. Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Anderson.— Amsterdam: Excerpta med., 1985.

А. Г. Чучалин, Л. В. Дюкарева, С. А. Булгаков, А. С. Соколов,
С. Я. Скачилова, Т. М. Зайцева

БРОНХОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО β_2 -АГОНИСТА (X) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва

BRONCHOLYTIC ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF THE NEW CONTROLLED RELEASE β_2 -AGONIST (X) IN ASTHMATIC PATIENTS

A. G. Chuchalin, L. V. Dukareva, S. A. Bulgakov, A. S. Sokolov, S. Ya. Skachilova,
T. M. Zaitseva

Summary

Present investigation demonstrates pharmacokinetics (PC) study results (12 healthy patients) and influence of new controlled release β_2 -agonist (X) (salbutamol derivate — saventol) on respiratory function parameters. It has been found high broncholytic activity of the new drug — bronchodilation index $>40\%$. Blood therapeutic concentration of saventol (2 osmogenic tablets — 12 mg) was achieved during 1-st hour and sustained during 14 hours after administration. Increase of parameters reflected bronchial conduction well correlated with PC data.

Резюме

Приведены результаты изучения фармакокинетики (у 12 здоровых испытуемых) и влияния на показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой (13 пациентов) нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) на основе производного салбутамола — савентол. Обнаружена высокая бронхолитическая активность препарата — коэффициент бронходилатации более 40%. Выявлено, что уровень терапевтической концентрации препарата в виде осмогенных таблеток (12 мг) достигается в течение первого часа и сохраняется до 14 часов при однократном приеме. Улучшение бронхиальной проходимости тесно коррелирует с поведением препарата в крови.

Возможность эффективного лечения бронхиальной астмы (БА) постоянно увеличивается как с внедрением в практику новых лекарственных препаратов или их аналогов, так и с появлением оригинальных лекарственных форм, основанных на последних достижениях науки и техники [5].

Поиски оптимизации терапии БА и, в частности, ночной ее формы, с помощью симпатомиметиков, в Российской Федерации привели к созданию нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) на основе субстанции савентола (производное салбутамола) в осмогенной лекарственной форме. Савентол, в отличие от известного вентолина, содержит в своей молекуле комплексно связанную органическую кислоту, которая обеспечивает прочность комплексной структуры в целом и специфические физико-химические свойства вещества. Савентол легко образует сольваты с различными химическими компонентами. Благодаря тому, что водный раствор савентола имеет рН, близкую к нейтральной (6—6,5), исключаются побочные эффекты, связан-

ные с метаболическим ацидозом. Лекарственная форма, содержащая 6 мг субстанции (в пересчете на основание салбутамола), представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие (рис.). Высвобождение савентола осуществляется следующим образом: вода проникает внутрь лекарственной формы через полупроницаемую мембрану со скоростью, зависящей от особенностей структуры мембраны, и растворяет содержимое ядра. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выбрасывается наружу. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. Скорость высвобождения лекарственного препарата поддерживается на заданном уровне практически до момента полного расходования осмотически активного агента. При использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, т. е. савентол начинает высвобождаться сразу при попадании лекарственной формы в желудок. Это достигается

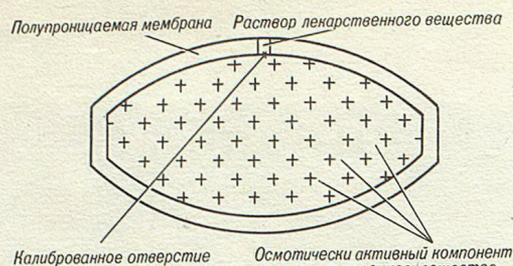


Рис. Объяснение в тексте.

модификацией полимерной оболочки.

Наиболее рациональный способ расчета доз и режима приема лекарственных препаратов возможен при изучении фармакокинетики [3, 9]. У 12 здоровых испытуемых нами была изучена фармакокинетика нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) в оригинальной лекарственной форме (осмогенные таблетки).

6 испытуемых принимали утром натощак по 8 мг раствор субстанции в дозе 8 мг, запивая 200 мл воды. 6 других испытуемых принимали две осмогенные таблетки β_2 -агониста (X), содержащие 6 мг субстанции каждая (в пересчете на основание салбутамола). Отбор крови проводили из локтевой вены, используя одноразовые катетеры, через следующие временные интервалы после приема препарата: 5, 15, 30, 45 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 34 (36) часов. Перед приемом субстанции или таблеток β_2 -агониста (X) производили отбор контрольной пробы (0 контр.). Каждый образец крови (3 мл) отбирали в стеклянную пробирку, содержащую 0,3 мл гепарина (5000 ЕД в 1 мл) и помещали в ледяную баню. После окончания забора кровь центрифугировали при 2000 оборотов в минуту на центрифуге ОПН-ЗУ42

Таблица 1

Усредненные концентрации савентола в плазме крови испытуемых после приема 8 мг субстанции савентола перорально (0,114 мг/кг)

Время, ч	Концентрации савентола, нг/мл (n=6) экспер. \pm S. E.
0,08	1,54 \pm 0,62
0,50	8,06 \pm 1,52
0,75	12,14 \pm 1,36
1,00	19,00 \pm 1,66
2,00	34,80 \pm 3,32
3,00	25,60 \pm 1,47
4,00	20,70 \pm 1,49
5,00	17,35 \pm 1,80
6,00	12,27 \pm 1,30
9,00	8,68 \pm 1,10
12,00	6,07 \pm 0,80
24,00	1,31 \pm 1,20
31,00	0,80 \pm 1,00

Таблица 2

Параметры фармакокинетики после приема испытуемыми субстанции савентола в дозе 8 мг (0,114 мг/кг)

Параметр, обозначение, единицы измерения	Значение \pm S. E.	p
Константа элиминации, b, час ⁻¹	0,13 \pm 0,01	<0,01
Время полувыведения, T _{1/2} , час	5,50 \pm 0,31	<0,01
Начальная концентрация, C ₀ , нг/мл	36,00 \pm 1,60	<0,01
Общий клиренс, Cl, мл/мин·кг	9,75 \pm 0,13	<0,01
Площадь под кривой, AUC, нг/мл× час	194,88 \pm 7,00	<0,01

(СССР) без охлаждения в течение 15 минут. Полученную плазму переносили в стеклянные пробирки и хранили при температуре -20°C до определения концентрации савентола. Образцы проб плазмы крови передавались для дальнейшего исследования фармакокинетики β_2 -агониста (X) в лабораторию клинической биохимии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Кардиологического научного центра РАМН.

Количественный анализ савентола в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе модели LC-9 A с использованием электрохимического детектора L-ECD-6A фирмы «Shimadzu-Eurogor GmbH» (Германия) и аналитической колонки Zorbax ODS C18, размером 250×4,6 мм, 5 мкм («Du Pont», США). Объем вводимой пробы 20 мкл (инжектор «Reodyne 7125», США, с петлей 20 мкл). Хроматографическому анализу предшествовала экстракция савентола из плазмы крови обследуемых. В пробирки помещали по 1 мл плазмы крови. В пробу 0 ст, не содержащую савентола, добавляли 5 или 50 мкл стандартного образца савентола концентрации 1 мкг в мл (в метаноле). Во все образцы добавляли по 0,5 г NaCl и 30 мкл 10% NaOH. Экстракцию проводили дважды, добавляя по 1,5 мл этилацетата в каждую пробу и перемешивая

Таблица 3

Усредненные концентрации савентола в плазме крови обследуемых после приема 12 мг осмогенных таблеток (0,172 мг/кг)

Время, ч	Концентрация савентола, нг/мл (n=6) экспер. \pm S. E.
0,5	1,48 \pm 0,09
1,0	2,41 \pm 0,26
2,0	6,79 \pm 0,66
3,0	11,99 \pm 1,06
6,0	11,02 \pm 1,53
9,0	10,09 \pm 1,38
12,00	7,04 \pm 0,79
18,0	4,18 \pm 0,94
24,0	2,18 \pm 0,43
34,0	0,96 \pm 0,10

Таблица 4

Параметры фармакокинетики после приема испытуемыми осмогенных таблеток в дозе 12 мг (0,172 мг/кг)

Параметр, обозначение, единицы измерения	Значение ± S. E.	p
Константа элиминации, b , $ч^{-1}$	0,10 ± 0,01	<0,01
Период полувыведения, $T_{1/2}$, час	6,79 ± 0,44	<0,01
Начальная концентрация, C_0 , нг/мл	11,01 ± 1,10	<0,01
Общий клиренс, Cl , мл/мин·кг	17,68 ± 0,40	<0,01
Площадь под кривой, AUC , нг/мл × час	162,19 ± 4,00	<0,01

вая в течение 15 минут на горизонтальном встряхивателе со скоростью 120 об/мин. Для лучшего разделения слоев образцы центрифугировали в течение 15 минут при 4000 оборотов в минуту. Органический слой отбирали, объединяли и упаривали досуха без нагревания в токе азота. Сухой остаток растворяли в 100 мкл подвижной фазы. Полнота извлечения савентола составляла 75 ± 10 %. Подвижная фаза: вода—ацетонитрил—фосфорная кислота в объемных соотношениях 92:8:0,15; скорость потока (изократический режим) 0,8 мл/мин; время удерживания 10,5 мин; электрохимический потенциал 1,1 V. Концентрацию савентола рассчитывали по методу абсолютной калибровки на компьютерном интеграторе C—R5A относительно образцов, содержащих известные концентрации савентола в пробах плазмы (25, 50, 100 нг/мл). Предварительно установлено, что в интервале концентраций савентола в пробах от 1 нг/мл до 1 мкг/мл наблюдается линейная зависимость изменения уровня сигнала. Предел обнаружения составляет 0,1 нг/мл. Воспроизводимость метода, рассчитанная при повторных измерениях образцов с известным содержанием савентола, составляет при концентрации 50 нг/мл — 2,5 % (коэффициент вариации $S. V.$), при 5 нг/мл — 3,3 % ($n=10$). Результаты измерения концентрации савентола в плазме крови представлены в табл. 1—4. Профили фармакокинетических кривых после приема испытуемыми 8 мг субстанции савентола удовлетворительно описываются уравнением для одночастевой модели (со всасыванием) [2].

По полученным данным, представленным в табл. 1, 3, были рассчитаны основные фармакокинетические параметры.

ФВД изучалась у 13 больных БА легкого и средней тяжести течения, средний возраст больных 39 ± 4,15 года, из них 9 женщин и 4 мужчины. Показатели ФВД определялись методом общей бодиплетизмографии на аппаратуре фирмы «E. Jaeger». В день исследования утром натощак измерялись исходные показатели ФВД (R_{in} , R_{ex} , R_{total} , ITGV, VC, RV-BODY, RV-BODY/TLC, ERV, FEV₁, FEV₁/VC, PEF,

MEF_{75, 50, 25}). Затем вентиляционные показатели определялись через 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 часов после приема одной осмогенной таблетки, содержащей 8 мг савентола. Результаты исследования приведены в табл. 5.

Таким образом, описанный нами метод позволяет надежно определять концентрацию лекарственного вещества в крови человека, а рассчитанные фармакокинетические константы дают возможность индивидуализировать терапию БА с помощью этого препарата. Анализ фармакокинетических кривых и рассчитанных фармакокинетических констант показывает, что поведение савентола в крови существенно не отличается как при приеме вещества в виде субстанции, так и осмогенных таблеток: константы элиминации 0,126 и 0,102 ч, общий клиренс 9,75 и 17,68 мл/мин·кг, время полувыведения 5,50 и 6,79 ч соответственно. Субстанция всасывается практически без задержки. Максимальная концентрация савентола наблюдалась через 3 часа после его приема и составляла 34,8 ± 3,32 нг/мл. Эти данные указывают на то, что прием 8 мг субстанции позволяет достигнуть в крови концентрацию, обеспечивающую терапевтический эффект через 30 минут после приема, длящийся до 9 часов. Анализ фармакокинетической кривой после приема 12 мг осмогенных таблеток показывает, что изменение концентрации савентола в крови в зависимости от времени в данной лекарственной форме существенно отличается от таковой при приеме субстанции. На фармакокинетической кривой видны три отрезка: период всасывания до достижения максимальной концентрации, период плато и отрезок кривой плавного снижения концентрации савентола. Максимальная концентрация савентола отмечена к 3 часам после приема таблеток и составила 11,99 ± 1,06 нг/мл. Участок плато на графике в течение 6 часов (от 3 до 9 ч) свидетельствует о том, что через 3 часа достигается равновесие между скоростью поступления и скоростью выведения савентола из организма.

Таблица 5

Коэффициент бронходилатации после приема 8 мг нового β_2 -агониста (X) (по данным MEF₅₀)

Время после приема 8 мг нового β_2 -агониста (X), час	$M \pm m$, %	p
0	0	
1	20,40 ± 8,55	<0,05
2	31,32 ± 5,77	<0,01
3	41,26 ± 10,93	<0,01
4	24,20 ± 7,56	<0,01
6	25,10 ± 9,60	<0,01
9	28,70 ± 10,48	<0,01
12	35,06 ± 9,21	<0,01
15	21,70 ± 3,81	<0,01

При этом сочетание оптимальной дозы субстанции с оригинальностью лекарственной формы позволяет надежно удерживать практически постоянную концентрацию савентола ($11,99 \pm 1,06 - 10,09 \pm 1,38$ нг/мл). Вышеуказанные особенности лекарственной формы обеспечивают длительный (до 14 часов) терапевтический эффект у больных БА при приеме осмогенных таблеток.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение бронхолитического эффекта осмогенных таблеток по показателям функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА.

Полученные данные указывают на высокую бронхолитическую активность изучаемого препарата. После приема осмогенной таблетки (8 мг) клинически значимый эффект достигается в течение первого часа с максимумом к 3 часам и сохраняется до 15 часов. При этом концентрация савентола в крови к первому часу составила $2,41 \pm 0,26$ нг/мл, что значительно меньше, чем терапевтическая концентрация сальбутамола (5—20 нг/мл). [6]. Кроме того, отмечена двухфазность влияния савентола на легочную функцию, что выражалось в повторном увеличении параметров ФВД (через 12 часов после приема препарата). Эти данные хорошо коррелируют с характером высвобождения савентола из осмогенной таблетки *in vitro*, полученным И. М. Павловым в НПО «Медполимер».

Следовательно, изученная новая лекарственная форма позволяет надежно контролировать терапевтический эффект при приеме 2 раза в день.

В настоящее время симпатомиметики являются препаратами выбора в терапии БА для пациентов всех возрастов [4, 6, 8]. Однако существенным недостатком при лечении некоторых форм БА (в частности, ночной) является кратковременность их действия [8, 11]. По данным Т. Clark [11] будущее в терапии БА в 90-х годах должно принадлежать пролонгированным β_2 -агонистам. В последние годы в мире начато активное клиническое изучение пролонгированных β_2 -адреномиметиков, в том числе их влияния на ночные приступы удушья [1].

Полученные нами данные указывают на то, что новое производное сальбутамола обладает высокой бронходилатирующей способностью. При его применении достигается увеличение показателей ФВД более чем на 40% ($p < 0,01$). Наблюдаемый бронхолитический эффект савенто-

ла хорошо согласуется с динамикой концентрации его в крови у людей.

Сопоставление фармакокинетики субстанции и осмогенных таблеток савентола показывает, что поведение препарата в крови преимущественно опосредуется его лекарственной формой. Достигаемое равновесие между скоростью поступления и скоростью выведения препарата в дозе 12 мг (2 таблетки) позволяет удерживать эффективную терапевтическую концентрацию до 14 часов с началом выхода на терапевтический уровень в течение первого часа с момента приема. Это указывает, что прием осмогенных таблеток способен удерживать терапевтическую концентрацию в крови в течение ночного периода. Фармакокинетические константы свидетельствуют о возможности уменьшения дозы савентола (до 6 мг на прием) без значительного изменения терапевтической эффективности и времени его действия.

Высокая бронхолитическая активность, достаточно быстрое развитие максимального эффекта и длительность действия новой осмогенной формы савентола позволяют успешно применять его для лечения больных с ночной БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крикунов К. Н., Лейченко Л. В. Ночная бронхиальная астма: механизмы развития и профилактика приступов // Клини. мед.— 1991.— № 10.— С. 27—32.
2. Пиотровский В. К., Вайс М. Математическое моделирование в фармакокинетике // Экспериментальная и клиническая фармакокинетика.— М., 1988.— С. 16—28.
3. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.— М., 1985.
4. Чучалин А. Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1987.— № 10.— С. 111—116.
5. Чучалин А. Г. Пульмонология — практическая врачебная специальность // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С. 3—9.
6. Allan H., Clissold S. Salbutamol in 1980 // Drugs.— 1989.— Vol. 38, N 1.— P. 77—122.
7. Clark T. Prospects for asthma management in the 1990s // Salmeterol — a Reappraisal of Asthma Management.— London, 1990.— P. 22—23.
8. Goldie R. Receptors in Asthmatic Airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 45, N 3.— Pt 2.— P. 151—156.
9. Hull C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics // Br. J. Anaesth.— 1979.— Vol. 51.— P. 579—594.
10. Nijkamp F. P., Henricks P. A. Beta — adrenoceptors in Lung Inflammation // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141, N 3.— Pt 2.— P. 145—150.
11. Volmax Technical Monograph.— London, 1989.— P. 5.

В. Г. Кукес, А. Н. Цой, Л. Н. Гавриленко, С. Ф. Садовникова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ДИТЕКА, БЕРОТЕКА И БИХРОМАТА

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

THE ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF DITEC, BEROTEC AND DISODIUM CHROMOGLYCATATE METERED DOSE INHALERS

V. G. Kukes, A. N. Tzoy, L. N. Gavrilenko, S. F. Sadovnikova

Summary

29 COPD patients with reversible airway obstruction (the increase in FEV₁ after 2 puffs of berotec was no less than 15 % from the baseline value) underwent the study. The onset of bronchodilating action after 1 puff of ditec was marked in 3—5 minutes with maximum being achieved in 20—30 minutes after the inhalation. The overall duration of action was 4 to 5 hours. The bronchodilating properties of ditec were similar to berotec ones. There was no significant difference in FEV₁ and FVC compared to baseline values after disodium chromoglycate inhalation. The protective effect against exercise-induced bronchoconstriction was marked in 7 patients (24,4 %) two hours after the inhalation of ditec. The same effect after berotec inhalation was marked only in 4 patients. The addition of ditec to the long-lasting treatment of patients with intrinsic bronchial asthma and steroid-dependent bronchial asthma resulted in improvement of their clinical condition and led to the opportunity of decreasing the supporting dosage of prednisone.

Резюме

У 29 больных ХОЗЛ с обратимой обструкцией (увеличение ОФВ₁ после 2 вдохов беротека составляло 15 % и более) начало бронхолитического эффекта однократной ингаляции дитека выявлено через 3—5 минут с достижением максимума через 20—30 минут, продолжительностью 4—5 часов. Бронхолитический эффект был подобен беротеку, в то время как ингаляции бихромата не вызывали достоверных различий в значениях ОФВ₁, ФЖЕЛ по сравнению с исходными.

У 7 (24,4 %) из 29 больных через 2 часа после однократной ингаляции интала дитека выявлялось профилактическое действие на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, а после ингаляции беротека — у 4 больных.

У больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы и гормоно-зависимым течением бронхиальной астмы назначение дитека при продолжительности лечения приводило к улучшению клинического состояния, возможности уменьшения поддерживающей дозы преднизолона.

В течение продолжительного времени стимуляторы β_2 -адренорецепторов (Б2АС) являются одними из основных лекарственных средств, применяемых для купирования бронхоспазма. Известно, что наиболее сильным Б2АС является беротек (фенотерол), выпускаемый в дозированных аэрозолях по 0,2 мг препарата на 1 вдох [9, 20, 23]. Беротек быстро купирует бронхоспазм, обладает длительностью действия до 6—8 часов и высокой степенью бронхоселективности [17, 18, 25]. Кроме того, беротек обладает и профилактическим антиаллергическим эффектом — ингибируя высвобождение медиаторов и развитие аллергической реакции немедленного типа, выступает в роли стабилизатора тучных клеток [4, 13, 16, 25].

Динатрия хромогликат (ДНХГ) не оказывает прямого бронхорасширяющего действия, однако обладает ярко выраженным стабилизирующим действием на тучные клетки и находит широкое применение с целью предотвращения развития аллергических реакций немедленного и замедленного типа [1—3, 5, 7, 8, 15, 19, 28]. ДНХГ обычно хорошо переносится больными, тем не менее у части больных могут появиться симптомы раздражения слизистой гортани и трахеи, приводящие к бронхоспазму, для предотвращения которого прибегают к предварительным ингаляциям Б2АС (до вдыхания интала из капсулы) или назначают ДНХГ в виде дозированного аэрозоля бихромата.

Препарат Дитек представляет собой дозиро-

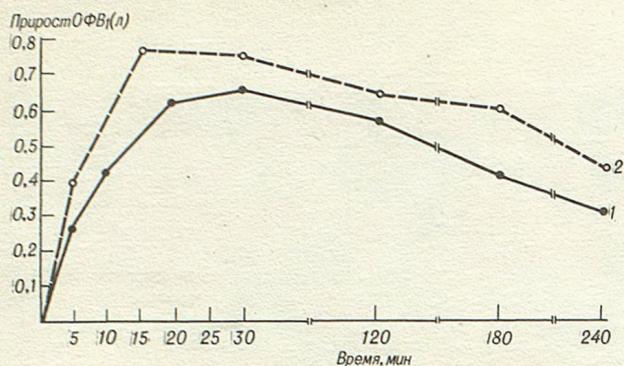


Рис. 1. Динамика прироста ОФВ₁ после однократной ингаляции Дитека и беротека

1 — Дитек, 2 — беротек

ванный аэрозоль комбинации беротека (1 вдох = 0,05 мг) и ДНХГ (1 вдох = 1 мг).

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Дитек у больных с бронхообструктивным синдромом (БОС) различного генеза.

Для реализации этой цели проводились следующие исследования:

1. Выявление начала и продолжительности бронхолитического действия однократной ингаляции двух вдохов Дитека в сравнении с беротеком (2 вдоха = 0,4 мг фенотерола) и бихроматом (2 вдоха = 2 мг ДНХГ);

2. Изучение профилактического эффекта однократной ингаляции и курсового лечения Дитеком (4 недели) у больных с бронхоспазмом, вызываемым физической нагрузкой (БФН) в сравнении с беротеком и бихроматом;

3. Оценка эффективности ингаляции Дитека для купирования острых приступов удушья;

4. Изучение клинической эффективности курсового лечения Дитеком (2 вдоха 4 раза в день) больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) с ежедневным контролем пикового объема форсированного выдоха (ПФВ) до и через 20 минут после утренней и вечерней ингаляций в течение четырех недель и показателей функций внешнего дыхания (ФВД) до и после курса лечения;

5. Оценка эффективности комбинированной терапии Дитеком в сочетании с препаратами теофиллина (ТФ) с замедленным его высвобождением и пролонгированным действием у больных, страдающих гормонально-зависимой формой бронхиальной астмы.

В исследование включались больные ХОЗЛ и обратимой бронхиальной обструкцией, у которых увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) после двух вдохов беротека составляло 15 % и более. Предшествующая терапия включала Б2АС (сальбутамол, беротек) — 3—4 ингаляции в день, пролонгированные препараты ТФ (теопэк, теобиолонг) до 600 мг в сутки,

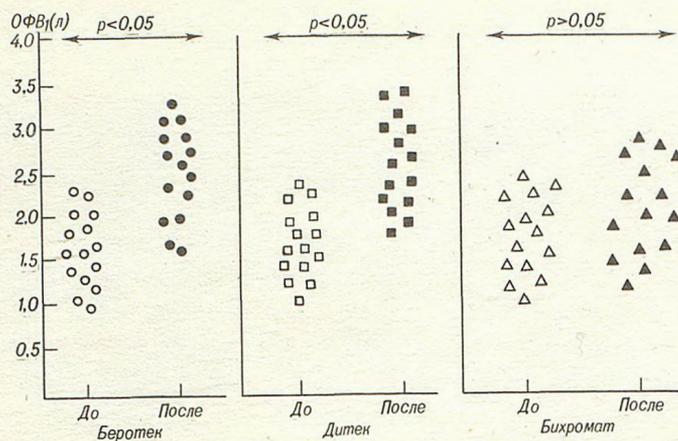


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ до и после однократной ингаляции Дитека, беротека, бихромата

белый квадратик — показатели до ингаляции Дитека, черный квадратик — показатели после ингаляции Дитека, белый кружок — показатели до ингаляции беротека, черный кружок — показатели после ингаляции беротека, белый треугольник — показатели до ингаляции бихромата, черный треугольник — показатели после ингаляции бихромата

отхаркивающие средства. Б2АС, ТФ и антиаллергические (антигистаминные) препараты отменялись за 24 часа до начала исследования.

Обследовано 29 больных ХОЗЛ в возрасте 22—67 лет; хронический обструктивный бронхит (ХОБ) выявлен у 4 больных (1 мужчина, 3 женщины) в возрасте 36—50 лет, атопическая форма бронхиальной астмы (АБА) у 8 больных (2 мужчины, 6 женщин) в возрасте 22—63 лет, инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы (ИБА) — у 17 больных (8 мужчин, 9 женщин) в возрасте 28—67 лет. Гормонально-зависимая форма бронхиальной астмы (ГБА) наблюдалась у 8 больных (3 женщины и 5 мужчин) со средней поддерживающей дозой преднизолонa 7,5 мг в сутки.

Результат клинической эффективности курсового лечения Дитеком (2 вдоха 4 раза в день) больных ХОЗЛ оценивался как отличный при полном исчезновении приступов удушья и достижении устойчивой ремиссии заболевания; как хороший — при уменьшении приступов удушья до 1—2 раз в сутки или трансформации их в эпизоды затрудненного дыхания; как удовлетворительный — при уменьшении приступов до 3—4 раз в сутки, преимущественно в ночные часы.

Показатели ФВД: ОФВ₁, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, МОС₂₅₋₇₅ — скорость форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ, СДП — сопротивление дыхательных путей — оценивались по программам поток — объем, спирография, бодиплетизмография на приборе «Бодискрин П» (фирма «Эрих Егер», ФРГ).

БФН выявлялся тестом с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ) в течение 8 минут с быстрым увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) до субмаксимальных значений в первые 5 минут и удержанием ее в период

Динамика показателей ФВД после однократной ингаляции Дитека и беротека

Показатели	Ингаляция Дитека		Ингаляция беротека	
	до	после	до	после
ОФВ ₁				
л/сек	1,42±0,13	2,05±0,13*	1,41±0,12	2,09±0,11*
% от должн.	54,8±5,76	78,5±6,44*	54,3±4,89	80,3±5,6*
ФЖЕЛ				
л/сек	2,7±0,17	3,29±0,16*	2,63±0,16	3,27±0,15*
% от должн.	82,5±6,7	100,4±7,3*	80,1±7,4	99,8±8,9*
МОС ₂₅₋₇₅				
л/сек	0,68±0,07	1,18±0,14*	0,82±0,08	1,47±0,13*
% от должн.	28,1±3,23	43,2±5,15*	27,0±3,24	51,4±4,8*
СДП				
л/сек	10,3±1,41	4,96±0,57*	12,35±1,3	4,55±0,8*
% от долж.	335,89±9,4	158,11±8,7*	403,22±10,12	144,89±9,1*

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$.

6—8 минут с последующим контролем показателей ФВД через 1, 5, 10, 15, 30 минут после окончания ВЭМ. Тест расценивался как положительный при снижении ОФВ₁ на 20 % и более от исходных значений в период времени от 1 до 15 минут после окончания ВЭМ.

После однократной ингаляции Дитека начало бронхолитического эффекта выявлено через 3—5 минут с достижением максимальных значений ОФВ₁ через 20—30 минут, продолжительность действия составила 4—5 часов (рис. 1). Через 20 минут ОФВ₁ увеличился в среднем на 23,7 % и через 40 минут — на 28,4 %. Начало бронхорасширяющего действия беротека отмечалось через 3—5 минут и через 10 и 40 минут увеличение ОФВ₁ составляло 26 % и 29,3 % соответственно. Достоверных различий в увеличении ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ после ингаляции Дитека и беротека не было выявлено, в то время как после ингаляции бихромата показатели ФВД не изменялись,

т. е. бронхолитический эффект отсутствовал (рис. 2).

В табл. 1 представлена динамика показателей ФВД после однократной ингаляции Дитека в сопоставлении с беротеком. Выявлено достоверное увеличение ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅, снижение СДП, свидетельствующие о том, что оба препарата оказывают выраженное бронхорасширяющее действие на всех уровнях бронхиального дерева.

При проведении диагностической ВЭМ у 7 (24,4 %) из 29 больных выявлено, что физическая нагрузка провоцировала бронхоспазм со снижением ОФВ₁ на 20 % и более, с максимумом снижения (на 28 %) через 10 минут после окончания ВЭМ.

Проведение ВЭМ через 2 часа после однократной ингаляции двух вдохов Дитека вызвало незначительное снижение ОФВ₁ (в среднем на 7,4 %) через 10 минут после окончания ВЭМ, бронхоспазм не развивался. Хорошее профилактическое действие наблюдалось у всех 7 больных. Исследование больных через 2 часа после двух вдохов беротека выявило максимальное снижение ОФВ₁ (в среднем на 8,9 %) через 10 мин после ВЭМ, причем хорошее профилактическое действие беротека отмечалось у 4 больных, а у 3 — снижение составило 17, 15 и 18 %. На фоне ингаляции двух вдохов бихромата профилактическое действие на бронхоспазм выявлено у 6 из 7 больных и у 1 больного снижение ОФВ₁ на 10-й минуте отдыха составило 19 % (рис. 3, а).

Через 4 недели курсового лечения Дитеком повторная ВЭМ, проведенная через 12 часов после вечерней ингаляции препарата, выявила максимальное снижение ОФВ₁ на 7,8 % через 10 мин после окончания ВЭМ, а на фоне курсового лечения бихроматом — на 6,6 % (рис. 3, б).

Таким образом, ингаляции Дитека оказывают хороший профилактический эффект при БФН по-

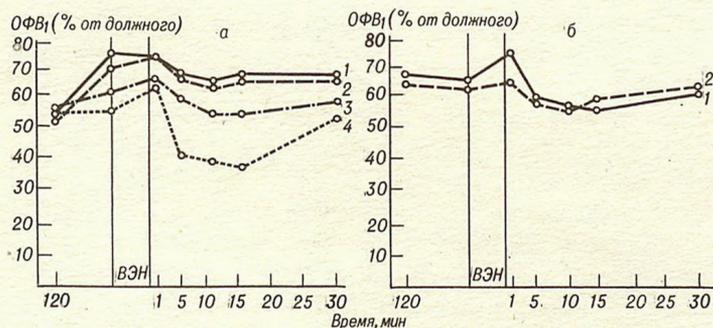


Рис. 3. Сравнительное профилактическое действие препаратов при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, при однократной ингаляции (3, а) и на фоне курсового лечения (3, б)

К рис. 3, а:

- 1 — беротек
- 2 — Дитек
- 3 — бихромат
- 4 — без препарата

К рис. 3, б:

- 1 — Дитек
- 2 — бихромат

Динамика показателей ФВД на фоне курсового лечения Дитеком

Показатели	До лечения	Курс Дитека	
		7 дней	4 недели
ОФВ ₁			
АБА			
л/сек	1,51±0,1	1,9±0,17	2,1±0,2
% от должн.	63,0±5,34	76,8±6,1	85,0±6,13
ИБА			
л/сек	1,66±0,1	1,9±0,2	2,1±0,13
% от должн.	58,3±4,6	70,2±4,7	74,3±6,0
ФЖЕЛ			
АБА			
л/сек	2,7±0,22	2,92±0,2	3,26±0,2
% от должн.	89,8±6,14	97,0±6,7	108,0±6,9
ИБА			
л/сек	3,03±0,2	3,65±0,2	3,63±0,22
% от должн.	81,0±5,8	99,8±6,4	99,8±7,4
МОС ₂₅₋₇₅			
АБА			
л/сек	0,87±0,14	1,23±0,15	1,23±0,16
% от должн.	31,5±4,67	44,5±4,6	44,3±4,3
ИБА			
л/сек	0,98±0,09	1,4±0,1	1,58±0,9
% от должн.	28,9±3,4	42,5±4,0	49,0±3,8
СДП			
АБА			
л/сек	11,75±2,32	9,15±2,3	5,32±1,13
% от должн.	383,4±43,3	298,6±28,4	164,8±28,2
ИБА			
л/сек	9,77±3,1	7,08±3,4	6,81±2,1
% от должн.	318,6±5,8	230,7±5,9	222,2±7,6

Примечание. АБА — группа больных с атопической формой бронхиальной астмы, ИБА — группа больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы.

добно бихромату и беротеку [3, 5, 6, 9, 10—12, 14, 21, 22].

У 15 больных бронхиальной астмой в стадии обострения при применении Дитека с целью купирования острых приступов удушья отмечен положительный бронхолитический эффект через 5—10 минут после ингаляции препарата. В дальнейшем 7 больных принимали ингаляции препарата за 20—30 минут до ожидаемого физического напряжения или перед выходом на улицу в холодное время года, или до предполагаемого контакта с аллергенами и при этом отмечали хорошее профилактическое действие препарата, предотвращающее появление бронхоспазма.

При оценке эффективности курсового лечения улучшение клинической картины заболевания отметили у 21 (72,4 %) больного: улучшение общего самочувствия, урежение приступов удушья, уменьшение одышки, облегчение отхождения мокроты, уменьшение кашля, улучшение переносимости физической нагрузки и урежение ночных приступов удушья. Через 4 недели лечения у 9 (31 %) больных эффект лечения был расценен как отличный, и этим больным препарат был отменен. Дальнейшее динамическое наблюдение за больными выявило стабильность состояния заболевания. У 12 (41,3 %) больных эффект

расценивался как хороший и у 6 (20,6 %) больных — как удовлетворительный. Больным продолжен курс лечения Дитеком до 3—10 месяцев в зависимости от достигнутого эффекта. Двоим больным Дитек был отменен в первые дни лечения из-за появления побочных эффектов.

При индивидуальном анализе отмечен преимущественный эффект курсового лечения препаратом Дитек у больных с АБА, коррелировавший с достоверным увеличением показателей бронхиальной проходимости; так, ОФВ₁ увеличился через 7 дней в среднем на 15,8 % ($p < 0,05$), через 4 недели — на 22 % ($p < 0,05$) (табл. 2). У больных с ИБА наблюдалось медленное и менее заметное изменение показателей ФВД и через 4 недели лечения Дитеком увеличение ОФВ₁ составило в среднем 15,97 % ($p < 0,05$).

Эти сведения подтверждаются динамикой ежедневного контроля ПФВ (рис. 4). В группе больных, страдающих ГБА, терапия Дитеком проводилась в комплексе с теопэком или теобиолонгом в суточной дозе 600 мг на фоне поддерживающей дозы преднизолона в среднем 7,5 мг/сутки. У всех больных длительность лечения превышала 4 недели и субъективная оценка во время лечения Дитеком свидетельствовала об улучшении самочувствия — уменьшение одышки и кашля, лучшее

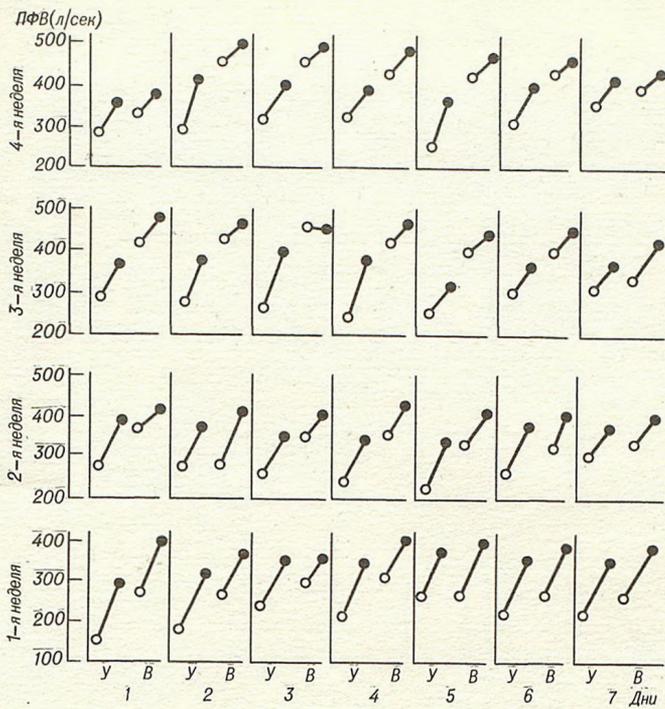


Рис. 4. Динамика ПФВ на фоне курсового лечения (4 недели) препаратом Дитек

белый кружок — показатели до ингаляции Дитеком, черный кружок — показатели после ингаляции Дитеком.

отхождение мокроты, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях Б2АС, в то время как до назначения Дитека потребность в беротеке составляла 8—10 ингаляций в сутки. Однако улучшение показателей бронхиальной проходимости было выражено в меньшей степени и в более поздние сроки. Через 4 недели прирост ОФВ₁ в среднем составлял 13,56%. После 1,5—2 месяцев курсового лечения у 4 больных молодого возраста (29—45 лет), принимавших кортикостероидные препараты в течение до 1—2 лет с максимальной суточной дозой 7,5 мг, удалось снизить поддерживающую дозу преднизолона на 2,5 мг в сутки. Один больной был переведен на ингаляции бекотида 400 мкг/сутки. Остальным больным ГБА, независимо от лечения Дитеком, приходилось продолжать прием кортикостероидных препаратов и пролонгированных препаратов ТФ.

При анализе побочных эффектов было отмечено появление у больной 48 лет на 4-е сутки лечения Дитеком головных болей, горечи во рту, тяжести в правом подреберье, а у другого больного 55 лет на 2-й день лечения — сердцебиения, тремора пальцев и тошноты. В группе больных, принимавших комбинированную терапию Дитеком и пролонгированным препаратом ТФ, отмечалось увеличение ЧСС на 12—14 уд/мин в среднем, что потребовало дополнительного назначения финоптина.

Таким образом, однократная ингаляция 2 вдохов Дитека вызывает подобно беротеку достоверный бронхолитический эффект на всех уровнях бронхиального дерева с длительностью действия 4—5 часов [17, 20, 23]. Известно, что беротек вызывает не только выраженное бронхорасширяющее действие при острых приступах удушья [20], но также обладает и профилактическим эффектом, проявляя стабилизирующее влияние на тучные клетки, тем самым ингибируя высвобождение медиаторов и развитие аллергической реакции немедленного типа [7, 8, 16, 23, 25, 27]. ДНХГ, не обладая собственным бронхорасширяющим действием, ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками и немедленную (раннюю) реакцию аллергии, что приводит к появлению профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением [1—3, 9, 10, 14, 15, 19, 26, 28].

Было выявлено, что однократное применение Дитека, как и курсовое лечение препаратом, оказывало хороший профилактический эффект на БФН, сходный с эффектом ДНХГ, в результате комплекса блокады ранних и поздних реакций аллергии в отличие от фенотерола, блокирующего преимущественно ранние реакции [4—6, 9—12, 21, 22].

Кроме того, Дитек за счет содержания в нем беротека эффективно купировал нетяжелые приступы удушья у больных бронхиальной астмой.

При курсовом лечении больных с легким и средней степени тяжести течением бронхиальной астмы с успехом применяются Б2АС и препараты ДНХГ (интал, бихромат) [5, 6, 9—12, 26]. Выявлен хороший эффект курсового лечения препаратом Дитек больных ХОЗЛ, при этом улучшение клинического состояния больных коррелировало с положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости с преимущественным эффектом у больных с АБА. Вместе с тем у больных с ИБА и ГБА дополнительное назначение Дитека к препаратам ТФ пролонгированного действия приводило к улучшению клинического состояния, достоверному увеличению показателей бронхиальной проходимости в более поздние сроки курсового лечения и к появлению возможности уменьшения поддерживающей дозы преднизолона.

Препарат обладает минимальными побочными эффектами, свойственными Б2АС, частота которых увеличивалась при сочетании с препаратами ТФ с замедленным его высвобождением (дрожь, сердцебиение, головная боль).

ЛИТЕРАТУРА

1. Berman B. A., Ross R. N. Cromolin // Clin. Rev. Allergy.— 1983.— Vol. 1.— P. 105—121.
2. Booij Noord H., Orie N. G. M., Berg W. Chr., de Vries K.

- Protection tests on bronchial challenge with disodium cromoglycate and thiazinamium // *J. Allergy*.— 1970.— Vol. 46.— P. 1—11.
3. Boner A. L., Niero E., Grigolini G., Valletta E. A., Biancotto R., Gaburro D. Inhibition of exercise-induced asthma by three forms of sodium cromoglycate // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 66.— P. 21—24.
 4. Boulet L. P., Turcotte H., Tenmina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol. 83, N 5.— P. 882—887.
 5. Bundgaard A. Exercise-induced asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 51—56.
 6. Bundgaard A., Schmidt A. Pretreatment of exercise induced asthma by disodium cromoglycate and fenoterol // *Ibid.*— 1983.— Suppl. 128.— P. 521—525.
 7. Cox J. S. G., Altounyan R. E. C. Natural and modes of action of disodium cromoglycate // *Respiration*.— 1970.— Vol. 27.— P. 292—309.
 8. Cox J. S. G. Disodium cromoglycate (EPL 670). A Specific inhibition of reaginic antibody-antigen mechanisms // *Nature*.— 1967.— Vol. 216.— P. 1329—1338.
 9. Clarke P. S., Ratowsky D. A. Effect of fenoterol hydrobromide and sodium cromoglycate individually and in combination on postexercise asthma // *Ann. Allergy*.— 1990.— Vol. 64, N 2.— Pt 2.— P. 187—190.
 10. Cummings N. P., Strunk R. C. Additive effect of disodium cromoglycate (DS) and an aerosolised β -agonist drug on exercise induced bronchospasm (EIB) // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1980.— Vol. 65.— P. 183.
 11. Debelic M., Hertel G., Konig J. Double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate, reproterol, reproterol plus sodium cromoglycate and placebo in exercise-induced asthma // *Ann. Allergy*.— 1988.— Vol. 61, N 1.— P. 25—29.
 12. Debelic M., Stechert R. Anstrengungsasthma-Protektion mit Dinatriumcromoglycat alleine und in Kombination mit Fenoterol // *Monatschr. Kinderheilk.*— 1988.— Bd 136.— S. 448—452.
 13. Fuegner A. Inhibition of beta-adrenergic stimulants in vivo // *Int. Arch. Allergy*.— 1977.— Vol. 54.— P. 78—87.
 14. Jones R. M., Horn C. R., Lee D. V., Brennan S. R. Bronchodilator effects of disodium-cromoglycate in exercise-induced bronchoconstriction // *Br. J. Dis. Chest.*— 1983.— Vol. 77.— P. 362—369.
 15. Lavin M., Rachelefsky G. S., Kaplan D. S. An action of disodium cromoglycate: inhibition of cyclic-3',5'-APM-phosphodiesterase // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1976.— Vol. 57.— P. 80—88.
 16. Morr H. Immunological release of histamine from human lung: 1. studies on the beta-2-sympathomimetics stimulator fenoterol // *Respiration*.— 1979.— Vol. 38.— P. 163—167.
 17. O'Donnell S. R., Wanstall J. R. Evidence that the efficacy (intrinsic activity) of fenoterol is higher than that of salbutamol on beta-adrenoceptors in guinea-pig trachea // *Eur. J. Pharmacol.*— 1978.— Vol. 47.— P. 333—340.
 18. O'Donnell S. R. A selective beta-adrenoceptor stimulant (Th 1165a) related to orciprenaline // *Ibid.*— 1970.— Vol. 12.— P. 34—43.
 19. Perys J., Hargreave F. E., Chan M., Mc Carthy D. S. Inhibitory effect of disodium cromoglycate on allergen-inhalation tests // *Lancet*.— 1988.— Vol. 1.— P. 134—137.
 20. Powles A. C. P. The Bronchodilator effect of fenoterol (berotec) // *N. Z. Med. J.*— 1975, N 81. P. 249—251.
 21. Rohr A. S., Siegel S. C., Katz R. M., Rachelefsky G. S., Spector S. L., Lanier R. A comparison of inhaled albuterol and cromolyn in the prophylaxis of exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy*.— 1987.— Vol. 59, N 2.— P. 107—109.
 22. Russo G. H., Bellia C. A., Bodas A. W. Exercise-induced asthma (EIA); its prevention with the combined use of ipratropium bromide and fenoterol // *Respiration*.— 1986.— Vol. 50, Suppl. 2.— P. 258—261.
 23. Salome C. M., Schoeffel R. E., Yan K., Woolcock A. J. Effect of aerosol fenoterol on the severity of bronchial hyperreactivity in patients with asthma // *Thorax*.— 1983.— Vol. 38.— P. 854—858.
 24. Schmidt A., Bundgaard A. Exercise-induced asthma after inhalation of aerosols with different osmolarities // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 57—61.
 25. Schultze-Werninghaus G., Gonsior E. New aspects of beta-adrenergic therapy (fenoterol) in allergic respiratory disease // *Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie: Kongress, 11.*— Wien, 1980.— S. 291.
 26. Selcow J. E., Mendelson L., Rosen J. P. A comparison of cromolyn and bronchodilators in patients with mild to moderately severe asthma in an office practice // *Ann. Allergy*.— 1983.— Vol. 50.— P. 13—18.
 27. Svenonius E., Arborelins M. Jr., Wiberg R., Erberg P. Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols // *Allergy*.— 1988.— Vol. 43, N 4.— P. 252—257.
 28. Tan W. C., Lim T. K. Double-blind comparison of the protective effects of sodium cromoglycate and ketotifen on exercise-induced asthma in adults // *Ibid.*— 1987.— Vol. 42, N 4.— P. 315—317.

Поступила 05.05.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.233+616.248]-085

К. А. Масуев, Е. А. Сиротин, Е. А. Лимаренко, А. Г. Чучалин
**КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ
 С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЛИПИН**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CORRECTION OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS BY MEANS OF LIPIN

K. A. Masuev, E. A. Sirotnin, E. A. Limarenko, A. G. Chuchalin

Summary

The goal of the study was the evaluation of possibility to correct bronchial hyperresponsiveness (BHR) using lyposomal drug LYPIN (L). To examine bronchial response the challenge test with methacholine (M) was performed in acute study and

after short-term treatment. Special attention was paid to influence of L on bronchial sensitivity to M and intensity of bronchoconstriction.

According to obtained data the inhalation of L significantly decreased the bronchial response to M. $PD_{20}FEF_1$ increased by 134 %. $PD_{100}R_{tot}$ — by 60 %, $PD_{45}MEF_{50}$ — by 121 %. The velocity of bronchoconstriction increment was lowered by 40 %. The degree of sensitivity to M remained unchanged.

The authors suggest that BHR can be corrected by L inhalations.

Резюме

Целью исследования являлось изучение возможности коррекции синдрома гиперреактивности (ГР) бронхов с помощью липосомального препарата липин (Л). В особую задачу входило выявление преимущественного влияния липина на различные составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность к медиатору и интенсивность последующей реакции.

ГР диагностировалась по результатам провокационного теста с метахолином (М). Действие Л оценивалось после однократной ингаляции и на фоне курсового применения. Применение Л существенно снизило интенсивность бронхоконстрикторного ответа за счет снижения реактивности бронхиального дерева. При этом чувствительность к М практически не изменилась.

В определении бронхиальной астмы (БА) одним из основных критериев болезни, наряду с признаками экспираторного удушья, является гиперреактивность бронхиального дерева (ГР) [6, 13]. Под термином ГР понимается повышенная реакция бронхиального дерева на дозу медиатора, не вызывающую реакции у здоровых лиц.

Причины развития ГР до сих пор не ясны, несмотря на огромное число публикаций в литературе [1, 8, 9]. Признается наследственный характер ГР у ряда больных, сочетающийся с повышенной продукцией IgE. В то же время при гельминтозах, несмотря на значительное повышение уровня IgE, ГР не наблюдается [10]. Из факторов окружающей среды, вызывающих ГР бронхов, на первое место заслуженно ставятся острые респираторные вирусные инфекции (особенно респираторно-синцитиальная вирусная инфекция) [5]. Далее по влиянию на развитие ГР стоят продукты экологического нарушения окружения человека — двуокись серы, озон. ГР бронхиального дерева вызывают и некоторые продукты профессиональной деятельности человека (урсол, толуол и др.) [6].

Различны и механизмы, лежащие в основе ГР. Большое значение придается повреждению эпителия дыхательных путей и сурфактантной системы легких вирусами, различными бактериальными агентами, химическими веществами. Кроме такого механизма, в развитии ГР участвуют также повышенная чувствительность рефлекторного пути возбуждения парасимпатической нервной системы, высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты и др. [11, 14].

Наиболее распространенными пробами для выявления ГР бронхов являются ингаляционные провокационные тесты. Предпочтителен в этом плане, по сравнению с другими пробами, ингаляционный провокационный тест с метахолином.

Не широк выбор препаратов, способных достоверно снижать ГР бронхиального дерева. К ним

относятся глюкокортикостероиды (вводимые перорально и ингаляционно), хромогликат натрия, кетотифен. Влияние теофиллина и β_2 -агонистов на реактивность дыхательных путей некоторыми авторами оспаривается [2, 9].

Дальнейшее изучение вопросов патогенеза БА позволяет предложить к применению лекарственных препараты, основанные на принципиально новых механизмах действия.

Одним из перспективных методов коррекции может явиться применение липосом, как самостоятельно, так и в качестве носителей лекарственных веществ.

Липосомы представляют собой маленькие сферические везикулы, получаемые чаще всего озвучиванием липидов (в частности фосфолипидов) в водной среде [4]. Открытые 25 лет назад липосомы из объекта теоретических исследований переходят в область практического применения. Основным интересом к липосомам связан с их способностью взаимодействовать с клеточными мембранами и изменять вследствие этого их физико-химические свойства. Считается доказанным, что активность мембранных АТФ-аз и циклаз (в том числе и ключевого мембранного фермента аденилатциклазы) критически зависит от липидного окружения [3]. Качественные и количественные изменения фосфолипидного окружения мембранных и рецепторных систем с помощью липосом могут быть использованы для модулирования их функциональной активности.

Важным свойством липосом является способность изменять функциональное состояние сурфактантной системы легких. Роль сурфактанта в развитии ГР до конца не ясна, но многочисленные литературные данные указывают на снижение продукции сурфактанта при обструктивных заболеваниях легких [12]. 80 % липидного состава сурфактанта составляет фосфатидилхолин. Поскольку сурфактант является основным структурным компонентом, поддерживающим физиологию

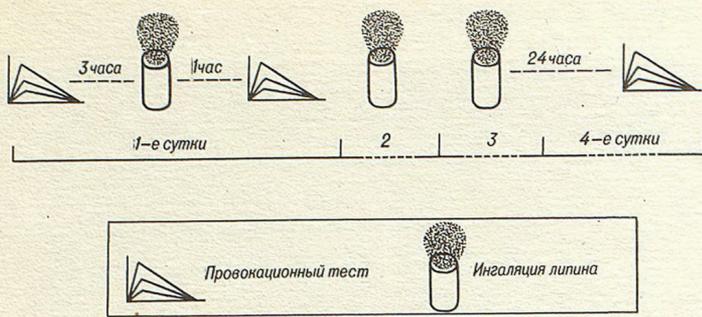


Рис. 1. Схема исследования влияния липосомального препарата липин на реактивность дыхательных путей.

ческий тонус терминальных бронхов и альвеол, заместительная терапия сурфактанта фосфолипидными липосомами может повлиять и на состояние ГР.

Все изложенное послужило обоснованием к применению липосомального препарата липин, изготовляемого из яичного фосфатидилхолина. Препарат разработан в Институте биохимии им. А. В. Палладина АН Украины В. П. Стефановым и выпускается Харьковским НИИ химфармпрепаратов.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности коррекции синдрома ГР бронхов с помощью липина. В особую задачу входило выявление преимущественного влияния липина на различные составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность к медиатору и интенсивность последующей реакции.

В группу обследуемых вошло 12 юношей призывного возраста (16—18 лет, средний возраст 17 лет) с диагнозом БА в стадии стойкой ремиссии. Длительность заболевания от 8 месяцев до 12 лет. Атопическая форма БА диагностирована у 8 человек, инфекционно-зависимая — у 4. Уровень общего IgE колебался от 14 до 344 КЕ/л (норма до 140 КЕ/л). Аллергических реакций и других осложнений при ингаляции препарата не зарегистрировано ни в одном случае.

Синдром ГР диагностировался по результатам провокационного теста с метахолином. После спонтанного восстановления бронхиальной про-

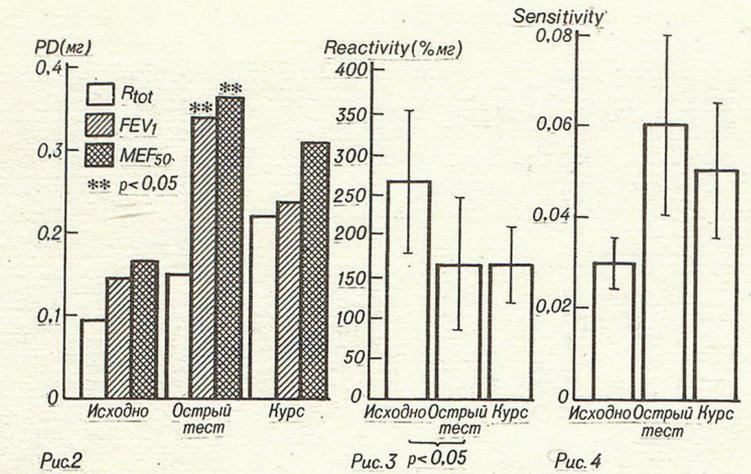


Рис. 2. Динамика провокационной дозы под действием липина.

Рис. 3. Динамика реактивности под действием липина.

Рис. 4. Динамика чувствительности под действием липина.

димости (в среднем через 3 часа после завершения провокационного теста) пациенту проводился сеанс ингаляционной терапии липином (в количестве 10 мг/кг массы в форме мелкодисперсного аэрозоля) с помощью ультразвукового переносного ингалятора «Дисоник». Через час после лечебной процедуры проводилась повторная провокация метахолином. Последующие двое суток пациенты получали аналогичные сеансы ингаляционной терапии липином. Эффект от курсового применения липина оценивался на четвертые сутки от начала исследования и не менее чем через 24 часа после последней ингаляции (рис. 1).

Исследование проводилось с использованием комплекса MasterLab фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ), оснащенного автоматической системой для проведения провокационных тестов с прерывистой подачей аэрозоля на вдохе. Использовалось стандартное время распыления 0,6 сек. Средняя производительность распылителя составляла 0,0082 мг/сек. Первичная провокация проводилась по индивидуальной для каждого пациента схеме, которой придерживались при повторных

Таблица

Результаты первичного провокационного тестирования

Параметр	Среднее значение по группе	Стандартная ошибка
PD ₂₀ FEV ₁	0,145 (мг)	0,038
PD ₁₀₀ R _{tot}	0,093 (мг)	0,034
PD ₄₅ MEF ₅₀	0,164 (мг)	0,048
Sensitivity*	0,031 (мг)	0,006
Reactivity*	264 (%/мг)	85,8

Примечание. Звездочка — оценка этих параметров проводилась только по FEV₁.

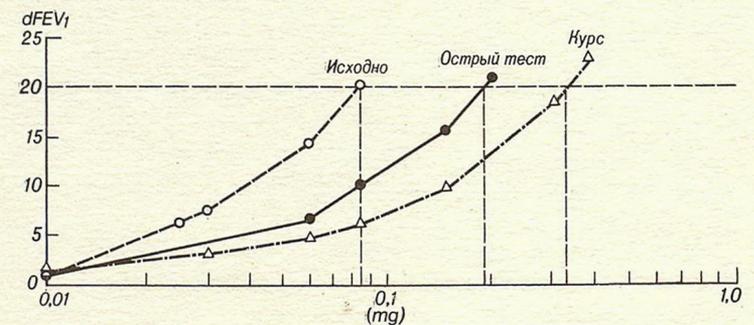


Рис. 5. Динамика кривой «доза — эффект» пациента П. на фоне применения липина.

тестированиях. Минимальная используемая концентрация метахолина 0,1 %, максимальная 1 %.

Бронхоконстрикторный эффект метахолина одновременно оценивался по трем показателям:

— объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1 , л),

— максимальный поток при форсированном выдохе на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких (MEF_{50} , л/сек),

— общее сопротивление дыхательных путей (R_{tot} кПа/л/сек).

Обработка результатов провокационных тестов проводилась с помощью специально разработанной компьютерной программы ProTest (НИИ пульмонологии МЗ РФ, разработчик Е. А. Лимаренко). Программа выстраивает кривую «доза — эффект» бронхоконстрикторной реакции по любому мониторируемому показателю, рассчитывает провокационную дозу (PD) медиатора, вызвавшую достоверное изменение этого показателя. Кроме этих традиционных функций, программа позволяет количественно оценить чувствительность (Sensitivity) бронхиального дерева к медиатору и интенсивность (Reactivity) последующей бронхоконстрикторной реакции.

Чувствительность оценивалась как доза медиатора, выводящая мониторируемый показатель за пределы его естественной воспроизводимости. Реактивность оценивалась по средней скорости прироста бронхоконстрикторного эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета StatGraph корпорации «Statistical Graphics» (США). При сравнении средних групповых значений использовались критерии знаков и непараметрический Уилкоксона для равных выборок и Манна—Уитни для неравных выборок.

Результаты первичного провокационного тестирования исследуемой группы пациентов представлены в таблице.

Через час после ингаляции липина наблюдалось значительное снижение бронхоконстрикторного ответа на повторную провокацию метахолином (рис. 2). У всех пациентов отмечалось увеличение провокационной дозы по всем трем мониторируемым показателям. Средний прирост $PD_{20}FEV_1$ составил 134 %. $PD_{100}R_{\text{tot}}$ — 60 %, $PD_{45}MEF_{50}$ — 121 %. Выявленная тенденция не имела статистически значимого подтверждения только для показателя R_{tot} вследствие его высокой внутригрупповой вариабельности.

Статистически достоверно снизилась реактивность бронхиального дерева. Средняя скорость прироста эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной уменьшилась на 40 % (рис. 3). Тенденция изменения чувствительности не имела статистической значимости (рис. 4).

Все описанные для острого теста закономерности сохранились и после курса ингаляционной терапии липином, однако эффект был менее выражен и статистически не достоверен.

Рис. 5 иллюстрирует типичное изменение кривой «доза—эффект» при однократном и курсовом применении липина.

Таким образом, применение липосомального препарата липин заметно снижает проявление ГР дыхательных путей, особенно значительно в остром тесте. Существенно, что чувствительность бронхов к метахолину практически не изменилась. В данном исследовании также не выявилась зависимость результата исследования от уровня общего IgE и длительности заболевания.

Проведенное исследование подтверждает участие системы сурфактанта в развитии ГР дыхательных путей. Заместительная терапия сурфактанта фосфолипидными липосомами оказывает существенное протективное действие в отношении метахолина. Ранее проведенные исследования [7] показали, что инкубация лимфоцитов больных БА в фазе обострения с липосомами повышает чувствительность аденилатциклазной системы этих клеток к симпатомиметикам. Поэтому можно также предположить, что изменение условий функционирования мембрано-рецепторных систем клеток в результате взаимодействия липосом с клеточными плазматическими мембранами играет определенную роль в снижении ГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирман Ц. В., Шапиро Г. Г. Клинические проявления гиперреактивности бронхов у детей // Сандоз Ревю.— 1991.— № 2.— С. 12—19.
2. Вильянен А. А. Лечение бронхиальной астмы с особым вниманием на применение стероидных препаратов // Лечение различных видов астмы.— М., 1988.— С. 3—39.
3. Исаев Э. И. Функциональная роль липидов мембран в механизмах реализации эффектов гормонов: Автореф. дис. ... д-ра мед наук.— Ташкент, 1985.
4. Несьтова Н. Ю., Палева Н. С., Ильина Е. В. и др. Тенденции в развитии исследований в области липосом (обзор патентной литературы) // Вестн. АМН СССР.— 1990.— № 6.— С. 8—19.
5. Солдатов Д. Г. Клинико-патогенетические особенности течения бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
6. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
7. Шмушкович Б. И., Масуев К. А., Гомогоров И. В. Влияние липина на обмен циклических нуклеотидов в лимфоцитах больных бронхиальной астмой // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— С. 63.
8. Barnes P. J. New concepts in the pathogenesis of bronchial Hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol. 83.— P. 1013—1026.
9. Barnes P. J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141, N 2.— P. 70—76.
10. Doht M., Okudaira H., Sugiyma H. et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma // Int. Arch. Allergy.— 1990.— Vol. 92, N 2.— P. 138—142.

11. Fuller R. W., Dixon C. M. S., Dollery C. T., Barnes P. J. Prostaglandin D2 potentiates airway responses to histamine and methacholine // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 133.— P. 252—254.
12. Göran E. Asthma, a condition of surfactant deficiency // *Surfactant and Respiratory Tract.*— Amsterdam, 1989.— P. 273—281.
13. Hargreave F. E., Ryan G., Thompson N. C. et al. Bronchial

responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol. 83.— P. 1013—1026.

14. Nadel J. A., Barnes P. L., Holtzman M. J. Autonomic factors in the hyperreactivity of airway smooth muscle // *Handbook of Physiology. Vol. 3: The Respiratory System* / Ed. A. P. Fishman.— Washington, 1986.— P. 693—702.

Поступила 05.09.92

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-092

И. С. Гуцин, Р. С. Фассахов

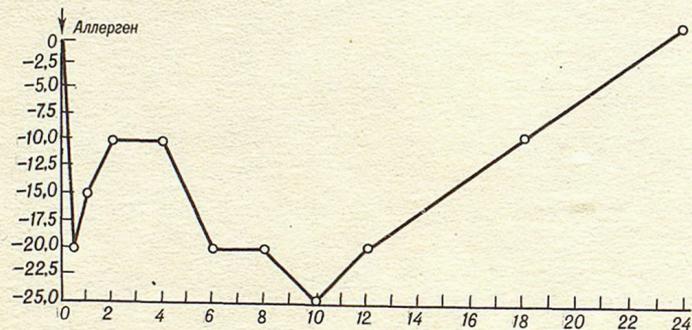
ПОЗДНЯЯ РЕАКЦИЯ БРОНХОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт иммунологии МЗ РФ, Казанский ГИДУВ

Причинами недостаточной эффективности фармакотерапии при бронхиальной астме являются сложность и до настоящего времени недостаточная изученность механизмов, вовлекаемых в формирование бронхообструктивного синдрома. Это относится и к атопической бронхиальной астме, IgE-опосредованные механизмы активации клеток-мишеней и весь спектр высвобождаемых тучными клетками медиаторов при которой подробно изучаются.

При исследовании реакции шокового органа на экспозицию аллергена у атопических больных было показано, что, наряду с классической немедленной реакцией (НР), проявляющейся через 15—20 мин, развивается и так называемая поздняя реакция (ПР), проявляющаяся через 3—4 часа и достигающая максимума через 6—12 часов.

Детальный анализ клиники и исследование механизмов этой реакции позволили определить ее как «отсроченный» (поздний) по времени



Реакция бронхов на ингаляцию аллергена домашней пыли.

По оси абсцисс — время в часах после ингаляции, по оси ординат — уменьшение ОФВ1, в процентах к исходному.

IgE-опосредованный ответ, характеризующийся воспалительно-клеточным инфильтратом, который проявляется в легких (обструкция воздухоносных путей), коже (отек и эритема), носу (блокада, заложенность) и конъюнктиве (отек) атопических больных через 3—12 часов после контакта с виновным аллергеном [21].

Развиваясь после провокационного ингаляционного теста примерно у 50 % больных атопической астмой, поздняя бронхоспастическая реакция сочетается с немедленной примерно у 40 % — в таком случае говорят о «двойном ответе» (рисунок), и значительно реже — у 15—25 % — возникает изолированно [36].

Механизмы НР изучены достаточно подробно, патогенез же ПР до конца не ясен, а клиническая значимость явно недооценивается.

Клинически чрезвычайно важным является то, что ПР бронхов сочетается с усилением неспецифической гиперреактивности бронхов, которое сохраняется после однократной ингаляции аллергена в течение нескольких дней, а иногда и недель [9]. Естественно, что был поставлен вопрос о том, насколько этот феномен и выраженность самой ПР связаны со степенью сенсибилизации к определенному аллергену, оцениваемой по уровню IgE-антител и кожной чувствительности.

На этот счет существуют явно противоречивые данные. В то время как в одних работах установлена прямая связь между этими показателями [10, 31, 42], в других работах эта связь отвергается [30]. Заслуживает внимания точка зрения, что ПР при бронхиальной астме может сформироваться практически у каждого больного при условии достаточно длительного аллергенного воздействия и при достижении критиче-

Таблица

Действие фармакологических препаратов на немедленную и позднюю астматические реакции, вызванные провокационной ингаляционной пробой с аллергеном

Препараты	Характер действия на	
	НР	ПР
Кортикостероиды	Без эффекта	Угнетение
Интал	Угнетение	Угнетение
Недокромил	Угнетение	Угнетение
β -симпатомиметики	Угнетение	Без эффекта
Ксантиновые производные	Угнетение	Без эффекта
H ₁ -антигистаминные	Частично угнетают	Частично угнетают

ской для конкретного больного дозы аллергена [10, 17, 28].

Кроме времени проявления, между НР и ПР выявлены и другие существенные различия. Прежде всего это относится к чувствительности НР и ПР к различным терапевтическим воздействиям. Так, развитие НР предотвращается предварительной ингаляцией β -адреномиметиков, не оказывающих влияния на ПР [4]. Напротив, предварительное применение кортикостероидов не влияет на развитие немедленных бронхоспастических реакций [4, 5, 37] (таблица).

НР разрешается, как правило, спонтанно через 1—1,5 часа, ПР обычно завершается в течение 24 часов, причем, несмотря на то, что после контакта с аллергеном прошло много времени, выраженность обструкции бронхов при ПР, как правило, выше, чем при НР.

Наиболее важным различием между ПР и НР является то, что только у больных, развивающих ПР, но не изолированную НР, выявлено повышение неспецифической гиперреактивности бронхов, совпадающее по времени с развитием ПР и персистирующее затем в течение нескольких дней [7].

Из этого следует, что в основе формирования ПР и НР лежат различные, хотя и связанные между собой, механизмы.

Механизмы формирования ПР. Первоначально предполагалось, что ПР развивается по III иммунокомплексному типу реакций. Это предположение Перус [38] основывалось на:

времени проявления ПР — 3—8 и более часов, совпадающем с таковым при реакции III типа; клинической эффективности стероидных гормонов, что также характерно для артюсоподобных реакций;

наличии высоких уровней преципитинов в крови у больных с ПР, но следует отметить, что эта серия исследований проводилась группой Перус у больных с сенсibilизацией к аллергену *Aspergillus*, для которых характерно высокое содержание преципитинов.

Вместе с тем, у этих больных отсутствовали системные поражения, характерные для иммунокомплексной патологии: лихорадка, лимфаденопатия, поражение почек и суставов, а также не было выявлено характерного для реакций III типа падения уровня комплемента в сыворотке крови [42, 47]. Кроме того, оказалось, что аллергенспецифические IgG-антитела ослабляют, а не усиливают ПР [52].

В последующем были получены убедительные доказательства участия IgE-опосредованных механизмов в развитии ПР:

— ПР выявляется у больных с четко подтвержденным атопическим характером заболевания с повышенным уровнем IgE и отсутствием преципитинов [19, 42].

— развитие ПР у больных атопической бронхиальной астмой после ингаляции анти-IgE-антител [29]. Кожную ПР можно индуцировать введением анти-IgE-антител и у здоровых доноров [14].

— в экспериментах с пассивным переносом сыворотки, прогревание ее при 56 °C отменяло развитие поздней реакции [45].

— угнетающее действие на ПР стабилизаторов мембран тучных клеток интала и недокромилла [4].

— обнаружение в крови при ПР медиаторов, выделяемых при IgE-опосредованной активации тучных клеток — гистамина, нейтрофильного хемотаксического фактора (НХФ) [15, 35]. Однако сами медиаторы не вызывают ПР: ингаляции гистамина или холиномиметиков не приводили к развитию поздней бронхообструкции [25].

Развитие ПР ассоциируется с выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией в месте аллергического воспаления с выходом лейкоцитов в просвет бронхов. Исследование жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже у больных во время ПР после ингаляции аллергена, показало значительное — в 7—17 раз — увеличение количества клеток [11, 13]. Аналогичные изменения обнаружены при ПР в коже, слизистой носа и конъюнктиве.

В экспериментах на кроликах, сенсibilизированных аллергеном *Alternaria*, были получены данные о четкой временной взаимосвязи развития обструкции при ПР и выхода клеток (в основном полиморфонуклеаров) в просвет бронхов. Разрешение обструкции, вызванной ПР, сопровождалось снижением количества клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [43]. Отмена ПР иммунизированных животных после истощения гранулоцитов подтверждает патогенетическую роль полиморфонуклеаров в развитии ПР [33]. Отмечено увеличение экспрессии Fc γ -рецепторов на нейтрофилах периферической крови при ПР в легких, совпадающее по времени с повышением количества НХФ при развитии ПР бронхов [15]. Количество нейтро-

филов в БАЛЖ при ПР у больных бронхиальной астмой увеличивалось значительно через 6 часов после ингаляции аллергена, снижаясь к 48 часам и полностью нормализуясь к 96 часам. Вместе с тем, предварительная ингаляция сальбутамола, угнетавшая развитие НР и выход нейтрофилов в просвет бронхов, не оказывала влияния на развитие ПР [49], на основании чего авторы заключают, что выход нейтрофилов при ПР является вторичным по отношению к повышению проницаемости сосудов при ПР, а нейтрофилы существенной роли в патогенезе этой реакции не играют.

Значительно большего внимания заслуживают эозинофильные лейкоциты. Бронхиальная эозинофилия является одним из признаков бронхиальной астмы. Выраженное увеличение количества эозинофилов отмечено в БАЛЖ при ПР бронхов у больных бронхиальной астмой: увеличиваясь к 6 часам, количество эозинофилов продолжало нарастать до 48 часов, значительно превышая контрольные показатели и через 96 часов после ингаляции аллергена [32]. Аналогичные исследования у больных, развивающих только НР, не выявили выхода эозинофилов в просвет бронхов [11]. У больных с ПР бронхов, но не с изолированной НР, выявлено повышение количества эозинофилов в периферической крови через 24 часа после ингаляции аллергена, что, по мнению авторов, отражает ответ костного мозга на развитие ПР [16].

При этом отмечена четкая коррелятивная связь с увеличением выхода в просвет бронхов $OKT4^+$ -лимфоцитов [32], совпадающим по времени со снижением $CD4^+$ -лимфоцитов в крови, что указывает на селективный характер направленной миграции $CD4^+$ -лимфоцитов в легкие при развитии ПР [24].

Аналогичные результаты получены и при исследовании отсроченных реакций в коже, где отмечена прямая связь между числом $CD4^+$ Т-лимфоцитов и количеством активированных эозинофилов [21]. Полученные результаты свидетельствуют об активном участии Т-лимфоцитов в патогенезе ПР, а следовательно, и бронхиальной астмы. Это убедительно подтверждается данными исследований функциональной активности Т-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой.

У больных, поступающих в стационар в приступе бронхиальной астмы, выявлено повышение количества Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации: рецепторы для интерлейкина-2 (ИЛ-2), HLA-DR и VLA-1 [21]. При улучшении состояния больных количество Т-лимфоцитов, несущих антигены HLA-DR и рецепторы для ИЛ-2, снижалось, а количество Т-клеток с антигеном VLA-1 оставалось повышенным в течение длительного времени [26]. Таким образом, при бронхиальной астме происходит активация Т-лимфоцитов с последующим выходом активированной $CD4^+$ субпопуляции в легкие.

Это принципиально важно, ибо из всех клеток, вовлекаемых в аллергическую реакцию, только лимфоциты изначально антигенспецифичны. Антигенспецифичность других вовлекаемых в аллергическую реакцию клеток (тучные клетки, эозинофилы, базофильные лейкоциты, макрофаги) связана лишь с наличием рецепторов для компонентов системы комплемента либо рецепторов для Fc-фрагментов антител. Прямая корреляция между числом $T4^+$ -лимфоцитов и числом активированных эозинофилов при кожной ПР подтверждает, что активированные Т-лимфоциты и их продукты играют важную роль в формировании хронического аллергического воспаления при ПР.

В настоящее время накоплено большое количество убедительных доказательств, что при аллергическом воспалении, особенно в легких, ведущая роль принадлежит эозинофилам и их продуктам [20, 23], что позволило определить бронхиальную астму как «хронический эозинофильный десквамативный бронхит» [41].

Вместе с тем, дифференцировка и пролиферация, а также функциональная активность эозинофилов контролируются в том числе и Т-клеточными продуктами. Так, эозинофилопоэз контролируется Т-клеточными цитокинами: ИЛ-3 и ИЛ-5, гранулоцит-макрофагколинестимулирующим фактором [6, 47]. Эти же цитокины, особенно ИЛ-5, селективно усиливают дегрануляцию, выработку супероксиданиона, антителозависимую цитотоксичность и адгезивные свойства эозинофилов. Кроме того, ИЛ-3 и ИЛ-5 значительно увеличивают срок выживаемости эозинофилов в культуре, то есть длительный персистирующий характер эозинофилии при аллергическом воспалении также контролируется Т-клеточными цитокинами. Известно, что эозинофилы представляют собой гетерогенную популяцию клеток. Различают популяции эозинофилов нормальной и низкой плотности, выделяемые в градиентах плотности перколла или метризамида. Эозинофилы низкой плотности, количество которых в крови не превышает 10 % от общего количества клеток, представляют собой активированный пул клеток, по целому ряду параметров отличающихся от эозинофилов нормальной плотности. На поверхности эозинофилов низкой плотности экспрессирован низкоаффинный рецептор для $IgE-Fc_{RII}$, которого нет на эозинофилах нормальной плотности [12]. Активированные эозинофилы способны к продукции большого количества основного катионного белка, пероксидазы и других медиаторов лейкотриена B_4 и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [40]. Сравнительные исследования распределения эозинофилов крови и легких по плотности показали, что большинство эозинофилов легких (60 % и более) представлены популяцией, имеющей низкую плотность [23].

Миграция эозинофилов в легкие при ПР осу-

ществляется под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых как тучными, так и другими клетками, участвующими в аллергическом воспалении, — эозинофильного хемотаксического фактора, гистамина, лейкотриена В₄ и ФАТ. Последнему принадлежит ведущая роль в хемотаксисе эозинофилов [2]. В легких эозинофилы активируются под действием целого комплекса факторов, среди которых IgE-опосредованное действие аллергена, цитокины, выделяемые Т-лимфоцитами (прежде всего ИЛ-5), и медиаторы (лейкотриен С₄). Активированные эозинофилы секретируют ферменты, среди которых наиболее активны основной щелочной белок (ОЩБ), основной катионный белок, эозинофильная пероксидаза, а также медиаторы — большие количества лейкотриена С₄, ФАТ, активные формы кислорода [23].

Ферменты эозинофилов, особенно ОЩБ, обладают мощным литическим потенциалом, биологическим предназначением которого является киллинг личинок, прежде всего гельминтов. При выделении ферментов активированными эозинофилами в ткань легких при ПР они оказывают повреждающее действие прежде всего на эпителий дыхательных путей, приводя к десквамации и деструкции реснитчатых клеток.

Исследования *in vitro* с инкубацией ткани слизистой с ОЩБ показали дозозависимое поражение эпителия, сходное с наблюдаемым в гистологических препаратах состоянием слизистой бронхов от больных бронхиальной астмой, причем концентрации, токсичные для эпителия *in vitro*, были сопоставимы с концентрациями ОЩБ, наблюдаемыми в мокроте у больных при обострении бронхиальной астмы [22].

Деэпителизация слизистой бронхов приводит к обнажению ирритантных рецепторов, расположенных в подслизистом слое, раздражение которых любыми неспецифическими стимулами будет способствовать обструкции бронхов. Кроме того, эпителий бронхов выделяет факторы, расслабляющие гладкие мышцы, уменьшение выработки которых при повреждении эпителия также способствует формированию гиперреактивности бронхов [18].

Формированию обструкции бронхов способствуют и медиаторы, выделяемые активированными эозинофилами, среди которых наиболее существенными являются лейкотриен С₄ и ФАТ [2].

Последовательность событий, приводящих к формированию ПР, можно представить следующим образом [21].

Аллерген распознается тучными клетками и сенсibilизированными Т-лимфоцитами через антигенпредставляющие клетки, например, клетки Лангерганса [1, 2]. Продукты тучных клеток вызывают развитие немедленной реакции. Высвободившиеся медиаторы индуцируют адгезию, диапедез, миграцию и активацию эозинофилов

и нейтрофилов. Т-клеточные продукты также вовлекаются в процесс активации эозинофилов, причем особенно важно влияние цитокинов на выживаемость эозинофилов (ИЛ-3, ИЛ-5). Активированные эозинофилы и их продукты вовлекаются в процесс тканевого повреждения.

Важнейшим последствием развития аллергического воспаления в легких является формирование гиперреактивности бронхов.

Гиперреактивность бронхов при ПР. Индуцированное аллергеном повышение реактивности бронхов на неспецифические раздражители, в том числе на ингаляции растворов гистамина или холиномиметиков, отмечается только при ПР, но не при НР бронхов [7]. Причем степень гиперреактивности, оцениваемая по концентрации метахолина, необходимой для 20 % снижения скорости форсированного выдоха, коррелировала с выраженностью обструкции при ПР бронхов.

Обнаружена прямая корреляция между степенью гиперреактивности, а также числом эозинофилов, эпителиальных клеток и концентрацией ОЩБ в мокроте и БАЛЖ, что подтверждает роль формирующегося при ПР воспаления в возникновении гиперреактивности бронхов [50].

Повышение неспецифической реактивности бронхов отмечено у больных пыльцевой астмой в период цветения с восстановлением показателей к исходному уровню через 1 месяц после окончания сезона пыления [1, 45].

Усиление гиперреактивности бронхов при развитии ПР приводит к двум клинически важным последствиям: во-первых, утяжеляются симптомы бронхиальной астмы вследствие присоединения приступов удушья в ответ на неспецифические раздражители (холодный воздух, табачный дым, резкие запахи и т. д.) и, во-вторых, повышение неспецифической реактивности способствует усиленной реакции и на специфический аллерген, что вызывает у больных приступы на более низкие концентрации аллергена, тем самым замыкая порочный круг и приводя к постоянному характеру течения заболевания. Этот механизм объясняет то, что постоянный контакт даже с очень низкими концентрациями аллергена может приводить к формированию тяжелых приступов удушья на фоне действия неспецифических стимулов [9].

Клиническая значимость ПР бронхов. Отсроченные реакции играют важную роль в формировании клиники бронхиальной астмы. Еще в 1952 году было отмечено, что у лиц с ПР наблюдается более тяжелое течение заболевания [27]. У детей с сенсibilизацией к аллергену домашней пыли, развивающих при провокации ПР бронхов, отмечена значительно более высокая частота приступов, чем у больных, развивающих при ингаляции аллергена только НР [51]. Развитие ПР приводит к непрерывному, постоянно рецидивирующему течению заболевания за счет формирования гиперреактивности бронхов. Полага-

ют, что немедленный бронхообструктивный ответ играет значительно меньшую роль в формировании тяжелой, рецидивирующей бронхиальной астмы [7]. НР, как правило, редко прогрессирует и разрешается спонтанно или с помощью симпатомиметиков. Чувствительность больных тяжелой бронхиальной астмой к терапевтическим воздействиям также указывает на преимущественное участие в ней механизмов ПР, а не НР. Это подтверждается высокой терапевтической эффективностью кортикостероидов при данной форме заболевания, однократный прием которых не влияет на развитие НР.

При наличии ПР развиваются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости с преимущественным вовлечением в процесс воздухоносных путей мелкого калибра, о чем свидетельствуют увеличение соотношения остаточного объема и общей жизненной емкости легких и уменьшение плотности потока воздуха, оцениваемой по результатам вдыхания смеси гелия и кислорода в период развития ПР [3]. В связи с этим особое внимание заслуживают данные о том, что эффективная специфическая гипосенсибилизация сопровождается угнетением ПР бронхов, выявляемым при проведении провокационных ингаляционных тестов с аллергеном [48].

Отсутствие НР у части больных или блокада этой реакции приемом симпатомиметиков могут ввести больного и врача в заблуждение ввиду отсутствия видимой связи развития приступа с конкретным аллергеном. Поэтому представляется обоснованным, учитывая особенности развития ПР, тщательное исключение возможности сенсибилизации у каждого больного бронхиальной астмой, поверхностный осмотр которого, казалось бы, снимает вопрос об аллергической природе заболевания.

Представляется важным учитывать особенности развития ПР бронхов и при лечении бронхиальной астмы. Это относится как к фармако-терапии, так и к элиминации аллергена.

Элиминация аллергена приводит не только к исключению возможности развития приступа, но и способствует снижению гиперреактивности бронхов. Помещение больных атопической бронхиальной астмой в безаллергенные условия продемонстрировало, что у них происходит медленное, но достоверное снижение гиперреактивности. Это приводит в конечном итоге к изменению характера заболевания, переводя его из тяжелой, постоянно рецидивирующей формы в более легкую [34, 39].

Знание механизмов ПР бронхов заставляет пересмотреть и взгляды на базисную терапию бронхиальной астмы, которая, наряду с бронхолитиками, обязательно должна включать препараты, направленные на купирование воспаления, вызванного аллергеном, — это интал, недокромил и кортикостероиды. Исследования, проведенные

у больных пыльцевой бронхиальной астмой, показали, что применение в сезон цветения интала или ингаляционных кортикостероидов отменяло развитие гиперреактивности бронхов.

Таким образом, отсроченные реакции играют важное значение в развитии бронхиальной астмы, формировании клиники и характера течения заболевания, что необходимо учитывать как при диагностике, так и подборе оптимальной терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbato A., Pisetta F., Ragusa A. et al. // Ann. Allergy.— 1987.— Vol. 58.— P. 121—124.
2. Barnes J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol. 83.— P. 1013.
3. Bierman C., Spiro C., Perheram I. // Ibid.— 1984.— Vol. 74.— P. 701—706.
4. Booji-Noord H., de Vries K., Sluster H. // Clin. Allergy.— 1972.— Vol. 2.— P. 523.
5. Burge P., Efthimon J., Turner-Warwick M. et al. // Ibid.— 1982.— Vol. 12.— P. 523.
6. Campbell H., Tucker W., Hort G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84.— P. 6623—6629.
7. Cockroft D. // Ann. Allergy.— 1985.— Vol. 55.— P. 857—860.
8. Cockroft D. // Triangle.— 1985.— Vol. 24.— P. 11.
9. Cockroft D., Ruffin R., Dolovich B. et al. // Clin. Allergy.— 1977.— Vol. 7.— P. 503—515.
10. Crimi E., Bruscasco U., Losurdo E., Crimi P. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol. 78.— P. 908—913.
11. De Monchy J., Kaufman H., Venge P. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 373—376.
12. Dessaint J., Capron A. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 95—103.
13. Diaz P., Gonzalez G., Galleguillos F. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol. 77.— P. 244.
14. Dolovich J., Hargreave F., Chalmers R. et al. // Ibid.— 1973.— Vol. 52.— P. 38—46.
15. Durham S., Lee T., Cromwell O. et al. // Ibid.— 1984.— Vol. 74.— P. 49—60.
16. Durham S., Kay A. B. // Clin. Allergy.— 1985.— Vol. 40.— P. 411.
17. Durham S., Craddock C., Coorson W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol. 83.— P. 767—770.
18. Flavahan N., Aarming L., Rimell T. // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol. 58.— P. 834—838.
19. Franz T., McMurray K., Brooks S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1971.— Vol. 47.— P. 170—180.
20. Frew A., Corrigan C., Maestrelli P. // Int. Arch. Allergy.— 1989.— Vol. 88.— P. 63—67.
21. Frew A., Kay A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol. 85.— P. 533—539.
22. Frigas E., Loegering D., Gleich G. // Mayo Clin. Proc.— 1981.— Vol. 56.— P. 343—353.
23. Fukuda T., Akutzu I., Numuo T. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 103—113.
24. Gelbrich A., Campbell A. et al. // N. Engl. J. Med.— 1984.— Vol. 10.— P. 1349—1352.
25. Hargreave F., Ryan G., Thompson N. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1981.— Vol. 68.— P. 177—181.
26. Hemler M., Jacobson J., Mrenner M. et al. // Eur. J. Immunol.— 1985.— Vol. 15.— P. 502—508.
27. Herzheimer H. // Int. Arch. Allergy.— 1952.— Vol. 3.— P. 323.
28. Ihre E., Axelsson I., Zetterstrom O. // Clin. Allergy.— 1988.— Vol. 18.— P. 557—568.
29. Kirby J., Robertson D., Hargreave F., Dolovich J. // Ibid.— 1986.— Vol. 16.— P. 191—194.
30. Lee T. H., Durham S., Merrett J. et al. // Lancet.— 1982.— Vol. 2.— P. 1048—1049.

31. Machado L., Stalenheim G., Malmberg P. // Clin. Allergy.— 1986.— Vol. 16.— P. 111—117.
32. Metzger W., Zavala D., Richerson H. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 433—440.
33. Murphy K. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 134.— P. 62.
34. Murray A., Fergusson A. // Pediatrics.— 1983.— Vol. 71.— P. 48.
35. Nagy L., Lee T., Kay A. B. // N. Engl. J. Med.— 1982.— Vol. 306.— P. 457—501.
36. Nsouli T., Nsouli S., Bellanti J. // Ann. Allergy.— 1988.— Vol. 60.— P. 379—390.
37. Perys J. // Clin. Allergy.— 1973.— Vol. 3.— P. 1.
38. Pepys J., Davies R., Breslin A. et al. // Ibid.— 1974.— Vol. 4.— P. 13.
39. Platt-Mills T., Stevens W. // Clin. Exp. Allergy.— 1989.— Vol. 19.— P. 399—405.
40. Prin L., Capron M., Tonnell A. et al. // Int. Arch. Allergy.— 1983.— Vol. 72.— P. 336.
41. Reed C. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 61—65.
42. Robertson D., Kerigan A., Hargreave F., Dolovich J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1974.— Vol. 7.— P. 379—390.
43. Shampain M., Behrens B., Larnen G. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol. 126.— P. 493—498.
44. Silberstein D., David J. // Immunol. Today.— 1988.— Vol. 167.— P. 219.
45. Solley G., Gleich G., Jordan R. et al. // J. Clin. Invest.— 1976.— Vol. 58.— P. 408—420.
46. Sotomayer H., Badier M., Verfloet D. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol. 130.— P. 56—63.
47. Stalenheim G., Machado L. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1985.— Vol. 75.— P. 508—512.
48. van Bever H., Stevens W. // Clin. Exp. Allergy.— 1989.— Vol. 19.— P. 406—409.
49. Wardlaw A., Collins J., Kay A. B. // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol. 82.— P. 518—525.
50. Wardlaw A. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 137.— P. 62.
51. Warner J. // Arch. Dis. Child.— 1976.— Vol. 51.— P. 905.
52. Zetterstrom O. // Clin. Allergy.— 1978.— Vol. 8.— P. 77—87.

Поступила 09.04.92.

Дискуссии за круглым столом

© И. Б. РЕЗНИК, 1992

УДК 616.248-053.2

И. Б. Резник

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ

НИИ педиатрии АМН РФ, Москва

В СССР в течение многих лет применяется классификация детской астмы, разработанная С. Ю. Кагановым и Н. А. Тюриным [3, 4, 7]. Она рассматривает бронхиальную астму как аллергическое заболевание, выделяет три формы: атопическую, инфекционно-аллергическую и смешанную, что основано на представлении о двух группах этиологических факторов (небактериальная и бактериальная сенсibilизация) и наличии трех типов иммунного ответа (реагиновый, иммунокомплексный и клеточный); различает тяжелое, среднетяжелое и легкое течение болезни, а также периоды: предприступный, приступ, постприступный и межприступный (ремиссия). Выделяют также типичную (приступы удушья, астматический бронхит) или атипичную (упорный кашель, приступы острой эмфиземы, кратковременное затруднение дыхания) астму.

Практика диагностики и лечения детей, страдающих этим заболеванием, приводит к выводу, что значительная часть больных с рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции не укладывается в данную классификацию.

Такое положение вещей привело к трем отрицательным последствиям: (1) практические врачи

избегают первичной постановки этого диагноза, (2) детские аллергологи непомерно большой доле больных выставляют диагноз смешанной формы заболевания и (3) большая группа больных с рецидивами бронхиальной обструкции остается неклассифицированной.

Отсутствие четких критериев по существу вуалирует диагноз, внося неопределенность в план лечения больного и построение прогноза, а также в статистику, касающуюся детской астмы: низкая, по сравнению с другими урбанизированными странами, заболеваемость бронхиальной астмой у детей в СССР, до 1% против 5—10% [10, 12, 19, 20], скорее всего указывает на гиподиагностику этого заболевания в нашей стране, связанную с отличиями в критериях диагноза и интерпретации начала заболевания.

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость в конструктивной дискуссии для переоценки определения, критериев диагностики, расшифровки возможных вариантов течения заболевания.

В настоящей работе мы выносим на обсуждение ряд формулировок, касающихся данного предмета.

1. Верификация диагноза. Когда следует ставить диагноз «бронхиальная астма»? Если в типичных случаях он не вызывает сомнения, то «периферия» этого состояния весьма размыта и решение вопроса о диагнозе, как правило, затруднительно.

Определение бронхиальной астмы как обязательно или в основном аллергического заболевания нельзя считать правильным: более того, аллергия вообще не входит в понятие бронхиальной астмы, так как не является ее обязательным компонентом. Единственным необходимым признаком заболевания можно считать наличие гиперреактивности дыхательных путей любого генеза, выражающейся клинически в повторных эпизодах бронхиальной обструкции.

Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста (с последующей астмой и без нее) может быть обусловлен респираторными инфекциями, вызывающими развитие сохраняющейся годами гиперреактивности (например РС, парагрипп, адено). Частой клинической ситуацией является развитие в раннем детском возрасте нескольких ОРВИ с обструктивным бронхитом/бронхиолитом, однако к возрасту 3—4 года эта серия прекращается. В связи с этим для диагностики бронхиальной астмы иногда вводятся возрастные ограничения: диагноз не выставляется в возрасте до 2 или 3 лет, хотя во многих случаях в анамнезе развивается бронхиальная астма. В то же время бывают варианты течения астмы, когда приступы возникают с первого года жизни, не всегда связаны с ОРВИ; у ряда больных они прекращаются к 3—4 годам, а у ряда сохраняются длительно.

В этих клинически очень сходных группах можно выделить некоторые феноменологические различия: (а) разную частоту положительного аллергологического анамнеза, повышение IgE и эозинофилию; (б) разнонаправленные сдвиги в системе цАМФ и (в) различия в ответе на метилксантины [1, 2, 5].

Являясь поводом для теоретического обсуждения, как проявление статистических закономерностей, эти признаки часто малоинформативны для диагностики и построения прогноза у конкретного больного.

Кроме того, Н. Williams и К. N. McNichol [20] в проспективном исследовании показали, что исходы заболевания в группах детей со свистящим дыханием, спровоцированным только ОРВИ или только неинфекционными факторами, одинаковы.

Таким образом, теоретически у детей младшего возраста можно разделить два состояния, протекающих с ведущим синдромом бронхиальной обструкции: (1) бронхиолит/обструктивный бронхит с сохраняющейся в последующем гиперреактивностью дыхательных путей и (2) «первичную» бронхиальную астму (аллергической и неаллергической этиологии). Однако на практике

нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается «норма» или «бронхит» и где начинается «астма» [13].

В связи с этим, учитывая сходный прогноз, представляется целесообразным все случаи бронхиальной обструкции, развившейся три и более раз [18], независимо от вызвавших их причин, рассматривать как бронхиальную астму.

Дополнительными опорными пунктами для диагностики могут быть следующие симптомы, характерные в основном для экзогенной (см. ниже) астмы:

1) наличие аллергических проявлений во время осмотра и/или в индивидуальном анамнезе;

2) наличие аллергических реакций и/или заболеваний в семье;

3) развитие бронхиальной обструкции вне ОРВИ;

4) явная связь с внешними факторами: аллергенами (пыль, пыльца, животные, плесень, пища и пищевые добавки, пр.); ирритантами (табачный дым, анилиновые красители, резкие запахи, SO₂, и пр.); физическими факторами (холодный воздух, физическая нагрузка, метеорологические факторы, пр.); нестероидными противовоспалительными препаратами — НСПВП (аспирин и пр.); эмоциональной нагрузкой (гнев, смех, плач, пр.);

5) редукция бронхоспазма β-агонистами или теофиллином;

6) эозинофилия периферической крови (более 500 в мм³), секретов респираторного тракта (из носа);

а при наличии расширенных диагностических возможностей:

7) обструктивные признаки на спирограмме (снижение ОФВ₁ и другие), положительные провокационные тесты и тесты с бронхолитиками;

8) повышение общего уровня IgE более 100 МЕ/мл;

9) наличие специфических антител (положительные кожные пробы, RAST и пр.).

Особенно трудной, часто невозможной является трактовка одиночного (первого?) эпизода свистящего дыхания. По-видимому, диагноз бронхиальной астмы не должен вызывать сомнения в случае, если приступ бронхиальной обструкции развился у ребенка дошкольного возраста или школьного возраста вне респираторной инфекции и при отчетливом положительном ответе на введение бронхоспазмолитиков.

Из атипичных форм астмы наибольшие проблемы может вызывать хронический или рецидивирующий сухой ночной кашель. То обстоятельство, что при этом состоянии отмечаются множественные аллергические симптомы в индивидуальном и семейном анамнезе, характер кашля не отличается от ночного кашля, наблюдаемого у детей в сочетании с типичными астматическими проявлениями, применение бета-агонистов или теофиллина приводит к облегчению симптомов

и что у определенной доли больных в последующем присоединяются симптомы свистящего дыхания, позволяет рассматривать это заболевание как вариант астмы.

Что касается кратковременных эпизодов вздутия или затрудненного дыхания, то нет оснований выделять их из более развернутых приступов бронхиальной обструкции. Включение перечисленных категорий больных в разряд страдающих бронхиальной астмой фактически снимает вопрос о формулировках типа «предастма» или «формирующаяся бронхиальная астма».

Итак, что такое астма? Утверждение, что термином «астма» характеризуются состояния, отличающиеся от больного к больному, не может удовлетворить врача, тем более что состояние это в большинстве случаев распознается безошибочно и связано это с тем, что различные варианты болезни — это всегда комбинация ограниченного круга элементов с общим патофизиологическим итогом: рецидивирующим сужением дыхательных путей и с общими, во многом, подходами к терапии.

Из различных определений астмы наиболее удачной представляется формулировка, принятая American Thoracic Society [8]:

Бронхиальная астма — это хроническое заболевание, характеризующееся повышенной реактивностью дыхательных путей на различные стимулы и проявляющееся распространенной обструкцией, тяжесть которой изменяется спонтанно или в результате проводимой терапии.

Это определение целесообразно снабдить следующими комментариями. Диагноз бронхиальной астмы следует выставлять:

— детям старше 2 лет, развивших три и более типичных эпизода бронхиальной обструкции или их эквивалента, купирующихся бета-агонистами, независимо от наличия или отсутствия экзогенных причин;

— детям любого возраста, развивших три и более типичных эпизода бронхиальной обструкции или их эквивалента, не связанных с ОРВИ и при наличии явных экзогенных причин;

— детям любого возраста, развивших типичный эпизод бронхиальной обструкции при наличии сопутствующих симптомов, характерных для бронхиальной астмы, и полном или частичном эффекте бронхоспазмолитиков.

2. Формы бронхиальной астмы. В настоящее время у детей общепринято выделение трех основных форм заболевания: (1) атопической, (2) инфекционно-аллергической и (3) смешанной. Представленная классификация предполагает различие этиологических факторов и иммунологических механизмов, лежащих в основе болезни. Это разделение по сути восходит к классификации Rackemann (1928 г.) [15], разделившего астму на экзогенную — extrinsic (аллергическую) и эндогенную — intrinsic (идиопатическую, инфекционно-аллергическую).

Однако такая классификация болезни требует переосмысления в силу ряда обстоятельств.

Во-первых, иммунологический подход охватывает только аллергические формы заболевания, которые составляют в детском возрасте примерно половину случаев. При этом все варианты заболевания неаллергической этиологии остаются в принципе «неклассифицируемыми».

Во-вторых, на сегодня нет доказательств роли бактериальной сенсibilизации в развитии приступов удушья и в связи с этим, по крайней мере в детском возрасте, правомочность диагноза «инфекционно-аллергическая бронхиальная астма» является сомнительной. Связь обострений бронхиальной астмы с ОРВИ характерна для любого варианта заболевания и никак не указывает на этиологию и патогенетический механизм бронхиальной обструкции, не свидетельствует о клеточно-опосредованной (ГЗТ, IV тип) сенсibilизации к инфекционным агентам. К ней не имеет отношения и обнаруженная выработка IgE-АТ к RSV. Повторные ОРВИ способствуют гиперреактивности или сенсibilизации небактериальными аллергенами (I тип) у предрасположенного к атопии организма.

В-третьих, постулат о присутствии у большинства больных комбинации иммунологических механизмов гиперчувствительности привел к непродуктивному феномену частого определения формы бронхиальной астмы как «смешанной». Действительно, у многих больных выявляется комбинация I и III (иммунокомплексного) типов гиперчувствительности (например при грибковой сенсibilизации). Однако при астме показана зависимость такой комбинации от наличия реактивного ответа. К смешанной форме, как правило, весьма условно, «противозаконно» относят упомянутые «неклассифицируемые» формы. Вот почему этот термин не представляется информативным, он может быть применен к большинству больных и, таким образом, не ориентирует врача ни в плане этиологии, ни механизма нарушения бронхиальной проходимости, ни на ту или иную терапевтическую тактику.

C. F. Reed и R. G. Townley [16, 17] предложили более гибкий принцип классификации болезни по комбинации трех компонентов: 1) провоцирующих стимулов; 2) патофизиологических факторов, формирующих обструктивную реакцию, и 3) факторов, соединяющих стимулы и реакцию организма.

Главным преимуществом такой многокомпонентной классификации заболевания является возможность описания в диагнозе особенностей бронхиальной астмы у каждого отдельного больного и одновременно больной не попадает в группу, объединяющую несколько вариантов болезни. И если реактивность организма и патофизиологию приступов не всегда легко расшифровать у конкретного больного, то провоцирующие

причины можно выявить в большей части случаев.

Некоторые часто встречающиеся формы требуют безусловного выделения в диагнозе.

Это в первую очередь относится к атопической форме болезни, включающей сенсибилизацию к неинфекционным экзоаллергенам и реактивный механизм развития патофизиологической реакции. В таких случаях желательна расшифровка причинно-значимых аллергенов. Требуют выделения и такие формы заболевания, как «пыльцевая» и «пищевая астма».

Реакцию на irritants, физическую нагрузку и пр. также следует расшифровывать в этом разделе диагноза. Диагностироваться должны и такие хорошо очерченные формы заболевания, как «аспириновая астма» (или «аспириновая триада»), «астма физической нагрузки» и др. Некоторые авторы [9] уделяют особое внимание психологическим аспектам астмы.

Связь с респираторными инфекциями не должна восприниматься как «инфекционная аллергия», но должна быть отображена в диагнозе, возможно, термином «инфекционная зависимость».

Приведенный регистр следует считать открытым.

В случае, когда форму заболевания в предлагаемом понимании нельзя определить, ее, по видимому, не следует указывать или возможно определение формы как «эндогенная» (intrinsic), «идиопатическая», «криптогенная» (с невыясненной причиной).

Таким образом, раздел диагноза, характеризующий форму бронхиальной астмы, должен носить описательный характер. В нем необходимо указывать все выявленное в процессе наблюдения за больным и модифицировать по мере трансформации заболевания.

Такой подход ориентирует врача на определенные виды обследования (IgE, кожные тесты), контроля окружающей среды, рекомендации по физической нагрузке, по профилактике ОРЗ и различные виды терапии (премедикация, сезонное лечение, иммунотерапия и пр.).

3. Тяжесть бронхиальной астмы. Она складывается из ряда элементов, часто не коррелирующих между собой. В связи с этим градация течения заболевания на легкое, средней тяжести и тяжелое во многих случаях субъективна.

Раздельное описание отдельных компонентов, формирующих тяжесть заболевания, представляется более информативным.

Тяжесть и обратимость приступов удушья безусловно являются основной характеристикой бронхиальной астмы. Так, известны варианты болезни, характеризующиеся остро развивающимися эпизодами бронхоспазма, хорошо, быстро и полностью снимающимися 1—2 ингаляциями β -агонистов. С другой стороны, есть варианты приступов, купировать которые удается только применением кортикостероидов, причем раннее их

применение значительно улучшает контроль над астмой.

Частота приступов — не менее важная характеристика течения заболевания. Встречаются, например, больные, развивающие тяжелый астматический статус 1—2 раза в год со стойкой ремиссией между ними, и, наоборот, дети, страдающие почти ежедневными, но самостоятельно или с минимальной терапевтической помощью купирующимися приступами удушья, односложно охарактеризовать тяжесть в таких случаях довольно трудно.

Обычно различают астму (1) с редкими, (2) с частыми приступами и (3) непрерывно рецидивирующую (хроническую) астму [14].

Обзор классификаций бронхиальной астмы у детей, основанных на частоте приступов, приведен в работе Н. Mansmann [11]. Сам же автор, исходя из требований терапии, предлагает достаточно дробную классификацию (начинающаяся, латентная, субклиническая, легкая эпизодическая, постоянная, неконтролируемая, непрерывно рецидивирующая астма).

Практически, руководствуясь соображениями терапии, представляется целесообразным различать (а) эпизодические приступы (до 4 раз в год) или редкие приступы удушья (до 1 раза в месяц); (б) частые приступы (от 1 раза в месяц до 2 раз в неделю) и (в) постоянно рецидивирующую астму (чаще 2 раз в неделю).

Учет частоты приступов очень важен в практическом отношении. Например, в случае редкого развития приступов удушья, независимо от их тяжести, вряд ли оправдано профилактическое фармакологическое лечение.

Течение ремиссии существенно различается у отдельных больных. Из соображений терапии целесообразно выделить больных (а) с длительной стойкой ремиссией, (б) с ремиссией на фоне превентивного лечения препаратами, стабилизирующими тучные клетки, ксантинами, (в) больных с коротким межприступным периодом, выраженными вентиляционными нарушениями вне приступа и (г) детей с непрерывно рецидивирующей астмой без четкой ремиссии.

Таким образом, очевидно, что тяжесть бронхиальной астмы хорошо описывается комбинацией трех признаков: тяжести приступов удушья (включая эффективность терапии), их частоты и особенностей ремиссии (включая потребность в терапии). Главным достоинством такой характеристики является ориентация на принципиально различные подходы к терапии и другим аспектам ведения больного.

Из этих соображений представляется, что для характеристики течения бронхиальной астмы необходимо выделить: (а) тяжести приступа удушья (с учетом степени дыхательной недостаточности, потребности в терапии, ее эффективности или толерантности к ней); (б) частоты (сезонности) приступов и (в) характеристики ремиссии (дли-

тельность, стойкость, потребность в медикаментах).

Надеясь на плодотворную дискуссию, касающуюся определения и характеристики бронхиальной астмы у детей, хотелось бы подчеркнуть, что, переоценивая подходы к классификации бронхиальной астмы у детей, на сегодняшнем этапе наиболее продуктивной классификацией следует считать ту, которая позволяет сортировать подходы к лечению этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С. В. Рачинского, В. К. Таточенко — М.: Медицина, 1988.
2. Исакова О. Ф. Клинико-параклиническая оценка острых респираторно-вирусных инфекций с синдромом бронхиальной обструкции у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1983.
3. Каганов С. Ю. О классификации бронхиальной астмы у детей // Вопр. охр. мат.— 1963, № 11.— С. 15—21.
4. Каганов С. Ю., Мизерницкая О. Н., Догель И. В. Бронхиальная астма: Клиника // Руководство по пульмонологии детского возраста / Под ред. Ю. Ф. Домбровской.— М.: Медицина, 1978.— С. 357—366.
5. Реутова В. С. Клинико-иммунологическая характеристика бронхитов и обструктивных бронхитов у детей раннего возраста в течение острой респираторно-вирусной инфекции: Автореф. ... дис. канд. мед. наук.— М., 1983.
6. Соколова Т. С. Бронхиальная астма // Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина, Т. С. Соколовой.— М.: Медицина, 1986.— С. 102—116.
7. Тюрин Н. А. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1958.
8. ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature: Pulmonary terms and symbols // Chest.— 1975.— Vol. 67.— P. 383.
9. Creer T. L., Kotses H. An extension of the Reed and

- Townley Conception of the pathogenesis of asthma: The role of behavioral and psychological stimuli and responses // *Pediat. Asthma. Allergy, Immunol.*— 1990.— Vol. 4, N 2.— P. 81—104.
10. Lee D. A., Winslow N. R., Speight A. N. P. et al. Prevalence and spectrum of asthma in childhood // *Brit. med. J.*— 1983.— Vol. 286.— P. 1256.
 11. Mansmann H. C. The evaluation, control, and modification of continuing asthma // *Clin. Chest Med.*— 1980.— Vol. 1, N 3.— P. 339—360.
 12. Milner A. D. Childhood asthma: Diagnosis, Treatment and Management. London: Martin Dunitz Ltd., 1987.
 13. Pauwels D., Snashall P. D. A Practical Approach to Asthma. Dorking: CBA Publ. Serv., 1986.
 14. Phelan P. D., Landau L. I., Olinsky A. Respiratory Illness in Children.— Cambridge: Blackwell Sci. Publ.— 1982.
 15. Rackemann F. M. Studies in asthma: Analysis of 113 cases in which patients were relieved for more than 2 years // *Arch. intern. Med.*— 1928.— Vol. 41.— P. 346—355.
 16. Reed C. F., Townley R. G. Asthma: Classification and pathogenesis. // *Allergy: Principles and Practice* / Ed. E. Middleton, Jr. Ch. E. Reed, E. F. Ellis.— St Louis: C. V. Mosby, 1978.— P. 659—677.
 17. Reed C. F., Townley R. G. Asthma: Classification and pathogenesis. // *Allergy: Principles and Practice* / Ed. E. Middleton, Jr. Ch. E. Reed, E. F. Ellis. 2-nd Ed.— St Louis: C. V. Mosby, 1983.— P. 811—831.
 18. Skoner D., Caliguiri L. The wheezing infant // *Pediat. Clin. N. Amer.*— 1988.— Vol. 35, N 5.— P. 1011—1030.
 19. Smith J. M. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (eczema). // *Allergy: Principles and Practice* / Ed. E. Middleton, Jr. Ch. E. Reed, E. F. Ellis.— St Louis: C. V. Mosby, 1978.— P. 633—658.
 20. Williams H., McNicholt K. N. Prevalence, natural history and relationships of wheezy bronchitis and asthma in children: an epidemiological study // *Brit. med. J.*— 1969.— Vol. 4.— P. 321—325.

Поступила 03.03.92.

Высококачественные отечественные и зарубежные

УЧЕБНЫЕ ВИДЕОФИЛЬМЫ

по БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИИ, ЛАЗЕРНОЙ ЭНДОХИРУРГИИ,
ТОРАКОСКОПИИ и другим видам эндоскопии
за наличный и безналичный расчет

Аннотации фильмов и условия заказа Вы сможете
получить по почте, обратившись по адресу:

Москва, 119048, ул. Доватора, д. 15, КГБ № 61
Кафедра хирургии, проф. А. А. Овчинников

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-007.63-089:616.24-089.843

Ю. Н. Левашев, П. К. Яблонский, С. М. Черный, С. В. Орлов,
Б. Б. Шафировский, И. В. Мосин, А. В. Нефедов, В. П. Молодцова,
И. М. Кузнецов, Т. Е. Довнар, Л. А. Вишнякова, В. А. Картавова,
И. В. Васильчук, А. Г. Бобков, Т. Е. Гембицкая, И. П. Мякишев,
В. Е. Перлей, Н. Н. Дундуков, Т. А. Степаненко

ДВА СЛУЧАЯ ОДНОСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКОГО ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЭМФИЗЕМЕ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

НИИ пульмонологии, Санкт-Петербург

В отличие от трансплантации почек, сердца и печени пересадка легких все еще не получила должного признания в лечении больных, страдающих инкурабельными заболеваниями легких. Согласно Международному регистру к июню 1991 года в мире было выполнено около семисот трансплантаций легких в различных модифика-

циях, а годовая выживаемость не превышала 67 % [6].

Первоначально круг возможных реципиентов ограничивался больными с рестриктивными процессами [7, 14], однако уже к июню 1991 года 70 % трансплантаций легких были выполнены больным с хроническими обструктивными заболеваниями [6, 8]. Операциями выбора у подобных

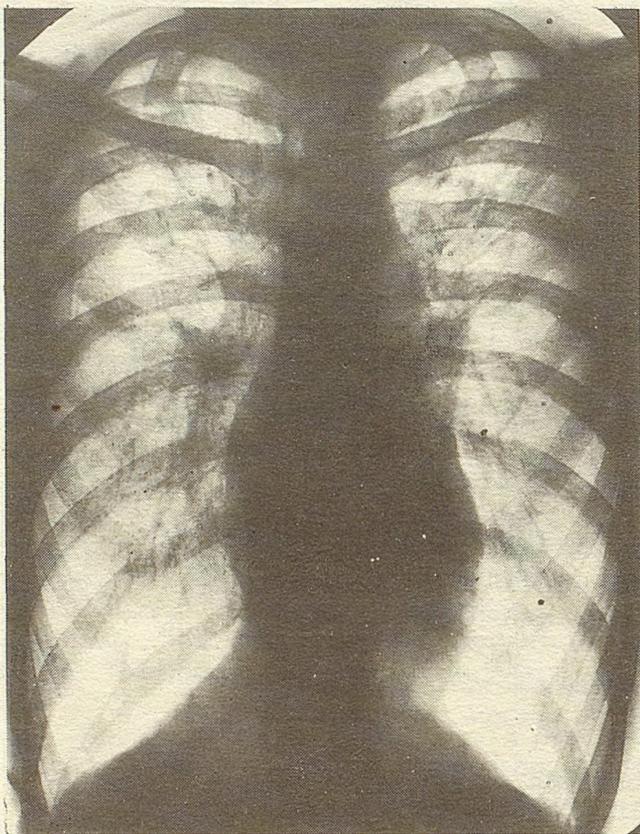


Рис. 1. Передняя рентгенограмма больного Т.

Повышенная прозрачность легких. Обеднение легочного рисунка, особенно в нижних долях. Сближение элементов легочного рисунка в верхнемедиальных отделах обоих легких. Низкое расположение и уплощение купола диафрагмы. Сердце расположено вертикально, выступает дуга легочной артерии на левом контуре.



Рис. 2. Донорское легкое перед имплантацией.

Видны левая ветвь легочной артерии, левый главный бронх, манжета левого предсердия и участок перикарда.

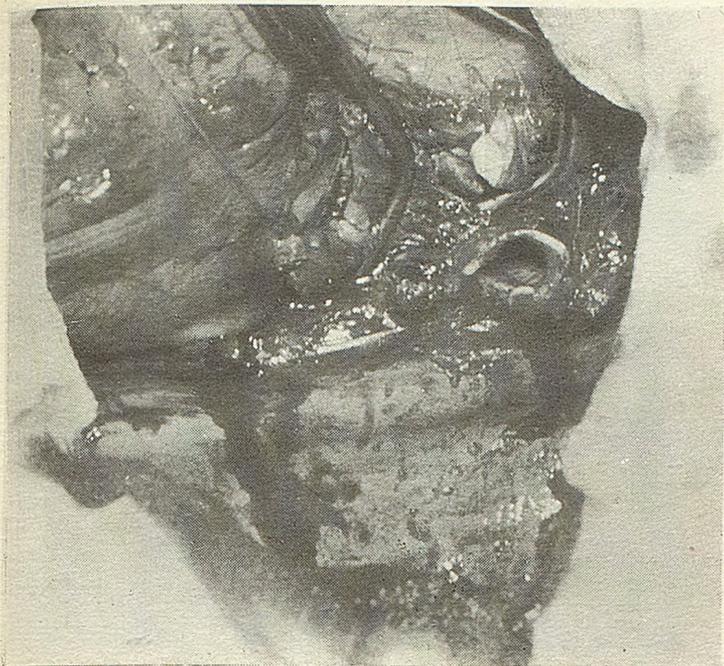


Рис. 3. Вид операционного поля после удаления левого легкого реципиента.

Видны просвет левого главного бронха, зажим на легочной артерии, зажим на левом предсердии, а также лигированные верхние и нижние легочные вены.

больных были трансплантации обоих легких или комплекса «сердце — легкие» [10, 16]. Случаи трансплантации изолированного легкого при эмфиземе легких до сих пор единичны. В связи с этим приводим два собственных клинических наблюдения.

Больной Т., 29 лет, госпитализирован во ВНИИП 30.09.90 г. с диагнозом: первичная эмфизема легких, дыхательная недостаточность.

Ведущими клиническими проявлениями были одышка в покое, приступообразный кашель с отделением скудной слизисто-гноной мокроты, резкое похудание.

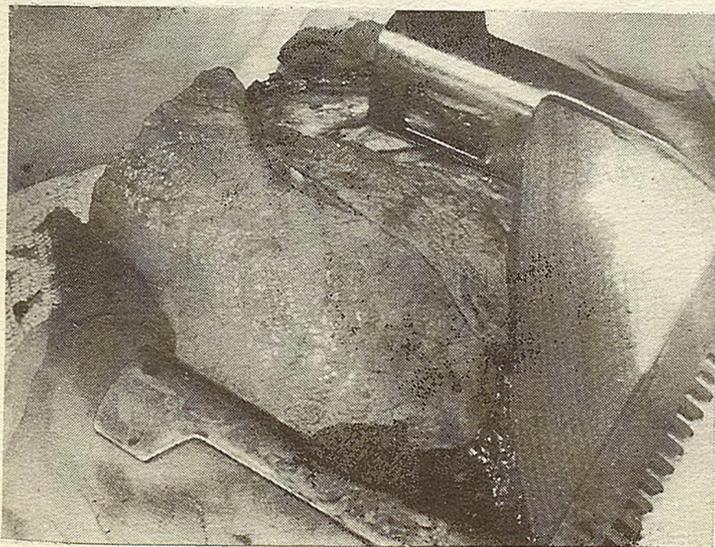


Рис. 4. Вид донорского легкого после имплантации.

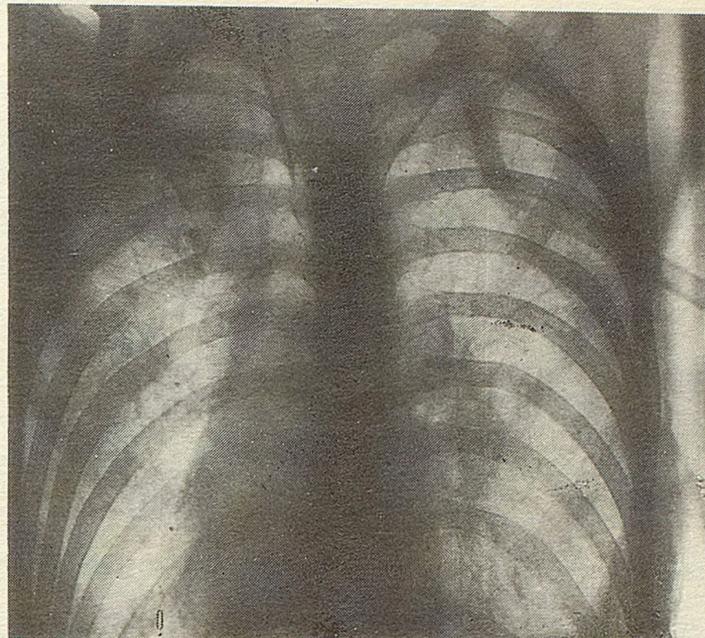


Рис. 5. Рентгенограмма в задней проекции больного Т., выполненная на передвижном аппарате. Первые сутки после операции. Левое (трансплантированное) легкое расправлено, без участков затенения. Дренажная трубка в левой плевральной полости.

Рос болезненным ребенком. В 1984 году после перенесенной ОРВИ отметил прогрессирующую одышку. В 1985 году в Институте пульмонологии впервые были выявлены гетерозиготный дефицит ингибитора протеаз и первичная эмфизема легких. В течение четырех лет состояние его было удовлетворительным. С осени 1989 года после очередной ОРВИ стала нарастать одышка, исчез аппетит, появились общая слабость, потливость, а с марта 1990 года — периферические отеки. В течение 1990 года трижды лечился в стационаре, однако эффекта не отмечал.

При поступлении состояние больного тяжелое. Обращали на себя внимание выраженная одышка (ЧД 34 в мин), цианоз кожных покровов, кахексия, пастозность голеней. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторно на всем протяжении коробочный звук. При аускультации ослабленное дыхание, крепитирующие хрипы. Печень выступает на 6 см из-под края реберной дуги.

Рентгенологически: бочкообразная деформация грудной клетки, повышение прозрачности легочных полей с обеднением легочного рисунка в периферических отделах и сближением его элементов в верхнемедиальных участках обоих легких, низкое расположение куполов диафрагмы (рис. 1).

ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки правых отделов сердца.

Газовый состав крови: гиперкапния (P_{CO_2} 54,4 мм рт. ст.) и гипоксия (P_{O_2} 43,0 мм рт. ст.).

Ультразвуковое исследование сердца: значительная гипертрофия миокарда правого желудочка, снижение показателей

Динамика газового состава крови				
Показатели	До трансплант.		После трансплант.	
	1мес	1нед	1сут	6сут
pCO_2 мм рт.ст.	54,4	61,3	30,0	40,3
pO_2 мм рт.ст.	43,0	32,0	91,0	65,0

Рис. 6. Газовый состав крови больного Т. до и после операции.

Динамика данных УЗИ сердца		
Параметры	До	После
Диаметр правого желудочка	3,0 см	2,1 см
Фракция изгнания левого желудочка	47%	74%
Систол. давление в легочной артерии	75 мм рт.ст.	<30 мм рт.ст.

Рис. 7. Некоторые параметры гемодинамики малого круга кровообращения больного Т. до и после операции.

сократительной способности миокарда; расчетное систолическое давление в легочной артерии 60 мм рт. ст.; трикуспидальная регургитация, снижение сердечного индекса на 20 %.

Проводились ежедневные инфузии бронхолитиков, нитратов, сердечных гликозидов, препаратов калия, гепарина, контрикала, эссенциале, витаминно- и кислородотерапия и т. д. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали одышка, цианоз, сохранялись увеличение печени, асцит, периферические отеки. По данным ультразвукового исследования сердца увеличилось давление в легочной артерии (75 мм рт. ст.), еще более снизились показатели сократимости левого желудочка (ФИ 47 %), отмечалась значительная гипертрофия миокарда правого желудочка (0,63 см), однако сократимость правого желудочка сохранялась нормальной (ФИ 54 %). Прогрессивно ухудшалась оксигенирующая функция легких, в связи с чем больной постоянно пользовался увлажненным кислородом и был «прикован» к постели. P_{CO_2} при дыхании атмосферным воздухом составляло 61,3 мм рт. ст., P_{O_2} 32,9 мм рт. ст. Стало очевидным, что добиться стабилизации состояния больного не удастся, в связи с чем был поставлен вопрос о трансплантации легкого.

Такая возможность предоставилась в ночь с 8 на 9 марта 1991 г. Донор — мужчина 39 лет, у которого была констатирована смерть головного мозга после геморрагического инсульта. Длительность заболевания 25 часов, время искусственной вентиляции — около 20 часов. Бригадой интенсивной терапии донор был доставлен из реанимационного отделения одной из больниц города. Параллельно осуществлялась подготовка реципиента к трансплантации. Забор комплекса «сердце — легкие» произведен в операционном блоке отделения трансплантации. Хорошие показатели оксигенирующей способности легких, отсутствие рентгенологических изменений, а также интраоперационная оценка донорских легких свидетельствовали об их пригодности к трансплантации.

Операция у реципиента начата с канюлирования бедренных сосудов слева с целью вспомогательного кровообращения и дополнительной оксигенации крови. Произведена боковая торакотомия слева. В плевральной полости выявлен выраженный спаечный процесс. Легкое резко эмфизематозно. После пережатия легочной артерии отмечено падение АД, гипосистолия. Начато вспомогательное кровообращение, гемодинамика стабилизировалась. Произведена левосторонняя пневмонэкто-

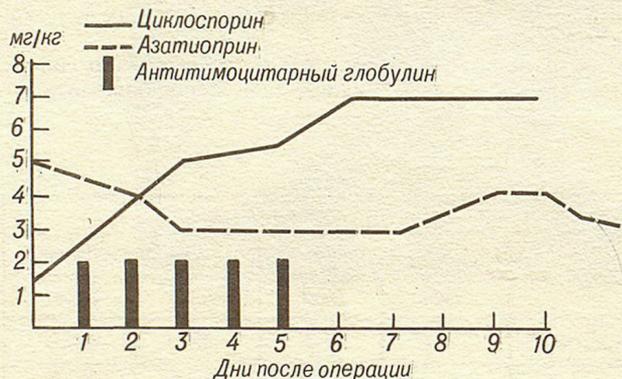


Рис. 8. Схема иммуносупрессивной терапии больного Т. в ближайшем послеоперационном периоде.

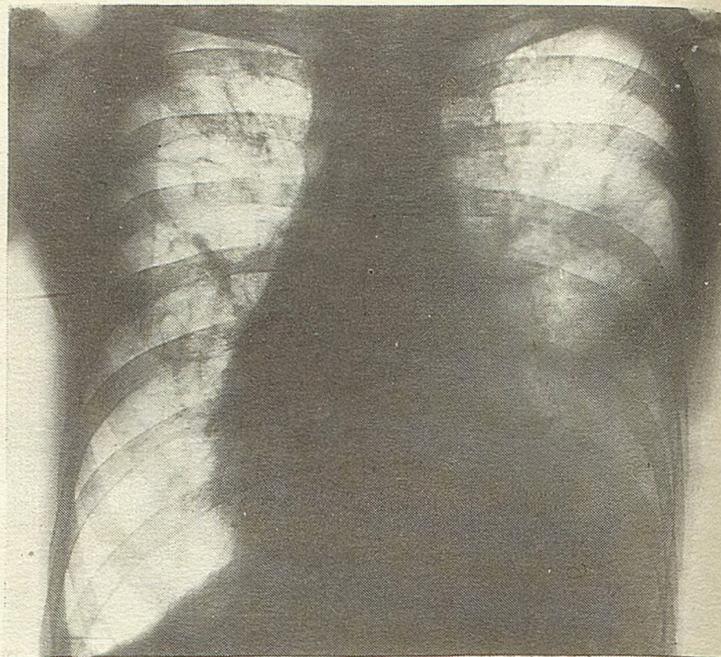


Рис. 9. Рентгенограмма грудной клетки больного Т. на 11-е сутки после трансплантации.

Неоднородное затемнение нижней доли и язычковых сегментов левого легкого (отек). Усиление интерстициального рисунка в остальных отделах левого легкого. Сердце несколько увеличилось в размерах по сравнению с предыдущими исследованиями.

мия. После формирования манжет предсердия и легочной артерии произведена имплантация донорского легкого (рис. 2—4). На операционном столе легкое расправилось и хорошо вентилировалось. Проведен контроль анастомозов на герметичность. Операция закончена дренированием плевральной полости. Продолжительность операции составила 5 часов. Время ишемии трансплантата 3 часа 45 мин.

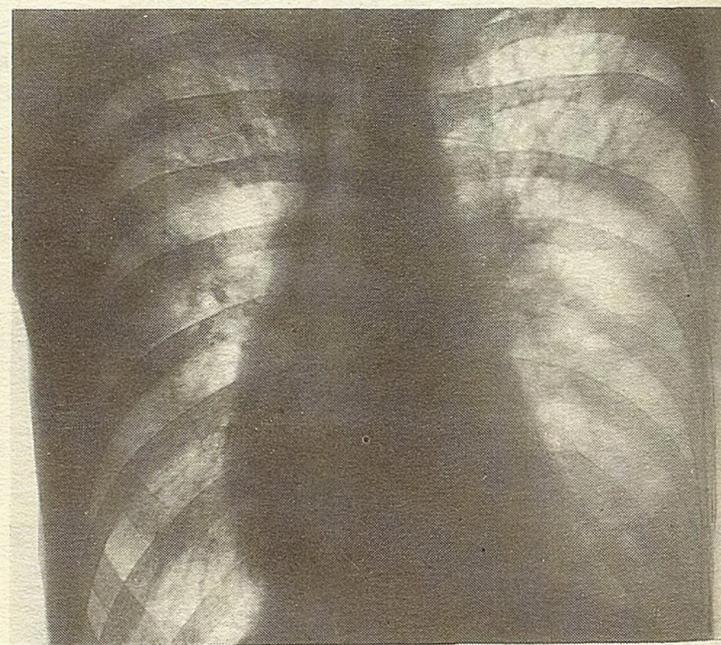


Рис. 10. Рентгенограмма того же больного после проведения терапии (на 12-е сутки после операции).

Уменьшилась интенсивность затемнения нижних отделов левого легкого. Сохраняется усиление легочного рисунка (интерстициальный отек). Высокое расположение левой половины диафрагмы

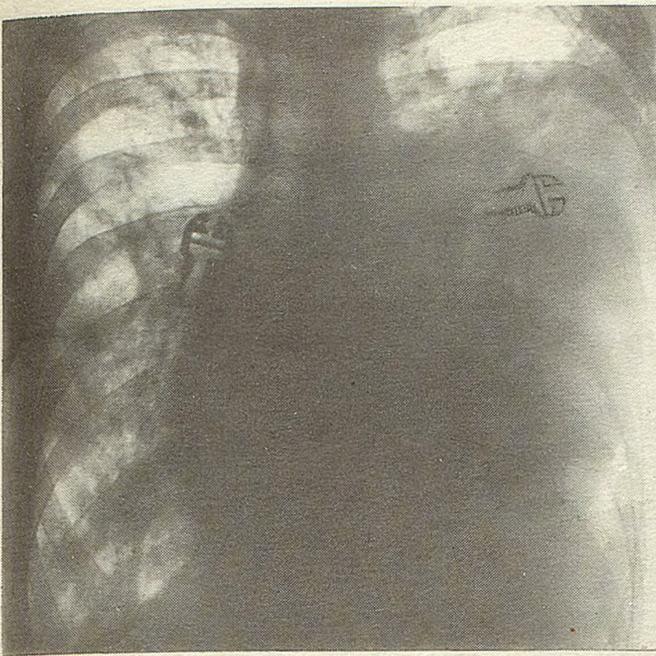


Рис. 11. Рентгенограмма того же больного на 36-е сутки после операции.

Интенсивное неоднородное затемнение большей части левого легкого и дольковая инфильтрация в правом легком.

В течение первых суток отмечалось повышенное отделение крови по дренажам, в связи с чем проводилась гемостатическая терапия. К концу первых суток после стабилизации больной был экстубирован.

Рентгенологически легкое расправлено, без инфильтративных изменений (рис. 5). При фибробронхоскопии состояние бронхиального анастомоза удовлетворительное.

Уже со вторых суток больной отмечал улучшение, исчезла одышка; газы крови (рис. 6), давление в легочной артерии и другие параметры сердечной деятельности нормализовались (рис. 7).

Иммуносупрессивная терапия включала циклоспорин А, азатиоприн, антитимоцитарный глобулин (рис. 8). Из антибактериальных препаратов использовались антибиотики широкого спектра действия цефалоспориновой и аминогликозидной групп.



Рис. 12. Легкое реципиента.

Очаг давней карнификации с отложениями угольного пигмента. Панацинарная эмфизема. Гематоксилин-эозин об. 9. ок. 1.1, ув. $\times 75$.



Рис. 13. Левое (трансплантированное) легкое.

Облитерирующий бронхолит и альвеолит: фибрин в фазе организации в респираторных бронхиолах и в альвеолах. Окраска гематоксилин-эозином об. 9. ок. 1.1, ув. $\times 75$.

В первые 10 дней состояние больного оставалось стабильным, он ходил и полностью себя обслуживал. Температура была нормальной. Удовлетворительными оставались показатели газов крови и гемодинамики.

Однако на 11-е сутки состояние его внезапно ухудшилось, появились слабость, одышка в покое, цианоз. Рентгенологически выявлено неоднородное затемнение в нижней доле трансплантированного легкого (рис. 9). Констатирована активация клеточного иммунитета, в связи с чем этот эпизод расценен как криз отторжения. Внутривенно введен метипред (10 мг/кг). На следующий день общее состояние существенно улучшилось, нормализовались показатели газов крови, снизились показатели клеточного иммунитета. Отмечена положительная рентгенологическая динамика (рис. 10), тем не менее сохранялись признаки интерстициального отека в нижней доле левого легкого. К началу третьей недели они появились и в верхней доле. Вновь был проведен курс терапии метилпреднизолоном, однако клинического эффекта получено не было: появилась лихорадка, усилился кашель, мокрота приобрела

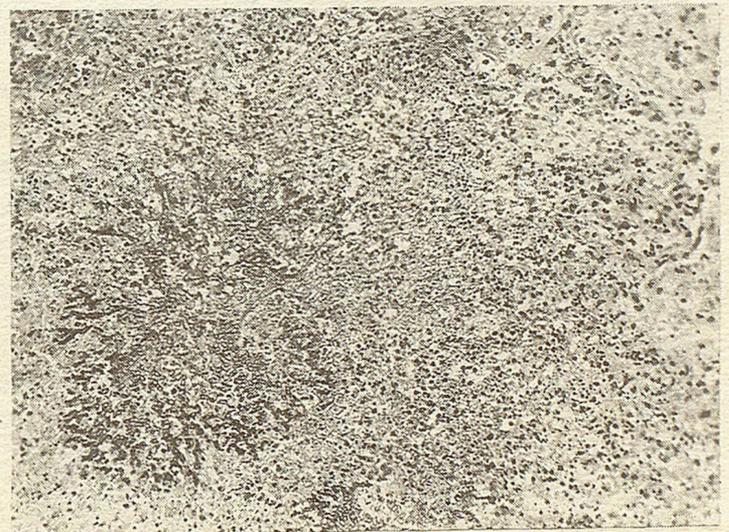


Рис. 14. То же легкое.

Гнойно-некротическая пневмония с мицелием аспергиллуса. Окраска гематоксилин-эозином об. 20 ок. 1.1, ув. $\times 180$.

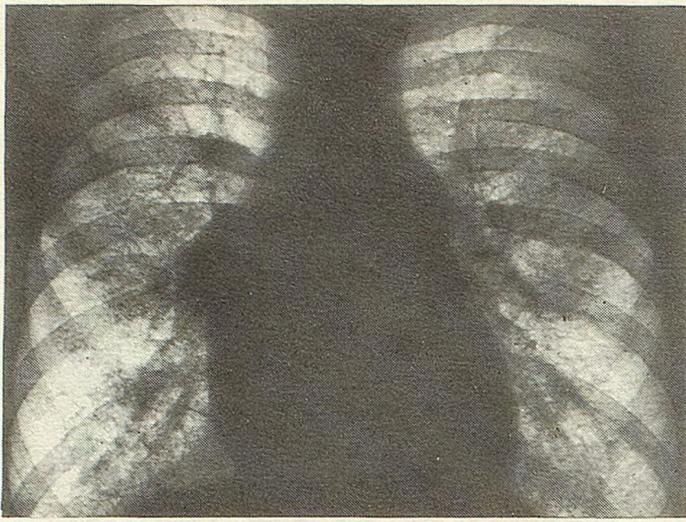


Рис. 15. Передняя рентгенограмма грудной клетки больного И.

Распространенная сетчатая деформация легочного рисунка. Повышенная прозрачность легких. Расширение корней за счет артерий. Сердце округлой формы, гипертрофия правого желудочка, выступание дуги легочной артерии по левому контуру.

слизисто-гнойный характер. В течение третьей недели кризы отторжения повторялись дважды, в связи с чем проводилась интенсивная иммуносупрессивная терапия. Временами появлялись периоды улучшения, однако к началу 2-го месяца после операции стало очевидным, что определяющим фактором тяжести состояния больного стала присоединившаяся инфекция, о чем свидетельствовали и рентгенологические данные (рис. 11). В бронхиальном содержимом идентифицированы вирусы, микробы и грибы. Массивная антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, три сеанса плазмафереза, два сеанса гемосорбции существенного эффекта не дали, прогрессировали признаки печеночно-почечной недостаточности, и на 36-е сутки после операции была констатирована смерть больного.

Морфологическое исследование собственных легких реципиента выявило резко выраженную панацинарную эмфизему и множественные мелкие участки карнификации с отложениями в них угольного пигмента (рис. 12). Сосудистые и бронхиальные анастомозы трансплантированного легкого ока-

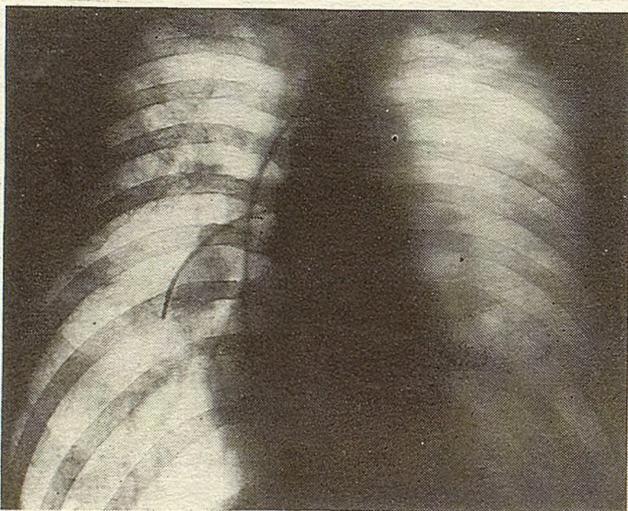


Рис. 16. Рентгенограмма больного И. на четвертые сутки после операции.

Равномерное затенение левой половины грудной клетки (плевральный выпот). Дренажная трубка в левой плевральной полости. Катетер в правых отделах сердца и правой легочной артерии.

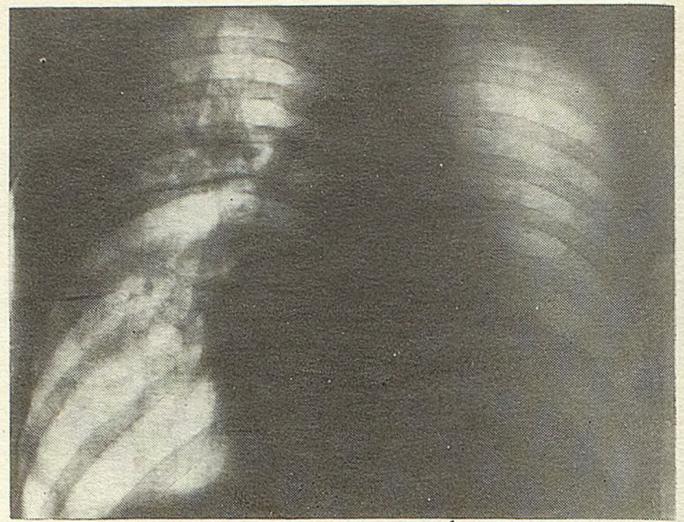


Рис. 17. Рентгенограмма грудной клетки того же больного на 23-е сутки после операции.

Интенсивное затенение левого легкого. Усиление легочного рисунка, особенно в верхних отделах правого легкого (признак гемодинамического нарушения). Дольковые тени в нижних отделах правого легкого (пневмония).

зались состоятельными, однако в стенках бронхиального и артериального анастомозов отмечены участки сухого некроза.

В левом (трансплантированном) легком просвет многих бронхов и альвеол был заполнен фибрином в фазе организации (рис. 13). Отмечались также свежие кровоизлияния, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, умеренная инфильтрация мононуклеарами межальвеолярных перегородок. Встречались множественные дольковые очаги гнойно-некротической пневмонии и в некоторых из них — мицелий аспергиллуса (рис. 14). Такие же очаги и свежие кровоизлияния обнаружены в правом (собственном) легком.

Больной И., 40 лет, госпитализирован в отделение хирургии и трансплантации легких в 1991 г. по поводу первичной легочной эмфиземы и вторичной легочной гипертензии в связи с ухудшением состояния. С раннего детства отмечал постоянный сухой кашель. С 1989 г. состояние больного прогрессивно ухудшалось: нарастала одышка, усилились цианоз, периферические отеки, сохранялось увеличение печени, появился асцит.

Рентгенологически выявлены повышенная прозрачность легочных полей, расширение легочных артерий, распространенная сетчатая деформация легочного рисунка, низкое стояние купола диафрагмы (рис. 15).

При ультразвуковом исследовании сердца и сосудов и доплеркардиографии выявлены высокая легочная гипертензия (Р_{ла} 60/27 мм рт. ст.), резкое снижение сократительной способности правого желудочка (ФИ 32%), сердечный индекс 2,2. Несмотря на постоянную кислородотерапию, сохранялась гипоксемия (Р_{О₂} 40 мм рт. ст.) и гиперкапния (Р_{СО₂} 53 мм рт. ст.).

27.11.91 г. была выполнена аллотрансплантация левого легкого. Донор — мужчина 33 лет, у которого была констатирована смерть головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы. Время искусственной вентиляции легких составило 33 часа. Время ишемии донорского легкого, погруженного в модифицированный раствор Евроколлинз, 5 час 10 мин.

Операция у реципиента была начата с канюляции бедренных сосудов. Технические трудности операции были связаны с перерастяжением легкого вследствие основного заболевания и с массивным спаечным процессом. Разделение сращений и выделение корня легкого сопровождалось значительной кровопотерей и нарушениями сердечной деятельности. Подключение аппарата искусственного кровообращения и большой объем гемотрансфузии позволили стабилизировать состояние больного и выполнить трансплантацию легкого. Операция закончена оментопексией бронхиального анастомоза.

В первые двое суток после операции отмечалось повы-

шенное отделение крови по дренажам, что потребовало дополнительных гемотрансфузий. К началу третьих суток состояние больного стабилизировалось, восстановилось сознание, однако перевод его на самостоятельное дыхание сопровождался ухудшением показателей газового состава крови.

Иммуносупрессивная терапия включала циклоспорин А, азатиоприн и антитимоцитарный глобулин. К исходу первой недели рентгенологически легкое было расправлено (рис. 16).

На фоне искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха 8—10 см вод. ст. и концентрации кислорода в дыхательной смеси 40 % показатели газового состава крови были удовлетворительными (P_{O_2} 75 мм рт. ст. и P_{CO_2} 34,6 мм рт. ст.). Контрольная эхокардиография выявила уменьшение размеров правого желудочка и нормализацию давления в легочной артерии.

Уровень циклоспорина в сыворотке крови колебался от 120 до 400 нг/мл. Тем не менее, на 5-е, 12-е и 20-е сутки после операции были диагностированы кризы отторжения, потребовавшие усиления иммуносупрессивной терапии, назначения больших доз метипреда. Кризы отторжения были купированы, однако к началу 3-й недели появились признаки несостоятельности бронхиального анастомоза и прогрессирующей бактериальной и грибковой инфекции (рис. 17).

На 24-е сутки после операции при нарастающих явлениях дыхательной и сердечной недостаточности больной скончался. На секции выявлена сливная пневмония трансплантата, несостоятельность бронхиального анастомоза (мембранозной его части), прикрытая лоскутом большого сальника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя эти наблюдения, в первую очередь следует ответить на вопрос, была ли показана трансплантация легкого нашим пациентам? Мы полагаем, что оба пациента были оперированы по жизненным показаниям. Во-первых, на сегодняшний день первичная эмфизема легких является терапевтически инкурабельной. Не существует метода ее профилактики, а применяемая, в основном симптоматическая, терапия дает непродолжительный эффект. Именно поэтому в последние годы были существенно расширены показания к различным видам трансплантации легких при эмфиземе, и первые результаты оказались обнадеживающими [8]. Так, J. P. Duchatelle (1991) сообщил, что если с 1983 года по 1988 год в Hôpital Beaujon трансплантации легких производились только при фиброзирующих заболеваниях легких, то к 1991 г. уже выполнено 15 трансплантаций легких при первичной эмфиземе, причем у 8 из них была выявлена α_1 -антитриптическая недостаточность: Выжили 12 (80 %) из 15 больных. За исключением одного, все они перестали быть кислородозависимыми и имели хорошие функциональные показатели. Аналогичные результаты приводят и другие исследователи [7, 11, 14].

Отсюда логично возникает вопрос: какой вид трансплантации легкого предпочтительнее было выполнить у наших пациентов? Как известно, трансплантация комплекса «сердце — легкое» показана больным с необратимыми изменениями в сердце и легких [10]. Трансплантация обоих легких предпринимается обычно при заболеваниях, осложненных инфекцией, при бронхоэктазии, муковисцидозе [7, 11]. Трансплантация изолирован-

ного легкого в подобных случаях, как правило, не производится, так как существует опасность инфицирования трансплантата из собственного легкого. Поэтому в связи с безуспешностью первых односторонних трансплантаций при эмфиземе и других obstructивных заболеваниях легких билатеральная трансплантация рассматривалась как операция выбора [5, 11, 16]. Что касается трансплантации изолированного легкого при генерализованной эмфиземе легких, то длительное время подобная операция считалась физиологически неоправданной. Основным мотивом этой точки зрения являлось теоретическое предположение об опасности перерастяжения оставшегося легкого с возможным сдавлением трансплантата и возникновением вентиляционно-перфузионного дисбаланса. Так, P. I. Stevens (1972) выполнил одностороннюю трансплантацию легкого двум больным, страдавшим эмфиземой легких, и в обоих случаях на серии сканнограмм было отмечено неравномерное распределение воздушного и перфузионного потоков между собственным легким и трансплантатом. Перфузия трансплантата составила 70 %, в то время как объем вентиляции не превышал 30 %. Таким образом, авторы пришли к выводу о том, что трансплантат является функциональным шунтом. Аналогичные данные приводил и J. D. Cooper (1989) [18].

В то же время другие исследователи на основании экспериментальных и клинических наблюдений оспаривают это положение. Так, по данным F. S. Veith et al. [20], выполнивших трансплантацию изолированного легкого на модели экспериментальной эмфиземы у собак, трансплантат получает большее количество крови, нежели собственное легкое, а его вентиляция либо такая же, либо еще лучше. Артериальная гипоксия была отмечена авторами только в случае появления инфильтрации в трансплантированном легком вследствие отторжения или пневмонии. Аналогичные закономерности были отмечены у двух больных, которым была выполнена односторонняя трансплантация легких.

Наши наблюдения также свидетельствуют об отсутствии вентиляционно-перфузионного дисбаланса после пересадки одного легкого у эмфизематозных больных. Оба пациента сразу же после операции отметили значительное улучшение, облегчение дыхания, слизистая губ и ногтевые ложа стали розовыми. Существенно улучшились показатели газов крови, на 2—3-и сутки уменьшились размеры печени и, что очень важно, нормализовались давление в легочной артерии и размеры сердца. Все это свидетельствует о полноценном включении в кровоток и газообмен трансплантированного легкого. На рентгенограммах пересаженное легкое выглядело расправленным, без инфильтративных изменений. Больной Т., кроме того, с 3-го дня после трансплантации ходил и обслуживал себя в палате. Наконец, следует отметить, что трансплантация

изолированного легкого — более простая операция и ей следует отдавать предпочтение у лиц старшего возраста, а также при наличии факторов операционного риска [3, 18].

Следует подчеркнуть, что эмфизема легких у наших больных осложнилась гипертензией — перед трансплантацией давление в легочной артерии было соответственно 60 и 75 мм рт. ст.

Дискутабелен вопрос и о подключении АИК при трансплантации легкого. М. К. Pasque (1991) считает, что трансплантация изолированного легкого вполне оправдана у лиц с терминальной легочной гипертензией, но в таких случаях необходимо подключение искусственного кровообращения. Из 9 пациентов с первичной легочной гипертензией у 6 сразу же после односторонней трансплантации легкого отмечена нормализация давления в легочной артерии и сердечного индекса, что, по мнению автора, в значительной степени обусловлено снижением легочного сосудистого сопротивления. Все они живы в сроки до 15 месяцев.

В связи с этим операция у обоих реципиентов была начата с канюлирования бедренных сосудов с целью вспомогательного кровообращения и дополнительной оксигенации крови. После торакотомии в обоих случаях выявлены выраженные спаечные сращения плевры, что создавало дополнительные трудности при выделении легкого. У больного Т. вспомогательное кровообращение начато лишь после того, как было установлено, что пережатие левой ветви легочной артерии сопровождалось падением артериального давления и гипосистолией. Во втором случае уже выделение легкого из спаек привело к вышеуказанным осложнениям, в связи с чем АИК был подключен сразу же после торакотомии. В обоих наблюдениях в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток) констатированы последствия гепаринизации в виде повышенной кровоточивости из плевральной полости, что, естественно, не могло не отразиться на последующем течении репаративных процессов в пересаженном легком. Не исключено, что массивная гемостатическая терапия была одним из факторов, также неблагоприятно повлиявших на кровоснабжение трансплантированного легкого.

Многие авторы сообщали о необходимости оментопексии линии анастомоза с целью ранней реваскуляризации и ускорения репаративных процессов [7, 14]. В специально проведенной нами серии экспериментальных исследований были получены данные о благоприятном влиянии оментопластики на заживление бронхиального анастомоза [2]. В первом наблюдении, преследуя цель максимального сокращения объема операции, оментопексия не выполнялась. Хотя осложнений со стороны бронхиального анастомоза не отмечалось, тем не менее на секции в главном бронхе трансплантата были выявлены локальные некротические изменения, по-видимому, обуслов-

ленные ишемическими расстройствами. Во втором наблюдении, несмотря на оментопексию линии анастомоза, возникла несостоятельность бронха, основной причиной которой была длительная ИВЛ. По всей вероятности, неблагоприятное воздействие оказали значительная кровопотеря, а также большие дозы метипреда, назначенные в связи с повторными кризами отторжения. Эти данные согласуются и с литературными источниками [14, 15].

Какие факторы сыграли решающую роль в летальном исходе? Несомненно, одними из них были рецидивирующие реакции отторжения. Что касается иммуносупрессивной терапии, то нами используемая ничем не отличалась от общепринятой при трансплантациях легких и включала циклоsporин, азатиоприн (имуран) и АТГ (анти-тимоцитарный глобулин). Диагноз острого отторжения, впервые возникшего в середине второй недели, ставился на основании следующих критериев: повышения температуры тела (у больного Т.), изменения газового состава крови, появления инфильтративных очагов в нижней доле трансплантата и повышения активности Т-лимфоцитов. В обоих наблюдениях был получен положительный ответ на внутривенное введение метипреда, что ретроспективно свидетельствовало о кризе отторжения. Однако на фоне высоких доз метилпреднизолона возникла активация вирусно-бактериальной, а также грибковой инфекции, лечение которой после трансплантации легкого или комплекса «сердце — легкое» представляет собой чрезвычайно сложную задачу. Решение ее, судя по публикациям последних лет, на нынешнем этапе является проблематичным [1, 4, 9, 12].

Возможность излечения инфицированных больных ряд хирургов видит только в ретрансплантации органов [12]. Попытки других авторов добиться улучшения состояния путем снижения доз антибактериальных препаратов с использованием различных методов экстракорпоральной детоксикации в лучшем случае приводили к хронизации процесса, в худшем — к полиорганной паренхиматозной недостаточности [1]. По данным В. И. Шумакова (1991), подобные больные после трансплантации сердца погибали в течение первых месяцев [1].

По обобщенным сведениям интернационального трансплантационного регистра годичная выживаемость после трансплантации легких в период с 1983 по 1989 гг. (115 реципиентов) была около 50 %, в 1989—1991 гг. (471 больной) она повысилась до 69 % [6]. Надо полагать, что накопленные клинического опыта и глубокий анализ каждого наблюдения будут способствовать существенному улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шумаков В. И., Казаков Э. Н., Хубутия А. Ш. и др. Инфекционные осложнения при трансплантации сердца //

- Грудная и сердечно-сосудистая хир.—1991.—№ 2.—С. 3—6.
2. Яблонский П. К., Кузнецов И. М., Рябуха Н. А., Леващев Ю. Н. Экспериментальное обоснование оптимального способа формирования бронхиального анастомоза при трансплантации изолированного легкого // Всесоюзный конгресс по заболеваниям органов дыхания, 2-й. Резюме.— Челябинск, 1991.— С. 202.
 3. Andreassin B., Duchatelle J. P., Mal H. et al Lung transplantation for emphysema and distended lungs // International Lung Transplantation Seminar, 2-nd: Proceedings.— Zurich, 1991.— P. 22.
 4. Brooks R. G. Infectious complications in heart-lung transplant recipient // Am. J. Med.— 1985.— Vol. 79, N 4.— P. 412—422.
 5. Cooper J. D. Bilateral lung transplant // International Lung Transplantation Seminar, 2-nd: Proceedings.— Zurich, 1991.— P. 30.
 6. Cooper J. D. International lung transplant registry // Ibid.— P. 82.
 7. Cooper J. D. Herbert Sloan lecture. Lung transplantation // Ann. Thorac. Surg.— 1989.— Vol. 47, N 1.— P. 28—44.
 8. Duchatelle J. P., Andreassian B., Sleiman Ch. et al. Reappreciation of single lung transplant for emphysema // International Lung Transplantation Seminar, 2-nd: Proceedings.— Zurich, 1991.— P. 39.
 9. Dumer J. S., Montero C. G., Griffith B. P. et al Infections in heart-lung transplant recipient // Transplantation.— 1986.— Vol. 41, N 6.— P. 725—729.
 10. Hutter J. A., Despins P., Higenbottam T. et al. Heart-lung transplantation: Better use of resources // Am. J. Med.— 1988.— Vol. 55, N 7.— P. 4—11.
 11. Kaiser L. R. Comparison of single and bilateral transplantation for emphysema // International Lung Transplantation Seminar, 2-nd: Proceedings.— Zurich, 1991.— P. 76.
 12. Klepetko W. Special consideration of management of tracheobronchial problems // Ibid.— P. 42.
 13. Pasque M. K. Single lung transplantation for pulmonary hypertension; Technical and immediate hemodynamic results // Ibid.— P. 11—20.
 14. Patterson G. A., Cooper J. D. Status of lung transplantation // Surg. Clin. North Am.— 1988.— Vol. 68, N 3.— P. 545—558.
 15. Patterson G. A., Todd T. R., Cooper J. D. et al. Airway complications after double lung transplantation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1990.— Vol. 99, N 1.— P. 14—21.
 16. Patterson G. A. Double lung transplantation // Clin. Chest Med.— 1990.— Vol. 1, N 2.— P. 227—233.
 17. Stevens P. M., Johnson P. C., Bell R. L. et al. Regional ventilation after lung transplantation in patient with emphysema // N. Engl. J. Med.— 1970.— Vol. 28, N 2.— P. 245—249.
 18. Trulock E. P., Egan T. M., Kouchoukos N. T. et al. Single lung transplantation for severe obstructive pulmonary diseases // Chest.— 1989.— Vol. 96, N 4.— P. 738—742.
 19. Trulock E. P. Recipient selection for lung, heart-lung transplantation // International Lung Transplantation Seminar, 2-nd: Proceedings.— Zurich, 1991.— P. 1—3.
 20. Veith F. S., Koerner S. C. Single lung transplantation in experimental and human emphysema // Ann. Surg.— 1973.— Vol. 178, N 3.— P. 463—476

Поступила 15.06.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-092-056.78

Г. В. Белова, Т. Н. Копьева, Л. И. Дворецкий, Н. А. Дидковский

СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ БЕЗ ОБРАТНОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

НИИ ФХМ МЗ РФ

Синдром Зиверта-Картагенера — триада, включающая в себя полное или частичное обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и пансинусит, был впервые описан в 1902 году А. К. Зивертом, но более широкую известность получил в 1933 году после опубликования работ М. Картагенер [4]. Однако в последние годы работами ряда авторов [5] было доказано, что триада Зиверта-Картагенера является одной из частных форм синдрома первичной цилиарной дискинезии (ПЦД). В основе ПЦД лежат наследственные нарушения подвижности ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и родственных структур, в частности жгутиков сперматозоидов [7]. Кроме того, считается, что не только поражение респираторной системы, но и нарушение в эмбриональном периоде естественной ротации внутренних органов также связано с утратой подвижности ресничек [3], что и обуславливает случайность дэкстра-позиции и не может являться облигатным признаком ПЦД.

Данная патология относится к числу генетически детерминированных заболеваний [6]. Ци-

лиарный дефект возможен приблизительно в 200 генах, ответственных за синтез цилиарных белков [3], что является причиной различных ультраструктурных изменений ресничек мерцательного эпителия трахеобронхиального дерева и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [8]. Морфологические изменения обычно сопровождаются нарушением частоты и синхронности движения ресничек (цилиарной дискинезии). Однако работами С. Rossmann et al. (1980) показано, что у части больных с цилиарной дискинезией сохраняется нормальная ультраструктура.

Цилиарная дискинезия вызывает резкое ухудшение мукоцилиарного транспорта легких (МЦТ), так как цилиарный компонент является одним из основных в сложном комплексе механизмов, обеспечивающих очищение трахеобронхиального дерева. Нарушения в данной системе способствуют формированию бронхиальной обструкции, а последующее присоединение инфекции создает условия для хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе, что и является

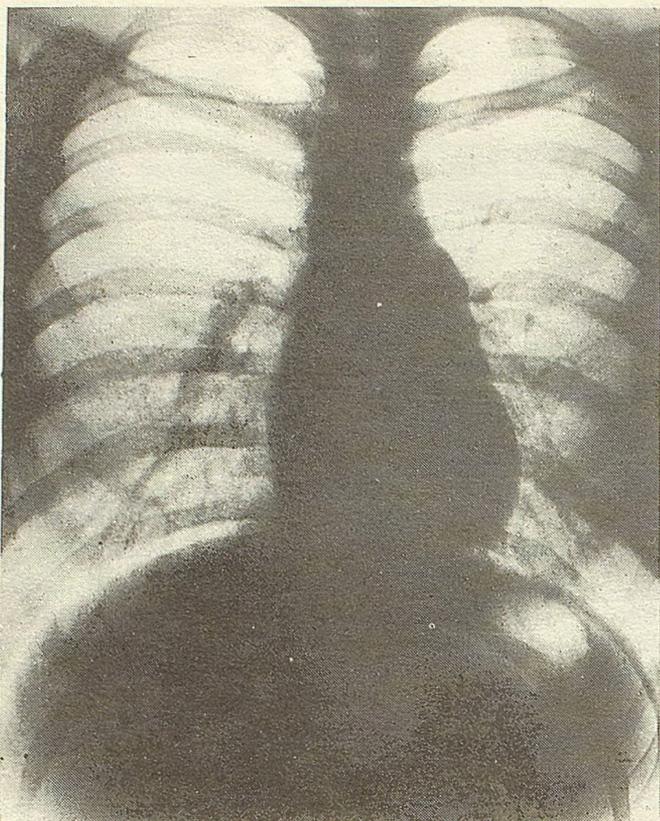


Рис. 1. Рентгенограмма больной А. М.

основным клиническим проявлением ПЦД. Однако в рамках синдрома возможны различные клинические варианты, отличающиеся характером бронхолегочных изменений, тяжестью заболевания, активностью течения воспалительного процесса, что в свою очередь обуславливает наличие или отсутствие бронхоэктазов и синюита [1].

Наряду с клиникой, большое значение в диагностике ПЦД получили дополнительные методы исследования, основанные на измерении скорости МЦТ, которая при этой патологии резко снижена. В последнее время разработано большое количество методик определения данного показателя, в основе которых лежит определение скорости выведения различных предварительно ингалированных индикаторных частиц. С этой целью может быть использована ингаляция аутологичного гемоглобина с определением скорости МЦТ по выведению гемоглобина с мокротой с помощью специальной цветовой шкалы [2]. Однако более современным является использование радиоизотопного метода определения скорости МЦТ. В наших исследованиях мы применяли микросферы альбумина сыворотки крови человека, меченные ^{99m}Tc , в виде стандартного препарата ТСК-5. Скорость МЦТ определяли по изменению радиоактивности над легочными полями в течение 2 часов, в дальнейшем производилась компьютерная обработка данных по программе с коррекцией на распад препарата.

Также важным является определение скорости

движения ресничек цилиарного эпителия — цилиарная активность (ЦА), которая определяется в биопсийном материале, полученном при фиброbronхоскопии с помощью электронно-оптической системы, состоящей из фазово-контрастного микроскопа, фотоэлектронного умножителя и усилителя.

Оценка ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия также проводится в биопсийном материале с помощью электронной микроскопии.

Под нашим наблюдением находятся двое сиблингов (сестра и брат) с ПЦД с нормальным расположением внутренних органов.

Больная А. М., 16 лет, находилась в клинике с жалобами на чувство заложенности в груди, наличие кашля с трудноотделяемой гнойной мокротой, повышение температуры до 38°C , слабость, потливость, быструю утомляемость.

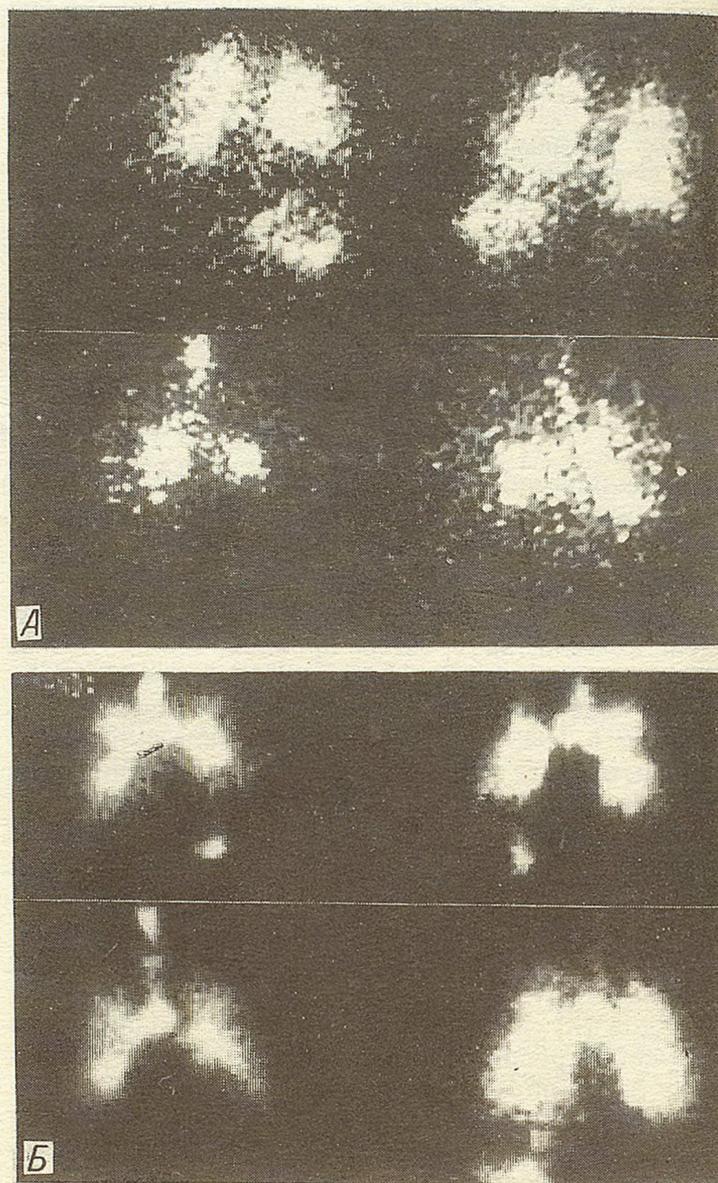


Рис. 2. Сцинтиграммы сразу же после ингаляции радиофармпрепарата и через 2 часа: А — в норме, Б — у больной А. М.

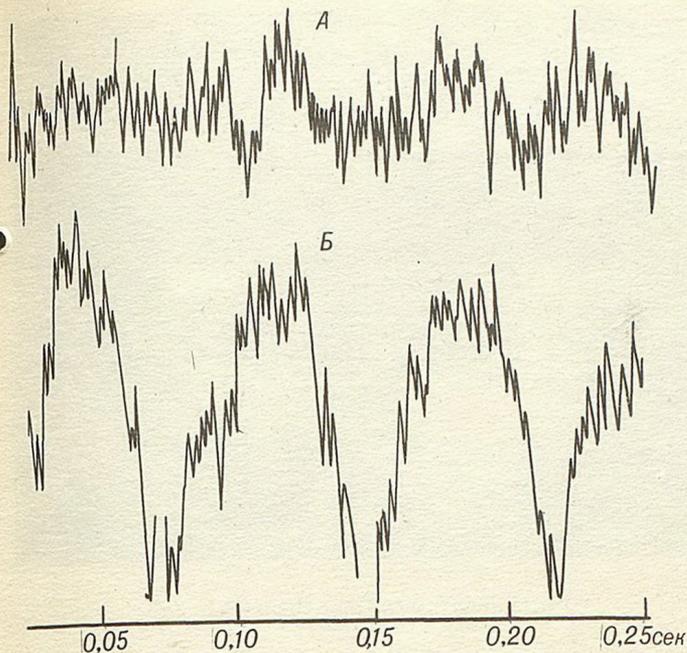


Рис. 3. Цилиарная активность в виде кривой на экране осциллографа за 0,25 сек: А — у больной А. М., Б — в норме.

Со слов матери, с рождения отмечает частые бронхиты с наличием трудноотделяемой мокроты. В дальнейшем частые простудные заболевания всегда сопровождались обострением хронического бронхита. Уже в постнатальном периоде прибегали к использованию дренажного положения для облегчения экспекторации. В течение всей жизни применяла отхаркивающие травяные сборы и дыхательную гимнастику. Родители и ближайшие родственники больной здоровы, за исключением брата. Учитывая большое количество описаний случаев ПЦД в семьях, где имеет место близкородственный брак, следует отметить полное исключение последнего в нашем наблюдении, так как мать больной русская, а отец арабского происхождения.

Объективно: больная нормального телосложения, внутренние органы расположены обычно, при перкуссии легочный звук не изменен, при аускультации определяется большое количество сухих рассеянных хрипов над всеми легочными полями. Рентгенологически бронхолегочный рисунок резко усилен за счет бронхиального и сосудистого компонентов, корни расширены, малоструктурны, синусы свободны (рис. 1). При исследовании функции внешнего дыхания отмечается обструкция на уровне бронхов среднего калибра. В клиническом анализе крови — ускорение СОЭ до 20 мм/час. При исследовании крови выявлено снижение содержания иммуноглобулина А до 48 мг% (при норме 200—250 мг%). При бактериологическом исследовании мокроты был выявлен золотистый стафилококк. Исследование МЦТ (рис. 2) выявило резкое снижение показателей — до 1,6 % для правого легкого и 1,5 % для левого (при норме $48,3 \pm 4,7$ %). При исследовании ЦА — движения ресничек отсутствовали (рис. 3). При электронной микроскопии — ультраструктура ресничек не изменена (рис. 4).

Учитывая полученные данные, больной впервые был поставлен диагноз ПЦД. Включение в комплексную терапию мероприятий, направленных на улучшение МЦТ (специальные дыхательные упражнения с использованием дренажных положений, отхаркивающие препараты), дало отчетливый терапевтический эффект, ранее отсутствовавший на фоне антибактериального лечения.

Учитывая данные анамнеза, был обследован брат больной А. С., 11 лет, который также болен с момента рождения. У него частые простудные заболевания всегда осложнялись обострением хронического бронхита, также в постнатальном периоде использовали дренажное положение, а в даль-

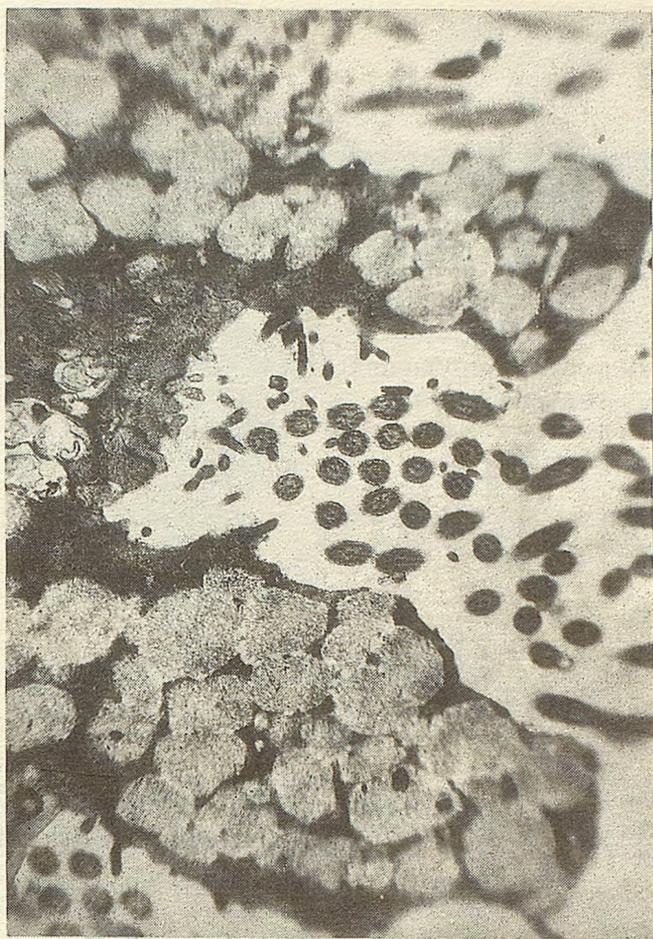


Рис. 4. Неизменная ультраструктура ресничек мерцательного эпителия на поперечном срезе при электронной микроскопии у больной А. М.

нейшем дыхательную гимнастику и отхаркивающие сборы с целью облегчения экспекторации. Обследование больной проводилось в период ремиссии. Объективно: больной нормального телосложения, внутренние органы расположены обычно, при перкуссии легочный звук не изменен, при аускультации — единичные сухие хрипы, клинический анализ крови без изменений. При иммунологическом обследовании выявлено снижение содержания иммуноглобулина М до 108 мг% (при норме 150—200 мг%), а также снижение количества Т-лимфоцитов до 42 % (при норме — больше 56 %). При исследовании ЦА — движения ресничек не было. При электронной микроскопии — ультраструктура ресничек не изменена.

На основании анамнеза, клинических данных и данных обследования больному также был поставлен диагноз ПЦД.

Таким образом, данное наблюдение двух больных с ПЦД в одной семье является описанием семейного случая ПЦД без *situs viscerum inversus*. Подобный случай описан С. Ю. Кагановым и Н. Н. Розиновой (1991), но в представленном ими случае имел место кровнородственный брак.

Описанный нами клинический случай еще раз подтверждает аутосомно-рецессивный путь наследования синдрома ПЦД, а также отсутствие облигатности признака обратного расположения внутренних органов и возможность сохранения неизменной ультраструктуры ресничек мерцатель-

ного эпителия при полностью нарушенной функции последнего.

Кроме того, описанный случай позволяет также подчеркнуть важность включения в комплексную терапию данного заболевания мероприятий, направленных на улучшение МЦТ, в том числе специальных дыхательных упражнений с форсированным выдохом и муколитических препаратов, и абсолютное противопоказание к применению препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, так как кашель является основным компенсаторным механизмом нарушений МЦТ при первичной цилиарной дискинезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов С. Ю., Розина Н. Н., Керимов М. Б. // Пульмонология.— 1991.— № 2.— С. 20—25.

2. Солопов В. Н. Мукоцилиарный транспорт у больных obstructивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
3. Afzelius B. A. // C. R. C. Crit. Biochem.— 1985.— Vol. 19, N 1.— P. 63—87.
4. Kartagener M. // Beitr. Klin. Tuberk.— 1933.— Bd 83.— S. 489—501.
5. Rossman C., Forrest J., Rubin R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1980.— Vol. 121, N 6.— P. 1011—1016.
6. Rott H.-D. // Eur. J. Respir. Dis.— 1983.— Suppl. 127.— P. 1—4.
7. Sleight M. // Lancet.— 1981.— Vol. 2.— P. 476.
8. Sturgess J. M., Thompson M. W., Czegledy-Nady E., Turner J. A. P. // Am. J. Med. Genet.— 1986.— Vol. 25, N 1.— P. 149—160.

Поступила 15.06.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.11-006.032.04

Ю. Н. Левашев, С. М. Черный, Д. Ю. Артюх, К. А. Выриков,
В. А. Каргазова, Н. Н. Дундуков

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЕРИКАРДА

Отдел хирургии и трансплантации легких НИИ Пульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург; кафедра патологической анатомии 1-го Санкт-Петербургского медицинского института им. И. П. Павлова

Злокачественная мезотелиома перикарда является редкой опухолью серозных оболочек [5]. По данным G. Hillerdal (1983) эта локализация встречается лишь в 0,7 % наблюдений. Как правило, опухоль поражает людей среднего возраста, хотя описаны отдельные ее наблюдения в детском и пожилом возрасте [9].

В связи с тем, что клиническая симптоматология этого заболевания разработана недостаточно, прижизненная диагностика его трудна, по литературным данным — лишь в 22 % случаев [14]. В большинстве сообщений опухоль расценивалась как воспалительное или сосудистое заболевание сердца, и диагноз запоздало ставился лишь во время диагностической торакотомии или на основании данных аутопсии [7, 13].

Тем не менее, частыми клиническими проявлениями злокачественной мезотелиомы перикарда считаются необъяснимый кардиалгический синдром, развитие экссудативного перикардита с массивным накоплением геморрагического выпота и прогрессирование неподдающейся терапии сердечной недостаточности [2, 4]. Симптоматика в значительной степени определяется инвазией опухоли в окружающие ткани и органы. Возможно прорастание миокарда, стенки аорты и легочной артерии, легкого [1]. Метастазирование опухоли встречается в 25 % наблюдений [10]. Сообщалось о метастазировании в лимфоузлы средостения и брюшинного пространства, плевру, легкие, ви-

лочковую железу, печень, почки, поджелудочную железу, надпочечники. Лимфогенный путь метастазирования преобладает над гематогенным, метастазы за пределы грудной полости редки [2, 13]. Описаны массивная опухолевая микроэмболия легочных сосудов, сопровождавшаяся прогрессирующей дыхательной недостаточностью, синдром сдавления верхней полой вены в результате прорастания опухоли и сдавления сосудистого пучка конгломератами лимфоузлов, содержащих метастазы [3, 6].

В диагностике злокачественной мезотелиомы перикарда большую ценность имеют такие неинвазивные методы, как эхокардиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [8, 11]. Придается значение и другим рентгенологическим методикам, включая пневмоперикардium и ангиокардиографию. Наиболее достоверными признаются пункция полости перикарда с цитологическим исследованием экссудата и биопсия перикарда [2].

К сожалению, возможности радикального оперативного лечения злокачественных мезотелиом перикарда ограничиваются поздней диагностикой, а специфической терапии пока не существует. Химиотерапия этих опухолей малоэффективна, но при экссудативном перикардите возможно применение цитостатических и склерозирующих препаратов [13]. Лучевая терапия дает лишь вре-

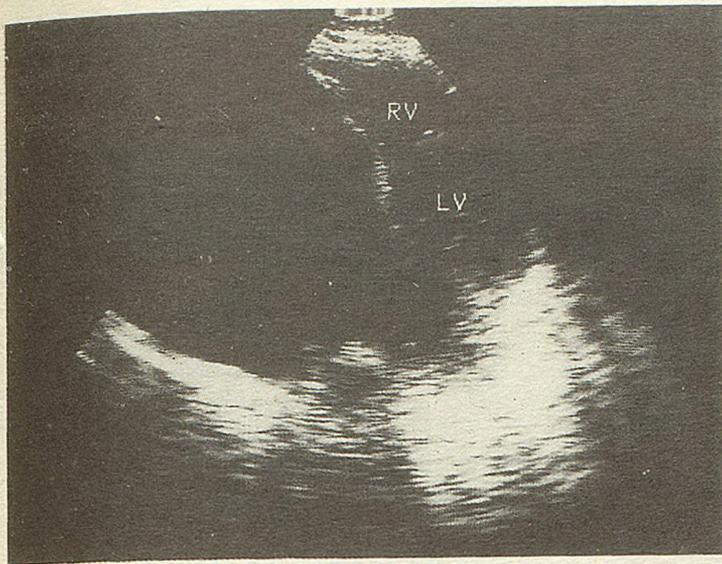


Рис. 1. Эхокардиограмма больного С.

менное улучшение, и 60 % больных погибают в течение 6 месяцев [14].

В последние годы в литературе увеличилось число сообщений о злокачественной мезотелиоме перикарда. Учитывая возросшую актуальность проблемы, трудности диагностики опухоли, считаем целесообразным привести собственное наблюдение.

Больной С., 21 год. До 1989 г. считал себя практически здоровым человеком, рос и развивался нормально; воздействие неблагоприятных химических и физических факторов отрицал. В декабре 1989 г., вскоре после демобилизации из Советской Армии, отметил появление лихорадки до 39 °С, а затем болей в области сердца. С января по март 1990 г. лечился в кардиологическом стационаре по месту жительства (г. Сыктывкар, Коми АССР) с диагнозом: острый миокар-

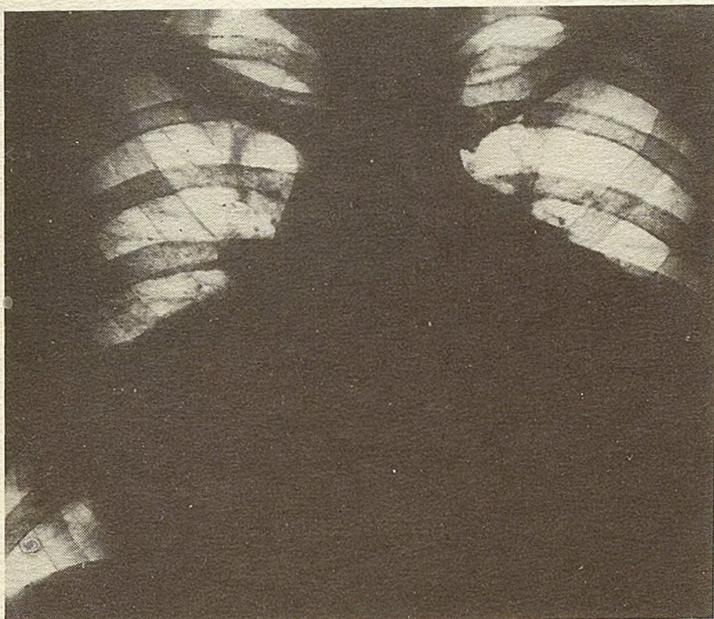


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного С.

Большие размеры сердца за счет всех отделов, выпот в левом синусе.

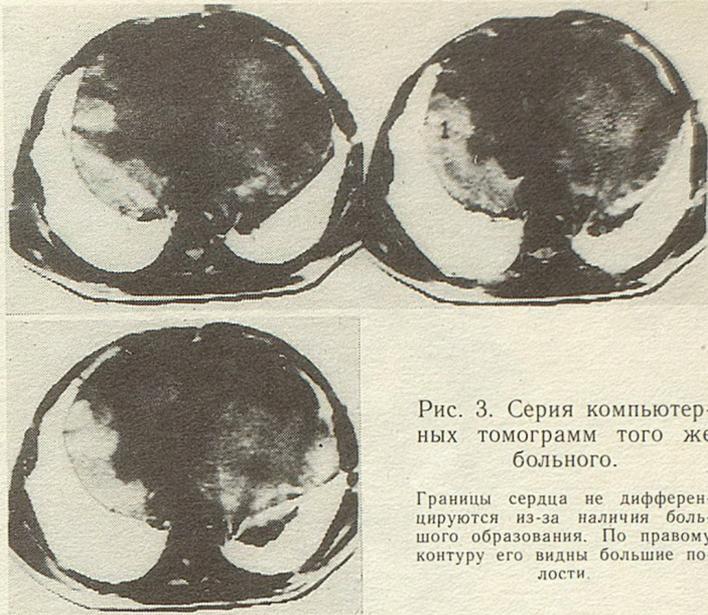


Рис. 3. Серия компьютерных томограмм того же больного.

Границы сердца не дифференцируются из-за наличия большого образования. По правому контуру его видны большие полости.

дит. Выписан с улучшением, жалоб не предъявлял. В августе 1990 г. вновь кратковременное повышение температуры тела. Ухудшение состояния с ноября 1990 г., основной жалобой было появление и постепенное прогрессирование одышки. При повторной госпитализации проводился дифференциальный диагноз между перикардитом и кистами перикарда. При пункции полости сердечной сорочки жидкости не получено. В январе 1991 г. переведен в Ленинградский НИИ кардиологии, где было высказано предположение о наличии опухоли средостения. 18.02.91 г. больной был переведен в отделение хирургии легких ВНИИ пульмонологии для дальнейшего лечения.

При поступлении жалобы на одышку в покое, дисфагию, рвоту, возникавшую сразу после приема пищи, общую слабость, снижение массы тела. В течение всего времени нахождения в клинике состояние больного было тяжелым, что было обусловлено сердечной и дыхательной недостаточностью с последующим прогрессивным нарастанием явлений печеночно-почечной недостаточности.

При объективном исследовании: кожные покровы бледные, умеренный акроцианоз, цианоз видимых слизистых оболочек. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс 120 ударов в 1 минуту, ритмичный. АД 100/70 мм рт. ст. ЦВД 25 мм водн. ст. Тоны сердца глухие. Одышка в покое, частота дыхательных движений 26—30 в 1 минуту. При аускультации дыхание ослаблено, хрипов нет. Гепатомегалия, край печени на 4 см ниже края реберной дуги. Признаки асцита. Отеки обеих стоп, голеней. Олигурия (диурез 800 мл в сутки на фоне стимуляции лазиксом).

Лабораторное исследование крови: эритроциты $4,6 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин 142 г/л; лейкоциты $13,2 \cdot 10^9/л$; э. 0,5 %; п. 18 %; с. 62 %; л. 15 %; м. 3,5 %; СОЭ 1 мм/ч; общий белок 67 г/л; билирубин общий от 62 до 296 мкмоль/л, прямой от 41 до 224 мкмоль/л по мере нарастания печеночной недостаточности; креатинин от 0,17 до 0,3 ммоль/л по мере нарастания почечной недостаточности. При исследовании газового состава крови выявлены гипоксемия, гиперкапния, дыхательный ацидоз.

ЭКГ: синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца вправо. Вертикальная электрическая позиция сердца. Нельзя исключить гипертрофию обоих желудочков. Блокада заднего разветвления левой ножки пучка Гиса. Выраженная нагрузка на правый желудочек. Диффузные изменения процессов реполяризации миокарда.

ФКГ: на верхушке сердца резко снижена амплитуда I тона, на основании сердца увеличена амплитуда II тона, регистрируются III и IV тоны. Впечатление позднего диастолического шума.

ЭхоКГ: при секторном сканировании в области средостения лоцируется эхопозитивное образование, размерами $19 \times$

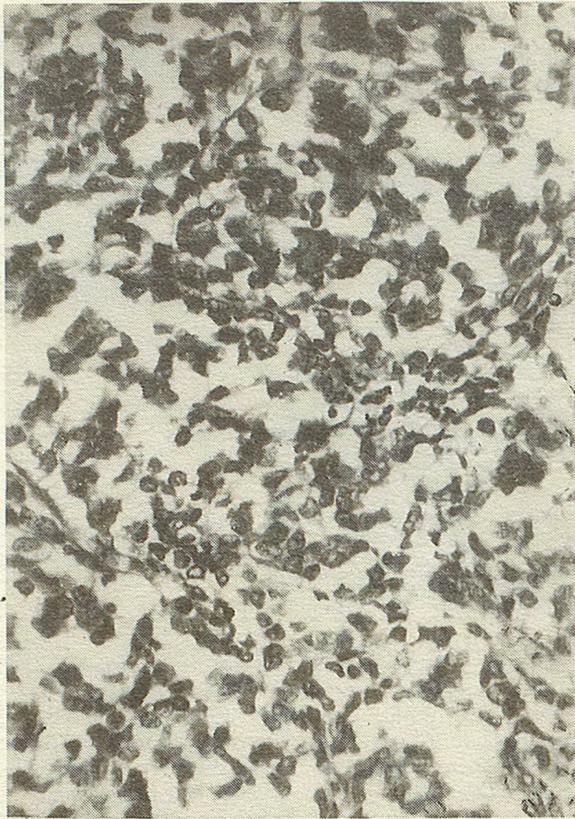


Рис. 4. Альвеолярные структуры в опухоли.

Ув. $\times 600$. Окраска гематоксилином и эозином.

щевую плотность. Сердце было тесно связано с опухолью и оттеснено кзади. Размеры сердца $9 \times 8 \times 5$ см, толщина стенки левого желудочка 1,3 см, правого желудочка 0,3 см, полости сердца расширены. Опухоль вдавалась в просвет правого предсердия на протяжении 4 см, однако прорастания миокарда не выявлено. Регионарные и отдаленные метастазы отсутствовали. Со стороны других органов была картина хронического венозного полнокровия и интоксикации.

Гистологическое исследование: в ткани опухоли выявляется большое количество кровоизлияний и некрозов. Встречаются два вида клеток. Одни из них напоминают фибробласты, складывающиеся в расположенные в различных направлениях пучки, между которыми видны аргирофильные и коллагеновые волокна, напоминающие «муаровые» структуры. Другой вид клеток — эпителиоподобные клетки, формирующие сопочковые и альвеолярные структуры, заключенные в богатую сосудами строму (рис. 4). Заключение: злокачественная мезотелиома смешанного типа строения.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении первичная злокачественная мезотелиома перикарда протекала под маской воспалительного поражения сердца с относительно медленным прогрессированием заболевания. Особенности случая являются отсутствие выпота в полости перикарда, метастазов и инвазивного роста злокачественной мезотелиомы, большое количество сосудов в строме опухоли. Это наблюдение позволяет судить об информативности эхокардиографии и компьютерной томографии в диагностике данной патологии. Однако, несмотря на выполненную пункционную биопсию опухоли, окончательный диагноз был установлен только на вскрытии. Вероятно, при ее раннем выявлении вполне осуществимым было радикальное удаление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов О. В. // Клин. мед.— 1987.— № 11.— С. 124—125.
2. Виноградова О. М., Попов М. С., Романенко Н. Г. // Тер. арх.— 1988.— № 7.— С. 118—120.
3. Корнилов Б. Е., Бачурин Д. Д., Цыганков К. В., Демченко Л. А. // Врач. дело.— 1989.— № 7.— С. 84—85.
4. Недогода В. В., Гофман В. А., Могилевский Р. Э. и др. // Клин. мед.— 1982.— № 8.— С. 26—29.
5. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека / Под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова.— М.: Медицина, 1976.
6. Суханова Г. И. // Тер. арх.— 1977.— № 7.— С. 124—126.
7. Шварц Л. И., Чернухин А. А. // Арх. пат.— 1988.— № 4.— С. 62—64.
8. Bertinchant J. P., Wojewodzka H., Novati J. P. et al. // Arch. Mal. Coeur.— 1987.— Vol. 80, N 7.— P. 1193—1196.
9. Forest J. L., Kozonis M. C. // Amer. J. Cardiol.— 1960.— Vol. 5, N 1.— P. 126—129.
10. Galea Gh., Demayo A., Stănculescu P. // Viata med.— 1965.— Vol. 12, N 12.— P. 823—826.
11. Gössinger H. D., Siostrzonek P., Zangeneh M. et al. // Amer. Heart J.— 1988.— Vol. 115, N 6.— P. 1321—1326.
12. Hillerdal G. // Brit. J. Dis. Chest.— 1983.— Vol. 77, N 4.— P. 321—343.
13. Llewellyn M. J., Atkinson M. W., Fabri B. // Brit. Heart J.— 1987.— Vol. 57, N 1.— P. 54—57.
14. Sytman A. L., MacAlpin R. N. // Amer. Heart J.— 1971.— Vol. 81, N 6.— P. 760—769.

$\times 15 \times 12$ см, печеночной плотности, неоднородной структуры, связанное с перикардом боковой стенки левого желудочка. Образование с миокардом не связано. Топографическое расположение сердца нарушено. Правый желудочек оттеснен вверх и влево (рис. 1).

На серии рентгенограмм и кимограмм грудной клетки выявлено значительное увеличение размеров сердца (рис. 2). Томография и особенно компьютерная томография позволили уточнить, что большие размеры сердца обусловлены наличием образования неоднородной структуры, которое прилежало к сердцу. Границы последнего не дифференцировались. Видны большие полости по правому контуру срединной тени (рис. 3).

19.02.91 г. была произведена пункционная биопсия образования средостения. Результат гистологического исследования: низкодифференцированная злокачественная опухоль. С учетом тяжести состояния больного, локализации, размеров и гистологической структуры опухоли от оперативного лечения решено было отказаться. Проводилась симптоматическая терапия. 22.02.91 г. при нарастании явлений недостаточности кровообращения наступила смерть больного.

Клинический диагноз: злокачественная опухоль средостения, IV стадия. Недостаточность кровообращения. Дыхательная недостаточность. Печеночно-почечная недостаточность. Интоксикация. Асцит.

Основные изменения, выявленные при патологоанатомическом исследовании, локализовались в полости перикарда, где обнаружена опухоль, размерами $28 \times 20 \times 15$ см. Жидкости в полости перикарда не выявлено. Parietalный листок перикарда на всем протяжении сращен с опухолью. Макроскопически опухоль была представлена плотной волокнистой тканью, белесоватого цвета, с большим количеством кровоизлияний, центральным участком распада, большим количеством многокамерных полостей, стенки которых имели хря-

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 21 апреля 1992 г.

1. Д. м. н. М. Н. Зубков, д. м. н. В. Е. Ноников, к. м. н. Е. Н. Гугуцидзе, к. м. н. О. В. Макарова. **Современные методы клинической микробиологии в диагностике и лечении заболеваний легких.**

2. Д. м. н. В. Е. Ноников. **Интенсивная терапия пневмонии тяжелого течения (демонстрация случая).**

В кратком вступлении докладчик выделил ряд причин, затрудняющих развитие отечественной клинической микробиологии: отсутствие официального статуса о структуре бактериологической службы, недостаточная сеть и низкое материально-техническое оснащение бактериологических лабораторий медицинских учреждений, проблема обучения и подготовки кадров клинических микробиологов, отсутствие приемственности между фундаментальной и прикладной микробиологической наукой. Вследствие этого уровень этиологической диагностики неэпидемических инфекционных заболеваний часто не соответствует современным требованиям.

Далее докладчик рассмотрел современные подходы к микробиологическому обследованию пульмонологических больных, охарактеризовал диагностические возможности и эффективность разных методов, подчеркнул необходимость проведения количественной оценки микрофлоры бронхиального секрета с учетом диагностических титров и важность определения у больных сывороточных антител к клинически значимым условным патогенам. Было отмечено, что достоверность этиологического диагноза возрастает при использовании комплекса различных методов.

ПРЕНИЯ

Вопрос академика АМН РФ А. Г. Чучалина. Каковы тенденции развития новых направлений в диагностике неспецифических заболеваний легких?

Д. м. н. М. Н. Зубков. В связи с широким распространением иммунодефицитных состояний возникает проблема диагностики пневмоцистных пневмоний. Особого внимания требует диагностика хламидийной легочной инфекции у взрослых, возбудитель которой выделен в самостоятельный вид *Chlamydia pneumoniae*. Определенные трудности представляет диагностика грибковых бронхолегочных инфекций (аспергиллез, криптококкоз и др.).

Вопрос проф. Н. А. Дидковского. Замечены ли сезонные колебания частоты обнаружения тех или иных возбудителей и отмечается ли какая-либо динамика смены возбудителей по годам?

Д. м. н. М. Н. Зубков. Нами отмечена сезонность в отношении *Haemophilus influenzae*, частота обнаружения которой возрастает в осенне-зимний период, в то время как летом чаще выделяется паразитирующая палочка (*H. parainfluenzae*). В настоящее время возросла частота выявления микоплазма-инфекции (до 30 % за последний год по сравнению с 6—8 % в 1989—1990 гг.).

Д. м. н. В. Е. Ноников. Микоплазма-инфекция чаще отмечается осенью; сезонные колебания наблюдаются в частоте бактериально-вирусных ассоциаций (грипп — в январе-феврале; парагрипп — в летние месяцы с периодичностью в 2—3 года).

В заключительном слове акад. АМН РФ А. Г. Чучалин отметил высокий уровень доклада, важность этой проблемы для интернистов, подчеркнул значение своевременного установления этиологического диагноза для проведения эффективной антибактериальной терапии.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 16 июня 1992 г.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Значение грибковой сенсибилизации в пульмонологии

Канд. мед. наук Ю. С. Лебедин

В докладе привлечено внимание к разнообразию патогенетических и клинических форм аллергии к грибкам. Среди внелегочных форм могут рассматриваться:

а) сезонный (поллинозоподобный) риноконъюнктивит, характерный для поражения грибами рода *Alternaria*;

б) сезонная крапивница, отек Квинке (грибки рода *Cladosporium Candida*);

в) «пищевая» аллергия, связанная с грибами *Candida*. Наиболее важным в диагностике внелегочных форм является метод РАСТ.

Наиболее частой среди легочных форм грибковой сенсибилизации является бронхиальная астма с гиперчувствительностью к домашней пыли. Поскольку в аллергене домаш-

ней пыли, используемом при постановке кожных тестов, содержатся аллергены грибов *Penicillium*, *Mucor*, *Aspergillus* у больных с грибковой аллергией, как правило, выявляются слабоположительные кожные пробы на домашнюю пыль. Специфический IgE к грибковым аллергенам обнаружен почти у 10 % детей с «пылевой» бронхиальной астмой; среди взрослых больных грибковая аллергия чаще наблюдается у лиц с ослабленным клеточным иммунитетом, при длительной терапии кортикостероидами. Дополнительными признаками в пользу диагноза «гиперчувствительность к грибковым аллергенам» являются высокий (>2000 Ед/мл) общий IgE и персистирующая эозинофилия крови.

Следует помнить также об аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, имеющем характерные клинические проявления и лабораторные признаки (обязательно определение специфического IgG, титр которого коррелирует у астматиков с общим IgE).

Важнейшим компонентом в терапии и профилактике развития грибковой сенсibilизации является проведение мероприятий, направленных на элиминацию грибкового антигена. Правила элиминации во многом специфичны для каждого вида грибка. Общими являются следующие рекомендации: избегать темных, влажных помещений, захламления жилища, избытка комнатных растений, осушать ванную комнату, герметизировать холодильник, не употреблять пораженных грибами пищевых продуктов.

В заключительном слове проф. Л. М. Клячкин под-

черкнул важность для клиницистов того факта, что грибковая сенсibilизация часто сочетается с иммунодефицитным состоянием, что необходимо учитывать в лечении данной категории пациентов. Он высоко оценил доклад, отметил его высокий научный уровень и большое практическое значение для пульмонологов и аллергологов. Учитывая важность рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике развития грибковой сенсibilизации, автору рекомендовано подготовить материалы доклада к опубликованию в журнале «Пульмонология».

Новое о лекарственных препаратах

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Предлагаем вашему вниманию перечень синонимов отечественных и зарубежных лекарственных средств, применяемых для лечения больных с патологией легких и дыхательных путей. Синонимы препаратов выбраны нами из словаря-справочника, составленного В. К. Лепахиним и Г. В. Шашковой «Синонимы лекарственных средств» (издан Всесоюзным центром научно-фармацевтической информации В/О «Союзфармация» при Минздраве СССР, М., 1991).

В целях информационной емкости в данной журнальной публикации опущены химические названия, раскрывающие структуру соединения.

В основу данного справочника положен принцип объединения лекарственных средств по их международному непатентованному наименованию (МНН), принятому Всемирной Организацией Здравоохранения.

Лекарственные средства, утвержденные ВОЗ, даны курсивом и помечены двумя звездочками, одной — рекомендуемые ВОЗ. Без звездочек набрано химическое соединение, не получившее пока МНН и находящееся на стадии обсуждения. Следующей строкой даны синонимы торговых наименований с указанием страны, по которой препарат зарегистрирован в СССР.

В справочнике приведены синонимы однокомпонентных отечественных и зарубежных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в СССР на 1 января 1991 г., международные непатентованные и химические названия, указано фармакотерапевтическое действие. По мере регистрации новых лекарственных средств сборник будет переиздаваться.

Приобрести справочник можно в магазине «Медицинская книга». Иногородным заказчикам справочник может быть выслан наложенным платежом на основании гарантийного письма (заявки) по адресу: 101497, Москва, ГСП-4, Пушкинская ул., д. 7, РЦ «ФАРМЕДИНФО».

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

(Продолжение)

7. Acetylcysteine**
 Ацетицистеин (СССР)
Мукомист (Вел.)
Мукосольвин (ГДР)
Флюимуцил (Ит.)
 Отхаркивающее средство
59. Ambroxol hydrochloride**
 Лазолван (Инд., Тур., ФРГ)
 Отхаркивающее средство
129. Bromhexine chloride**
 Бисольвон (СФРЮ, ФРГ)

- Бромгексин (ГДР, ФРГ)
Муковин (Фин.)
Сольвин (Инд.)
Флегамин (ИП)
 Отхаркивающее средство

140. Butamirate citrate**
 Интуссин (ЧСФР)
Синекод (СФРЮ)
 Противокашлевое средство

229. Clofedanol hydrochloride**
 Абехол (СФРЮ)
 Противокашлевое средство

83. Astemizole**
 Гисманал (Бг.)
 Антигистаминное средство

162. Carbinoxamine maleate**
 Карбиноксамин (Яп.)
 Антигистаминное средство

205. Chloropyramine**
 Супрастин (ВР)
 Антигистаминное средство

221. Clemastine fumarate**
 Тавегил (ВР, Швр.)
 Антигистаминное средство

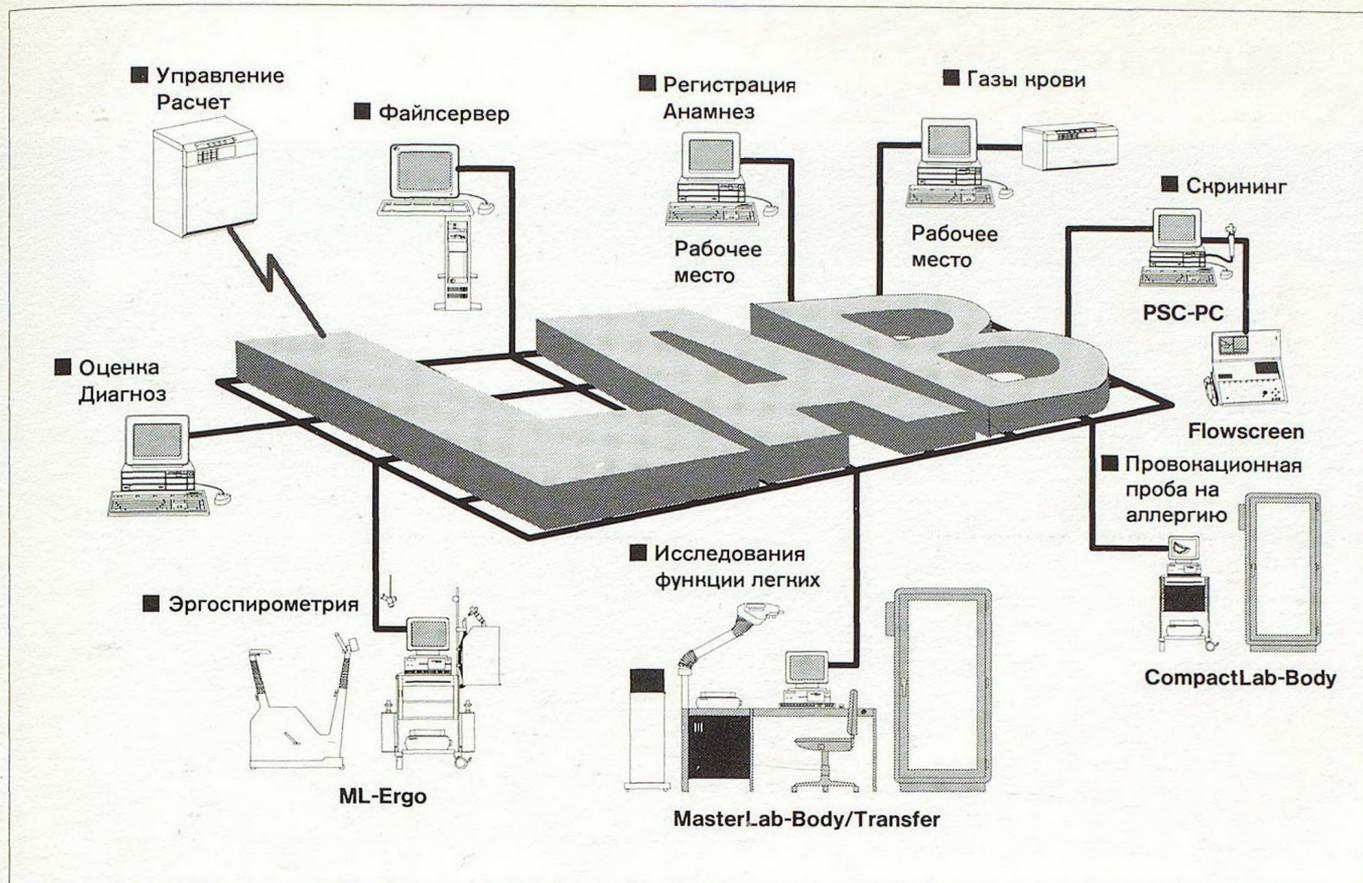
298. Dimetindene maleate**
 Фенистил (Швр.)
 Антигистаминное средство

301. Diphenhydramine hydrochloride**
 Димедрол (СССР)
 Антигистаминное средство

223. Clenbuterol hydrochloride**
 Кленбутерол (Бол.)
Контраспазмин (ГДР)
Спиропент (ФРГ)
 Бронхорасширяющее средство

308. Disodium cromoglicate
 Бикромат (Бол.)
Интал (Вел., СФРЮ)
Ифирал (Инд.)
Оптикром (Вел.)
 Бронхорасширяющее средство

255. Cycloserine**
 Циклосерин (СССР)
 Противотуберкулезное средство



Больше времени для всего самого существенного остается благодаря системе лабораторного управления данными фирмы ЕГЕР

Система лабораторного управления данными фирмы ЕГЕР обеспечит Вас, как врача-диагноста, тремя существенными преимуществами:

Во-первых:

Она свяжет воедино все отличающиеся друг от друга измерительные и компьютерные системы Вашего амбулаторного или стационарного лечебного учреждения.

Во-вторых:

Она организует общий поток информации и обмена данными в лаборатории диагностики функции легких при:

- Регистрации пациентов и анамнезе
- Анализе газового содержания крови
- Спирометрии
- Бодиплетизмографии
- Диффузии
- Эргоспирометрии
- Диагностике
- Управленческой работе и калькулированию.

В-третьих:

Она обеспечит избирательность и лаконичность подачи информации, необходимой для диагностирования, предоставит ее к Вашим услугам в оптимально-приемлемой форме. Это даст Вам большую экономию времени, которого так не хватает.

Ядром системы является в высшей степени эффективный массив данных. Он вводит в электронную память тексты, измеренные величины, кривые и графики, которые при первой же необходимости в Вашем распоряжении. Система управления лабораторными данными фирмы ЕГЕР совместима также со всевозможными лабораторными измерительными комплексами и компьютерными системами других фирм.

В случае интереса в более исчерпывающей информации о достоинствах нашей системы лабораторного управления данными, обращайтесь по адресу фирмы.

105077 Москва · 11 Парковая ул., 32/61 · Институт пульмонологии, ГKB № 57, корп. 4 · Бюро фирмы ЭРИХ ЕГЕР · Телефон: 465-28-45

ERICH JAEGER GmbH & Co. KG · P.O. Box 5846 · D-8700 Würzburg 1 · Germany
Tel.: 09 31/419 02-0 · Telefax: 09 31/419 0246 · Telex: 179318116 = medex d

ERICH
JAEGER



Измерение сопротивления дыхательного потока с помощью аппарата Flowscreen фирмы „ЕГЕР“

Бронхо-респираторные заболевания относятся наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями к наиболее часто встречающимся сегодня среди взрослого населения недугам. Из-за неуклонно возрастающего загрязнения воздушной среды вредными веществами и аллергенными субстанциями все больше подвержены этого рода заболеваниям также дети и юношеская часть населения. С учетом этих процессов разработаны специальные кардио-респираторные системы диагностирования, ведущим поставщиком которых является наша фирма. **FLOWSCREEN** определяет спирометрические данные, величины потока-объема и максимально-возможной вентиляции.



Измерение сопротивления дыхания с помощью приспособления Росс.

Таким образом анализируются простейшими способами, быстро и надежно те или иные функциональные отклонения в области органов дыхания. В своих исследованиях Вы имеете возможность опираться согласно Вашим целям на эффективную программу интерпретации. Особенно важным является сегодня с точки зрения специалистов определение сопротивления воздушного потока (Росс) в опоре на тест „бронхоспазмолит“ (аппаратура для этого предлагается дополнительно, по опциону, на выбор покупателей). Процедура обследования не требует никаких особых усилий со стороны пациента, что особенно важно при определении состояния здоровья детей и престарелых людей.